



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 894.474

Classif. Internat.:

C07D

Mis en lecture le:

17-01-1983

Le Ministre des Affaires Économiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle ;**Vu le procès-verbal dressé le 23 septembre 1982 à 15 h. 05*

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — *Il est délivré à la Sté dite : KOHJIN CO., LTD.,
No. 1-1, Shinbashi 1-chome, Minato-ku, Tokyo-to (Japon)*

repr. par les Bureaux Vander Haeghen à Bruxelles,

*un brevet d'invention pour : Procédé pour la préparation d'adénines
N° 6, 9-disubstituées*

*qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet
déposées au Japon le 24 septembre 1981, n° 149567/1981;
le 30 septembre 1981, n° 153878/1981 et le 1 octobre
1981, n° 154862/1981*

Article 2. — *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.*

*Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.*

Bruxelles, le 15 octobre 1982

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

Le Directeur

L. SALPETEUR

FP-1062
B. 75 253 DS

Description jointe à une demande de

BREVET BELGE

déposée par la société dite: KOHJIN CO., LTD.

ayant pour objet: Procédé pour la préparation d'adénines N⁶,
9-disubstituées

Qualification proposée: BREVET D'INVENTION

Priorité de trois demandes de brevet déposées au Japon, le
24 septembre 1981 sous le n° 149567/1981, le 30 septembre
1981 sous le n° 153878/1981 et le 1 octobre 1981 sous le
n° 154862/1981

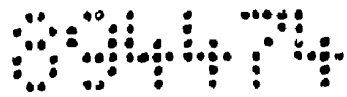
La présente invention concerne un procédé pour la préparation d'adénines N⁶,9-disubstituées et, plus particulièrement, un procédé pour la préparation d'adénines N⁶,9-disubstituées avec des rendements élevés et une bonne sélectivité, par alkylation de sels métalliques d'adénines N⁶-substituées par des halogénures de benzyle substitués.

Les procédés connus pour préparer des adénines N⁶,9-disubstituées sont difficiles à adapter à la production industrielle, à cause de la complication des étapes opératoires ou de l'utilisation de matières premières coûteuses. Parmi ceux-ci, un procédé comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4 189 485 attire l'attention à cause de sa technique simple. Cependant, le rendement en produit est faible et au plus de 60 %. En outre, comme l'isomère-3 indésirable est formé comme sous-produit, on peut s'attendre que le rendement en isomère-9 soit très faible.

Les adénines N⁶,9-disubstituées sont des composés intéressants comme régulateurs de croissance des plantes, agents antiviraux et anticoccidiens et on a examiné en particulier ces dernières années l'utilisation comme agents anticoccidiens. Dans le cas où on les utilise comme agents anticoccidiens, il est nécessaire de contrôler l'incorporation de l'isomère-3 formé généralement comme sous-produit dans l'alkylation de dérivés d'adénine en milieux alcalins en quantités aussi faibles que possible, c'est-à-dire au-dessous de 0,01 %.

Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4 171 440 décrit un procédé pour la purification de 9-(2,6-dihalogénobenzyl)-adénines qui sont des composés semblables aux adénines N⁶,9-disubstituées. Dans ce procédé, l'isomère-3 indésirable est éliminé par traitement de l'isomère-9 contenant l'isomère-3 par l'acide sulfurique en utilisant la propriété de l'isomère-3 basée sur l'instabilité thermodynamique. Ce procédé de purification a les inconvénients que le mode opératoire est compliqué et qu'il est nécessaire d'utiliser de grandes quantités d'acide sulfurique concentré.

On sait que les adénines N⁶-substituées utilisées comme intermédiaires dans le procédé selon l'invention sont préparées



par réaction de la 6-hydroxypurine avec l'oxychlorure de phosphore et réaction de la 6-chloropurine résultante avec une amine correspondante, comme décrit dans les publications de brevets japonais examinés (Tokkyo Kokoku) n° 3319/1968, 6222/1968 et 27649/1969 et
5 dans J. Am. Chem. Soc., volume 79, page 2251 (1957). Ces procédés ont l'inconvénient de ne pas convenir à l'échelle industrielle, puisque les réactions sont effectuées en deux étapes et les matières premières sont coûteuses. Par exemple, dans la préparation de la 6-chloropurine à partir de la 6-hydroxypurine, on utilise comme
10 agent de chloruration l'oxychlorure de phosphore coûteux, et également le rendement n'est pas très élevé, c'est-à-dire de 50 à 60 %. En outre, le traitement ultérieur du mélange de réaction et la récupération du produit sont difficiles. Comme les agents anti-coccidiens sont très peu coûteux par rapport aux produits pharmaceutiques, il est nécessaire que les intermédiaires utilisés pour
15 la préparation des agents anticoccidiens soient très bon marché.

L'invention a pour objet de proposer un procédé pour préparer des adénines N⁶,9-disubstituées avec des rendements élevés et des puretés élevées.

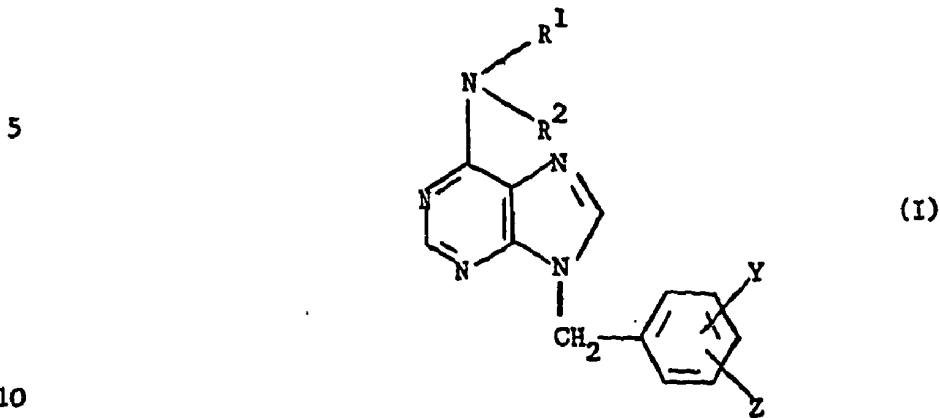
20 L'invention a également pour objet un procédé pour préparer des adénines N⁶,9-disubstituées avec des rendements élevés et des puretés élevées par réaction d'adénines N⁶-substituées avec des halogénures de benzyle.

25 L'invention a également pour objet un procédé pour préparer des adénines N⁶,9-disubstituées à partir de l'adénine en passant par des adénines N⁶-substituées.

L'invention a encore pour objet un procédé pour préparer des adénines N⁶,9-disubstituées pures ayant une faible teneur en adénines N⁶,3-disubstituées comme impuretés.

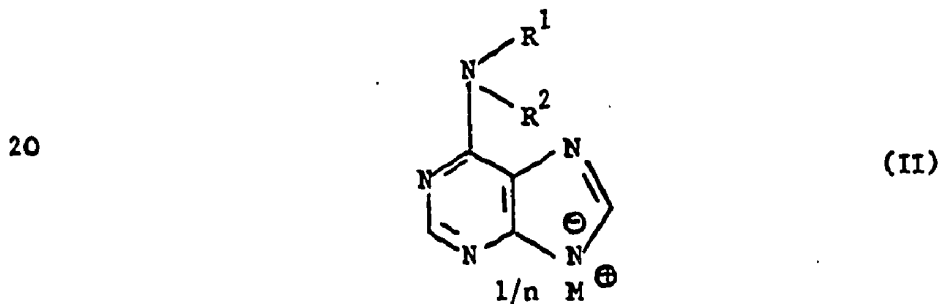
30 La demanderesse a découvert selon l'invention que l'on peut préparer des adénines N⁶,9-disubstituées avec des rendements élevés et des puretés élevées par réaction de sels métalliques d'adénines N⁶-substituées avec des halogénures de benzyle, spécialement en présence d'un catalyseur de transfert de phase.

On propose selon l'invention un procédé pour préparer une adénine N⁶,9-disubstituée de formule générale



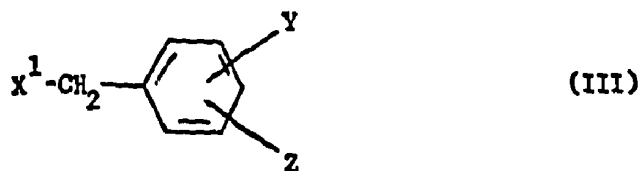
dans laquelle R¹ est l'hydrogène, ou un groupe alkyle inférieur en C₁-C₄, benzyle ou furfuryle, R² est un groupe alkyle inférieur en C₁-C₄, benzyle ou furfuryle, Y et Z sont identiques ou différents et représentent chacun un atome d'hydrogène, de chlore, de brome ou de fluor, qui consiste à faire réagir un sel métallique d'adénine N⁶-substituée de formule générale

15

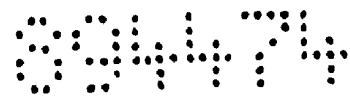


dans laquelle R¹ et R² sont tels que définis ci-dessus, M est un atome de métal alcalin ou alcalino-terreux et n est égal à 1 ou 2, avec un halogénure de benzyle, de formule générale

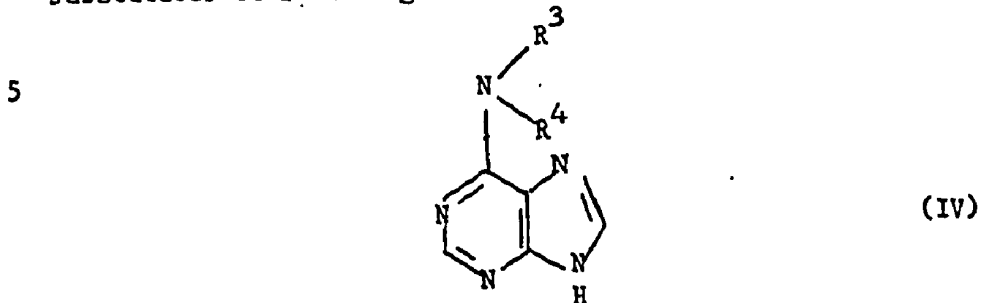
30



dans laquelle Y et Z sont tels que définis ci-dessus et X¹ est un atome de chlore ou de brome, de préférence en présence d'un catalyseur de transfert de phase.



La demanderesse a également découvert selon l'invention que l'on peut préparer à bon marché des adénines N⁶-substituées de formule générale



10 dans laquelle R³ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur en C₁-C₄ et R⁴ est un groupe alkyle inférieur en C₁-C₄, de pureté élevée, qui sont utilisées comme intermédiaires pour la préparation des adénines N⁶,9-disubstituées de formule générale (I),

15 par réaction de l'adénine avec une amine aliphatique de formule générale



20 dans laquelle R³ et R⁴ sont tels que définis ci-dessus, à températures élevées, de préférence en présence d'un catalyseur tel qu'un halogénure d'hydrogène, un acide minéral, un acide sulfonique organique, un acide de Lewis ou un métal ou sel métallique capable de former un ion complexe avec l'amine aliphatique. En conséquence, on

25 prépare les adénines N⁶,9-disubstituées souhaitées de manière peu coûteuse avec des rendements et des puretés élevés en utilisant l'adénine comme matière première.

Le produit de réaction obtenu par le procédé ci-dessus mentionné est un mélange d'une grande quantité d'adénine

30 N⁶,9-disubstituée et d'une faible quantité d'adénine N⁶,3-disubstituée. La demanderesse a découvert que, lorsqu'on dissout le produit de réaction dans l'acide acétique glacial à températures élevées et l'on ajoute à la solution de l'eau chaude, on précipite sélectivement l'isomère-9 désiré. Les adénines N⁶,9-disubstituées

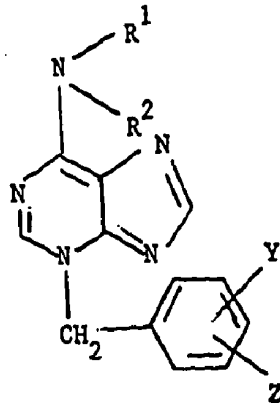
35 de pureté élevée recherchées sont obtenues à partir du produit de réaction par ce procédé de purification.

Le procédé pour préparer une adénine N⁶,9-disubstituée de formule générale (I) selon l'invention est caractérisé par les points suivants :

(1) On fait réagir une adénine N⁶-substituée sous la forme de son sel métallique avec un halogénure de benzyle.

(2) On effectue la réaction de préférence dans un solvant qui ne dissout sensiblement pas le sel métallique de l'adénine N⁶-substituée et dissout facilement l'halogénure de benzyle, en présence d'un catalyseur de transfert de phase. Autrement dit, il est possible de supprimer la formation de l'isomère 3 de formule ci-dessous

15



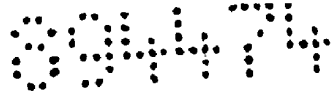
20

Isomère-3

et d'augmenter la sélectivité pour l'isomère-9, c'est-à-dire le composé (I) désiré, en utilisant le sel métallique d'adénine N⁶-substituée de formule générale (II) comme matière première. Il est également possible d'accélérer la réaction principale en évitant les réactions secondaires pour augmenter la conversion et améliorer beaucoup plus la sélectivité pour l'isomère-9 en présence du catalyseur de transfert de phase dans le système de réaction.

Les catalyseurs de transfert de phase généralement utilisés jusqu'à présent sont des sels d'ammonium quaternaire, des sels de phosphonium quaternaire et des éthers dits "en couronne" (éthers oxacycliques à grand cycle), qui sont tous coûteux et peuvent rarement être récupérés pour leur réutilisation. Les sels d'ammonium quaternaire, en particulier, sont instables et ne peuvent jamais être récupérés. En examinant quelques autres catalyseurs de transfert de phase qui pourraient remplacer ces catalyseurs, la demanderesse a

35



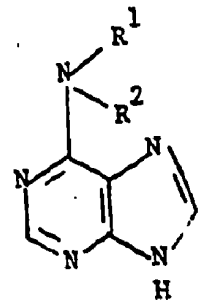
découvert que les polyéthylèneglycols, le diéthylèneglycol ou leurs éthers d'alkyle sont particulièrement efficaces pour la réaction ci-dessus.

Une réaction semblable est indiquée dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4 100 159 qui décrit un procédé pour préparer des 9-(dihalogénobenzyl)adénines par réaction d'un sel métallique d'adénine avec un halogénure de dihalogénobenzyle dans un solvant qui ne dissout sensiblement pas le sel métallique d'adénine, mais dissout l'halogénure de dihalogénobenzyle, en présence d'un catalyseur de transfert de phase. Les sels d'ammonium et les sels de phosphonium quaternaires sont les seuls catalyseurs de transfert de phase mentionnés dans ce brevet qui ne décrit pas de catalyseur du type diéthylèneglycol ou du type polyéthylèneglycol.

Les sels métalliques d'adénines N⁶-substituées de formule générale (II) ci-dessus mentionnée comprennent les sels métalliques d'adénines N⁶-substituées telles que les N⁶-méthyl-, éthyl-, n-propyl-, n-butyl-, benzyl-, furfuryl-, diméthyl- et diéthyl-adénines. Les sels métalliques sont des sels de métaux alcalins, tels que les sels de lithium, sodium et potassium, et des sels de métaux alcalino-terreux, tels que des sels de magnésium, calcium et baryum.

On peut préparer le sel métallique d'adénine N⁶-substituée de formule générale (II) par réaction d'une adénine N⁶-substituée de formule générale

25



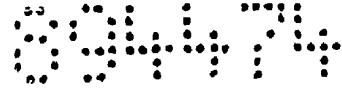
(II')

30

dans laquelle R¹ et R² sont tels que définis ci-dessus, avec un composé fortement basique d'un métal alcalin ou alcalino-terreux.

Il n'y a pas de limitation particulière quant aux procédés de conversion de l'adénine N⁶-substituée de formule générale (II') en son sel métallique, mais la technique la plus facile consiste à dissoudre l'adénine N⁶-substituée dans une

35



solution aqueuse contenant une quantité d'hydroxyde métallique équivalent à l'adénine N⁶-substituée, puis à évaporer l'eau sous pression réduite. Une autre technique simple consiste à mélanger l'adénine N⁶-substituée avec une solution aqueuse concentrée

5 d'un hydroxyde métallique dans un solvant de réaction avant la réaction et à utiliser le mélange obtenu tel quel dans la réaction. Une autre technique encore possible consiste à utiliser un hydrure métallique, tel que l'hydrure de sodium, un alcoolate métallique, tel que le méthylate de sodium, ou un amidure métallique, tel que

10 l'amidure de sodium.

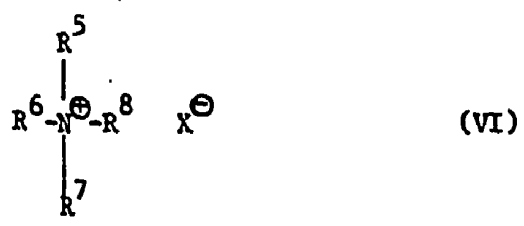
Les halogénures de benzyle de formule générale (III) ci-dessus mentionnée comprennent le chlorure de benzyle, le bromure de benzyle, le chlorure de 2,6-dichlorobenzyle, le bromure de 2,6-dichlorobenzyle, le chlorure de 2-chloro-6-fluoro-

15 benzyle et le bromure de 2-chloro-6-fluorobenzyle, mais sans limitation à ces composés. Il est suffisant d'utiliser une quantité équivalente d'halogénure de benzyle par rapport à l'adénine N⁶-substituée et il n'est pas nécessaire de l'utiliser en excès. Cependant, l'utilisation d'un excès est admissible, à moins que la réaction soit

20 gênée.

Il est recommandable d'ajouter un catalyseur de transfert de phase au système de réaction pour augmenter la vitesse de réaction, la conversion et la sélectivité pour l'isomère-9. Les catalyseurs de transfert de phase utilisés sont :

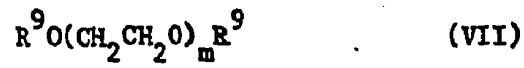
25 des sels d'ammonium quaternaire de formule générale



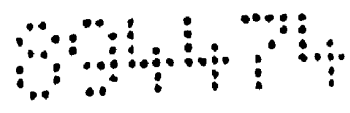
dans laquelle R⁵, R⁶ et R⁷ sont identiques ou différents et représentent chacun un groupe alkyle en C₁-C₁₈, R⁸ est un groupe alkyle en C₁-C₁₀ ou arylalkyle en C₇-C₁₂ et X est un groupe hydroxyle ou un atome d'halogène ;

30

les polyéthylèneglycols ou leurs éthers d'alkyle de formule générale



35 dans laquelle R⁹ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en



C₁-C₄ et m est un entier au moins égal à 3 ; et le diéthylèneglycol ou ses éthers d'alkyle de formule générale

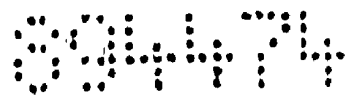


dans laquelle R¹⁰ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄. On peut également utiliser les sels de phosphonium et les éthers en couronne qui sont généralement utilisés comme catalyseurs de transfert de phase. Du point de vue industriel, cependant, on préfère les trois types ci-dessus de catalyseurs et, en particulier, les polyéthylèneglycols. Les exemples préférés de catalyseurs de transfert de phase sont, parmi les sels d'ammonium quaternaire ci-dessus, le chlorure de trioctylméthylammonium (n-C₈H₁₇)₃N⁺CH₃Cl⁻ et, parmi les polyéthylèneglycols ci-dessus, les polyéthylèneglycols ou leurs éthers d'alkyle d'un poids moléculaire de 500 à 2000.

La quantité utilisée de catalyseur de transfert de phase varie selon le type d'adénine N⁶-substituée et le type d'halogénure de benzyle utilisé pour la réaction. D'une manière générale, cependant, la quantité est de 1 à 20 moles % par rapport à l'adénine N⁶-substituée utilisée, de préférence de 5 à 15 moles %.

On peut utiliser n'importe quel solvant, quel que soit le type de catalyseur de transfert de phase, seulement s'il ne dissout sensiblement pas le sel métallique d'adénine N⁶-substituée et s'il dissout facilement l'halogénure de benzyle. Plus particulièrement, les solvants comprennent le n-hexène, l'acétone, la méthyléthylcétone, la méthylisobutylcétone, l'hexaméthylphosphorotriamide et le toluène. On peut utiliser les polyéthylèneglycols ou leurs éthers d'alkyle de formule générale (VII) et le diéthylèneglycol ou ses éthers d'alkyle de formule générale (VIII), non seulement comme catalyseur de transfert de phase, mais également comme solvant. Il n'y a pratiquement pas d'autres substances pouvant servir à la fois de catalyseur de transfert de phase et de solvant.

L'utilisation de polyéthylèneglycol ou de diéthylèneglycol ou de leurs éthers d'alkyle à la fois comme catalyseur de transfert de phase et comme solvant a pour caractéristique que la température de réaction peut être librement déterminée.



Il n'est pas possible de séparer le polyéthylèneglycol ou le diéthylène-glycol des adénines disubstituées. résultantes par évaporation après la réaction. En conséquence, on verse le mélange de réaction dans une grande quantité d'eau pour précipiter sous forme cristallisée
5 le produit recherché qui est insoluble dans l'eau.

La température de réaction varie selon le type de solvant et du catalyseur de transfert de phase utilisé, mais elle est ordinairement de 20 à 150°C. En particulier, on préfère effectuer la réaction au reflux. Il n'y a pas de limita-
10 tion particulière quant à la durée de réaction. On la détermine de préférence de telle manière que la matière première, l'adénine N⁶-substituée, soit consommée aussi complètement que possible, parce qu'il est généralement assez difficile de séparer le produit de réaction de la matière première inchangée, l'adénine N⁶-substituée.
15 La durée de réaction est ordinairement de 2 à 50 h.

Les adénines N⁶-substituées utilisées comme matière première peuvent être produites facilement par une technique connue comme la réaction de la 6-chloropurine ou de la 6-méthylmercaptopurine avec l'amine correspondante.

20 Cependant, la demanderesse a découvert selon l'invention un procédé pour préparer avec un rendement élevé une adénine N⁶-substituée de formule générale (IV) par réaction de l'adénine avec une amine aliphatique de formule générale (V).

Le procédé est caractérisé en ce que l'on fait
25 réagir l'adénine avec une amine aliphatique de formule générale (V) à une température de 100 à 200°C.

Dans ce procédé, l'adénine qui est maintenant disponible en grandes quantités et à bas prix, à cause de la demande croissante dans divers domaines et des progrès des techniques de
30 fabrication des dernières années, est utilisée comme matière première et les adénines N⁶-substituées de formule générale (IV) sont obtenues par un procédé en une étape dans lequel on fait réagir l'adénine avec une amine aliphatique de formule générale (V).

Un procédé pour la préparation d'adénines N⁶-
35 substituées par réaction de l'adénine avec des amines primaires est décrit dans la publication de brevet japonais examiné n° 7955/1968.

L'objet de ce brevet concerne un procédé pour la préparation de substances qui provoquent la division cellulaire des plantes et des animaux et également leur croissance. Les exemples de mise en oeuvre sont limités à l'utilisation d'arylalkylamines telles que 5' benzylamine et furfurylamine et d'alkylamines supérieures telles que n-hexylamine comme amines primaires et ne comprennent pas l'utilisation d'amines aliphatiques inférieures de formule générale (V). Outre le brevet ci-dessus, des procédés pour la préparation d'amines N⁶-substituées par réaction d'échange d'amine de ce type sont

10 décrits dans J. Am. Chem. Soc., volume 82, page 3971 (1960) et dans la publication de brevet japonais examiné n° 6954/1968. Aucune de ces références bibliographiques n'indique cependant l'utilisation d'alkylamines inférieures.

Le point capital dans le procédé de préparation d'adénines N⁶-substituée selon l'invention est la température de réaction, qui doit être comprise entre 100 et 200°C, de préférence entre 150 et 180°C. Bien entendu, la réaction a encore lieu dans une certaine mesure au-dessous de 100°C ou au-dessus de 200°C, mais le rendement est fortement abaissé, ce qui ne permet plus

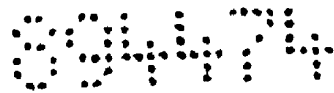
20 d'atteindre l'objet de l'invention.

De plus, il est souhaitable d'utiliser un acide comme catalyseur pour accélérer la réaction. Des exemples de catalyseurs acides utilisés comprennent les halogénures d'hydrogène, tels que chlorure d'hydrogène et bromure d'hydrogène, les

25 acides minéraux tels qu'acide chlorhydrique, acide sulfurique et acide nitrique, les acides sulfoniques organiques tels que l'acide p-toluènesulfonique et les acides de Lewis tels que chlorure d'aluminium et chlorure de zinc anhydres. On peut également utiliser les sels d'acides minéraux de l'amine aliphatique utilisée comme l'une

30 des matières premières. Au lieu de ces catalyseurs acides, on utilise également comme catalyseurs les métaux et les ions métalliques qui peuvent former un sel complexe avec l'amine aliphatique in situ dans le système de réaction, par exemple le nickel de Raney et le cobalt de Raney. Le catalyseur est utilisé en quantité de 1 à 10 moles par

35 mole d'adénine.



Il est préférable d'utiliser un solvant pour une réaction douce, puisque l'amine aliphatique de formule générale (V) est gazeuse à la température normale, ou bien elle a un bas point d'ébullition, même si elle est liquide. On utilise généralement comme solvant l'eau et les alcools inférieurs en C₁-C₄, mais on peut utiliser sans limitation particulière n'importe quels autres solvants capables de dissoudre l'amine de formule générale (V). La quantité de solvant utilisé n'est pas limitée si elle est suffisante pour permettre une bonne agitation du mélange de réaction.

10 La réaction est effectuée dans un récipient fermé. L'amine aliphatique, en quantité de 1 à 15 moles, de préférence 5 à 10 moles, par mole d'adénine, est absorbée dans le solvant utilisé ou introduite directement dans le récipient fermé. La durée de réaction est généralement de 2 à 50 h, bien qu'elle varie selon 15 la température de réaction et le type de solvant et de catalyseur utilisés.

Lorsque la réaction est terminée, on retire le mélange de réaction du récipient et on récupère l'amine aliphatique en excès et le solvant par distillation sous pression réduite. 20 On ajoute de l'eau au résidu en quantité d'environ 10 fois le volume du résidu pour obtenir une suspension. On ajuste la suspension à un pH de pas moins de 11 par un alcali pour dissoudre la matière en suspension et on élimine par filtration la matière insoluble restante. On récupère ensuite par distillation sous pression réduite 25 l'amine aliphatique libérée. Lorsqu'on ajoute un acide à la solution résultante pour la neutraliser, l'adénine N⁶-substituée précipite. On filtre le précipité et on sèche pour obtenir l'adénine N⁶-substituée presque totalement pure.

L'adénine N⁶,9-disubstituée brute obtenue 30 par le procédé selon l'invention contient environ 10 à 30 % en poids poids d'une adénine N⁶,3-disubstituée, bien que la quantité varie plus ou moins selon les conditions de production adoptées. On mélange cette adénine N⁶,9-disubstituée brute avec l'acide acétique glacial présent en quantité d'e 1,5 à 2,0 fois le poids de l'adénine 35 N⁶,9-disubstituée brute, et on dissout le mélange par chauffage à une température de 90 à 95°C. On sépare par filtration les matières

insolubles telles qu'une poudre ou poussière, le cas échéant. On ajoute ensuite de l'eau chaude en quantité de 5 à 10 fois le volume de la solution pour précipiter les cristaux. Après refroidissement, on filtre le précipité cristallisé et on le lave d'abord avec une solution aqueuse d'acide acétique à environ 20 % en poids et ensuite par l'eau. Comme les cristaux obtenus sont sous forme d'un sel d'acide acétique, il est nécessaire d'éliminer l'acide acétique par une technique convenable. Le séchage sous vide à une température de 100 à 150°C est une technique commode pour éliminer l'acide acétique.

10 Le procédé de purification selon l'invention est beaucoup plus facile à mettre en oeuvre que la technique de décomposition classique utilisant l'acide sulfurique et le taux d'élimination de l'isomère-3 est élevé. Il est possible d'abaisser la teneur en isomère-3 dans les cristaux obtenus au-dessous de 1 % en poids par une seule opération de purification.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée. Dans ces exemples, la pureté du produit intermédiaire et du produit final et la teneur en isomère-3 dans le produit final sont mesurées par chromatographie en phase liquide à haut rendement (CLHR) en utilisant une colonne échangeuse de cations.

EXEMPLE 1

On absorbe 89 g (2,85 moles) de méthylamine dans 350 ml d'éthanol. Dans encore 350 ml d'éthanol, on absorbe 25,5 g (0,7 mole) de chlorure d'hydrogène anhydre. On place ensemble les deux solutions résultantes dans un autoclave avec 67,5 g (0,5 mole) d'adénine et on effectue la réaction à 160°C pendant 24 h. La pression interne est de 18 bars. Lorsque la réaction est terminée, on élimine l'éthanol par distillation et on ajoute 700 ml d'eau et ensuite 140 g (0,7 mole) d'une solution aqueuse à 20 % en poids d'hydroxyde de sodium, et on élimine ensuite la méthylamine dégagée par distillation sous pression réduite à 50°C pendant 1 h. On neutralise la solution résultante par l'acide sulfurique et on filtre le précipité cristallin et on le sèche à 70°C pendant 15 h pour obtenir 73 g de N⁶-méthyladénine. La pureté est de 96,0 % en poids et le rendement de 94 %.

On recristallise une partie de la N⁶-méthyl-
adénine brute dans une grande quantité d'éthanol pour obtenir un
échantillon analytique.

Point de fusion : 313-315°C.

5 Analyse élémentaire pour C₆H₇N₅

	C	H	N
Calculé (%)	48,31	4,73	46,96
Trouvé (%)	48,27	4,71	46,99

Spectre d'absorption UV, $\lambda_{\text{HCl 0,1 N}}^{\text{max}}$: 267 nm

10 Le spectre d'absorption IR coïncide totalement
avec le spectre de l'échantillon de N⁶-méthyladénine préparé à partir
de 6-chloropurine et de méthylamine par une méthode connue.

EXEMPLE 2

On absorbe 31,8 g (1,02 mole) de méthylamine
dans 100 ml d'éthanol. Par ailleurs, on absorbe 9,1 g (0,25 mole)
15 de chlorure d'hydrogène anhydre dans 100 ml d'éthanol. On place
ensemble les deux solutions résultantes dans un autoclave avec
13,5 g (0,1 mole) d'adénine et on effectue la réaction en agitant
à 200°C pendant 4 h 30 min. La pression interne est de 38 bars.
Lorsque la réaction est terminée, on élimine l'éthanol par distilla-
20 tion et on ajoute 140 ml d'eau et ensuite 50 g (0,25 mole) d'une
solution aqueuse à 20 % en poids d'hydroxyde de sodium. On traite
ensuite le mélange résultant de la même manière qu'à l'exemple 1
pour obtenir 12,0 g de N⁶-méthyladénine. La pureté est de 94,7 %
en poids et le rendement de 76 %.

25 EXEMPLE 3

On répète le même mode opératoire qu'à
l'exemple 2, sauf qu'on utilise 16,5 g (0,53 mole) de méthylamine
et 6 g (0,16 mole) de chlorure d'hydrogène anhydre, pour obtenir
7 g de N⁶-méthyladénine. La pureté est de 91,0 % en poids et le
30 rendement de 43 %.

EXEMPLES 4 à 6

On répète les mêmes modes opératoires qu'à
l'exemple 3, sauf que l'on utilise les températures de réaction et les
durées de réaction indiquées dans le tableau I ci-après, pour obtenir
35 la N⁶-méthyladénine. Les résultats sont également indiqués dans le
tableau I avec les résultats de l'exemple 3.

EXEMPLE 7

On absorbe 20,8 g (0,67 mole) de méthylamine dans 100 ml d'eau. A 14,2 g (0,14 mole) d'acide chlorhydrique à 36 % en poids, on ajoute 91 ml d'eau. On place les deux solutions résultantes dans un autoclave avec 13,5 g (0,1 mole) d'adénine et on effectue la réaction à 150°C pendant 7 h. La pression interne est de 3 bars. Lorsque la réaction est terminée, on ajoute 28 g (0,14 mole) d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 20 % et on élimine la méthylamine dégagée par distillation sous pression réduite à 50°C pendant 1 h. On traite ensuite le mélange résultant de la même manière qu'à l'exemple 1 pour obtenir 9,6 g de N⁶-méthyladénine. La pureté est de 30,0 % en poids et le rendement est de 19 %.

EXEMPLES 8 à 12

On utilise les mêmes modes opératoires qu'à l'exemple 4, sauf que l'on utilise divers types de catalyseurs acides indiqués dans le tableau II ci-après au lieu de chlorure d'hydrogène anhydre, pour obtenir la N⁶-méthyladénine. Les résultats obtenus sont également indiqués dans le tableau II avec les résultats de l'exemple 4.

20 EXEMPLES 13 et 14

On répète le même mode opératoire qu'à l'exemple 8 pour obtenir la N⁶-méthyladénine, sauf que l'on utilise les températures de réaction indiquées dans le tableau III ci-après.

EXEMPLE 15

25 On place dans un autoclave une solution préparée par absorption de 18,9 g (0,61 mole) de méthylamine dans 100 ml d'éthanol, un catalyseur préparé par développement de 1,35 g de nickel de Raney contenant 48 % en poids de nickel, 100 ml d'éthanol et 13,5 g (0,1 mole) d'adénine et on effectue la réaction à 150°C pendant 4 h 30 min. Lorsque la réaction est terminée, on élimine l'éthanol par distillation et on ajoute 600 ml d'eau et ensuite 15 g d'une solution aqueuse à 20 % en poids d'hydroxyde de sodium. On chauffe le mélange résultant au reflux pour dissoudre le produit de réaction et on sépare la matière insoluble par filtration à chaud. 35 Après refroidissement, on neutralise le filtrat par l'acide sulfurique pour précipiter les cristaux. On filtre le précipité, on le

lave à l'eau et on sèche à 70°C pendant 15 h pour obtenir 14,2 g de N⁶-méthyladénine. La pureté est de 15,5 % en poids et le rendement est de 15 %.

EXEMPLE 16

5 A 350 ml d'éthanol, on ajoute 147,8 g (2,5 moles) de n-propylamine. On absorbe séparément 25,5 g (0,7 mole) de chlorure d'hydrogène anhydre dans 350 ml d'éthanol. On place ensemble les deux solutions résultantes dans un autoclave avec 67,5 g (0,5 mole) d'adénine et on effectue la réaction à 160°C pendant 24 h. Après
 10 la fin de la réaction, on élimine par distillation la n-propylamine en excès et l'éthanol et on ajoute au résidu 700 ml d'eau et ensuite 140 g (0,7 mole) d'une solution aqueuse à 20 % en poids d'hydroxyde de sodium et on évapore sous pression réduite à 50°C la n-propylamine dégagée. On neutralise la solution résultante par l'acide
 15 sulfurique à 49 % en poids et on filtre les cristaux précipités et on sèche à 70°C pendant 15 h pour obtenir 85,7 g de N⁶-n-propyladénine. La pureté est de 97,5 % en poids et le rendement est de 94,3 %. Le spectre d'absorption IR du produit coïncide avec le spectre de l'échantillon de N⁶-n-propyladénine préparé de manière
 20 connue à partir de 6-chloropurine et de n-propylamine.

EXEMPLE 17

On répète le même mode opératoire qu'à l'exemple 1, sauf qu'on utilise 121,7 g (2,7 moles) de diméthylamine au lieu de méthylamine, pour obtenir 75,9 g de N⁶-diméthyladénine
 25 brute. La pureté est de 96,8 % en poids et le rendement est de 95,9 %. Le spectre d'absorption IR du produit coïncide totalement avec le spectre de l'échantillon de N⁶-diméthyladénine préparé à partir de 6-chloropurine et de diméthylamine de manière connue.

EXEMPLE 18

30 A 100 ml d'acétone, on ajoute 6,5 g (0,0435 mole) de N⁶-méthyladénine ayant une pureté de 99,8 % en poids et préparée par recristallisation du produit obtenu à l'exemple 1 dans l'éthanol, et 3,5 g (0,0435 mole) d'une solution aqueuse à 50 % en poids d'hydroxyde de sodium. On chauffe le mélange au reflux pendant
 35 1 h 30 min. On y ajoute une solution préparée par dissolution de 7,8 g (0,0435 mole) de chlorure de 2-chloro-6-fluorobenzyle

et 1,17 g (0,0026 mole) de chlorure de triocylmethylammonium à 90 % en poids comme catalyseur de transfert de phase dans 17 ml d'acétone et on chauffe le mélange résultant au reflux pendant 6 h. Lorsque la réaction est terminée, on élimine l'acétone par distillation et on reprend le résidu pulvérulent résultant et on le sèche à 70°C pendant 15 h pour obtenir 12,4 g de 9-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-N⁶-méthyladénine brute sous forme cristalline. La pureté est de 79,4 % en poids et la teneur en isomère-3 est de 20,6 % en poids.

10 EXEMPLES 19 à 21

On répète le même mode opératoire qu'à l'exemple 18 pour obtenir la 9-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-N⁶-méthyladénine, sauf qu'on utilise comme catalyseur de transfert de phase les différents sels d'ammonium quaternaire indiqués dans le tableau IV ci-après. Les résultats obtenus sont également indiqués dans le tableau IV avec les résultats de l'exemple 18.

EXEMPLE 22

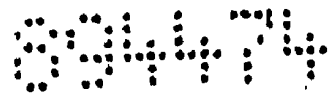
On répète le même mode opératoire qu'à l'exemple 18, sauf que l'on utilise 8,5 g (0,0435 mole) de chlorure de 2,6-dichlorobenzyle au lieu de chlorure de 2-chloro-6-fluorobenzyle, pour obtenir 16,07 g de 9-(2,6-dichlorobenzyl)-N⁶-méthyladénine brute sous forme cristallisée. La pureté est de 61,7 % en poids et la teneur en isomère-3 est de 32,2 % en poids.

EXEMPLE 23

On répète le même mode opératoire qu'à l'exemple 18, sauf que l'on utilise 5,5 g (0,0435 mole) de chlorure de benzyle au lieu de chlorure de 2-chloro-6-fluorobenzyle, pour obtenir 11,86 g de 9-benzyl-N⁶-méthyladénine brute sous forme cristalline. La pureté est de 41,7 % en poids.

30 EXEMPLES 24 à 26

On répète le même mode opératoire qu'à l'exemple 18 pour obtenir des adénines N⁶,9-adénines disubstituées, sauf que l'on utilise les divers types d'adénines N⁶-substituées indiquées dans le tableau V ci-après. Les résultats obtenus sont également indiqués dans le tableau V avec ceux de l'exemple 18.

EXEMPLE 27

A 100 ml d'acétone, on ajoute 6,5 g (0,043 mole) de N⁶-méthyladénine et 3,5 g (0,0435 mole) d'une solution aqueuse à 50 % en poids d'hydroxyde de sodium. On chauffe le mélange au reflux pendant 1 h 30 min. On ajoute à la suspension une solution préparée par dissolution de 7,8 g (0,0435 mole) de chlorure de 2-chloro-6-fluorobenzyle et 2,61 g (0,00435 mole) de polyéthylèneglycol (poids moléculaire moyen : 600) dans 20 ml d'acétone. On chauffe le mélange au reflux pendant 6 h. Après évaporation de l'acétone résultante, on reprend le résidu pulvérulent et on sèche à 70°C pendant 20 h pour obtenir 15,79 g de 9-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-N⁶-méthyladénine brute sous forme cristallisée. La pureté est de 67,5 % en poids et la teneur en isomère-3 est de 6,7 % en poids.

EXEMPLES 28 à 33

On répète le même mode opératoire qu'à l'exemple 7 sauf que l'on utilise des polyéthylèneglycols de différents poids moléculaires, leurs éthers de dialkyle et les éthers de dialkyle de diéthylèneglycol indiqués dans le tableau VI ci-après comme catalyseur de transfert de phase, pour obtenir la 9-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-N⁶-méthyladénine. Les résultats obtenus sont également indiqués dans le tableau VI avec ceux de l'exemple 27.

EXEMPLE 34

A 40 ml d'eau, on ajoute 40 g de N⁶-méthyladénine (pureté 92,6 % en poids) et ensuite 20,8 g d'une solution aqueuse à 48 % en poids d'hydroxyde de sodium. On dissout les cristaux de N⁶-méthyladénine par chauffage. Après évaporation de l'eau sous pression réduite, on soumet le résidu au séchage sous vide à 75°C pendant 16 h pour obtenir le sel de sodium de la N⁶-méthyladénine. La teneur en humidité du sel de sodium de N⁶-méthyladénine obtenu est de 6,14 % en poids (méthode de Karl Fisher).

Dans 120 ml de polyéthylèneglycol (poids moléculaire 600), on met en suspension 7,4 g du sel de sodium de N⁶-méthyladénine ci-dessus. On ajoute à la suspension 7,8 g de chlorure de 2-chloro-6-fluorobenzyle. On chauffe le mélange à 60°C pendant 6 h. Après refroidissement, on verse le mélange de réaction dans 1000 ml d'eau et on agite bien le mélange résultant. On filtre le précipité

résultant et on le sèche à 70°C pendant 15 h pour obtenir 12,4 g de 9-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-N⁶-méthyladénine brute. La pureté est de 86,9 % en poids et la teneur en isomère-3 est de 11,4 % en poids.

5 EXEMPLE 35

On répète le même mode opératoire qu'à l'exemple 34 sauf que l'on utilise l'éther diméthylque de diéthylèneglycol comme solvant et comme catalyseur de transfert de phase au lieu du polyéthylèneglycol de poids moléculaire moyen 600, pour obtenir 12,1 g de 9-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-N⁶-méthyladénine brute. La pureté est de 51,1 % en poids et la teneur en isomère-3 est de 8,7 % en poids.

EXEMPLE 36

On met en suspension dans 100 ml d'acétone 7,4 g de sel de sodium de N⁶-méthyladénine préparé à l'exemple 34. On mélange la suspension avec un mélange de 7,8 g de chlorure de 2-chloro-6-fluorobenzyle, 2,61 g de polyéthylèneglycol (poids moléculaire moyen 1000) et 20 ml d'acétone et on chauffe au reflux pendant 6 h. Après avoir évaporé l'acétone, on reprend le résidu et on le sèche à 70°C pendant 15 h pour obtenir 15,5 g de 9-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-N⁶-méthyladénine brute. La pureté est de 75,1 % en poids et la teneur en isomère-3 est de 6,0 % en poids.

EXEMPLE 37

On répète le même mode opératoire qu'à l'exemple 27, sauf que l'on utilise une solution aqueuse à 50 % en poids d'hydroxyde de potassium au lieu de la solution aqueuse à 50 % en poids d'hydroxyde de sodium, pour obtenir 18,2 g de 9-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-N⁶-méthyladénine brute. La pureté est de 55,9 % en poids et la teneur en isomère-3 est de 8,3 % en poids.

30 EXEMPLE 38

A 100 ml d'eau, on ajoute 6,5 g de N⁶-méthyladénine (pureté : 99,8 % en poids) et 7,46 g d'hydroxyde de baryum octahydraté. On chauffe le mélange pour dissoudre les solides et on concentre la solution résultante à siccité. On sèche le résidu obtenu pendant 16 h pour obtenir 14,97 g de sel de baryum de N⁶-méthyladénine.

Dans 120 ml d'acétone, on ajoute 14,97 g du sel de baryum de N⁶-méthyladénine ci-dessus, 7,8 g de chlorure de 2-chloro-6-fluorobenzyle et 2,61 g de polyéthylèneglycol (poids moléculaire moyen 1000). On chauffe le mélange au reflux pendant 6 h.

5 Après évaporation de l'acétone, on sèche le résidu à 70°C pendant 15 h pour obtenir 22,6 g de 9-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-N⁶-méthyladénine brute. La pureté est de 50,2 % en poids et la teneur en isomère-3 est de 4,6 % en poids.

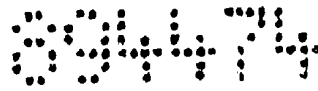
EXEMPLE 39

10 (1) Alkylation

A 744 ml d'acétone, on ajoute 50 g de N⁶-méthyladénine (pureté : 92,6 % en poids) et 24,9 g d'une solution aqueuse à 50 % en poids d'hydroxyde de sodium. On chauffe le mélange au reflux pendant 3 h. On ajoute au mélange une solution préparée
 15 par dissolution de 55,9 g de chlorure de 2-chloro-6-fluorobenzyle et 8,4 g de chlorure de tri-n-octylméthylammonium (solution aqueuse à 90 % en poids) dans 124 ml d'acétone. On chauffe le mélange résultant au reflux pendant 6 h. Lorsque la réaction est terminée, on récupère l'acétone par distillation et on ajoute au résidu 750 ml
 20 d'hydroxyde de sodium 0,1 N. On agite le mélange résultant pendant environ 15 min à la température ambiante. On filtre le précipité résultant et on le lave à plusieurs reprises par l'eau jusqu'à neutralité du filtrat. On sèche les cristaux obtenus dans un séchoir à air chaud à 70°C pendant 20 h pour obtenir 88,3 g de
 25 9-(2-chloro-6-fluorobanzyl)-N⁶-méthyladénine brute. Le rendement est de 98 % et la pureté est de 76,6 % en poids et la teneur en isomère-3 est de 23,4 % en poids.

(2) Purification

On ajoute 88,3 g du produit brut à 160 ml d'acide
 30 acétique glacial et on chauffe à 90-95°C pour dissoudre les cristaux. On sépare ensuite par filtration à chaud une faible quantité d'impureté et on ajoute au filtrat 720 ml d'eau chaude (environ 90°C) pour précipiter des cristaux. Après agitation à 90-95°C pendant
 5 min, on refroidit le mélange et on recueille par filtration les
 35 cristaux précipités. On lave les cristaux par 90 ml d'une solution aqueuse à 20 % en poids d'acide acétique et ensuite par trois portions de 140 ml d'eau. On sèche les cristaux obtenus à 130°C/2,692 mbar



pendant 10 h pour obtenir 61,4 g de 9-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-N⁶-méthyladénine pure. Le rendement est de 68 % (à partir de N⁶-méthyladénine) et la pureté est de 99,83 % en poids et la teneur en isomère-3 est de 0,17 % en poids. Le rendement de l'étape de purification par rapport à l'isomère-9 est de 90,6 %.

Pour abaisser la teneur en isomère-3 à moins de 0,01 %, on répète à nouveau la même technique de purification que ci-dessus. L'isomère-3 n'est pas décelé dans le produit obtenu par CLHR.

10 EXEMPLE 40

(1) Alkylation

En utilisant la N⁶,N⁶-diméthyladénine préparée à l'exemple 17 et le chlorure de 2-chloro-6-fluorobenzyle, on répète le même mode opératoire qu'à l'exemple 39 (1) pour obtenir la 9-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-N⁶,N⁶-diméthyladénine brute. La pureté est de 73,1 % en poids et la teneur en isomère-3 de 26,9 % en poids.

(2) Purification

A 21 ml d'acide acétique glacial, on ajoute 10,9 g du produit brut ci-dessus et on chauffe le mélange à 90-95°C pour dissoudre les cristaux, puis on ajoute 90 ml d'eau chaude pour précipiter les cristaux. Après refroidissement, on filtre les cristaux, on les lave par 20 ml d'une solution aqueuse à 20 % en poids d'acide acétique et ensuite par trois portions de 20 ml d'eau et on sèche sous vide à 130°C / 6,73 mbars pendant 20 h pour obtenir 5,2 g de 9-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-N⁶,N⁶-diméthyladénine pure. Le rendement est de 48 % (à partir de la N⁶,N⁶-diméthyladénine) et la pureté est de 99,5 % en poids et la teneur en isomère-3 de 0,5 % en poids. Le rendement de l'étape de purification par rapport à l'isomère-9 est de 64,9 %.

30 EXEMPLE 41

(1) Alkylation

En utilisant la N⁶-n-propyladénine préparée à l'exemple 16 et le chlorure de 2,6-dichlorobenzyle, on répète le même mode opératoire qu'à l'exemple 39 (1) pour obtenir la 9-(2,6-dichlorobenzyl)-N⁶-n-propyladénine brute. La pureté est de 72,6 % en poids et la teneur en isomère-3 est de 27,4 % en poids.

c

(2) Purification

A 8 ml d'acide acétique glacial, on ajoute 4,0 g du produit brut ci-dessus et on chauffe le mélange à 90-95°C pour dissoudre les cristaux puis on ajoute 32 ml d'eau chaude pour

5 précipiter les cristaux. Après refroidissement, on filtre les cristaux, on lave par 4 ml d'une solution aqueuse à 20 % en poids d'acide acétique et ensuite par trois portions de 6 ml d'eau et on sèche sous vide à 130°C/6,73 mbars pendant 20 h pour obtenir 1,7 g de 9-(2,6-dichlorobenzyl)-N⁶-n-propyladénine pure. Le rendement est de 42 %

10 (par rapport à la N⁶-n-propyladénine) et la pureté est de 94,4 % en poids et la teneur en isomère-3 est de 5,6 % en poids. Le rendement de l'étape de purification par rapport à l'isomère-9 est de 55,3 %.

EXEMPLE 4215 (1) Alkylation

On répète le mode opératoire de l'exemple 39 (1) sauf que l'on utilise 18,6 g de polyéthylèneglycol (poids moléculaire moyen : 1000) au lieu de 8,4 g de chlorure de tri-n-octylméthylammonium pour obtenir 89,0 g de 9-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-N⁶-

20 méthyladénine brute. Le rendement est de 98,3 % et la pureté est de 81,0 % en poids et la teneur en isomère-3 est de 19,0 % en poids.

(2) Purification

En utilisant 89,0 g du produit brut ci-dessus, on

25 effectue la purification de la même manière qu'à l'exemple 39 (2) pour obtenir 70,2 g de 9-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-N⁶-méthyladénine pure. Le rendement est de 77,5 % (à partir de la N⁶-méthyladénine) et la pureté est de 99,97 % en poids et la teneur en isomère-3 est de 0,03 % en poids. Le rendement de l'étape de purification

30 par rapport à l'isomère-9 est de 97,3 %.

Il est entendu que l'invention n'est pas limitée aux modes de réalisation préférés décrits ci-dessus à titre d'illustration et que l'homme de l'art peut y apporter diverses modifications et divers changements sans toutefois s'écarter du cadre et de

35 l'esprit de l'invention.

0247

T A B L E A U I

Exemple n°	Conditions de réaction		Résultats		
	Température (°C)	Durée (h)	Quantité (g)	Pureté (% en poids)	Rendement (%)
3	200	4,5	7	91,0	43
4	150	4,5	5,6	76,1	29
5	150	20	11,6	95,8	75
6	130	30	10,6	47,6	34

l

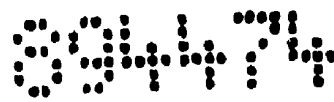


TABLEAU II

Exemple n°	Catalyseur acide	Concentration de l'acide utilisé (% en poids)	Résultats		
			Quantité (g)	Pureté (% en poids)	Rendement (%)
4	Chlorure d'hydrogène	-	5,6	76,1	29
8	Acide sulfurique	97	3,0	13,6	3
9	Acide nitrique	60	9,8	38,2	25
10	Acide p-toluènesulfonique	-	9,2	39,9	25
11	Chlorure d'aluminium anhydre	-	11,3	38,4	29
12	Chlorure de zinc	-	10,5	28,6	20

T A B L E A U III

Exemple n°	Température de réaction (°C)	Résultats		
		Quantité	Pureté (% en poids)	Rendement (%)
8	150	3,0	13,6	3
13	175	14,5	33,2	32
14	200	3,7	82,7	21

T A B L E A U IV

Exemple n°	Sel d'ammonium quaternaire	Produit			Teneur en isomère-3 (% en poids)
		Rendement brut (g)	Pureté (% en poids)		
18	$(n-C_8H_{17})_3N^+CH_3Cl^-$	12,4	79,4	20,6	
19	$(n-C_4H_9)_4N^+Br^-$	11,6	46,5	30,9	
20	$(C_2H_5)_3N^+CH_2C_6H_5Cl^-$	12,5	27,9	31,4	
21	$CH_3-C_6H_4-N^+C_{12}H_{25}Cl^-$	13,3	34,8	35,1	

T A B L E A U V

Exemple n°	Adénine N ⁶ -substituée	Produit		
		Rendement brut (g)	Pureté (% en poids)	Teneur en iso- mère-3 (% en poids)
18	N ⁶ -Méthyladénine	12,4	79,4	20,6
24	N ⁶ -n-Propyladénine	17,4	63,9	24,5
25	N ⁶ -Benzyladénine	16,7	19,5	1,7
26	N ⁶ ,N ⁶ -Diméthyladénine	14,6	58,6	10,8

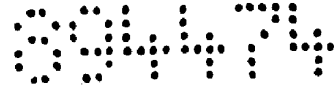


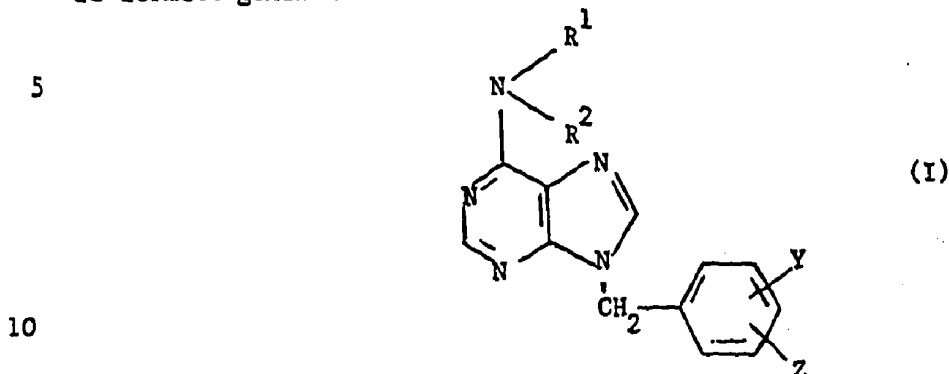
TABLEAU VI

Exemple n°	Catalyseur de transfert de phase	Produit		
		Rendement brut (g)	Pureté (% en poids)	Teneur en iso- mère-3 - (% en poids)
27	Polyéthylène glycol-600	15,79	67,5	6,7
28	Polyéthylène glycol-400	14,88	60,2	8,5
29	Polyéthylène glycol-1000	15,93	66,8	6,8
30	Ether diéthylique de poly- éthylène glycol-600	15,25	60,3	9,2
31	Ether dipropylique de poly- éthylène glycol-600	15,04	61,3	9,5
32	Ether dibutylique de poly- éthylène glycol-400	12,86	62,8	8,2
33	Ether diéthylique de di- éthylène glycol	13,25	52,6	8,4

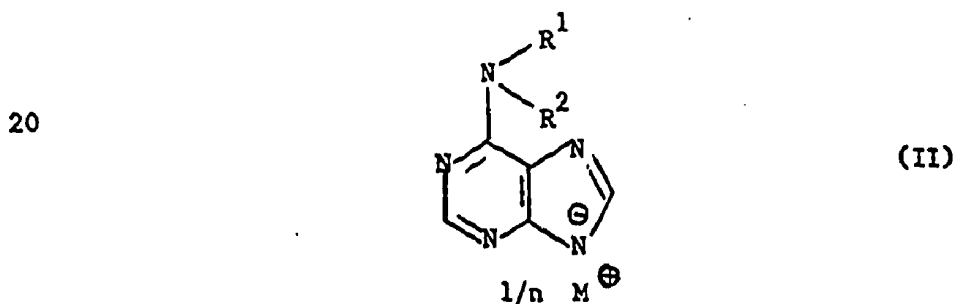


RE V E N D I C A T I O N S

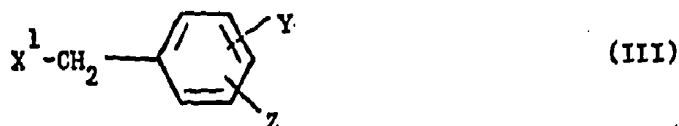
1. Procédé pour préparer une adénine N⁶,9-disubstituée de formule générale



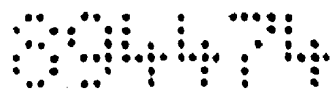
- dans laquelle R¹ est l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur en C₁-C₄, benzyle ou furfuryle, R² est un groupe alkyle inférieur en C₁-C₄, benzyle ou furfuryle, Y et Z sont identiques ou différents et représentent chacun un atome d'hydrogène, de chlore, de brome ou de fluor, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un sel métallique d'adénine N⁶-substituée de formule générale
- 15



- dans laquelle R¹ et R² sont tels que définis ci-dessus, M est un atome de métal alcalin ou alcalino-terreux et n est égal à 1 ou 2, avec un halogénure de benzyle, de formule générale
- 25

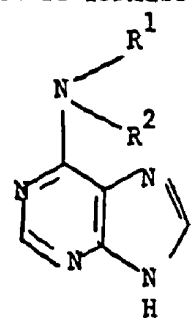


- 30 dans laquelle Y et Z sont tels que définis ci-dessus et X¹ est un atome de chlore ou de brome.



2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le sel métallique de formule générale (II) est préparé par réaction d'une adénine N⁶-substituée de formule générale

5



(II')

10

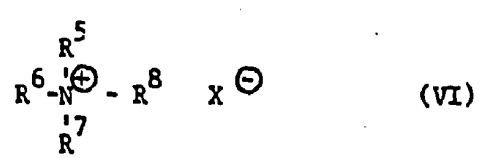
dans laquelle R¹ et R² sont tels que définis à la revendication 1, avec un composé fortement basique d'un métal alcalin ou alcalino-terreux dans un solvant et on fait réagir le sel métallique formé, sans l'isoler du mélange de réaction, avec l'halogénure de benzyle de formule générale (III).

15

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction du sel métallique de formule générale (II) avec l'halogénure de benzyle de formule générale (III) est effectuée en présence d'un catalyseur de transfert de phase.

20

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le catalyseur de transfert de phase est un sel d'ammonium quaternaire de formule générale (VI)

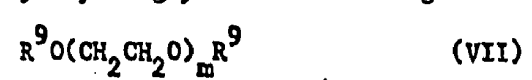


25

dans laquelle R⁵, R⁶ et R⁷ sont identiques ou différents et représentent chacun un groupe alkyle en C₁-C₁₈, R⁸ est un groupe alkyle en C₁-C₁₀ ou arylalkyle en C₇-C₁₂ et X est un groupe hydroxyle ou un atome d'halogène.

30

5. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le catalyseur de transfert de phase est un polyéthylèneglycol ou un éther d'alkyle de polyéthylèneglycol de formule générale



35

dans laquelle R⁹ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄ et m est un entier au moins égal à 3.

6. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le catalyseur de transfert de phase est le diéthylèneglycol ou un de ses éthers d'alkyle de formule générale

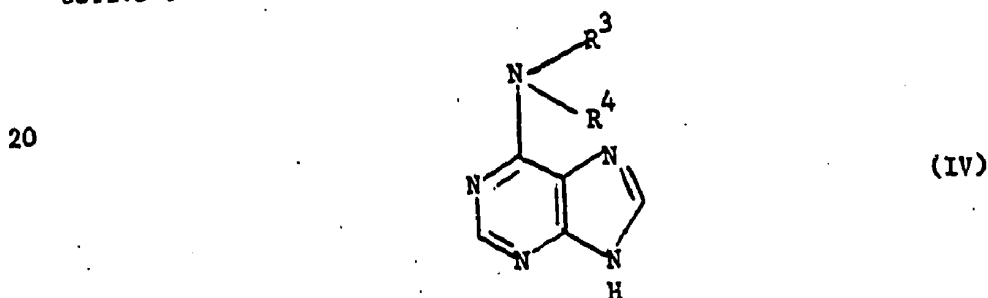


5 dans laquelle R^{10} est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 .

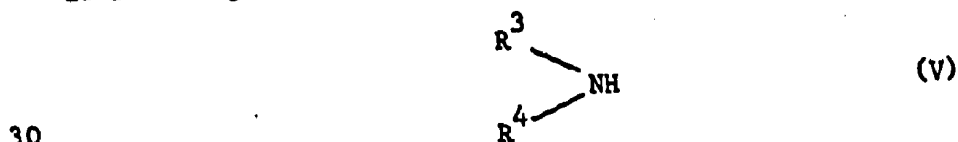
7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction est effectuée en présence du polyéthylèneglycol ou de son éther d'alkyle de formule générale (VII) qui sert à la fois de catalyseur de transfert de phase et de solvant de réaction.

8. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction est effectuée en présence de diéthylèneglycol ou de son éther d'alkyle de formule générale (VIII) qui sert à la fois de catalyseur de transfert de phase et de solvant de réaction.

15 9. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le sel métallique de formule générale (II) est un sel métallique dérivé d'une adénine N^6 -substituée de formule générale



25 dans laquelle R^3 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur en C_1-C_4 et R^4 est un groupe alkyle inférieur en C_1-C_4 , qui est préparée par réaction de l'adénine avec une amine aliphatique de formule générale



dans laquelle R^3 et R^4 sont tels que définis ci-dessus, à une température de 100 à 200°C.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que la réaction de l'adénine avec l'amine aliphatique de formule générale (V) est effectuée en présence d'un catalyseur choisi parmi les halogénures d'hydrogène, les acides minéraux, les acides sulfoniques organiques, les acides de Lewis et les métaux ou sels métalliques capables de former un ion complexe avec l'amine aliphatique de formule générale (V) in situ dans la réaction.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que la réaction est effectuée dans un solvant capable de dissoudre l'amine aliphatique de formule générale (V).

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que le solvant est l'eau ou un alcool inférieur en C₁-C₄.

13. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le produit de réaction obtenu est dissous dans l'acide acétique glacial par chauffage et on ajoute de l'eau chaude à la solution résultante pour précipiter sélectivement l'adénine N⁶,9-disubstituée de formule générale (I).

BRUXELLES, le 23 SEP 1982

P. Pon

Robijn Co. Ltd.

P. Pon BUREAU ANDER WAEGHEN

(Signature)