

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95.861

REQUERENTE: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, norte-americana, com sede em 345 Park Avenue, New York, New York 10154, Estados Unidos da América

EPIGRAFE: "Processo para a preparação de derivados de desóxi-fluoro-nucleósidos"

INVENTORES: Purushotham Vemishetti,
Henry G. Howell,
Donald G. Walker,
Paul R. Brodfuehrer,
Kun-Mao Shih,

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

U.S.A., 13 de Novembro de 1989, sob o N.º.: 435,852

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE
DESOXI-FLUORO-NUCLEÓSIDOS"

Âmbito da Invenção

Esta invenção proporciona um processo químico novo para a preparação de derivados de hidratos de carbono contendo azoto, FddaraA e FddaraI, de fórmulas gerais VIa e VIb aqui descritas. (Classe 536, sub-classe 55,3). Os últimos são N-glicósidos activos contra vírus possuindo vários anéis heterogêneos contendo azoto, como, o anel de purina (Classe 536, sub-classe 24).

Descrição da Técnica Relacionada

Os derivados de nucleósido contendo um substituinte 2'-fluoro-arabino são conhecidos há vários anos. Os análogos de 2',3'-didesoxi-2'-fluoro-arabino-nucleósido, incluindo os análogos de adenosina e de inosina, mostraram possuir actividade anti-vírica significativa contra HIV (Marques, et al.; "Biochem. Pharmacol.", 1987; 36; p. 2719, e o pedido de patente de invenção europeia 287.313 publicado em 19 de Outubro de 1988; Herdewijn, et al.;" J. Med. Chem."; 1987; 30; p. 2131; Pauwels, et al.; "Biochem. Pharmacol.," 1988; 37; p. 1317). A introdução do átomo de flúor torna os compostos mais estáveis aos ácidos

aguosos do que os compostos não fluorados, (Marquez, et al., loc. cit.) e resistentes à fosforilase de purina e pirimidina (Codere, et al.; "J. Med. Chem." 1983; 26; p. 1149; Chou, et al.; "Cancer Research"; 1981; 41; p. 3336; Stoeckler, et al.; "Biochem. Pharmacol."; 1982; 31; p. 1723).

O estímulo sintético principal para a síntese em grande escala destes compostos é a introdução do substituinte 2'-fluoro possuindo a configuração arabino, com rendimento elevado. As tentativas para introduzir o substituinte de fluor num intermediário de nucleósido não fluorado, não têm sido bem sucedidas ou têm sido muito ineficientes. As tentativas para preparar FddaraA (fórmula geral VIa adiante) possuindo a configuração arabinofuranose, por deslocamento com inversão do 2'-tri-fliloxi-ribonucleósido com fluor leva à eliminação de produtos (Marquez et al.; loc. Cit.). Um deslocamento semelhante, utilizando o 2'-tri-fliloxi-arabinonucleósido produz compostos de ribofuranose isoméricos com os exigidos pela presente invenção com um rendimento de 50% (Fribo A possuindo a configuração ribofuranose não desejada) e 30% de produtos de eliminação (Ranganathan; "Tetrahedron Letters"; 1977; p. 1291). Tem-se produzido o 9-(2',3'-di-desoxi-2'-fluoro-arabino-furanosil)-adenina por tratamento de 3'-desoxi-5'-tritiloxi-adenosina (cordecipina) com trifluoreto de dietilamino-enxofre (DAST) mas, com um rendimento de apenas 10% (Heredjwin, et al., loc. cit.). Assim, o estado da arte relativamente a estas tentativas é que a reacção de eliminação é uma desvantagem séria e mesmo quando é evitada ou minimizada, a reacção de deslocamento para produzir o composto de flúor não é uma transformação eficiente.

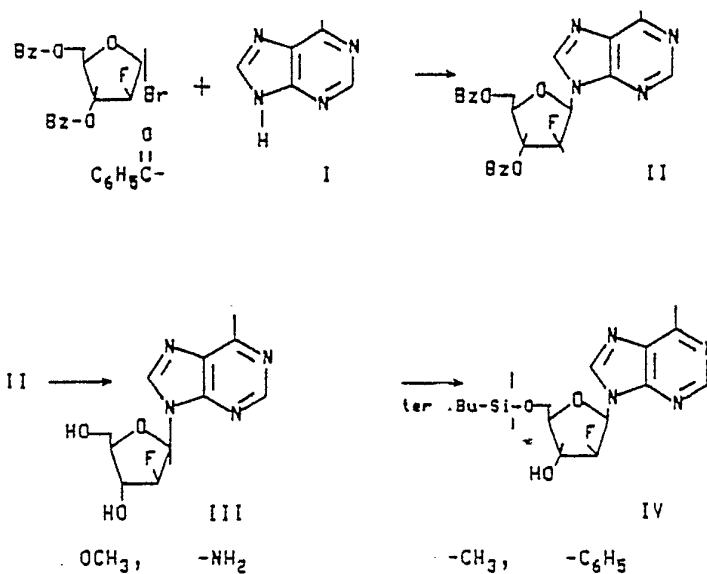
Uma segunda tentativa é utilizar um derivado de arabino se substituído com fluor adequadamente para acoplamento com a base de purina. Foram referidas anteriormente várias reacções de acoplamento com vários fluoro-açúcares.

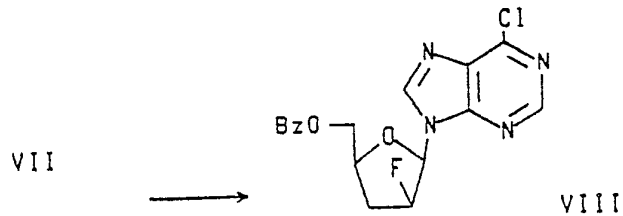
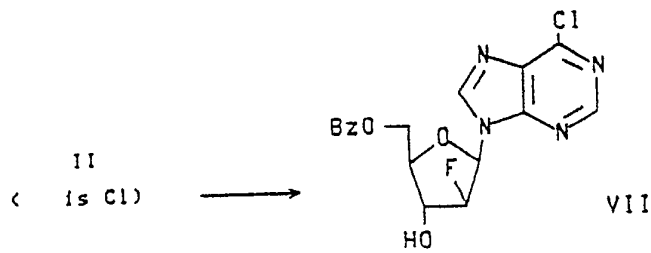
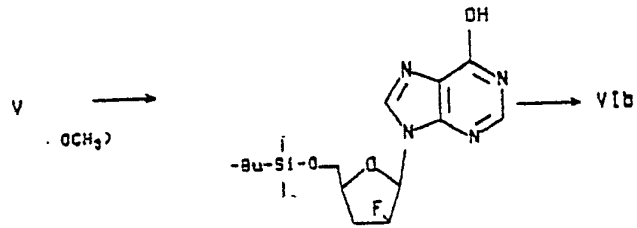
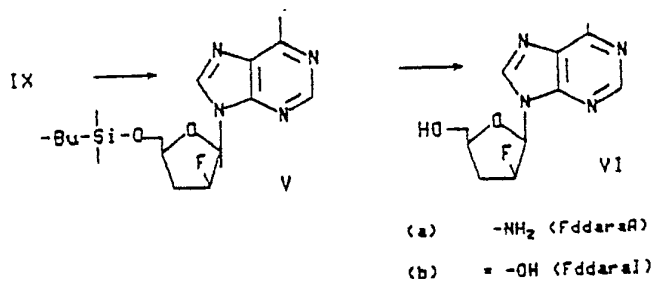
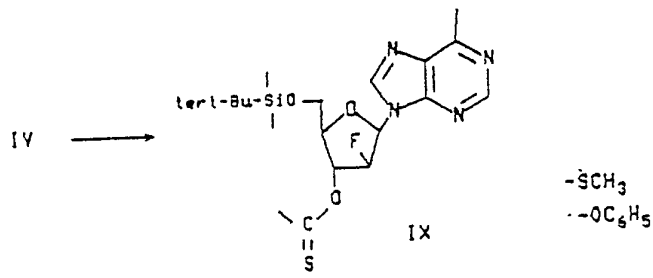
A 5-0-benzil-2-desoxi-1,3-di-0-acetil-2-fluoro-arabinose tem sido acoplada com 2,6-di-cloro-purina, em condições de fusão, para fornecer o intermediário de 2'-fluoro-arabino-nucleósido de sejado, com rendimento de 27% (Wright, et al.; "J. Org. Chem."; 1969; 34; p. 2632). A transformação posterior deste intermediário em 2'-desoxi-2'-fluoro-arabino-adenosina efectua-se com um rendimento de 14%. A N⁶-benzoíl-adenina tem sido acoplada com 3-0-acetil-5-0--benzoíl-1-bromo-2-desoxi-2-fluoro- α -D-arabino-furanose para proporcionar o produto de acoplamento desejado, com um rendimento de 34%. (Chu, et al.; "Chem. Pharm. Bulletin", 1989; 37, p. 336). A hidrólise dos vários grupos acilo proporcionaram o derivado adenosina desejado com um rendimento global de 27%.

Tem-se utilizado a 2-desoxi-2-fluoro-1,3,5-tri-0-benzoíl-arabino-furanose, depois de conversão a um 1-halogeneto, nas reacções de acoplamento com bases de pirimidina, para proporcionar análogos de nucleósido e o método para a sua produção pode efectuar-se em larga escala (Howell, et al.; "J. Org. Chem.;" 1988; 53; p. 85-88, e Brundidge, et al.; patente de invenção norte-americana Nº 4.625.020, publicada em 25 de Novembro de 1986). Este é o material de partida que se utiliza no presente processo.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

O processo da presente invenção refere-se a um processo eficiente adequado para a utilização em larga escala para a preparação de FddaraA (fórmula geral VIa) e FaddaraI (fórmula geral VIb). É representado pelos passos de reacção a-g apresentado no esquema de reacção seguinte.





Os passos a) e b) em que o símbolo R_1 representa o grupo benzoílamina são semelhantes aos do processo descrito por Chou, et al., com a excepção de que se utilizou 1-bromo-2-desoxi-3,5-di-O-benzoíl-2-fluoro- α -D-arabino-furanose, aqui referida como o fluoro-açúcar, como material de partida. A preparação deste material está descrita na patente de invenção norte-americana Nº 4625020 atrás citada. A utilização alternativa de 6-cloropurina neste processo (passo a) o símbolo R_1 representa Cl) como material de partida para a preparação de FddaraI (fórmula geral VIb) é única, como um meio para a introdução de 6-OH deste produto relacionado com a inosina. Isto ocorre no passo b) por metanólise para proporcionar o composto 6-metoxi que é depois dividido no passo e) ou f) no composto hidroxí.

O método de desoxigenação no passo d) é também único, pelo facto de que o éster de xantato de metilo é substituído por éster de fenoxi-tio-carbonato que é normalmente utilizado nas desoxigenações redutivas deste tipo. Utilizando este método produz-se FddaraI (VIb) em 6 passos a partir de fluoro-açúcar e 6-cloro-purina com um rendimento global de 30% que é muito superior a qualquer método referido na técnica anterior. Na produção de FddaraA (VIa) o produto é produzido a partir de fluoro-açúcar e 6-benzoíl-amino-purina em seis passos, com um rendimento global de 35%, o que também apresenta um aperfeiçoamento significativo relativamente aos métodos publicados.

O passo g) oferece uma variação do passo b) que elimina a necessidade da reacção de bloqueamento de 5'-OH do passo c). O passo g) é uma hidrólise selectiva de II para proporcionar o in-

4.

intermediário VII que pode substituir os intermediários IV e V nos passos d) e e), respectivamente, para proporcionar VIII o que pode ser efectuado através de passos semelhantes aos passos do processo apresentado para proporcionar FddaraI. O intermediário de fórmula VIII por reacção com amónia proporciona FddaraA.

Descrição Pormenorizada da Invenção

Passo a): A ligação do fluoro-açúcar, 1-bromo-2-desoxi-3,5-di-0-benzoil-2-fluoro- α -D- arabinofuranose, com 6-cloro-purina como o reagente de purina efectua-se melhor por formação, primeiro, do sal de sódio do reagente de purina e efectuando depois a reacção de acoplamento em condições que favorecem o deslocamento de S_n2 e que origina a formação do intermediário de nucleósido como o anómero- β desejado (procedimento 1). No caso presente, com acetonitrilo/cloreto de metileno 1:1, como solvente de reacção e hidreto de sódio para formar o sal de sódio do reagente de purina, a proporção entre anómero- β/α do produto determinado in situ foi de 10/1 e o rendimento isolado utilizando etanol para a separação dos isómeros foi de 73% do anómero- β puro. Quando se efectua o acoplamento, como descrito na técnica anterior, utilizando o reagente de purina sililado, em vez do respectivo sal de sódio, os anómeros produzem-se numa proporção de 3,4/1 (β/α) e recupera-se o anómero- β com um rendimento de 34%. Refere-se a patente de invenção norte-americana Nº 4625020 atrás citada, na coluna 9, para as condições de reacção representativas. Examinaram-se vários dissolven

tes para utilização, neste processo, incluindo tetra-hidrofurano, dioxano, diglima, clorofórmio, acetato de etilo e acetonitrilo, mas verificou-se que o dissolvente preferido era uma mistura 1:1 de acetonitrilo e cloreto de metileno. A reacção pode efectuar-se à temperatura ambiente, sendo necessário aproximadamente 36 horas para se completar, ou aquecida à temperatura de refluxo durante 2 ou 3 horas. Não é necessária a cromatografia para purificação do intermediário adaptando-se, assim, particularmente o processo a uma utilização em larga escala.

Quando se utiliza N⁶-benzoíladenina como reagente de purina, o anómero- β puro do intermediário de nucleósido produzido pode não estar cristalizado numa forma pura como anteriormente (procedimento 9), e submete-se directamente a mistura anómérica β/α 15/1 à metanólise no passo b) pelo que o produto anomérico- β puro se isolou com um rendimento total de 57% para os dois passos.

Passo b): A reacção de metanólise no passo b) efectua-se, utilizando metóxido de sódio em metanol preparado de fresco e tem como objectivo a eliminação dos grupos benzoílo que esterificam os grupos hidroxilo do radical fluoro-açúcar do intermediário de nucleósido. No caso da síntese de FddaraI a partir de 6-cloropurina, o passo de metanólise origina também a substituição do átomo de 6-cloro com o grupo metoxi introduzindo convenientemente o átomo de oxigénio necessário para o derivado de inosina que

é um composto objecto do presente processo (procedimento 2) .
As duas reacções efectuam-se simultaneamente e obtém-se o intermediário de nucleosido de 6-metoxipurina desejado com um rendimento de 71%. No caso de metanólise do intermediário de nucleósido de 6-benzoílamino-purina elimina-se o grupo N-benzoílo, além da eliminação dos grupos benzoílo o radical fluoro-açúcar (procedimento 10).

Passo c): Para a desoxigenação redutiva do grupo 3'-hidroxilo do intermediário nucleosídico de fluoro-açúcar, no passo d), protege-se primeiro o grupo 5'-hidroxilo, por conversão ao éter terc-butil-di-metil-silílico ou terc-butil-difenilsilílico no passo c). Isto efectua-se facilmente e com um rendimento elevado, utilizando cloreto de terc-butil-dimetilsililo ou cloreto de terc-butil-difenilsililo e imidazol em dimetilformamida (procedimentos 3, 11 e 12). É preferível o éter butil-dimetilsilílico terciário, uma vez que se obtém um rendimento mais elevado no passo de desoxigenação subsequente quando ele se utiliza.

Passo d): a desoxigenação redutiva convencional do tipo utilizado neste processo efectua-se por formação do éster fenoxitio-carbonato e o seu respectivo tratamento com hidreto de tri-n-butil-estanho e azo-bis-isobutironitrilo. Este método não é, contudo, desejável para operações em larga escala uma vez que os rendimentos são inferiores aos desejados e o tionocloroformiato de fenilo necessário como reagente é um reagente caro. Assim, o presente processo desenvolveu-se para que o éster de xantato de metilo se formasse no grupo 3'-hidroxilo. Isto efectua-se com um rendimento de aproximadamente 90%, quando se utiliza bi-sul-

fureto de carbono, hidróxido de sódio ou iodeto de metilo. Pode reduzir-se o éster de xantato, sem purificação, pelo respectivo tratamento com hidreto de tri-n-butil-estanho e azo-bis-isobutiro-nitrilo, utilizando tolueno como dissolvente. Efectua-se, depois, o passo de desoxigenação com um rendimento de 78% relativamente ao intermediário nucleosídico de 6-metoxipurina e com um rendimento de 82% no caso do intermediário nucleosídico de 6-aminopurina, (procedimentos 4, 5, 13, 14, 15, 16, 20 e 21).

Passo e): Os passos finais do processo envolvem a eliminação do grupo de protecção éter 5'-silílico e, quando o radical R_6 representa um grupo metoxi, a conversão do último em -OH. A eliminação do éter 5'-silílico efectua-se, de forma convencional, sendo um método conveniente o tratamento com fluoreto de tetra-n-butilamónio em tetra-hidrofurano como dissolvente (procedimento 17). Para a hidrólise dos grupos 6-metoxi e 5'-sili-loxi, na preparação de FddaraI, pode utilizar-se aquecimento com hidróxido de sódio aquoso. É satisfatória uma temperatura de 75°C. Isto origina a divisão dos grupos metoxi e a eliminação do grupo de protecção éter silílico (procedimento 8).

Passo f): O meio preferido de operação na preparação de FddaraI, contudo, é utilizar as reacções separadas para dividir o grupo metilo e o grupo éter silílico. É preferido o tratamento com brometo de trimetilsililo ou iodeto de trimetilsililo para a conversão do 6-metoxi em 6-OH (procedimento 6). Elimina-se o grupo butil-di-metil-sililo terciário com fluoreto de tetra-n-butil-amónio como anteriormente (procedimento 7). Na preparação de

FddaraI por um passo do método do hidróxido de sódio aquoso, ob-
têm-se um rendimento do produto de 73%. Contudo, a cromatogra-
fia em coluna com carvão activado e, subseqüentemente, com gel
de sílica é necessária para a purificação final e este método,
é, assim, menos preferido do que a sequência de eliminacão pas-
so a passo. É preferível converter primeiro o 6-MeO em 6-OH e
depois hidrolisar o grupo 5-0-terc-butildimetilsililo. Com o mo-
do de reacção passo a passo, o rendimento total é de 75% e ape-
nas é necessário um passo de cromatografia.

O método presente aplicado à produção de FddaraI envolve
seis passos e proporciona o produto com um rendimento total de
30%. Para a produção de FddaraA, este método envolve uma sínte
se de seis passos e um rendimento global de 35%. Os dois são
possíveis de produção em larga escala.

O FddaraI pode preparar-se a partir de FddaraA por hidró
lise enzimática, utilizando o enzima adenosina desaminase (proce-
dimento 18). Esta transformação efectua-se a uma temperatura
próxima da temperatura ambiente ou ligeiramente superior (36°C),
em solução aquosa.

Um outro aspecto da presente invenção envolve a hidró
lise selectiva do grupo éster 3'-0-benzoílico do intermediário II
produzido no passo a), quando o símbolo R₁ representa um átomo
de cloro, para proporcionar um éster mono-5-0-benzoílico de fór
mula geral VII. Este último pode ser desoxigenado, como no pas-
so d), para proporcionar 9-(5-0-benzoíl-2,3-didesoxi-2-fluoro-
-β -D-arabinofuranosil)-6-cloro-purina de fórmula VIII. Isto

está ilustrado nos procedimentos 19 e 20. O intermediário de fórmula VIII é adaptado para a transformação em FddaraI ou FddaraA. Por exemplo, o intermediário VIII, por reacção com amónia metanólica saturada, numa caldeira a 83°C, proporciona FddaraA (procedimento 22). Alternativamente, o tratamento do intermediário VIII com hidróxido de sódio proporciona FddaraI (procedimento 23).

Descrição das Formas de Realização Específicas

Os pontos de fusão foram medidos num aparelho de pontos de fusão capilar de Thomas-Hoover e não são exactos. Registou-se o espectro de RMN do protão a 360 MHz utilizando uma RMN Bruker Am-360 e expressaram-se os deslocamentos químicos em ppm relativos a TMS.

Abreviaturas:

Bz	benzoílo
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EtOH	etanol
EtOAC	acetato de etilo
HPLC	cromatografia líquida de elevada resolução
MeOH	metanol
RMN	ressonância magnética nuclear
THF	tetra-hidrofurano
TMS	tetrametilsilano

Procedimento - 1:

9-(2-desoxi-3,5-di-O-benzoil-2-fluoro- β -D-arabino-furanosil-6-
-cloropurina

Limpou-se um frasco de 5 l com azoto anidro e encheu-se com 6-cloropurina (62,0 g, 0,40 mole) e CH_3CN anidro (700 ml). Agitou-se a mistura, em atmosfera de N_2 e adicionou-se 80% de NaH em uma dispersão de óleo mineral (12,6 g, 0,40 mole), em quatro porções iguais. Aqueceu-se a mistura e agitou-se a 55°C até a libertação de H_2 ser completa (0,5 a 1 h). Adicionou-se uma solução de 1-bromo-2-desoxi-3,5-di-O-benzoil-2-fluoro- α -D-arabinofuranose (166 g, 0,39 mole) em CH_2Cl_2 (700 ml) a partir de um funil de gota a gota, a uma velocidade rápida. Depois de 3 horas, uma análise de HPLC da reacção indicou que o bromo-açúcar se tinha consumido. Filtrou-se a mistura reaccional e evaporou-se o filtrado. Fraccionou-se o resíduo entre EtOAc (1500 ml) e H_2O (500 ml), eliminou-se a camada orgânica e extraíu-se a camada aquosa, uma vez, com EtOAc (500 ml). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas (2,5 l) com H_2O (2 x 300 ml) e com uma solução salina (2 x 400 ml). Secaram-se (NaSO_4) e filtraram-se.

Concentrou-se o filtrado in vácuo e evaporou-se a partir de EtOH absoluto (500 ml), diluído com CH_2Cl_2 (100 ml) e EtOH absoluto (500 ml). Agitou-se a mistura a 20°C durante 1 hora e arrefeceu-se a $0^\circ-5^\circ\text{C}$ durante 2 horas, antes da recolha do produto como um sólido cristalino amarelo claro. Secou-se o material, em vácuo intenso, até a um peso constante, obtendo-se 154,5 g (73%) do produto desejado sob a forma de um solvato de

4.

EtOH. (A análise de HPLC antes do isolamento, indicou uma proporção do isômero N9 β/α de aproximadamente 10/1, com pequenas quantidades dos isômeros resultantes de alquilação na posição N7 da purina também presente. Contudo, o produto final isolado era puro, não contendo qualquer um dos outros isômeros).

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,2 (t, 3H, Me), 1,4 (s largo, 1H, OH), 3,7 (q, 2H, CH_2), (estes 3 picos representavam 1 mole de EtOH por mole de produto), 4,6 (m, 1H, C4'), 4,85 (d, 2H, C5'), 5,35 (dd, 1H, C2'), 5,75 (dd, 1H, C3'), 6,7 (dd, 1H, C1'), 7,4-8,2 (m, 10H, ArH), 8,4 (d, 1H, C8), 8,8 (s, 1H, C2).

Procedimento 2:

9-(2-desoxi-2-fluoro- β -D-arabino-furanosil)-6-metoxipurina

Agitou-se uma solução metálica de sódio (7,4 g, 0,32 mole) e MeOH (1:1) a 20°C numa atmosfera inerte (N_2) e adicionou-se 6-cloro-9-(2-desoxi-2-fluoro-3,5-di-O-benzoil- β -D-arabino-furanosil)-purina (140 g, 0,28 mole). Aqueceu-se a mistura resultante, à temperatura de refluxo, durante 1/2 hora, altura em que a análise de HPLC indicou que o material inicial se tinha consumido. Arrefeceu-se a solução a aproximadamente 20°C e concentrou-se in vacuo. Dissolveu-se o resíduo resultante em H_2O (500 ml) e extraíu-se duas vezes com CH_2Cl_2 (350 ml). Ajustou-se o pH da solução aquosa para 7,0 utilizando HCl 6 N. Concentrou-se a solução até aproximadamente 250 ml e armazenou-se o produto pastoso durante 6 horas a 5°C. Recolheu-se o produto,

lavou-se (H_2O , 2 x 50 ml), e secaram-se os cristais amarelos claros, num vácuo intenso, obtendo-se 57 g (71%) do produto desejado.

1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 3,63 (m, 2H, C5'), 3,9 (q, 1H, C4'), 4,1 (s, 3H, OCH_3), 4,45 (dt, 1H, C3'), 5,25 (dt, 1H, C2'), 6,1 (s, 1H, OH), 6,5 (dd, 1H, C1'), 8,5 (d, 1H, C8), 8,6 (s, 1H, C2).

Procedimento 3:

9-(5-0-terc-butildimetilsilil-2-desoxi-2-fluoro- β -D-arabino-furanosil)-6-metoxipurina

Agitou-se uma mistura de DMF (320 ml) e crivos moleculares de A (40 g) com 9-(2-desoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-6-metoxipurina (54,0 g, 0,190 mole), durante 2 horas. Adicionou-se imidazol (22,44 g, 0,42 mole) e cloreto de terc.-butildimetilsililo (28,6 g, 0,19 mole). Utilizou-se o HPLC para controlar a reacção e adicionaram-se porções de cloreto de terc.-butildimetilsililo até se obter a conversão completa (cloreto de sililo total utilizado, 54,64 g, 0,296 mole 1,56 equiv). Diluiu-se a mistura com MeOH (80 ml), filtrou-se, verteu-se em H_2O (1 l) e extraíu-se com (3 x 350 ml). Lavaram-se os extractos combinados (1,15 l) com H_2O (2 x 300 ml), com uma solução salina (1 x 250 ml), secaram-se ($MgSO_4$) e evaporaram-se para se obter 84,1 g do produto sob a forma de um óleo. Obteve-se o produto puro por cromatografia intermitente em gel de sílica e eluiu-se com EtOAc-hexano a 25% (que proporcionou fracções contendo o produto 3,5-di-terc.-butil-dimetilsililado, 1 a 2%) e depois com EtOAc-hexano a 50%

(que eluiu o produto desejado). Recolheram-se as fracções do produto e evaporaram-se obtendo-se 64,7 g (86%) do produto cristalino puro.

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,11 (s, 3H, SiMe), 0,23 (s, 3H, SiMe), 0,9 (s, 9H, SiMe₃), 2,8 (s largo, 1H, OH), 3,85 (m, 2H, C5'), 4,05 (m, 1H, C4'), 4,15 (s, 3H, MeO), 4,65 (dt, 1H, C3'), 5,15 (dt, 1H, C2'), 6,57 (dd, 1H, C1'), 8,2 (d, 1H, C8), 8,5 (s, 1H, C2).

Procedimento 4:

9-(5-0-terc-butil-di-metil-silil-2-desoxi-2-fluoro-3-0-metiltionocarbonil- β -D-arabinofuranosil)-6-metoxipurina

Agitou-se uma solução de 9-(5-0-terc-butil-di-metil-silil-2-desoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-6-metoxipurina (6,74 g, 16,7 mmole) e CS_2 (2,0 ml, 33,8 mmole) em DMSO (34 ml) e arrefeceu-se para 15°C. Adicionou-se, lentamente, gota a gota, uma solução de NaOH 5M (3,7 ml, 18,6 mmole), mantendo a temperatura a 15°C. Depois de 1/2 hora, adicionou-se MeI (1,16 ml, 18,6 mmole) a uma solução vermelha-alaranjada e a temperatura elevou-se para 23°C, ao mesmo tempo, que a cor quase desaparecia. Depois de 1 hora, diluiu-se a mistura reaccional com H_2O (150 ml) e extraíu-se com EtOAc (2 x 200 ml). Lavaram-se os extractos orgânicos combinados (aproximadamente 500 ml) com H_2O (5 x 50 ml), com uma solução salina (50 ml), secaram-se (MgSO_4), filtraram-se e evaporaram-se até se obter um resíduo. A secagem prolongada, in vacuo, do produto cristalizado proporcionou 8,3 g (98%). Obteve-se o material puro por cromatografia

intermitente em gel de sílica, eluída com 10-20% de EtOAc-hexano para se obter 7,7 g (93%) do xantato: p. f. 84,5-85,5°C. (com dec.);

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,12 (2s, 6H, $\text{Si}(\text{Me})_2$), 0,94 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{Me})_3$), 2,62 (s, 3H, SMe), 4,0 (m, 2H, C5'), 4,21 (s, 3H, MeO), 4,31 (m, 1H, C4'), 5,27 (dd, 1H, C2'), 6,37 (dd, 1H, C3'), 6,6 (dd, 1H, C1'), 8,25 (d, 1H, C8), 8,55 (s, 1H, C2).

Procedimento 5:

9-(5-0-terc-butildimetilsilil-2,3-didesoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-6-metoxipurina

Gaseificou-se tolueno (100 ml) com N_2 durante 30 minutos e depois colocou-se no vácuo durante 30 minutos e gaseificou-se, de novo, durante 30 minutos com N_2 para eliminar o oxigênio. Adicionou-se a 9-(5-0-terc-butildimetilsilil-2-desoxi-2-fluoro-3-0-metiltiotionocarbonil- β -D-arabinofuranosil)-6-metoxipurina (7,7 g, 16 mmole) em tolueno (50 ml) e desoxigenou-se, de novo, a solução por tratamento com N_2 , vácuo e N_2 . Agitou-se a solução e adicionou-se 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (0,52 g, 3,15 mmole), e, em seguida, desgaseificou-se, de novo, com azoto durante 15 minutos. Adicionou-se, gota a gota, hidreto de tri-*n*-butil-estanho (5,7 ml, 20,5 mmole) e aqueceu-se a mistura reaccional a 80°C durante 25 minutos. A análise de HPLC indicou que a reacção se tinha completado e que o dissolvente se evaporou até a um resíduo semi-sólido. Obteve-se o produto puro por cromatografia intermitente em gel de sílica eluída com EtOAc-hexano

10-40% para se obter 5,5 g (91%) do produto sob a forma de cristais incolores.

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,08 (s, 3H, SiMe), 0,09 (s, 3H, SiMe), 0,9 (s, 9H, $\text{Si}(\text{Me})_3$), 2,43-2,61 (m, 2H, C3'), 3,82 (dd, 2H, C5') 4,16 (s, 3H, MeO), 4,18-4,28 (m, 1H, C4'), 5,28 (ddt, 1H, C2') , 6,35 (dd, 1H, C1'), 8,26 (d, 1H, C8), 8,49 (s, 1H, C2).

Procedimento 6:

9-(5-0-terc-butil-di-metilsilil-2,3-di-desoxi-2-fluoro- β -D-arabino furanosil)-hipoxantina

Agitou-se uma solução de 9-(5-0-terc-butil-di-metilsilil-2,3-di-desoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-6-metoxipurina (23,7 g, 0,62 mole) e CH_3CN anidro (300 ml) a 20°C . Adicionou-se iodeto de tri-metilsililo (9,3 ml, 0,0653 mole) durante 2 minutos. Uma vez que a análise HPLC, depois de 16 horas, indicou algum material inicial remanescente (aproximadamente 5%), adicionou-se mais iodeto de tri-metilsililo (1 ml, 0,007 mole) e aqueceu-se a mistura reaccional a 50°C durante 30 minutos, altura em que a HPLC indicou que a reacção se tinha completado. Depois de um arrefecimento a 20°C , ajustou-se o pH para 7,0 por adição de 30 ml de NaHCO_3 saturado. Evaporou-se o dissolvente em vácuo e fraccionou-se o resíduo com H_2O (100 ml) e EtOAc (400 ml). Lavou-se a camada orgânica com NaHSO_3 a 5% (50 ml) e extraíram-se as camadas aquosas combinadas com EtOAc (1 x 100 ml). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas (MgSO_4) e concentraram-se até se obter um sólido cristalino branco 21,4 g (94%);

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,05 (2s, 6H, $\text{Si}(\text{Me})_2$), 0,9 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{Me})_3$), 2,5 (m, 2H, C3'), 3,8 (m, 2H, C5'), 4,27 (m, 1H, C4'), 5,25 (m, 1H, C2'), 6,25 (dd, 1H, C1'), 8,2 (m, 2H, C2, C8).

Procedimento 7:

9-(2,3-di-desoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-hipoxantina.
(FddaraI)

A uma solução de 9-(5-0-terc-butil-di-metilsilil-2,3-di-desoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-hipoxantina (20,9 g, 0,057 mole) em THF (300 ml), adicionou-se fluoreto de tetra-n-butil-amônio (57 ml, 0,057 mole) como uma solução 1 M em THD. A HPLC indicou o consumo completo do material inicial, em 3 horas. Evaporou-se o dissolvente até se obter um resíduo. Obteve-se o produto puro por cromatografia intermitente em gel de sílica, (eluído com $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a 5%, sob a forma de um sólido cristalino branco, por evaporação das fracções de cromatografia apropriadas. O peso de FddI obtido foi de 11,68 g (80%).

^1H RMN (D_2O) δ 2,4 (m, 1H, C3'), 2,75 (m, 1H, C3'), 3,9 (m, 2H, C5'), 4,5 (m, 1H, C4'), 5,5 (ddt, 1H, C2'), 6,4 (dd, C1'), 8,2 (s, 1H, C8), 8,4 (s, 1H, C2).

Procedimento 8:

9-(2,3-di-desoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-hipoxantina
(FddaraI) a partir de 9-(5-0-terc-butil-di-metilsilil-2,3-di-



-desoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-6-metoxipurina

Agitou-se uma solução de MeOH (250 ml, 50% aquosa) e 9-(5-0-terc-butildimetilsilil-2,3-di-desoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-6-metoxipurina (21,4 g, 0,056 mole) e adicionou-se NaOH 2 N (41,9 ml, 0,083 mole). Depois de agitação a 75°C, durante 18 horas, arrefeceu-se a solução escura e ajustou-se o pH para 7,0, com uma resina permutadora de iões Dowex (50 x 8-100). Depois de filtração, evaporou-se o dissolvente para se obter o produto impuro que se purificou por cromatografia, primeiro, numa coluna de carvão activado granular de malha 14-60 mesh eluída com 1 l de água que se deitou fora, depois com EtOH - H₂O (50/50, 3 l, contendo 10% de NH₄OH) para se obter a fracção do produto, que depois foi cromatografada numa coluna de gel de sílica (malha 70-200 mesh) eluída com MeOH-CH₂Cl₂ a 15% para se obter 10,4 g (rendimento de 73%). Liofilizou-se este material para se obter o produto sob a forma de um pó amorfo branco. (RMN idêntica à anterior).

Procedimento 9:

9-(2-desoxi-3,5-di-0-benzoil-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-6-N-benzoíladenina

Limpou-se um frasco de 5 l seco com N₂ anidro e encheu-se com THF (1,9 l destilado de fresco a partir de lítio e alumínio) e N₆-benzoíladenina (111,0 g, 0,46 mole). À suspensão, bem agitada, adicionou-se NaH (14,0 g, 0,49 mole) como uma dispersão

em óleo mineral a 80%, numa porção. Aqueceu-se a suspensão resultante, à temperatura de refluxo, em atmosfera de N_2 , durante 3 horas. Adicionou-se uma solução de 1-bromo-2-desoxi-3,5-di-0-benzoíl-2-fluoro- α -D-arabinofuranose (186,94 g, 0,44 mole) em THF (350 ml) durante 2 minutos a partir de um funil conta-gotas, que se lavou com THF (150 ml). Depois de refluxo durante 3 horas arrefeceu-se a mistura a $20^\circ C$ e adicionou-se Celite (20 g). Filtrou-se a mistura e lavou-se o filtrado com EtOAc (4 x 50 ml). Concentrou-se o filtrado combinado até quase à secagem e dissolveu-se, de novo, em EtOAc (3,8 l). Lavou-se a fase orgânica com H_2O (2 x 1 l), depois com uma solução salina (1 x 1 l), secou-se ($MgSO_4$), filtrou-se e concentrou-se. A secagem in vacuo até peso constante proporcionou 272,3 g do produto 9-(2-desoxi-3,5-di-0-benzoíl-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-6-N-benzoíladenina sob a forma de uma espuma. A proporção β/α foi calculada por RMN em 15/1. Utilizou-se o material sem purificação posterior;

1H RMN (DMSO- d_6), (componente principal) δ 4,6-4,9 (m, 3H, C4', C5'), 5,85 (dq, 1H, C2'), 6,02 (dq, 1H, C3'), 6,80 (dd, 1H, C1'), 7,3-8,2 (m, 15H, aromáticos), 8,53 (s, 1H, C2), 8,75 (d, 1H, C8).

Procedimento 10:

9-(2-desoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-adenina

Num frasco contendo 9-(2-desoxi-3,5-di-0-benzoíl- β -D-arabino-furanosil)-6-N-benzoíladenina (272,30 g, 0,44 mole) ,

deitou-se MeOH (2 l). Agitou-se a suspensão oleosa resultante, em atmosfera de N₂ anidro e adicionou-se uma solução de NaOMe (0,47 mole) em MeOH (600 ml), previamente preparada, por dissolução de 10,8 g de sódio cortado, de fresco, em 600 ml de MeOH, numa porção. Aqueceu-se a solução resultante à temperatura de refluxo durante 2 1/2 horas, e depois arrefeceu-se até aproximadamente 20°C. Ajustou-se o pH para 6,5 por adição, porção a porção, de resina premutadora de iões Dowex XB-200 (231,26 g). Eliminou-se a resina por filtração e lavou-se com MeOH (4 x 100 ml). Concentrou-se o filtrado até se obter um óleo e agitou-se o produto vigorosamente durante 30 minutos com H₂O (500 ml) e CH₂Cl₂ (750 ml). Recolheu-se o sólido formado por filtração, lavou-se com CH₂Cl₂ (5 x 50 ml) e EtOH (4 x 50 ml) frio e secou-se para se obter 68,66 g (57,7 % nos dois passos) de 9-(2-desoxi-2-fluoro-β-D-arabinofuranosil)-adenina. p. f. 225°-227°C. (p. f. de referência 232°-234°C, Wright, et al., loc. cit);

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 3,7 (m, 2H, C5'), 3,9 (m, 1H, C4'), 2,45 (dq, 1H, C3'), 5,1 (s, 1H, OH), 5,2 (dt, 1H, C2'), 6,0 (d, 1H, OH), 6,2 (dd, 1H, C1'), 7,38 (s, 2H, NH₂), 8,15 (s, 1H, C2), 8,25 (d, 1H, C8).

Procedimento 11:

9-(5-0-terc-butil-di-metilsilil-2-desoxi-2-fluoro-β-D-arabinofuranosil)-adenina

Agitou-se uma mistura de 9-(2-desoxi-2-fluoro-β-D-arabi-

nofuranosil)-adenina (62,0 g, 0,23 mole) e 41,76 g (0,61 mole) de imidazol em anidro (310 ml) e adicionou-se cloreto de terc-butil-di-metilsililo (40,8 g, 0,27 mole). Depois de 50 minutos, a análise de HPLC da mistura indicou que a reacção não se tinha completado. Adicionou-se mais cloreto de terc-butil-di-metilsililo (4,83 g, 0,03 mole). Depois de 5 minutos, adicionou-se, gota a gota, MeOH (40 ml) e verteu-se a mistura resultante em EtOAc (1,1 l) e água (1,4 l). Separaram-se as camadas e extraíu-se a camada aquosa com EtOAc (2 x 450 ml). Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com H₂O (3 x 600 ml) com uma solução salina (1 x 600 ml) e depois secaram-se (Na₂SO₄) e concentraram-se até se obter um precipitado espesso. Fluidificou-se o sólido com EtOAc (70 ml) e hexano (700 ml) durante 25 minutos e recolheu-se. Lavou-se o sólido com hexano (2 x 200 ml) e secou-se, in vacuo, a 50°C para se obter 63,94 g (78,5%) de 9-(5-0-terc-butil-di-metilsililo-2-desoxi-2-fluoro-β-D-arabinofuranosil)-adenina: P. f. 184°-185°C;

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,08 (2s, 6H, Si(Me)₂), 0,90 (s, 9H, SiC(Me)₃), 3,8-3,9 (m, 3H, C4', C5'), 4,42 (dq, 1H, C3'), 5,25 (dt, 1H, C2'), 6,41 (dd, 1H, C1'), 8,15 (m, 2H, C2, C8).

Procedimento 12:

9-(5-0-terc-butil-difenilsilil-2-desoxi-2-fluoro-β-D-arabinofuranosil)-adenina

Agitou-se uma suspensão de 9-(2-desoxi-2-fluoro-β-D-arabinofuranosil)-adenina (2,7 g, 0,01 mole), imidazol (1,58 g, 0,023

mole) e DMF (16 ml) e adicionou-se cloreto de terc-butil-difenilsililo (2,76 g, 0,02 mole). Verificou-se uma exotermia suave e resultou uma solução completa. A análise de HPLC indicou que permanecia 10% do material inicial. Adicionou-se mais cloreto de terc-butil-difenilsililo (0,423 g, 0,0015 mole) e depois de 10 minutos a análise de HPLC indicou que apenas permanecia 1% do material inicial. Adicionou-se MeOH (3,5 ml) e verteu-se a mistura reaccional em H₂O (200 ml) e extraíu-se com EtOAc (3 x 20 ml). Lavaram-se os extractos combinados com H₂O (3 x 20 ml), com uma solução salina (20 ml), secaram-se (Na₂SO₄) e concentraram-se até se obter um sólido. O sólido foi fluidificado no seio de uma mistura de Et₂O (35 ml) e hexano (50 ml), e depois filtrado e seco, obtendo-se 4,8 g (94%);

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,0 (s, 9H, Sic(Me)₃), 3,9-4,1 (m, 3H, C4', C5'), 4,6 (dq, 1H, C3'), 5,3 (dt, 1H, C2'), 6,1 (d, 1H, OH), 6,5 (dd, 1H, C1'), 7,31-7,57 (m, 8H, ArH), 7,6-7,7 (m, 4H, ArH), 8,04 (d, 1H, C8), 8,35 (s, 1H, C2).

Procedimento 13:

9-(5-0-terc-butyl-difenilsilil-2-desoxi-2-fluoro-3-0-metiltionocarbonil-β-D-arabinofuranosil)-adenina

Agitou-se a mistura de 9-(2-desoxi-2-fluoro-5-0-terc-butyl-difenilsilil-β-D-arabinofuranosil)-adenina (4,29 mg, 8,45mmole), DMSO (30 ml) e CS₂ (1,0 ml, 17,0mmole) a 15°C, e adicionou-se, gota a gota, NaOH 5 M (1,9 ml, 9,5mmole). Depois

de 30 minutos, adicionou-se, gota a gota, MeI (0,92 ml, 9,32 m mole) e obteve-se uma solução completa. A análise de HPLC da reacção indicou que não permanecia qualquer material inicial e verteu-se a reacção em H₂O (200 ml). Filtrou-se o sólido formado e lavou-se com hexano (50 ml) obtendo-se 5,3 g, que se utilizou na fase seguinte sem purificação posterior. Fez-se a cromatografia de uma porção de 0,56 g do material, em gel de sílica (malha de 70-200 mesh) eluída com EtOAc, o que proporcionou 0,38 g de éster de xantato puro.

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,05 (s, 9H, SiC(Me)₃), 2,6 (s, 3H, SMe), 3,95-4,1 (m, 2H, C5'), 4,25-4,35 (m, 1H, C4'), 5,25 (dd, 1H, C2'), 6,27-6,45 (m, 4H, C1', C3', NH₂), 7,28-7,5 (m, 6H, ArH), 7,6-7,76 (m, 4H, ArH), 8,04 (d, 1H, C8), 8,35 (s, 1H, C2).

Procedimento 14:

9-(5-0-terc-butil-dimetilsilil-2-desoxi-2-fluoro-3-0-metiltionocarbonil- β -D-arabinofuranosil)-adenina

Agitou-se uma mistura de 9-(5-0-terc-butil-di-metilsilil-2-desoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-adenina (13,3 g, 34,7 mole), DMSO (59 ml) e CS₂ (4,2 ml, 0,07mmole) a 15°C e, adicionou-se, gota a gota, NaOH 5 M (7,72 ml, 38,6 mmole). Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos e adicionou-se, gota a gota, MeI (2,39 ml, 38,5 mmole). Depois da adição, a análise de HPLC indicou que a mistura reaccional continha aproximadamente 3% do material inicial. Adicionou-se mais MeI (0,4 ml,

6,43mmole) e uma análise de HPLC indicou que permanecia ainda aproximadamente 2% do material inicial. Adicionou-se mais MeI (0,02 ml, 3,22mmole). Verteu-se a mistura em H₂O (600 ml), e , depois de 20 minutos, filtrou-se o sólido amarelo, lavou-se com hexano (100 ml), e secou-se. O peso do produto era de 18,0 g, e utilizou-se sem purificação posterior.

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,05 (s, 3H, SiMe), 0,07 (s, 3H, SiMe), 0,85 (s, 9H, SiC(Me)₃), 2,54 (s, 3H, SMe), 3,85-4,1 (dd, 1H, C3') , 6,47 (dd, 1H, C1'), 8,07 (d, 1H, C8), 8,3 (s, 1H, C2).

Procedimento 15:

9-(5-0-terc-butil-di-metilsilil-2,3-di-desoxi-2-fluoro-β-D-ara-
binofuranosil)-adenina a partir do éster de xantato impuro cor-
respondente

Agitou-se uma suspensão do éster de xantato impuro preparado como no procedimento 14 (16,95 g, 35,8 mmole) e tolueno (366 ml) e fez-se borbulhar N₂ na mistura, durante 30 minutos, para se obter a desoxigenação. Adicionaram-se depois 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (500 mg, 3,3 mmoles) e hidreto de tri-n-butil-estanho (14,6 ml, 54,3 mmole), sucessivamente. Aqueceu-se a mistura reaccional a 80°C durante 30 minutos e, depois , arrefeceu-se a 0°-5°C durante 30 minutos e filtrou-se o produto cristalizado, o que proporcionou 22,33 g (92%).

¹H RMN (DMSO-d₆,) - δ 0,08 (2s, 6H, SI(Me)₂), 0,90 (s, 9H, SiC(Me)₃), 2,2-2,6, (m, 2H, C3'), 3,75 (m, 2H, CT), 4,2 (m, 1H, C4'), 5,45

(dq, 1H, $J_{H,F}=56,2$ Mz, C2'), 6,35 (dd, 1H, C1'), 7,36 (s, 2H, NH₂), 8,18 (s, 2H, C2, C8).

Procedimento 16:

9-(5-0-terc-butil-difenilsilil-2,3-didesoxi-2-fluoro-β-D-ara-binofuranosil)-adenina a partir do éster de xantato impuro correspondente

Fez-se a purga de uma pasta fluida de xantato impuro (4,68 g, 7,83 mmole) em tolueno (80 ml), com N₂, durante 30 minutos, para se obter a desoxigenação. Adicionaram-se, depois, 2,2'-azo-bis-isobutiro-nitrilo (175 mg, 1,17 mmole) e hidreto de tri-n-butyl-estanho (3,2 ml, 11,9 mmole). Aqueceu-se a mistura a 80°C, durante 20 minutos, e depois arrefeceu-se a 0°-5°C durante 30 minutos e recolheu-se o produto sólido por filtração. Concentrou-se o filtrado até 15 ml e diluiu-se com 15 ml de hexano para proporcionar uma segunda cultura. Lavaram-se os sólidos combinados com tolueno em hexano a 50% (50 ml) e hexano (150 ml) e depois secaram-se, in vacuo, para se obter 2,78 g (72,7%).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,1 (s, 9H, SiC(Me)₃), 2,4-2,7 (m, 2H, C3'), 3,85 (d, 2H, C5'), 4,25 (dq, 1H, C2'), 4,35 (m, 1H, C4'), 6,0 (s, 2H, NH₂), 6,3 (dd, 1H, C1'), 7,3-7,5 (m, 6H, ArH), 7,6-7,8 (m, 2H, ArH), 8,05 (d, 1H, C2'), 8,35 (s, 1H, C8).

Procedimento 17:9-(2,3-di-desoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-adenina.FddaraA

Agitou-se uma solução de 9-(5-0-terc-butil-di-metilsilil-2,3-didesoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-adenina (2,5 g , 6,8 mmole) e THF (25 ml), e adicionou-se, gota a gota, fluoreto de tetrabutyl-amônio 1M (7,48 ml, 7,48 mmole) em tetra-hidrofurano. Depois de 20 minutos, evaporou-se o dissolvente e diluiu-se o resíduo com EtOH frio (10 ml). Agitou-se a solução resultante e formaram-se cristais que se filtraram e secaram proporcionando 1,7 g (98%);

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 2,2-2,6 (m, 2H, C3'), 3,8 (m, 2H, C5') , 4,2 (m, 1H, C4'), 5,1 (t, 1H, OH), 5,4 (m, 1H, $J_{\text{H,F}}=58$ Hz, C2'), 6,3 (dd, 1H, C1'), 7,35 (s, 2H, NH_2), 8,16 (s, 1H, C2), 8,25 (d, 1H, C8).

Procedimento 18:

9-(2,3-di-desoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-hipoxantina
a partir de 9-(2,3-di-desoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-
-adenina. FddaraA

Agitou-se uma pasta fluida de 9-(2,3-di-desoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-adenina, (6,2 g, 24,5 mmole), H_2O (300 ml) e adenosina-desaminase (110 mg, pó impuro Sigma tipo II a partir de mucosa intestinal de vitelo) a 36°C durante 16 horas. Consi-

derou-se a conversão completa, por análise de HPLC e evaporou-se a solução, a pressão reduzida, para se obter 6,35 g de cristais brancos. Obteve-se o material puro por cromatografia intermitente em gel de sílica (eluída com 5-10% de MeOH-CH₂Cl₂) o que proporcionou 5,3 g (85%) do produto. Os dados de RMN eram idênticos aos anteriormente referidos.

Procedimento 19:

9-(5-0-benzoil-2-desoxi-2-fluoro-β-D-arabinofuranosil)-6-cloropurina

Agitou-se uma mistura de 9-(3,5-di-0-benzoil-2-desoxi-2-fluoro-β-D-arabinofuranosil)-6-cloropurina (1,0 g, 2,01 mmole) em THF anidro (12 ml) e MeOH (7,5 ml) à temperatura ambiente durante 23 horas. Filtrou-se a mistura e evaporou-se o filtrado. Dissolveu-se, de novo, o produto resultante, em EtOAc (20 ml) e lavou-se com água e com uma solução salina. Secou-se (Na₂SO₄) e evaporou-se para se obter o produto impuro (1,03 g). A purificação em gel de sílica (malha de 70-230 mesh) utilizando hexano-EtOAc (2:1 e 1:1) proporcionou o nucleósido em epígrafe (0,609 g, 80,3%) sob a forma de um sólido branco.

¹H RMN (CDCl₃) : δ 3,97 (d, 1H, OH), 4,39-4,51 (m, 1H, C4'), 4,57-4,85 (m, 3H, C3', C5'), 5,17 (md, 1H, C2'), 6,63 (dd, 1H, C1'), 7,39 (t, 2H, Ar-H), 7,52 (t, 1H, Ar-H), 7,96 (d, 2H, Ar-H), 7,96 (d, 2H, Ar-H), 8,36 (d, 1H, C8), 8,68 (s, 1H, C2).

Repetindo a experiência anterior a 60°C durante 1 3/4 horas obtiveram-se três nucleósidos, 9-(5-0-benzoíl-2-desoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-6-cloropurina (71,4%), 9-(5-0-benzoíl-2-desoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-6-metoxipurina e (2,8%) e 9-(2-desoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-6-cloropurina (15,4%).

Procedimento 20:

9-(5-0-benzoíl-2-desoxi-2-fluoro-3-0-metil-tio-tionocarbonil- β -D-arabinofuranosil)-6-cloropurina

Arrefeceu-se uma solução de 9-(5-0-benzoíl-2-desoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-6-cloropurina (0,241 g, 0,64 mmole) e CS₂ (0,078 ml, 1,3 mmole) em DMSO (1,5 ml) a 15°C e tratou-se com NaOH 5 M (0,14 ml, 0,72 mmole). Agitou-se a solução amarela resultante durante 20 minutos. Adicionou-se MeI (0,044 ml, 0,71 mmole) e agitou-se durante 10 minutos. Verteu-se a solução em água (20 ml) e extraíu-se com EtOAc (2 x 20 ml). Lavou-se a fase orgânica com água (5 x 10 ml) e com uma solução salina (10 ml), secou-se (Na₂SO₄) e evaporou-se para se obter um material amarelo sob a forma de uma goma (0,320 g), que continha 8% de 9-(3-0-benzoíl-2-desoxi-2-fluoro-5-metil-tio-tionocarbonil- β -D-arabinofuranosil)-6-cloropurina e 92% do nucleósido necessário, com base na sua análise de RMN.

A purificação cromatográfica do produto anterior numa coluna de gel de sílica (malha 70-230 mesh), utilizando hexano-EtOAc

(2:1), proporcionou o éster de xantato puro (0,257 g, 86%) sob a forma de um sólido incolor.

^1H RMN (CDCl_3): δ 2,63 (s, 3H, SCH_3), 4,59-4,67 (m, 1H, C4'), 4,70-4,87 (m, 2H, C5'), 5,34 (dd, 1H, C2'), 6,26 (dd, 1H, C3'), 6,64 (dd, 1H, C1'), 7,41 (t, 2H, Ar-H), 7,53 (t, 1H, Ar-H), 8,05 (dd, 2H, Ar-H), 8,36 (d, 1H, C8), 8,73 (s, 1H, C2).

Procedimento 21:

9-(5-0-benzoil-2,3-di-desoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-6-cloropurina

Fez-se borbulhar azoto gasoso numa solução de 9-(5-0-benzoil-2-desoxi-2-fluoro-3-metil-tio-tionocarbonil- β -D-arabinofuranosil)-6-cloro-purina* (0,775 g, 1,66 mmole) em tolueno anidro (18 ml) durante 30 minutos. Em seguida adicionaram-se 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (0,038 g, 0,23 mmole) e hidreto de tri-butil-estanho (0,679 ml, 2,52 mmole), sucessivamente, e aqueceu-se a mistura reaccional a 80°C , em atmosfera de N_2 . Arrefeceu-se a mistura reaccional e evaporou-se o tolueno até aproximadamente 2 ml. Agitou-se este com hexano (3 ml) e decantou-se o hexano para eliminar os compostos de estanho. Passou-se o resto do produto por uma coluna de gel de sílica (malha 70-230 mesh), que se eluiu com hexano-EtOAc (3:1). Isto proporcionou

* Este contém 3,5% do seu isómero principal, 9-(3-0-benzoil-2-desoxi-2-fluoro-5-0-metil-tio-tionocarbonil- β -D-arabinofuranosil)-6-cloropurina.

9-(3-0-benzoíl-2-desoxi-2-fluoro-5-0-metil-tio-tionocarbonil- β -
-D-arabinofuranosil)-6-cloropurina (29 mg, 3,7%) e o nucleósido
em epígrafe (0,5 g, 80%);

^1H RMN (CDCl_3): δ 2,45-2,88 (m, 2H, C3'), 4,49-4,9 (m, 3H, C4'
e C5'), 5,33 (dd, 1H, C2'), 6,42 (dd, 1H, C1'), 7,34-7,73 (m, 3H,
Ar-H), 8,05 (d, 2H, Ar-H), 8,43 (d, 1H, C8), 8,72 (s, 1H, C2).

Procedimento 22:

9-(2,3-didesoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-adenina (FddaraA)

Adicionou-se amônia metanólica saturada (20 ml) a 9-(5-0-
-benzoíl-2,3-didesoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-6-cloropu-
rina (200 mg, 0,53 mmole), a 0°C , numa bomba de aço, e, a seguir,
aqueceu-se a 83°C durante 19 horas. Depois do arrefecimento até
à temperatura ambiente, evaporou-se a solução resultante para se
obter um sólido branco (195 mg). Triturou-se este no seio de
éter dietílico (5 ml) e recolheu-se o material insolúvel num fil-
tro, e, depois aqueceu-se a 85°C com etanol absoluto. Armazenou-
-se a pasta fluida cristalina resultante a $0^\circ\text{-}5^\circ\text{C}$ durante a noite.
Recolheram-se os sólidos por filtração por sucção, lavaram-se com
etanol absoluto (0,5 ml) e éter dietílico (1 ml) e secaram-se,
in vacuo, até se obter um peso constante para se obter 93 mg
(69,4%) de FddaraA.

Concentrou-se o filtrado até à secagem e fez-se a cromatografia numa coluna de gel de sílica (malha de 70-230 mesh) eluí

da com 10% de metanol em diclorometano. A concentração das frações apropriadas proporcionaram benzamida (26,5 mg), 9-(2,3-didesoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-6-metoxipurina (16 mg, 7,8%) e FddaraA (10,5 mg, 77,2%). O rendimento total combinado de FddaraA foi de 103,5 mg (77,2%). O espectro de RMN deste material era idêntico ao do outro material anteriormente obtido.

Procedimento 23:

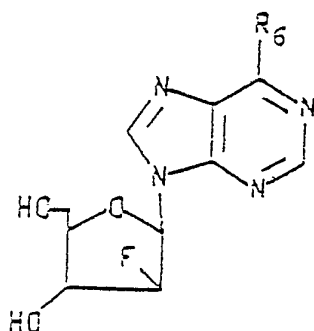
9-(2,3-didesoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-hipoxantina (FddaraI)

Adicionou-se hidróxido de sódio 2M (0,41 ml 0,82 mmole) a 9-(5-O-benzoil-2,3-didesoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-6-metoxipurina (59 mg, 0,16 mmole) e aqueceu-se a solução resultante a 80°C durante 2 1/2 horas. Depois desta altura, a análise de HPLC indicou que a reacção se tinha completado. Arrefeceu-se a solução, neutralizou-se com resina permutadora de iões Dowex x8-200 (forma H⁺) e filtrou-se através de uma almofada de Celite. Lavou-se a almofada com água (5 ml) e metanol (20 ml). Concentraram-se os filtrados combinados até se obter um sólido amarelo que se purificou por cromatografia em gel de sílica (malha 70-230 mesh) utilizando metanol em diclorometano 5-10% como eluente e obteve-se um total de 31 mg (77,9%) de FddaraI. O espectro de RMN deste material era idêntico ao do material anteriormente obtido.



REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de um intermediário útil para a preparação de 9-(2,3-didesoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-hipoxantina ou 9-(2,3-didesoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-adenina possuindo o referido intermediário a fórmula geral III



(III)

na qual R_6 representa um grupo metoxi ou amino, caracterizado pelo facto:

(a) de se formar o sal de sódio de um reagente de purina seleccionado entre 6-cloro-purina e 6-benzoílamino-purina e de se fazer contactar, no seio de um dissolvente e sob condições anídras, com uma quantidade equimolecular de 1-bromo-2-desoxi-3,5-di-O-benzoíl-2-fluoro- α -D-arabino-furanose a uma temperatura compreendida entre 20 e 90°C até que o referido reagente de arabino-furanose esteja consumido;

(b) de se aquecer o produto do passo (a) à temperatura de refluxo no seio de uma solução metanólica numa atmosfera anidra com proporções moleculares de cerca de 1:1 de metóxido de sódio, até que a sua converção no intermediário de fórmula geral III esteja completa.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se utilizar o reagente de 6-cloro-purina no passo (a) e de o dissolvente ser uma mistura de volumes aproximadamente iguais de acetonitrilo e cloreto de metileno.

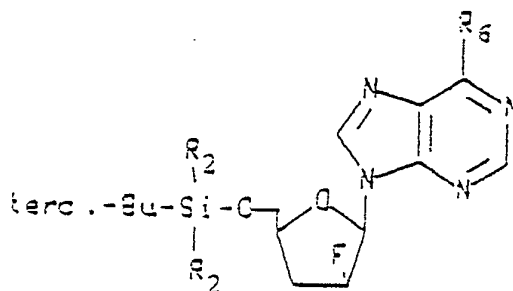
3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se utilizar o reagente de N_6 -benzoíl-adenina no passo (a) e de o dissolvente ser tetra-hidrofuranol.

...

4.- Processo para a preparação de 9-(2,3-didesoxi-2-fluoro- β -D-arabino-furanosil)-adenina, caracterizado pelo facto:

(c) de se converter o grupo 5'-hidroxilo do intermediário de fórmula geral III da reivindicação 1, na qual R_6 representa um grupo amino, em um grupo protector butil terc.-di- R_2 -sililo em que R_2 representa um grupo metilo ou fenilo fazendo contactar o referido intermediário de fórmula geral III com uma quantidade substancialmente equimolar de cloreto de butil terc.-dimetilsililo ou cloreto de butil terc.-difenilsililo sob as condições da reacção e de se isolar o grupo protector resultante contendo o produto sob a forma purificada;

(d) de se formar o éster de 3'-metil-tio-tiono-carbonilo do produto do passo (c) e de se reduzir o referido éster mediante reacção com azo-bis-isobutiro-nitrilo e hidreto de tri-n-butyl-estanho nas condições de reacção que produzem o intermediário de fórmula geral V na qual R_6 representa um grupo NH_2 e R_2 tem os significados definidos antes;

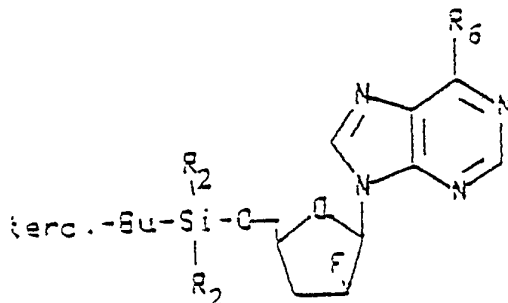


(e) de se substituir o grupo protector butil terc.-di- R_2 -sililo do intermediário de fórmula geral V com hidrogénio para se obter a adenina desejada.

5.- Processo para a preparação de 9-(2,3-didesoxi-2-fluoro- β -D-arabino-furanosil)-hipoxantina, caracterizado pelo facto:

(c) de se converter o grupo 5'-hidroxilo do intermediário de fórmula geral III da reivindicação 1 na qual R_6 representa um grupo metoxi em um grupo protector butil terc.-di- R_2 -sililo em que R_2 representa um grupo metilo ou fenilo fazendo contactar o referido intermediário com uma quantidade substancialmente equimolar de cloreto de butil terc.-dimetilsililo ou cloreto de butil terc.-difenil-sililo nas condições da reacção e de se isolar o grupo protector resultante contendo o produto sob a forma purificada;

(d) de se formar o éster de 3'-metil-tio-tionocarbonilo do produto do passo (c) e de se reduzir o referido éster mediante reacção com azo-bis-isobutiro-nitrilo e hidreto de tri-n-butil-estanho nas condições da reacção, proporcionando assim o intermediário de fórmula geral V na qual R_6 representa um grupo metoxi e R_2 tem os significados definidos antes;



(e) de se substituir o grupo protector butil terc.-di- R_2 -sililo e o grupo 6-O-metilo do intermediário de fórmula geral V com hidrogénio para se obter a hipoxantina desejada.

6.- Processo de acordo com as reivindicações 4 ou 5, caracterizado pelo facto de no passo (c) se dissolver o intermediário de fórmula geral III em dimetilformamida anidra e se tratar a solução com pelo menos duas proporções moleculares de imidazol e depois com cloreto de butil terc.-dimetilsililo ou cloreto de butil terc.-difenilsililo durante um intervalo de tempo suficiente para completar a formação do éter de 5'-butil terc.-dimetilsililo ou 5'-butil terc.-difenilsililo.

7.- Processo de acordo com as reivindicações 4 ou 5, caracterizado pelo facto de no passo (d) se dissolver o produto do passo (c) em dimetilsulfóxido e se tratar com mais do que uma proporção molecular de dissulfureto de carbono a 15°C , e de se tratar depois a mistura sequencialmente com uma quantidade equimolar de hidróxido de sódio aquoso e iodeto de meti

lo para se obter o éster de metil-tio-tiono-carbonilo.

8.- Processo de acordo com as reivindicações 4 ou 5, caracterizado pelo facto de no passo (d) a redução do éster ser efectuada numa solução de tolueno a 80°C.

9.- Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo facto de no passo (e) se utilizar o aquecimento com NaOH aquoso 2N a 75°C.

10.- Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo facto de se efectuar o passo (e) em dois passos que compreendem (f) fazer contactar o produto do passo (d) primeiro com brometo de trimetilsililo ou iodeto de trimetilsililo removendo assim o grupo 6-0-metilo, e depois fazer contactar com fluoreto de tetra-n-butilamónio removendo assim o grupo 5'-0-butyl terc.-di-R-sililo.

11.- Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo facto de no passo (f) se utilizar acetonitrilo anidro como dissolvente e uma quantidade aproximadamente equimolar de iodeto de trimetilsililo a uma temperatura compreendida entre 20 e 50°C durante un intervalo de tempo suficiente para completar a reacção.

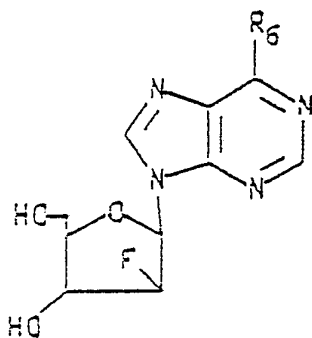
...



12.- Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo facto de no passo (e) se utilizar tetra-hidrofurano como dissolvente durante o contacto com fluoreto de tetra-n-butilamónio durante um intervalo de tempo suficiente para completar a reacção.

13.- Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de no passo (c) se fazer contactar o intermediário de fórmula geral V com uma quantidade aproximadamente equimolar de fluoreto de tetra-n-butilamónio em uma solução de tetra-hidrofurano durante um intervalo de tempo suficiente para substituir o grupo 5'-0-butil terc.-di-R₂-siloilo com hidrogénio.

14.- Processo para a preparação de 9-(2,3-didesoxi-2-fluoro-β-D-arabinofuranosil)-hipoxantina utilizando o intermediário de fórmula geral III



(III)

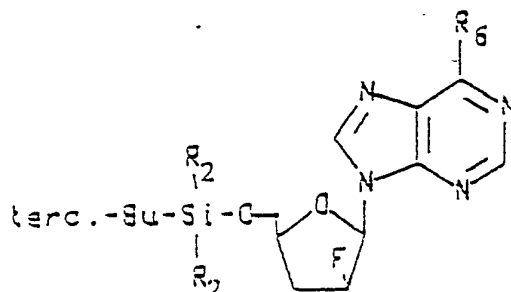
na qual R₆ representa um grupo metoxi, caracterizado pelo facto:

(a) de se formar o sal de sódio de 6-cloropurina como um reagente de purina e de se fazer reagir no seio de um dissolvente e sob condições anidras com uma quantidade equimolar de 1-bromo-2-desoxi-3,5-di-O-benzoil-2-fluoro- α -D-arabinofuranose a uma temperatura compreendida entre 20° e 90°C até que a referida arabinofuranose esteja consumida;

(b) de se aquecer o produto do passo (a) à temperatura de refluxo no seio de uma solução de metanol sob atmosfera anidra com proporções moleculares de cerca de 1:1 de metóxido de sódio até que a sua conversão no referido intermediário de fórmula geral III esteja completa;

(c) se converter o grupo 5'-hidroxilo do referido intermediário de fórmula geral III no grupo protector butil terc.-di-R₂-sililo em que R₂ representa um grupo metilo ou fenilo fazendo contactar o referido intermediário com uma quantidade substancialmente equimolar de cloreto de butil terc.-dimetilsililo ou cloreto de butil terc.-difenilsililo sob condições de reacção e de se isolar o grupo protector resultante contendo o produto sob a forma purificada;

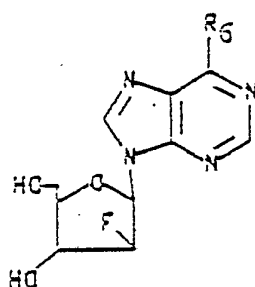
(d) de se formar o éster de 3'-metil-tio-tiono-carbonilo do produto do passo (c) e de se reduzir o referido éster mediante reacção com azobisisobutironitrilo e hidreto de tri-n-butyl-estanho nas condições de reacção para se obter o intermediário de fórmula geral V na qual R₆ representa um grupo metoxi e R₂ tem os significados definidos antes



V

(e) de se substituir o grupo protector butil terc.-di- R_2 -sililo e o grupo 6-O-metilo do intermediário de fórmula ge-
ral V com hidrogénio para se obter a hipoxantina desejada.

15.- Processo para a preparação de 9-(2,3-didesoxi-2-
-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-adenina utilizando o intermediá-
rio de fórmula geral III



(III)

na qual R_6 representa um grupo amino,
caracterizado pelo facto:

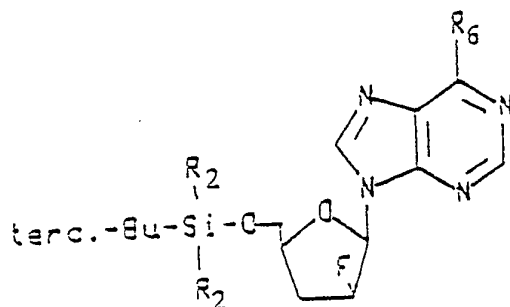
(a) de se formar o sal de sódio de 6-benzoil-amino-pu-
rina como reagente de purina e de se fazer reagir no seio de
um dissolvente e sob condições anidras com uma quantidade equi

molar de 1-bromo-2-desoxi,3,5-di-O-benzoil-2-fluoro- α -D-arabino-furanose a uma temperatura compreendida entre 20° e 90°C até que o referido reagente de arabinofuranose esteja consumido;

(b) de se aquecer o produto do passo (a) à temperatura de refluxo numa solução metanólica sob atmosfera anidra com proporções moleculares de cerca de 1:1 de metóxido de sódio até que a sua conversão no referido intermediário de fórmula geral III esteja completa;

(c) de se converter o grupo 5'-hidroxilo do referido intermediário de fórmula III em um grupo protector butil terciário-di-R₂-sililo em que R₂ representa um grupo metilo ou fenilo fazendo contactar o referido intermediário com uma quantidade substancialmente equimolar de cloreto de butil terciário-dimetilsililo ou cloreto de butil terciário-difenil-sililo sob condições de reacção e de se isolar o grupo protector resultante contendo o produto sob forma purificada;

(d) de se formar o éster de 3'-metil-tio-tiono-carbonylo do produto do passo (c) e de se reduzir o referido éster fazendo-o contactar com azobis-iso-butiro-nitrilo e hidreto de tri-n-butil-estanho sob condições de reacção produzindo assim o intermediário de fórmula geral V na qual R₆ representa um grupo amino e R₂ tem os significados definidos antes,



(e) de se substituir o grupo protector butil terc.-di- R_2 -sililo do intermediário de fórmula V com hidrogénio proporcionando assim a adenina desejada.

16.- Processo de acordo com as reivindicações anteriores, para a preparação de 9-(2-desoxi-3,5-di-O-benzoil-2-fluoro- β -D-arabino-furanosil)-6-cloro-purina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

17.- Processo de acordo com as reivindicações anteriores, para a preparação de 9-(5-O-butil terc.-di- R_2 -sililo-2-desoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-6-metoxi-purina na qual R_2 representa um grupo metilo ou fenilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

18.- Processo de acordo com as reivindicações anteriores, para a preparação de 9-(2-desoxi-2-fluoro-3-O-metil-tio-

-tiono-carbonil-5-0-butyl terc.-di-R₂-silil- β -D-arabino-furanosil)-6-metoxi-purina na qual R₂ representa um grupo metilo ou fenilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

19.- Processo de acordo com as reivindicações anteriores para a preparação de 9-(2-desoxi-2-fluoro-3-0-metil-tio-
-tiono-carbonil-5-0-butyl terc.-di-R₂-silil- β -D-arabino-furanosil)-adenina na qual R₂ representa um grupo metilo ou fenilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

20.- Processo de acordo com as reivindicações anteriores, para a preparação de 9-(5-0-butyl terc.-di-R₂-silil-2,3-
-didesoxi-2-fluoro- β -D-arabino-furanosil)-6-metoxi-purina na qual R₂ representa um grupo metilo ou fenilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

21.- Processo de acordo com as reivindicações anteriores, para a preparação de 9-(5-0-butyl terc.-di-R₂-silil-2,3-
-didesoxi-2-fluoro- β -D-arabino-furanosil)-hipoxantina na qual R₂ representa um grupo metilo ou fenilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

22.- Processo de acordo com as reivindicações anteriores, para a preparação de 9-(5-0-benzoíl-2-desoxi-2-fluoro- β -D-arabino-furanosil)-6-cloro-purina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

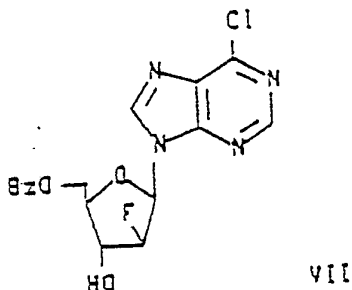
23.- Processo de acordo com as reivindicações anteriores, para a preparação de 9-(5-0-benzoíl-2,3-didesoxi-2-fluoro- β -D-arabino-furanosil)-6-cloro-purina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

24.- Processo de acordo com as reivindicações anteriores, para a preparação de 9-(5-0-benzoíl-2-desoxi-2-fluoro-3-0-metil-tio-tio-carbonil- β -D-arabino-furanosil)-6-cloro-purina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

25.- Processo de acordo com as reivindicações anteriores, para a preparação de 9-(2,3-didesoxi-2-fluoro- β -D-arabino-furanosil)-6-metoxi-purina, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

26.- Processo para a preparação de um intermediário

útil para a preparação de 9-(2,3-didesoxi-2-fluoro- β -D-arabino-furanosil)-hipoxantina ou 9-(2,3-didesoxi-2-fluoro- β -D-arabino-furanosil)-adenina possuindo o referido intermediário a fórmula geral VII



na qual Bz representa um grupo benzoílo, caracterizado pelo facto:

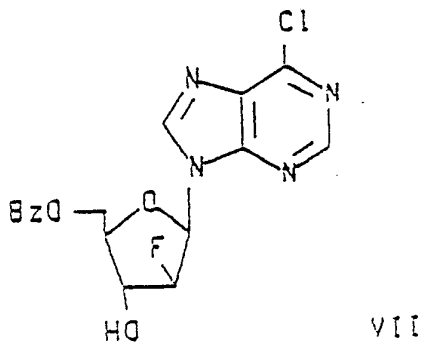
(a) de se formar um sal de sódio de 6-cloro-purina como reagente de purina e de se fazer reagir no seio de um dissolvente e sob condições anidras com uma quantidade equimolar de 1-bromo-2-desoxi-3,5-di-O-benzoil-2-fluoro- α -D-arabino-furanose a uma temperatura compreendida entre 20° e 90°C até que a referida arabino-furanose esteja consumida, de se recuperar a 9-(2-desoxi-3,5-di-O-benzoil-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-6-cloro-purina assim produzida, e

(g) de se fazer contactar o produto do passo (a) com hidrogeno carbonato de sódio numa mistura de dissolventes anidros tetra-hidrofurano/metanol à temperatura ambiente durante um intervalo de tempo suficiente para substituir selectivamente o referido grupo 3-O-benzoílo com hidrogénio.

27.- Processo para a preparação de 9-(2,3-didesoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-hipoxantina, caracterizada pelo facto:

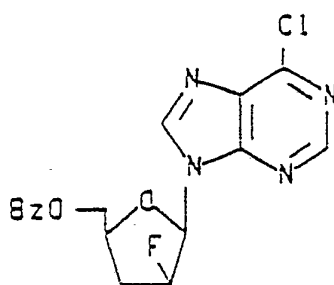
(a) de se formar o sal de sódio de 6-cloro-purina como reagente de purina e de se fazer reagir no seio de um dissolvente e sob condições anidras com uma quantidade equimolar de 1-bromo-2-desoxi-3,5-di-O-benzoil-2-fluoro- α -D-arabinofurano se a uma temperatura compreendida entre 20° e 90°C até que a referida arabinofuranose esteja consumida, de se recuperar a 9-(3,5-di-O-benzoil-2-desoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-6-cloropurina assim produzida, e

(g) de se fazer contactar o produto do passo (a) com hidrogeno carbonato de sódio no seio de uma mistura de dissolventes anidros tetra-hidrofurano/metanol à temperatura ambiente durante um intervalo de tempo suficiente para substituir selectivamente o referido grupo 3-O-benzoilo com hidrogénio e formar assim o intermediário de fórmula geral VII



(d) de se formar o éster de 3'-metil-tio-tiono-carbonilo do produto do passo (g) e de se reduzir o referido éster fa-

zendo-o contactar com azobisisobutironitrilo e hidreto de tri-n-butyl-estanho sob condições de reacção produzindo assim o intermediário de fórmula geral VIII na qual Bz tem os significados definidos antes;



VIII

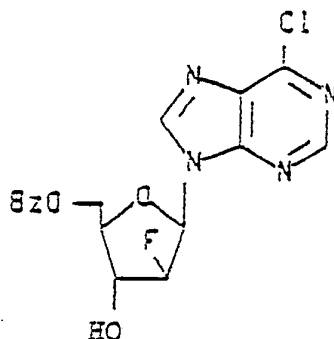
(b) de se tratar o intermediário da fórmula geral VIII a uma temperatura compreendida entre 20° e 100°C com pelo menos duas proporções moleculares de hidróxido de sódio aquoso durante um intervalo de tempo suficiente para substituir o referido grupo 5-O-benzoílo com hidrogénio e o referido grupo 6-Cl com -OH e proporcionar a hipoxantina desejada.

28.- Processo para a preparação de 9-(2,3-didesoxi-2-fluoro- β -D-arabino-furanosil)-adenina, caracterizado pelo facto:

(a) de se formar o sal de sódio de 6-cloropurina como reagente de purina e de se fazer reagir no seio de um solvente e sob condições anidras com uma quantidade equimolar e 1-bromo-2-desoxi-3,5-di-O-benzoil-2-fluoro- β -D-arabinofuranose a uma

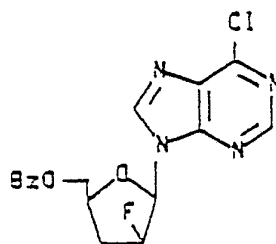
temperatura compreendida entre 20° e 90°C até que a referida arabinofuranose esteja consumida, de se recuperar a 9-(2-de-soxi-3,5-di-O-benzoil-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)-6-cloropurina assim produzida, e

(g) de se contactar o produto do passo (a) com hidrogeno carbonato de sódio no seio de uma mistura de dissolventes anidros de tetra-hidrofurano/metanol à temperatura ambiente durante um intervalo de tempo suficiente para substituir selectivamente o referido grupo 3-O-benzoílo com hidrogénio, proporcionando assim o intermediário de fórmula VII



(d) de se formar o éster de 3'-metil-tio-tiono-carboni-lo do produto do passo (g) e se reduzir o referido éster fazendo-o contactar com azo-bis-isobutiro-nitrilo e hidreto de tri-n-butyl-estanho sob condições de reacção proporcionando assim o intermediário de fórmula geral VIII, na qual Bz tem os significados definidos antes:

...



(i) de se tratar o intermediário de fórmula geral VIII a uma temperatura compreendida entre 20° e 100°C com amônia metanólica saturada suficiente durante um intervalo de tempo suficiente para substituir o referido grupo 5-O-benzoílo com hidrogênio e o referido grupo 6-Cl com NH₂ e proporcionar a adenina desejada.

R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE DESOXI-FLUORO-
-NUCLEOSIDOS"

A presente invenção diz respeito a um processo para sintetizar derivados de 2'-fluoro-2',3'-didesoxi-arabinofuranose de inosina e adenina em larga escala o qual envolve a ligação de um derivado de fluoro-açúcar e um reagente de purina para proporcionar um nucleosido de purina o qual é então desoxigenado. Utilizam-se como materiais de partida 6-cloro ou 6-benzamido-purina e 1,3,5-tri-O-benzoil-2-desoxi-2-fluoro-arabinofuranose.

© Agente Oficial da Propriedade Industrial

S. Aguiar