

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98.198

REQUERENTE: MERRELL DOW PHARMACEUTICALS, INC., norte-
-americana, com sede em 2110 East Galbraith
Road, Cincinnati, Ohio, Estados Unidos da
América,

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS
DERIVADOS DO ÁCIDO 9-PURINIL-FOSFÔNICO
E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS
CONTÊM"

INVENTORES: Serge Halazy,
Charles Danzin,

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

EP, 04 de Julho de 1990, sob o Nº 90 401 940.3

4.

MERRELL DOW PHARMACEUTICALS, INC.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DO ÁCIDO 9-
-PURINIL-FOSFÓNICO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
QUE OS CONTÊM"

ÂMBITO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a novos inibidores da purina-nucleósido-fosforilase, a processos e a compostos intermédios para a sua preparação e à sua utilização como agentes imuno-supressores, anti-linfomáticos, anti-leucémicos, anti-virais e anti-protozoários.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

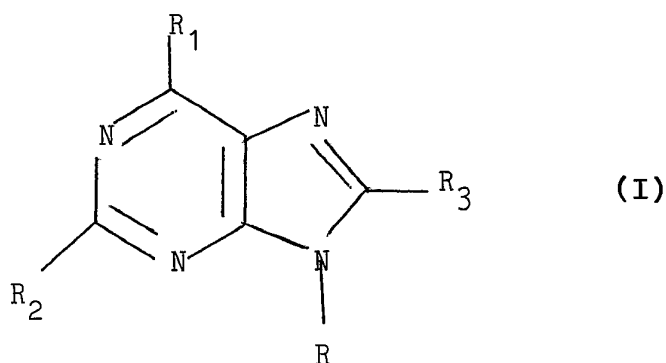
A purina-nucleósido-fosforilase (PNP), sob condições normais in vivo catalisa a clivagem fosforolítica dos ribo- e desoxirribonucleósidos da guanina e da hipoxantina nos correspondentes fosfatos de açúcar e guanina ou hipoxantina. Na ausência de PNP, a concentração do ácido úrico é bastante baixa, enquanto a concentração de certos substratos nucleosídicos de PNP tais como (dGuo), no plasma e na urina é elevada. Porém, o dGuo é tóxico para os linfoblas-

4

tos, sendo as células T muito mais afectadas do que as células B. De facto, nos doentes com deficiência de PNP, adquirida geneticamente, a produção de imunoglobulina nas células B é normal ou mesmo elevada, mas estes doentes são leucopénicos e a função linfocítica T ou está totalmente ausente ou está grandemente diminuída. Embora a deficiência de PNP não controlada seja obviamente indesejável, há muitos exemplos em que a supressão controlada do sistema imunológico, em particular na supressão controlada, das células T, deverá ser altamente desejável, tal como no tratamento da leucémia de células T, na supressão da resposta do hospedeiro versus enxerto em receptores de órgãos transplantados e no tratamento da gota. A Requerente descobriu um grupo de derivados do ácido 9-purinil-fosfónico que são inibidores potentes da PNP e, assim, são utilizáveis como agentes imuno-supressores.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

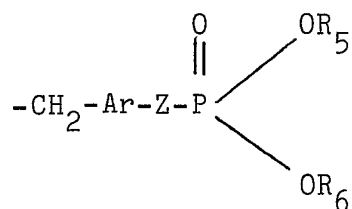
Mais especificamente, a presente invenção diz respeito a novos derivados do ácido purinil-fosfónico de fórmula geral



4.

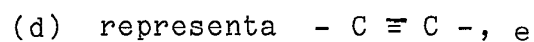
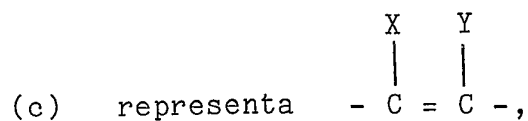
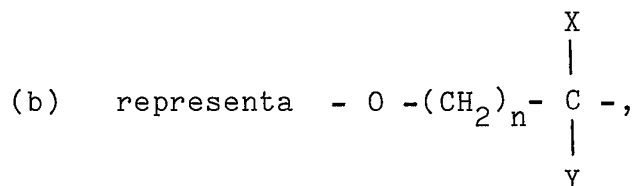
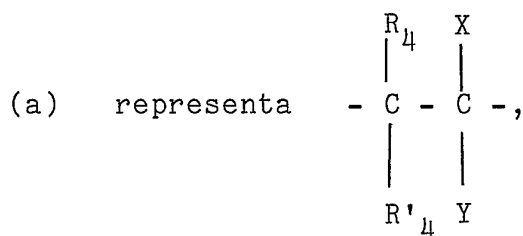
na qual

o símbolo R representa um grupo de fórmula geral

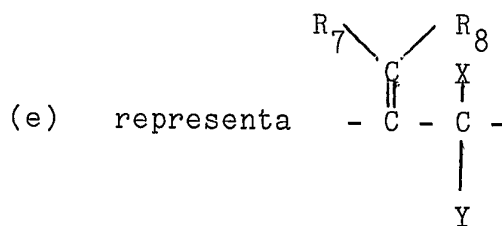


na qual

Ar representa uma ponte à qual o grupo CH_2 adjacente se liga através de um átomo de carbono do anel e o grupo A está ligado a um segundo átomo de carbono do anel de um grupo fenilo tiofeno ou furano R_9 -substituído; Z representa um grupo de sub-tipos (a), (b), (c), (d) ou (e)



4.



com a condição de que, quando o símbolo Z representa um grupo de sub-tipo (b), então o símbolo Ar não representa um grupo furano nem tiofeno, o símbolo n representa zero ou um número inteiro de 1 a 5,

o símbolo R_1 representa um grupo -OH ou -SH,

o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo -NH₂,

o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo -NH₂, -OH ou -NH-NH₂,

o símbolo R_4 representa um átomo de hidrogénio,

o símbolo R'_4 representa um átomo de hidrogénio ou de flúor ou um grupo OH, ou os símbolos R_4 e R'_4 , considerados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo ceto,

o símbolo R_5 representa um grupo alquilo C₁₋₆ ou R'_5 ,

o símbolo R_6 representa um grupo alquilo C₁₋₆ ou R'_6 com os símbolos R'_5 e R'_6 representando um átomo de hidrogénio,

os símbolos R_7 e R_8 representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou de flúor ou um grupo alquilo C₁₋₄,

o símbolo R_9 representa um átomo de hidrogénio, cloro, ou de bromo ou um grupo alquilo C₁₋₆, alcoxi

4.

C_{1-6} , OH, NH_2 ou CH_3 , com a condição de que, quando o símbolo Ar representa um grupo furano ou tiofeno, o símbolo R_9 não representa um grupo OH nem NH_2 , e

os símbolos X e Y representam, cada um, um átomo de hidrogênio, flúor ou de cloro, com a condição de que, quando o símbolo n representa zero, os símbolos X e Y representam, cada um, um átomo de hidrogênio às suas formas tautoméricas e aos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Utilizadas aqui, as designações alquilo C_{1-4} e alquilo C_{1-6} incluem os grupos hidrocarbonados alifáticos inferiores, saturados, lineares e ramificados, com 4 ou 6, átomos de carbono, respectivamente, incluindo os grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, sec-butilo, n-butilo, t-butilo, pentilo e similares; sendo os grupos alcoxi C_{1-6} os seus derivados éter. O grupo "Ar" ligado em ponte ao grupo CH_2 contíguo e os grupos Z são grupos fenilo furano ou tiofeno R_9 -substituídos, em que o grupo fenilo pode estar ligado em ponte nas suas posições 1,2-, 1,3- ou 1,4- e cada um dos grupos furano e tiofeno pode estar ligado em ponte através dos átomos de carbono das posições 2,3-, 2,4-, 2,5- ou 3,4- do núcleo; a substituição R_9 pode ser mono- ou dissustituída, sendo a substituição em qualquer dos outros átomos de carbono do núcleo, disponíveis. As formas tautoméricas enol-ceto podem existir na

4.

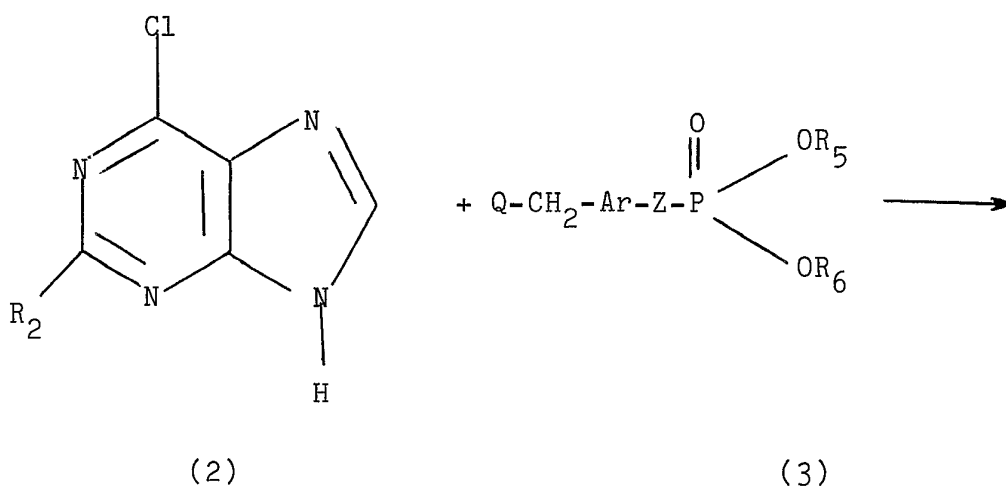
posição 6 do núcleo de purina.

A expressão "sais de adição de ácidos, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico" aplica-se a quaisquer sais de adição de ácidos inorgânicos ou orgânicos, não-tóxicos, de bases dos compostos de fórmula geral (I). Os exemplos de ácidos inorgânicos que formam sais apropriados incluem os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico e fosfórico e os sais metálicos ácidos, tais como mono-hidrogeno-orto-fosfato de sódio e hidrogeno-sulfato de potássio. Os ácidos orgânicos representativos que formam sais apropriados incluem os ácidos mono-, di- e tricarboxílicos. Representativos de tais ácidos são, por exemplo, os ácidos acético, glicólico, láctico, pirúvico, malônico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzóico, hidroxibenzóico, fenilacético, cinâmico, salicílico e 2-fenoxibenzóico. Outros ácidos orgânicos que formam sais apropriados são os ácidos sulfônicos, tais como o ácido metano-sulfônico e o ácido 2-hidroxietano-sulfônico. Tanto se podem formar sais mono-, como sais diácidos, podendo esses sais existir quer sob uma forma hidratada, quer sob uma forma substancialmente anidra. Os sais ácidos preparam-se por meio de técnicas convencionais, tais como por meio da dissolução da base livre em uma solução aquosa ou aquoso-alcoólica ou em outros dissolventes apropriados contendo o ácido apropriado e isolamento por meio de evaporação da solução, ou por meio da reacção da base livre no seio de um dissolvente orgânico, caso em que o sal se

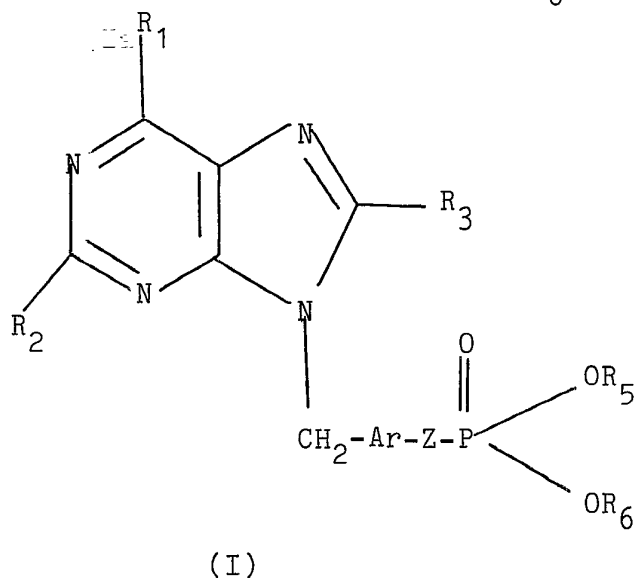
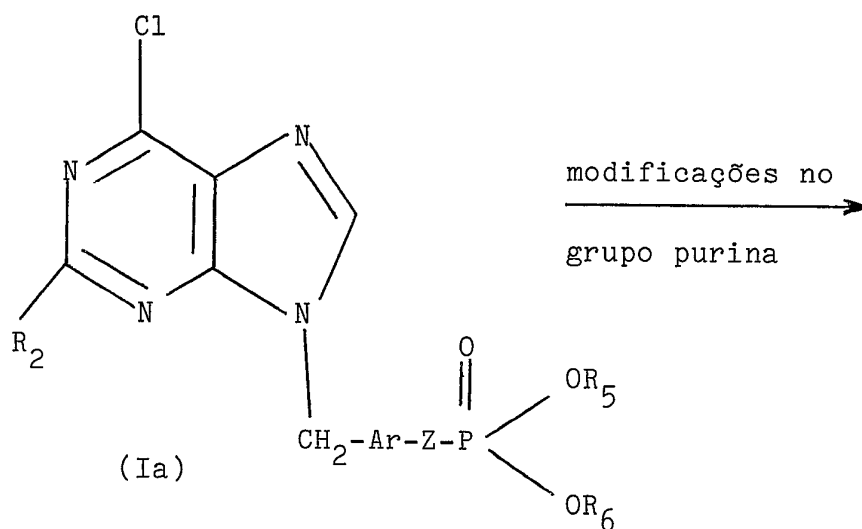
4.

separa directamente ou pode obter-se por meio da concentração da solução. Em geral, os sais de adição de ácidos dos compostos da presente invenção são, sais cristalinos que são solúveis na água e em vários dissolventes orgânicos hidrofílicos e que, em comparação com as suas formas básicas livres, têm pontos de fusão mais elevados e uma maior estabilidade.

A preparação de compostos de fórmula geral (I) pode, em geral, efectuar-se por meio de uma reacção de condensação em que uma 6-cloro-purina (2) é tratada com um fosfonato (3) activado ($\text{CH}_2\text{-Ar-Z-}$)-substituído e o composto intermédio resultante (Ia) se converte nos derivados purínicos $\text{R, R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3$ -substituídos, apropriados, de fórmula geral (I). A reacção de condensação geral está descrita no esquema reaccional seguinte.



4.



em que os símbolos R_1 , R_2 , R_3 , Ar , Z , R_5 e R_6 têm os significados anteriormente definidos, excepto que o símbolo R_4 , que ocorre quando o símbolo Z representa um grupo do sub-tipo (a), pode representar também um éter silílico e o símbolo Q representa um átomo de bromo ou de iodo ou um grupo hidroxil.

Nos casos em que se deseja efectuar uma

4.

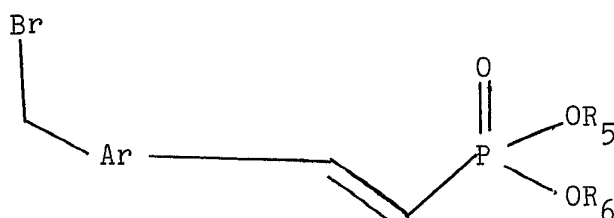
condensação do composto intermédio (2) 6-cloro-purina com um fosfonoarilo (3) em que o símbolo Q representa um halogeneto, a condensação efectua-se por meio da reacção de um ligeiro excesso (cerca de 10 %) do reagente (2) 6-cloro-purina na presença de uma base, tal como hidreto de sódio (NaH), carbonato de potássio (K_2CO_3) ou fluoreto de cézio (CsF) (em quantidades de cerca de 2 equivalentes) no seio de um dissolvente não reactivo, tal como a dimetilformamida (DMF), a uma temperatura compreendida entre cerca de 0°C e 60°C, de preferência à temperatura ambiente durante cerca de 4 a 18 horas.

No caso em que o símbolo Q representa um grupo OH, a condensação efectua-se sob condições neutrais, de acordo com a reacção do tipo Mitsunobu utilizando azodicarboxilato de dietilo (DEAD) na presença de $P(R')_3$ em que o símbolo R' representa, de preferência, um grupo fenilo mas incluindo os grupos metilo e isopropilo, sendo a referida reacção efectuada no seio de um dissolvente apropriado, não reactivo, a uma temperatura compreendida entre 0°C e 60°C.

Naturalmente, em cada caso, nas reacções em que o grupo Ar possui um substituinte R_g que pode ser afectado pelas condições da reacção dessas condensações (ou modificações da base purina), então esses substituintes são modificados para evitar quaisquer reacções paralelas indesejáveis e no passo apropriado são reconvertidos na forma desejada. Por exemplo, se o símbolo R_g representar um grupo OH então pode formar-se um derivado éster ou éter intermédio

e no passo apropriado, o éster ou o éter pode ser hidrolisado originando o respectivo álcool. Estes princípios são bem compreendidos pelos entendidos na matéria e não necessitam de ser pormenorizados aqui.

No caso especial em que os símbolos R_4 , R'_4 , X e Y da fórmula geral (3) representam todos átomos de hidrogénio, é preferível condensar um derivado bromometílico do fosfonilarilo de fórmula geral

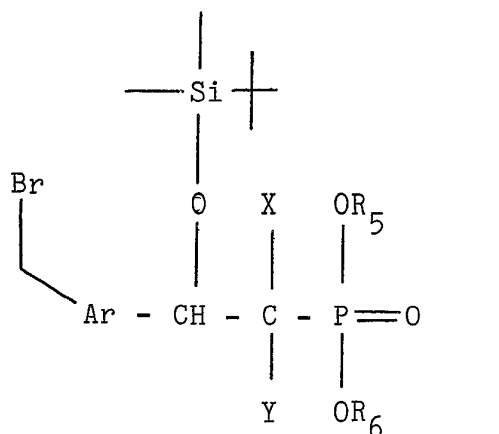


(4)

com a purina (2) e hidrogenar os compostos resultantes, de preferência utilizando hidrogénio gasoso na presença de paládio sobre carvão (H_2 -Pd/C), de acordo com técnicas convencionais.

No caso especial em que se deseja preparar compostos de fórmula geral (Ia), na qual o símbolo R_4 representa um átomo de hidrogénio e o símbolo R'_4 representa um grupo OH ou os símbolos R_4 e R'_4 , conjuntamente, formam um grupo ceto (com a definição anterior), é usual utilizar-se um éter silílico (de preferência, éter t-butil-dimetilsilílico para proteger o grupo hidroxí do halogeneto de fosfonilo, isto

é,



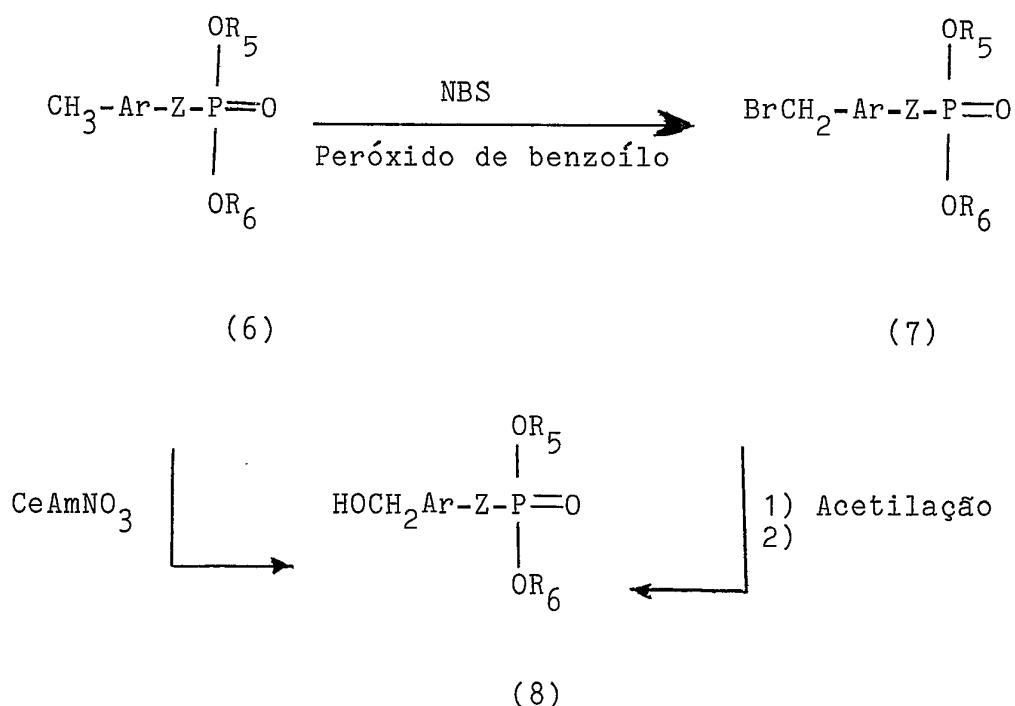
(5)

em que ---OSi--- representa um grupo éter t-butil-dimetil-silílico e a seguir à condensação, como se descreveu previamente, eliminar o grupo protector sililo mediante hidrólise ácida. Se o álcool resultante tiver de ser oxidado, este álcool pode ser oxidado, para originar a cetona desejada, por meio da utilização da reacção de oxidação de Swern. Na prática, é preferível formar o éter silílico antes de se activarem os reagentes de fórmula geral (3), como aqui se descreve a seguir.

Os reagentes "activados Q" de fórmula geral (3) podem preparar-se por métodos bem conhecidos na técnica, de preferência utilizando compostos intermédios, em que os grupos OH (se existirem) são protegidos da reacção, antes da activação, com grupos halogenados ou com grupos hidroxí.

De preferência, as bromações efectuam-se com N-bromo-succinimida (NBS) ou outras N-bromoamidas apropriadas na presença de quantidades catalíticas de peróxido de benzoílo, e as reacções decorrem, de preferência, no seio de CCl_4 (tetracloreto de carbono), como dissolvente. A preparação dos

reagentes da fórmula geral (3), na qual o símbolo Q representa um grupo OH, pode efectuar-se directamente a partir de (6) por meio da reacção com CeAmNO_3 (nitrato de amónio cérico) ou por meio da conversão do brometo de benzilo (7) no seu acetato, seguida de hidrólise do acetato com quantidades catalíticas de metóxido de sódio em metanol, utilizando procedimentos convencionais nas reacções bem conhecidos na técnica.



em que os símbolos Ar, Z, R_5 e R_6 têm os significados previamente definidos, excepto que o símbolo R'_4 representa um grupo éter silílico (em vez de OH) e o símbolo R_9 representa um grupo hidroxil protegido em vez de um grupo OH (se apropriado).

Uma vez efectuada a condensação da base (2) 6-cloro-purina para se obterem os compostos de fórmula

geral (Ia), as modificações nas posições 8,6 e/ou 2 podem efectuar-se por passos para se originarem os grupos desejados R_1 , R_2 e R_3 , da fórmula geral (I).

Para se prepararem compostos de fórmula geral (I), na qual os símbolos R_5 e R_6 representam, cada um, um átomo de hidrogénio e o símbolo R_1 representa um grupo OH, fazem-se reagir, sucessivamente, os correspondentes di-ésteres fosfonatos de fórmula geral (Ia) (isto é, os símbolos R_5 e R_6 representam grupos alquilo) com brometo de trimetilsililo (TMSBr) em CH_2Cl_2 , água em actonitrilo e, finalmente, com HCl (IN) à temperatura de $90^\circ C$. Para se preparar um monoéster (o símbolo R_5 representa um átomo de hidrogénio e o símbolo R_6 representa um grupo alquilo e o símbolo R_1 representa o grupo OH), os compostos de fórmula geral (Ia) são submetidos, directamente, à hidrólise HCl/H_2O à temperatura de $90^\circ C$.

Para se prepararem compostos de fórmula geral (I), na qual o símbolo R_1 representa um grupo SH, fazem-se reagir os compostos de fórmula geral (Ia) com tiureia em ácido acético. A deseterificação dos compostos 6-SH resultantes por meio de tratamento com TMSBr e hidrólise deverá originar compostos em que o símbolo R_1 representa um grupo SH e os símbolos R_5 e R_6 representam, cada um, um átomo de hidrogénio.

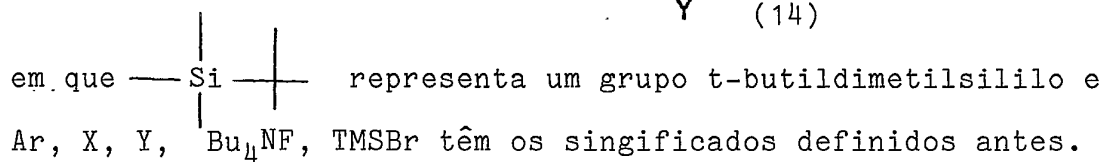
Para se prepararem os compostos de fórmula geral (I), na qual o símbolo R_1 representa um grupo SH, os símbolos R_2 e R_3 têm os significados definidos na fórmula

4

geral (I) e o símbolo R'_4 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo éter silílico ($-O-SiMe_3$), faz-se reagir o correspondente análogo 6-OH com pentassulfureto fosforoso dimérico. Os compostos resultantes, em que o símbolo R'_4 representa um grupo éter silílico, podem ser convertidos no correspondente álcool e, eventualmente, o álcool pode ser oxidado para se obter o seu análogo ceto por meio de métodos descritos aqui. Podem utilizar-se os mesmos reagentes (excepto que o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogênio) para se prepararem os compostos de fórmula geral (I), na qual o símbolo R_3 representa um grupo NH_2 ou um grupo $-NH-NH_2$, por meio de halogenação (na posição 8 do grupo purina) utilizando um agente de bromação ou de iodação, tal como bromo em água, uma N-bromo ou N-iodo-imida (por exemplo, 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína, 1,3-diiodo-5,5-dimetil-hidantoína, N-iodo-acetamida, de preferência NBS ou NIS, e com mais preferência N-bromoacetamida (NBA)). Os análogos 8-halogenados assim obtidos reagem com a hidrazina, no seio de um dissolvente apropriado (por exemplo, água, éter, THF, p-dioxano, alcanóis inferiores, etilenoglicol, hidrocarbonetos clorados (CCl_4 , CH_2Cl_2), DMF, HMPA ou DMSO, a temperaturas de cerca de $50^\circ C$ a $100^\circ C$, de preferência, mas não necessariamente, utilizando 2 a 3 vezes de excesso de hidrazina. Os compostos correspondentes 8- NH_2 podem ser preparados por meio da redução da hidrazina, utilizando níquel de Raney. Os análogos 8-halogenados utilizados para a reação com a hidrazina podem utilizar-se para se prepararem os compostos, em que o símbolo R_3 representa um grupo OH, por

meio da reacção do composto 8-halogenado com um sal de metal alcalino ou de metal alcalino-terroso de um álcool benzílico (por exemplo, álcool benzílico), seguida da subsequente redução do composto intermédio com hidrogénio gasoso à pressão atmosférica, na presença de um metal nobre como catalisador por exemplo, Pd/C).

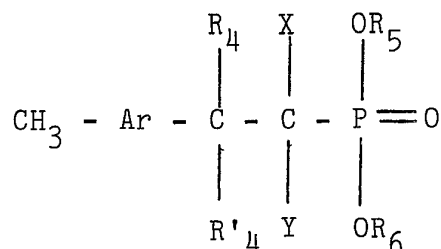
Para visualizar os conceitos em que se baseia a via da síntese e, mais rapidamente, explicar os passos alternativos pelos quais se podem obter os compostos do sub-tipo (a), em que o símbolo R_H representa um átomo de hidrogénio e o símbolo R'_H representa um grupo OH, ou os símbolos R_H e R'_H conjuntamente, formam o grupo ceto definido, apresenta-se o esquema seguinte.



4.

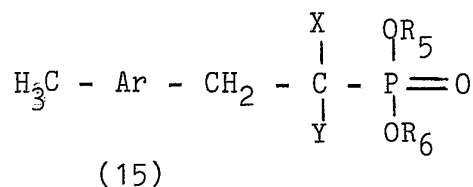
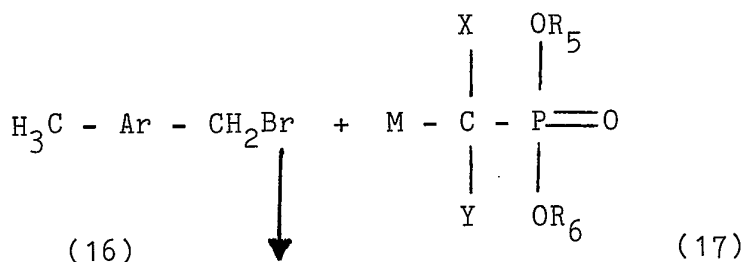
A preparação dos arilfosfonatos de fórmula geral (6) pode efectuar-se utilizando processos e técnicas convencionais analogamente conhecidos na técnica; a via particular da síntese, naturalmente, está dependente da definição do grupo Z.

No caso em que se deseja preparar compostos intermédios de fórmula geral (6), na qual o grupo Z é representado pelo sub-tipo (a), isto é, compostos de fórmula geral



(15)

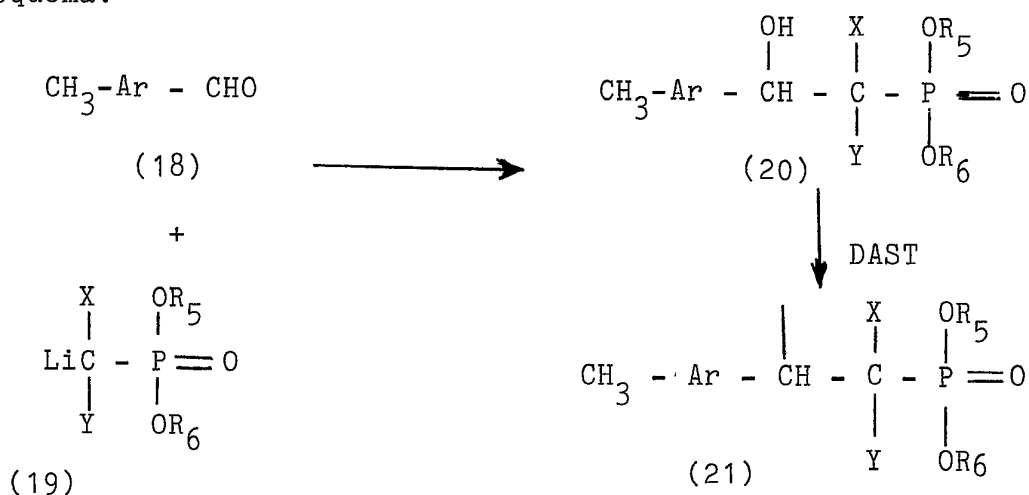
na qual os símbolos Ar, R_4 , R'_4 , X, Y, R_5 e R_6 têm os significados descritos para a fórmula geral (I), a via específica da síntese depende principalmente das definições específicas dos símbolos R_4 , R'_4 , X e Y. No caso em que os símbolos R_4 e R'_4 representam, cada um, um átomo de hidrogénio, o processo representa-se, esquematicamente, como se segue:



em que o símbolo M representa Li, Na, -ZnBr e MgBr (de preferência, lítio), e os símbolos X e Y representam, cada um, um átomo de hidrogénio, flúor ou de cloro. Nesta reacção, o derivado de lítio (17) preparado por meio da reacção do fosfato apropriado com diisopropilamido de lítio (LDA) ou butillítio, sob atmosfera inerte (argón), no seio de um dissolvente anidro (por exemplo, THF) e à temperatura de cerca de -78°C , é condensado com o brometo de arilo (16) por meio de reacção durante 10 a 20 horas e a reacção é interrompida com cloreto de amónio (NH_4Cl) aquoso, saturado.

A condensação dos reagentes (16 e 17) em que o símbolo M representa -ZnBr, efectua-se de preferência na presença de quantidades catalíticas de brometo de cobre à temperatura de 20°C . Os derivados brometo de zinco e de magnésio preparam-se, também, por meio de processos convencionais.

No caso em que o símbolo R_4 representa um átomo de hidrogénio e o símbolo R'_4 representa um grupo OH ou um átomo de flúor, ou os símbolos R_4 e R'_4 formam um grupo ceto (como se definiu), os compostos preparam-se de acordo com o seguinte esquema:



4.

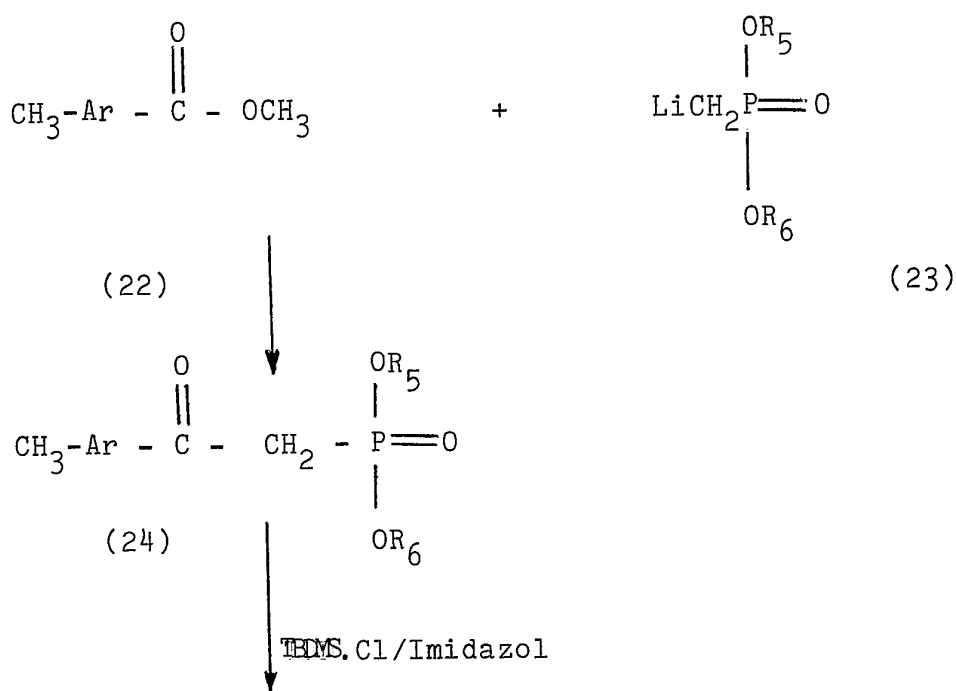
A reacção dos aldeídos (18) com o derivado de lítio (19) efectua-se em THF à temperatura de -78°C , sob atmosfera de árgon, durante cerca de 3 horas e, depois, interrompe-se a reacção com NH_4Cl aquoso, saturado, a uma temperatura compreendida entre cerca de -78°C e -30°C para obter os compostos (20). No tratamento dos compostos (20) com DAST trifluoreto de dietilamino-enxofre, a reacção efectua-se em diclorometano à temperatura de cerca de 0°C durante cerca de 15 a 25 horas e interrompe-se a reacção utilizando metanol em excesso. Os álcoois (20) podem ser oxidados, também, para as suas formas ceto por meio da utilização da reacção de oxidação de Swern utilizando cloreto de oxalilo em DMSO ou por meio da utilização do perrutenato de tetrapropilamónio e N-óxido de N-metil-morfolina. Como alternativa, as cetonas podem formar-se directamente pela reacção dos compostos (19) (em que o símbolo M representa Li ou $-\text{ZnBr}$) com os compostos de fórmula geral $\text{H}_3\text{C}-\text{Ar}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{X}''$, na qual o símbolo X'' representa um átomo de cloro ou um grupo alcoxi.

Ao efectuar-se esta última reacção para preparar as cetonas directamente, é especificamente preferível que o símbolo X'' represente um grupo alcoxi (por exemplo, um grupo metoxi) e que o símbolo M represente um átomo de lítio, quando ambos os símbolos X e Y representam átomos de hidrogénio e quando ambos os símbolos X e Y representam átomos de flúor, é especificamente preferível que o símbolo X'' represente um átomo de cloro e que o símbolo M represente $-\text{ZnBr}$.

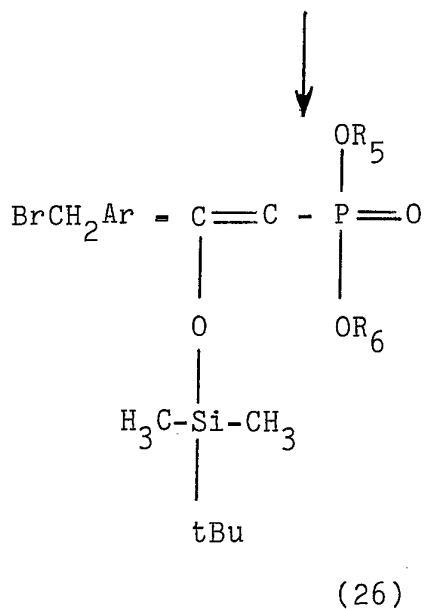
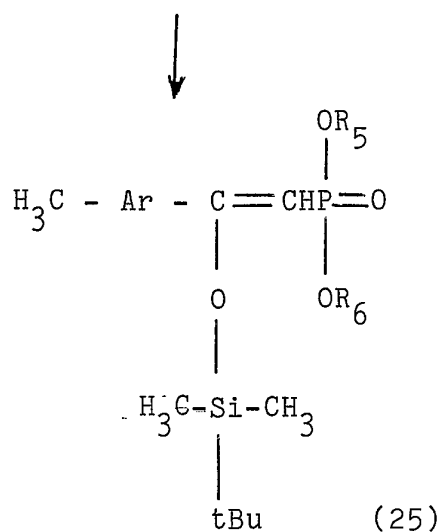
4.

No caso em que o símbolo R_4 , representa um átomo de hidrogénio e o símbolo R'_4 representa um grupo OH ou os símbolos R_4 e R'_4 , considerados conjuntamente, formam a cetona definida, é preferível que se utilize um éter silílico do composto (20) (por exemplo, um derivado t-butil-dimetilsililoxi), como já se descreveu para a condensação dos reagentes (2) e (3). Estes derivados silílicos preparam-se por meio da reacção dos compostos (19) com o cloreto de t-butil-dimetilsililo na presença de imidazol e os compostos resultantes são activados com NBS. A eliminação selectiva do grupo protector sililo, em um último passo, efectua-se por meio de tratamento com fluoreto de tetrabutylamónio (Bu_4NF), como se referiu antes.

No caso particular em que se preparam compostos de fórmula geral (Ia), na qual os símbolos R_4 e R'_4 formam a cetona definida e os símbolos X e Y representam átomos de hidrogénio, é preferível utilizar o esquema de reacção seguinte:



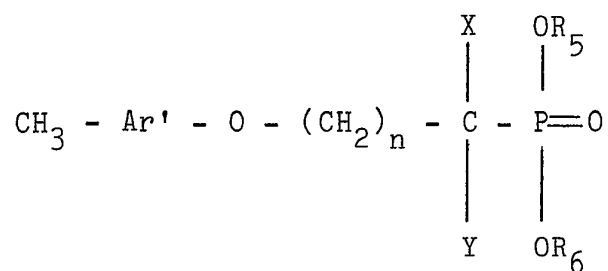
4.



Deve notar-se que no caso em que se deseja preparar compostos de fórmula geral (Ia) na qual o símbolo Z representa um sub-tipo (a), por meio de uma condensação em que o símbolo Q da fórmula geral (3) representa um grupo OH e os símbolos R_4 , R'_4 , X e Y representam, cada um, um átomo de hidrogénio, é preferível reduzir os compostos intermédios do sub-tipo (c) para obter os reagentes apropriados incluídos na fórmula genérica (3).

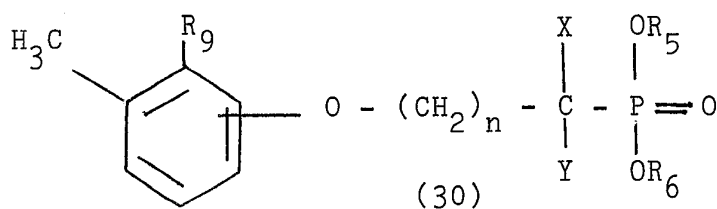
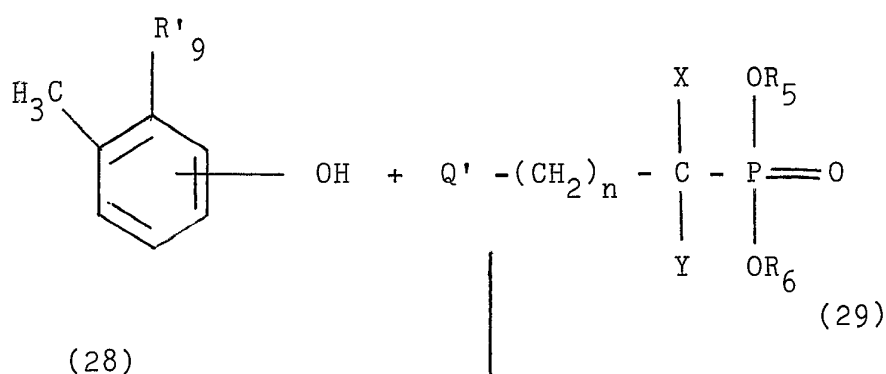
4.

No caso em que se deseje preparar compostos intermédios incluídos dentro da fórmula geral (6), na qual o símbolo Z é do sub-tipo (b), isto é, compostos de fórmula geral



(27)

na qual o símbolo Ar' não representa um grupo de ligação em ponte furano ou tiofeno, podem utilizar-se processos convencionais, analogamente conhecidos na técnica. Em geral, os compostos intermédios preparam-se de acordo com o seguinte esquema de reacção:



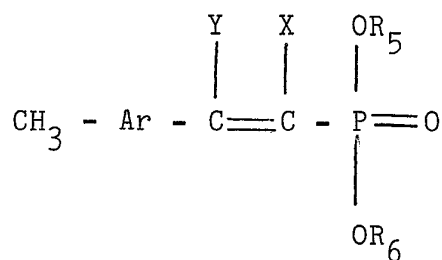
4

em que o símbolo R'_g tem o mesmo significado do símbolo R_g na fórmula geral (I), mas não representa um grupo OH, o símbolo Q' representa um átomo de bromo ou de iodo ou um grupo removível tosilato, mesilato ou triflato e o símbolo R representa um número inteiro de 1 a 5. A condensação efetua-se na presença de uma base (por exemplo, NaH , K_2CO_3 ou KH) e no seio de um dissolvente não aquoso (por exemplo, DMF, THF ou DMSO), utilizando procedimentos convencionais bem conhecidos na técnica. No caso especial, em que o símbolo n representa o número inteiro 2, os cresóis (isto é, cresóis o, m ou p) reagem com carbonato de etileno, na presença de KF , para se obter o etil-1-ol-éter benzoxi que se converte no seu derivado 1-bromo por meio da reacção com bromo na presença de trifetilfosfina ($P\emptyset_3$) em benzeno e na presença de uma base para se obter o brometo de etil-benzoxi, que por meio de procedimentos convencionais reage com um derivado de lítio de fórmula geral (17) para se obterem compostos (30a) em que o símbolo n representa o número inteiro 2.

Naturalmente, quando o símbolo n representa zero e os símbolos X e Y representam, ambos, átomos de hidrogénio, é preferível utilizar o processo em que o símbolo Q representa um grupo tosilato (dos compostos 29), utilizando NaH como uma base em DMF.

Nos casos em que se deseja preparar compostos de fórmula geral (6), na qual o símbolo Z é representado pelo sub-tipo (c), isto é, compostos de fórmula geral

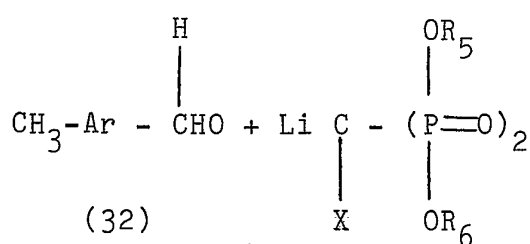
4.



(31)

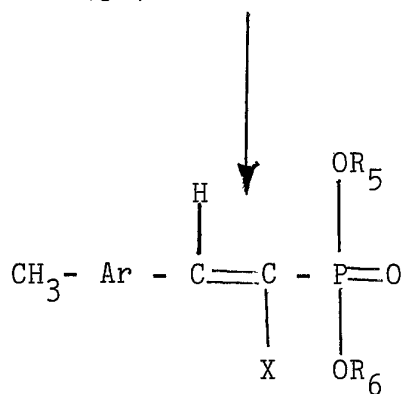
na qual os símbolos Ar, X, Y, R₅ e R₆ têm os significados definidos na fórmula geral (I), os citados compostos podem preparar-se por meio de métodos e processos, analogamente conhecidos na técnica.

No caso em que o símbolo Y representa um átomo de hidrogénio e o símbolo X representa um átomo de hidrogénio, flúor ou de cloro, condensa-se um arilaldeído (32) com um derivado de lítio de um derivado (33) difosfonato X-substituído, de acordo com o esquema da reacção:



(32)

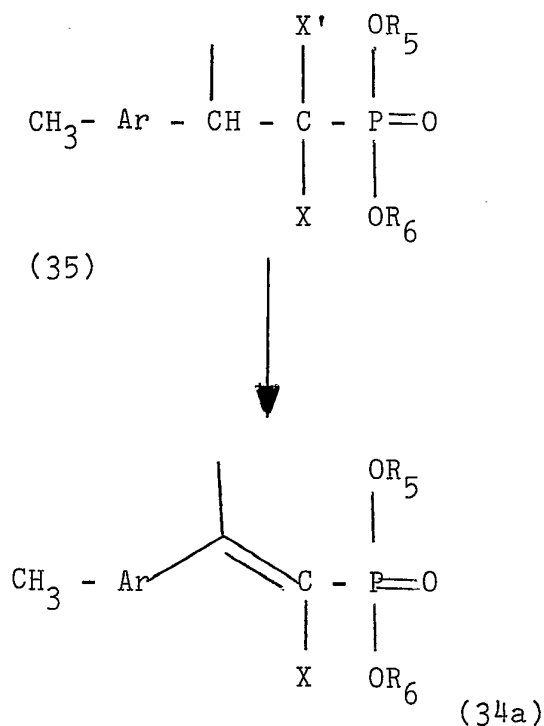
(33)



(34)

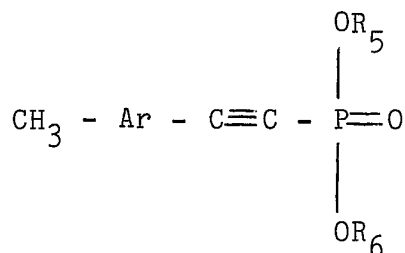
4.

A reacção é conduzida à temperatura de -78°C em THF, antes de se interromper a reacção, aquece-se a mistura à temperatura de cerca de 20°C antes da hidrólise com NH_4Cl aquoso, saturado. Quando o símbolo Y representa um átomo de flúor e o símbolo X representa um átomo de hidrogénio, flúor ou de cloro, a preparação efectua-se utilizando um composto do sub-tipo (a) (isto é, um composto (35) em que o símbolo X' representa um átomo de flúor ou de cloro) que é tratado com uma base, de preferência tBuOK, DBU ou DMAP, no seio de um dissolvente não reactivo (DMF ou DMSO), a uma temperatura compreendida entre cerca de 40°C e 80°C . Nesta reacção, a dupla ligação é criada por meio da perda de HX' . Por meio da escolha dos análogos apropriados dos compostos (35) e após o tratamento anterior com uma base, podem preparar-se os desejados compostos (34a) X e Y, libertando-se HF ou HCl. A reacção é representada do modo seguinte:



4

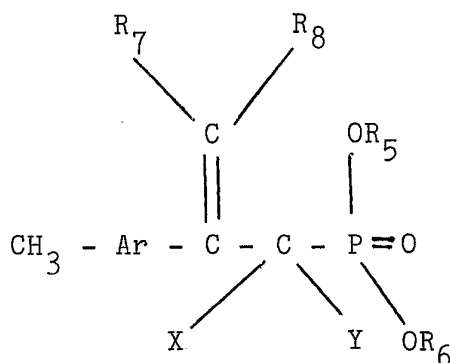
Quando se deseja preparar compostos intermédios de fórmula geral (6) na qual o símbolo Z representa o sub-tipo (d), isto é, compostos de fórmula geral:



(36)

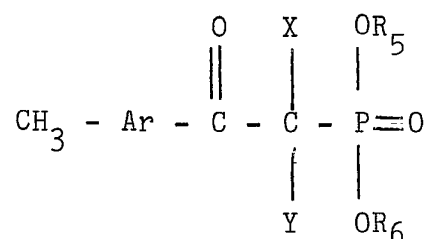
os compostos preparam-se por meio do tratamento dos compostos de fórmula geral (24) com dois equivalentes de DAST a uma temperatura compreendida entre 0°C e 20°C, em CH₂Cl₂, durante 1 a 5 horas e depois interrompe-se a reacção com metanol em excesso para se obterem os desejados compostos (36).

Nos casos em que se deseja preparar compostos de fórmula geral (6) na qual o símbolo Z representa o sub-tipo (e), isto é, compostos de fórmula geral



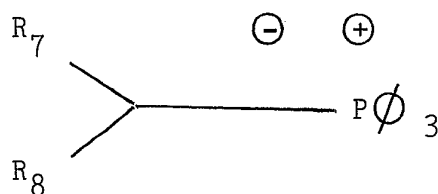
(37)

a sua preparação pode efectuar-se em um ou dois passos do processo de olefinação, utilizando compostos de fórmula geral



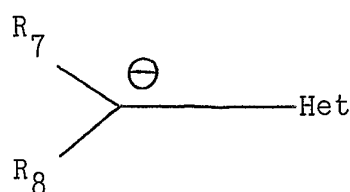
(38)

No primeiro passo do processo, efectua-se uma olefinação do tipo Wittig utilizando um ilido fosfónio de fórmula geral



(39)

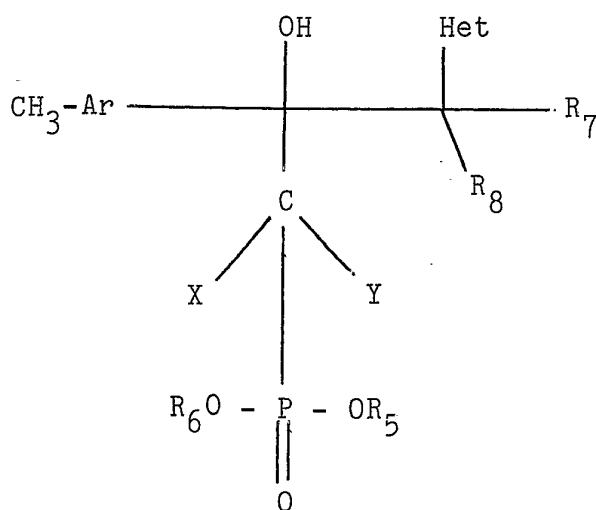
que se faz reagir com um composto de fórmula geral (38) (especialmente quando os símbolos X e Y representam átomos de flúor). A reacção é realizada em THF a uma temperatura compreendida entre -78°C e 0°C e origina a dupla ligação. Como alternativa, o reagente (39) pode ser substituído por um reagente de fórmula geral



(40)

4.

na qual Het representa $-S\emptyset$, $SiMe_3$, $Se\emptyset$, $-SMe$ ou $SeMe$, e quando reage dá compostos de fórmula geral



(41)

Nos casos em que o símbolo Het representa $SiMe_3$, efectua-se uma olefinação de Peterson, mediante (a) tratamento do composto (41) com NaH em DMF a uma temperatura compreendida entre $0^\circ C$ e $60^\circ C$ ou (b) tratamento do composto (41) com um ácido, por exemplo, PTSA (ácido p-tolueno-sulfónico) a temperaturas elevadas. Quando o símbolo Het não representa $SiMe_3$, trata-se o composto (41) com $SOCl_2$, $POCl_3$ ou PI_3 com Et_3N ou piridina em CH_2Cl_2 , a uma temperatura compreendida entre cerca de $-20^\circ C$ e $20^\circ C$.

Os exemplos seguintes ilustram os processos pelos quais se podem preparar os compostos da presente invenção

4.

SÍNTESE DE 1:

Ácido [2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-
-metil]-fenil]-1,1-difluoroetil]-fosfónico

PREPARAÇÃO DE 1A: éster dietílico do ácido [2-
-[2-metilfenil]-1,1-difluoroetil]-fosfónico

Adicionam-se, lentamente, 30 mmoles (5,64 g) de difluorometano-fosfonato de dietilo, dissolvidos em 30 ml de tetra-hidrofurano anidro (THF), a uma solução agitada de diisopropilamideto de lítio (LDA) (preparada à temperatura de 0°C a partir de 31 mmoles de n-butil-lítio e 30 mmoles de diisopropilamina em 30 ml de THF anidro) à temperatura de -78°C, sob atmosfera de árgon. Após 30 minutos, adicionam-se 45 mmoles (8,33 g) de 2-bromo-o-xileno à mistura reaccional, agita-se à temperatura de -78°C durante 15 horas e interrompe-se a reacção por meio da adição de 20 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio. Evapora-se a mistura impura até à secura; suspende-se o resíduo em 50 ml de água e extrai-se 3 vezes com 100 ml de acetato de etilo. Secam-se as camadas orgânicas sobre sulfato de sódio, filtra-se e evapora-se até se obterem, aproximadamente, 8 g do composto impuro que se purifica por meio de cromatografia rápida sobre gel de sílica, para se obterem 3,6 g do composto 1A (41 % de rendimento).

4.

PREPARAÇÃO DE 1B: éster dietílico do ácido [2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-cloro-9H-purin-9-il)-metil]-fenil]-1,1-difluoroetil]-fosfónico

Adiciona-se 0,53 g (3 mmoles) de N-bromo-succinimida e 5 mg de peróxido de benzoílo a uma solução do compostos 1A (3 mmoles, 0,88 g em 20 ml de tetracloreto de carbono). Submete-se a mistura a refluxo por meio de aquecimento com uma lâmpada durante 90 minutos, até toda a succinimida sólida estar evidente. Filtra-se a mistura reaccional para eliminar a succinimida e evapora-se o filtrado até à secura para se obterem 1,1 g de um óleo que, depois, se adiciona a uma solução agitada do sal de sódio de 6-cloro-guanina (preparada em 5 ml de DMF por meio da adição de 3,2 mmoles de hidreto de sódio a 3,9 mmoles de 6-cloroguanina à temperatura de 20°C, sob atmosfera de árgon). Agita-se a mistura reaccional à temperatura de 20°C durante 20 horas, evapora-se sob pressão reduzida e purifica-se por meio de cromatografia rápida sobre gel de sílica para se obterem 1,15 g do esperado composto 1B (42 %).

PREPARAÇÃO DE 1: ácido [2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil]-fenil]-1,1-difluoroetil]-fosfónico

Adicionam-se 4 mmoles (0,5 ml) de brometo de trimetilsililo (TMSBr) a uma solução agitada do composto 1C (0,6 g; 1,3 mmoles) em 5 ml de diclorometano anidro à temperatura de 20°C, sob atmosfera de árgon. Agi-

4.

ta-se a mistura reaccional durante 20 horas e adiciona-se 0,5 ml de TMSBr à mistura reaccional. Após 20 horas, evapora-se a mistura reaccional: dissolve-se o resíduo em 3 ml de acetonitrilo e dilui-se com aproximadamente 0,2 ml de água.

Evapora-se a mistura e aquece-se o resíduo em 7 ml de HCl 1N à temperatura de 100°C durante 20 horas. Evapora-se a mistura e obtém-se o composto após 2 recristalizações em água quente: 200 mg (38 % de rendimento; os líquidos-mãe contêm, essencialmente, o composto puro para subsequente isolamento).

SÍNTESE DE 2:

Ácido [2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil]-fenil]-1-fluoroetenil]-fosfónico

PREPARAÇÃO DE 2A: éster dietílico do ácido [2-(2-metil-fenil)-1-fluoroetenil]-fosfónico

Adicionam-se, lentamente, 20 mmoles (6,72 g) de bis(dietilfosfonil)-fluorometano, dissolvidos em 20 ml de THF anidro, a uma solução de diisopropilamideto de lítio, à temperatura de -78°C (preparada por meio da adição de 22 mmoles de n-butil-lítio a uma solução de 22 mmoles de diisopropilamina em 16 ml de THF à temperatura de 0°C). Após 30 minutos à temperatura de -78°C, adiciona-se uma solução de 30 mmoles (3,5 ml) de o-tolualdeído, recentemente destilado, em 20 ml de THF à mistura reaccional que se agita à temperatura de -78°C durante 3 horas e à tempe-

4.

ratura de 20°C durante 5 horas, interrompe-se a reacção com 20 ml de cloreto de amónio aquoso saturado e evapora-se até à secura. Suspende-se o resíduo em 30 ml de água e extrai-se três vezes com 100 ml de acetato de etilo. Lavam-se as camadas orgânicas com uma solução concentrada de cloreto de sódio, secam-se sobre sulfato de sódio, filtram-se e evaporam-se para se obterem 5 g do composto impuro que se purificam por cromatografia rápida sobre gel de sílica, obtendo-se 70 mmoles (50 %) do composto 2A.

PREPARAÇÃO DE 2D: éster dietílico do ácido [2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-cloro-9H-purin-9-il)-metil]-fenil]-1-fluoroetenil]-fosfónico

Adicionam-se 10 mg de peróxido de benzoílo a uma suspensão de 10 mmoles de NBS e 10 mmoles de 2A em 15 ml de tetracloreto de carbono anidro. Aquece-se a mistura sob refluxo com uma lâmpada até todo o material sólido estar a flutuar. Filtra-se a mistura reaccional e evapora-se até se obter o composto 2C, sob a forma de um óleo que, depois, se dissolve em 4 ml de DMF anidro e se adiciona a uma solução agitada do sal de sódio da 6-cloro-guanina (preparada por meio da adição de 10 mmoles de NaH (sob a forma de uma solução a 60 % p/v.a. 10 mmoles de 6-cloro-guanina em 10 ml de DMF anidra à temperatura de 20°C, sob atmosfera de árgon). Após 20 horas à temperatura de 20°C, evapora-se a mistura reaccional até à secura e purifica-se, directamente o resíduo impuro por cromatografia rápida sobre gel de sílica para se obterem

4.

4 mmoles do composto 2D (40 % de rendimento).

PREPARAÇÃO DE 2: ácido[2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-etil]-fenil-1-fluoroetenil]-fosfónico

A preparação do composto 2 a partir do composto 2D efectuou-se, utilizando o processo já descrito, para a transformação do composto 1C no composto 1.

SÍNTESE DE 3:

Ácido [2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil]-fenil]-1,1,2-trifluoroetil]-fosfónico

PREPARAÇÃO DE 3A: éster dietílico do ácido [2-hidroxi-2-(2-metilfenil)-1-difluoro-etil]-fosfónico

Adicionam-se, lentamente, 42,5 mmoles de dietilfosfonildifluorometano (8 g), dissolvidas em 42 ml de THF anidro, a uma solução agitada de 42,5 mmoles de diisopropilamido de lítio, recentemente preparada, em 40 ml de THF à temperatura de -78°C , sob atmosfera de árgon. Agita-se a mistura reaccional à temperatura de -78°C durante 35 minutos e adicionam-se 7,65 g de o-tolualdeído (63,75 mmoles), dissolvidos em 42 ml de THF, à mistura reaccional que se agita à temperatura de -78°C durante 4 horas, e depois interrompe-se a reacção à temperatura de 78°C por meio da adição de 40 ml de cloreto de amónio aquosa, saturado, e evapora-se sob pressão reduzida. Suspende-se o resíduo em água e extrai-se três vezes com 200 ml, de cada vez, de

4.

acetato de etilo. Lavam-se as camadas orgânicas com uma solução concentrada de cloreto de sódio, secam-se sobre sulfato de sódio, filtram-se, evaporam-se e purificam-se por meio de cromatografia rápida sobre gel de sílica para se obterem 10,67 g do composto 3A, sob a forma de cristais brancos (81 % de rendimento).

PREPARAÇÃO DE 3B: éster dietílico do ácido [2-fluoro-2-(2-metilfenil)-1,1-difluoroetil]-fosfónico

Adicionam-se, gota a gota, 2,3 ml de sulfurtrifluoreto de dietilamino (DAST) a uma solução agitada do composto 3A (4,6 g; 15 mmoles) em 20 ml de diclorometano anidro, à temperatura de 20°C, sob atmosfera de árgon. Após 2 horas à temperatura de 20°C, interrompe-se a reacção à temperatura de 0°C adicionando lentamente metanol em excesso (5 ml), evapora-se até à secura e purifica-se directamente por cromatografia rápida sobre gel de sílica para se obterem 4,22 g do composto 3B (91 % de rendimento).

PREPARAÇÃO DE 3C: éster dietílico do ácido [2-[2-(2-amino-1,6-di-hidro-6-cloro-9H-purin-9-il)metil]-fenil]-1,1,2-trifluoroetil]-fosfónico

A reacção de bromação do composto 3B e subsequente condensação com 6-cloroguanina decorre exactamente como se descreveu para a preparação do composto 1C a partir do composto 1B.

PREPARAÇÃO DE 3: ácido [2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil]-fenil]-1,1,2-trifluoroetil]-fosfónico

Isola-se o composto final 3, após desprotecção com TMSBr/CH₂Cl₂ e HCl 1N em água, como se descreveu para a preparação do composto 1 a partir do composto 1C.

SINTESE DE 4:

Ácido [2-[2-[(amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil]-fenil]-2-hidroxi-1,1-difluoroetil]-fosfónico

PREPARAÇÃO DE 4A: éster dietílico do ácido [2-(t-butil-dimetilsililoxi)-2-(2-metil-fenil)-1,1-difluoroetil]-fosfónico

Adicionam-se, gota a gota, 4,7 g (25 mmoles) de dietilfosfinil-difluorometano, dissolvidos em 25 ml de THF anidro, a uma solução de diisopropilamido de lítio (LDA) à temperatura de -78°C; (preparada por meio da reacção de 25 mmoles de n-butil-lítio com 25 mmoles de diisopropilamina, à temperatura de 0°C, em 25 ml de THF), sob atmosfera de árgon. Após 35 minutos à temperatura de -78°C, adiciona-se uma solução de o-tolualdeído (30 mmoles; 3,6 g), em 20 ml de THF anidro, à mistura reaccional. Após 3 horas à temperatura de -78°C adicionam-se 30 mmoles de cloreto de t-butildimetilsililo à mistura reaccional que se agita à temperatura de -20°C durante 2 horas, interrompe-se a reacção com 10 ml de água, evapora-se e extrai-se 3 vezes com 120 ml, de cada vez, de acetato de etilo. Reunem-se as camadas orgâ

4.

nicas , secam-se sobre sulfato de sódio, filtram-se, evaporam-se e purificam-se por cromatografia rápida sobre gel de sílica para se obterem 8,8 g do composto 4A (21 mmoles; 84 % de rendimento).

PREPARAÇÃO DE 4B: éster dietílico do ácido [2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil]-fenil]-[2-(t-butildimetilsililoxi)-1,1-difluoroetil]-fosfónico

A preparação do composto 4B a partir do composto 4A, efectua-se utilizando o processo, já descrito, para a transformação do composto 1A no composto 1C.

PREPARAÇÃO DE 4C: éster dietílico do ácido [2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil]-fenil]-[2-hidrox-1,1-difluoroetil]-fosfónico

Adicionam-se, em porção única, 3,85g de (12 mmoles) de fluoreto de tetrabutylamónio a uma solução agitada do composto 4B (6 mmoles) em 150 ml de THF. Agita-se a mistura reaccional à temperatura de 20°C durante 20 horas, evapora-se até à secura e purifica-se por cromatografia rápida sobre gel de sílica para se obterem 4,8 mmoles do composto 4C (80 % de rendimento).

PREPARAÇÃO DE 4: ácido [2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil]-fenil]-2-hidrox-1,1-difluoroetil]-fosfónico

Obtém-se o composto 4 a partir do com-

posto 4C por meio de dois passos (TMSBr ; H_3O^+) de desprotecção química, já descritos.

SÍNTESE DE 5:

Ácido [2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil]-fenil]-2,2-di-hidroxi-1,1-difluoroetil]-fosfónico

PREPARAÇÃO DE 5A A PARTIR DE 4C: éster dietílico do ácido [2-[2-(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil]-fenil]-2-hidroxi-1,1-difluoroetilfosfónico

Adicionam-se, gota a gota, 4,3 g (60 mmoles) de DMSO, dissolvidos em 25 ml de diclorometano anidro, à temperatura de $-65^{\circ}C$, a uma solução agitada de 30 mmoles de cloreto de oxalilo (26 ml) em 25 ml de diclorometano anidro, sob atmosfera de árgon. Agita-se a mistura reaccional à temperatura de $-65^{\circ}C$ durante 5 minutos e adicionam-se 20 mmoles do composto 4C, dissolvidos em 25 ml de CH_2Cl_2 . Retira-se o balão de reacção do banho de arrefecimento durante alguns minutos e agita-se a mistura outra vez à temperatura de $-65^{\circ}C$ durante 15 minutos. Em seguida, adicionam-se 100 mmoles (13,8 ml) de trietilamina à mistura reaccional, agita-se durante 10 minutos à temperatura de $-65^{\circ}C$, interrompe-se a reacção com ácido cítrico aquoso, agita-se durante alguns minutos à temperatura de $20^{\circ}C$, extrai-se com diclorometano (3 vezes com porções de 75 ml), lava-se com uma solução concentrada de cloreto de sódio, seca-se sobre Na_2SO_4 ,

4.

filtra-se, evapora-se e purifica-se por cromatografia rápida sobre gel de sílica para se obterem 13,5 mmoles do composto 4C (67 %).

PREPARAÇÃO DE 5: ácido [2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil]-fenil]-2,2-di-hidroxi-1,1-difluoro-etil]-fosfónico

Obtém-se o composto final 5 a partir do composto 5A por meio de dois passos de desprotecção efectuados como na preparação do composto 1 a partir do composto 1C.

SÍNTESE DE 6:

Ácido [3-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-cloro-9H-purin-9-il)-metil]-fenoxi]-1,1-difluoropropil]-fosfónico

PREPARAÇÃO DE 6A: 3-(2-metilfenoxi)-1-propanol

Adicionam-se 300 mmoles de orto-cresol, 334 mmoles de carbonato de etileno e 325 mmoles de fluoreto de potássio a 100 ml de DMF anidra e agita-se à temperatura de 125°C durante 50 horas, sob atmosfera de árgon. Adicionam-se 40 mmoles de carbonato de etileno e 40 mmoles de KF à mistura reaccional que se agita, depois, durante outras 24 horas à temperatura de 125°C.

Arrefece-se a mistura reaccional até à temperatura de 20°C, filtra-se e evapora-se. Purifica-se o resíduo por cromatografia rápida sobre gel de sílica para se obterem 38,6 g do composto pretendido (85 % de rendimento).

4.

PREPARAÇÃO DE 6B: 3-(2-metilfenoxi)-1-bromopropano

Adicionam-se, lentamente, 10 g de bromo (62,5 mmoles), dissolvidos em 30 ml de benzeno (ou acetonitrilo), a uma solução agitada de trifenilfosfina (64 mmoles) em 100 ml de benzeno (ou acetonitrilo). Após 15 minutos adicionam-se 64 mmoles de trietilamina, dissolvidas em 35 ml de benzeno (ou acetonitrilo), à mistura reaccional, a que se segue a adição do composto inicial 6A (9,68 g; 63,7 mmoles), dissolvido em 50 ml de benzeno (ou acetonitrilo). Agita-se a mistura reaccional à temperatura de 20°C, filtra-se (para eliminar a maior parte do óxido de trifenilfosfina), evapora-se e purifica-se por cromatografia rápida sobre gel de sílica para se obterem 9,8 g do composto pretendido.

PREPARAÇÃO DE 6C: éster dietílico do ácido [3-(2-metilfenoxi)-1,1-difluoropropil]-fosfónico

Adicionam-se, lentamente, 5,64 g (30 mmoles) de 0,0-dietilfosfonato de difluorometilo, dissolvidos em 30 ml de THF anidro, a uma solução agitada de 37 mmoles de LDA (preparada a partir de 31 mmoles de n-butil-lítio e 31 mmoles de diisopropilamina em 30 ml de THF) à temperatura de -78°C, sob atmosfera de árgon. Agita-se a mistura reaccional à temperatura de -78°C durante 30 minutos e adiciona-se o composto inicial 6B (20 mmoles), dissolvido em 10 ml de THF anidro, à mistura reaccional. Continua-se a agitação durante 3 horas à temperatura de -78°C; eleva-se lentamente a tempera-

4

turas até 20°C e interrompe-se a reação com cloreto de amônio aquoso saturado. Depois evapora-se a mistura impura e extrai-se com acetato de etilo. Reunem-se as camadas orgânicas, lavam-se com água e com uma solução concentrada de cloreto de sódio, secam-se sobre sulfato de sódio, filtram-se, evaporam-se e purificam-se por cromatografia rápida sobre gel de sílica para se obterem 16 mmoles (40 %) do composto de condensação esperado.

PREPARAÇÃO DE 6D: éster dietílico do ácido [3-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-cloro-9H-purin-9-il)-metil]-fenoxi]-1-1-difluoropropil]-fosfônico

Aquecem-se com uma lâmpada 6 mmoles de composto inicial 6C, dissolvidas em 15 ml de tetracloreto de carbono anidro, com 6 mmoles de ~~N~~-bromo-succinimida e alguns miligramas de peróxido de benzoílo durante 35 minutos. Filtra-se a mistura impura para eliminar a succinimida e evapora-se o filtrado até à secura, dissolve-se em 8 ml de DMF anidra e agita-se à temperatura de 20°C, sob atmosfera de árgon, com 6,5 mmoles de 6-cloro-guanina e 13 mmoles de carbonato de potássio durante 24 horas.

Evapora-se a mistura até à secura e suspende-se o resíduo em 50 ml de acetato de etilo, lava-se com cloreto de amônio e com uma solução concentrada de cloreto de sódio, seca-se sobre sulfato de sódio, filtra-se, evapora-se e purifica-se por cromatografia rápida sobre gel de sílica para se obterem 3 mmoles do composto esperado.

4.

PREPARAÇÃO DE 6: ácido [3-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-
-cloro-9H-purin-9-il)-metil]-fenoxi]-1,1-difluoropropil]-
-fosfónico

Adicionam-se, lentamente, 9 mmoles de TMSBr, recentemente destilado, a uma solução agitada de composto inicial 6C (3 mmoles) em 10 ml de diclorometano anidro, à temperatura de 20°C, sob atmosfera de árgon. Agita-se a mistura reaccional à temperatura de 20°C durante 20 horas e evapora-se até à secura. Dissolve-se o resíduo em 8 ml de acetonitrilo anidro e interrompe-se a reacção com 10 mmoles de água. Forma-se um precipitado branco que se separa por meio de filtração e se recolhe para se obter o composto esperado que se utiliza, sem mais purificação, no passo seguinte.

Aquecem-se a uma temperatura compreendida entre 90°C e 100°C durante 20 horas, 2 mmoles do composto inicial, dissolvidas em 10 ml de HCl 1N e 2 ml de THF. Arrefece-se a mistura reaccional até à temperatura de 20°C, evapora-se até à secura, dissolve-se em hidrogenocarbonato de trietilamónio aquoso, saturado, filtra-se e cristaliza-se por adição de HCl 1N.

Recolhe-se o sólido branco e seca-se sobre pressão reduzida para se obterem 1,7 mmoles do composto pretendido, sob a forma de hemi-hidratado.

4

SÍNTESE DE 7:

Ácido [2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil]-
-fenoxi]-metilfosfónico

PREPARAÇÃO DE 7A: éster dietílico do ácido 2-metilfenoxi-
metilfosfónico

Adiciona-se hidreto de sódio (8 mmoles de uma suspensão a 60 % em óleo) a uma solução agitada de o-cresol (8 mmoles, 864 mg) em 10 ml de DMF anidra à temperatura de 20°C sob atmosfera de árgon. Após 45 minutos, adicionam-se 2,54 g (8 mmoles) do derivado tosilato 0,0-dietilmetilfosfonato, dissolvidos em 3 ml de DMF, à mistura reaccional que se agita à temperatura de 60°C durante 20 horas, se evapora sob pressão reduzida e se purifica por cromatografia rápida sobre gel de sílica para se obterem 1,1 g do composto (69 % de rendimento).

PREPARAÇÃO DE 7B: éster dietílico do ácido [2-[(2-amino-
-1,6-di-hidro-6-cloro-9H-purin-9-il)-metil]-fenoxi]-metilfos-
fónico

Aquecem-se sob refluxo, com uma lâmpada de aquecimento, 1,03 g (4 mmoles) do fosfonato 7A, 743 mg (4,2 mmoles) de N-bromo-succinimida e alguns miligramas de peróxido de benzoílo em 10 ml de CCl₄. Após 35 minutos, filtra-se a mistura reaccional e evapora-se para se obterem 1,3g de um óleo que se dissolve em 3 ml de DMF anidra e se adiciona a uma suspensão agitada de 745 mg (4,4 mmoles) de 6-cloroguanina e 1,38 g (10 mmoles) de carbonato de potássio em 6 ml

de DMF anidra, à temperatura de 20°C, sob atmosfera de árgon. Após 40 horas, evapora-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e purifica-se por cromatografia rápida sobre gel de sílica para se obterem 1,25 g do composto pretendido (74 % de rendimento).

PREPARAÇÃO DE 7: ácido [2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil]-fenoxi]-metilfosfónico

Mediante desprotecção química utilizando TMSBr e, depois, hidrólise aquosa efectuada como se descreveu antes, obtém-se o composto em título.

SÍNTESE DE 8:

Ácido [2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil]-fenil]-1,1-difluoro-2-propenil]-fosfónico

PREPARAÇÃO DE 8A: éster dietílico do ácido [2-(2-metilfenil)-1,1-difluorooxoetil]-fosfónico

Adicionam-se, lentamente, 13,35 g (50 mmoles) de 0,0-dietilbromodifluorometano-fosfonato dissolvidos em 50 ml de dimetoxietano (DME), a uma suspensão agitada de 55 mmoles de zinco, activado recentemente, em 15 ml de DME, a uma velocidade tal que mantém um refluxo suave. Agita-se a mistura reaccional à temperatura de 20°C durante 2 horas e adicionam-se 60 mmoles de cloreto do ácido o-toluílico (25 g), dissolvidos em 15 ml de DME, à mistura reaccional que se agita à temperatura de 20°C durante 20 horas. Filtra-se o composto

impuro sobre celite e evapora-se o filtrado até à secura e purifica-se, directamente, por cromatografia rápida sobre gel de sílica para se obterem 30 mmoles do composto 8A (60%).

PREPARAÇÃO DE 8B: éster dietílico do ácido [2-[2-metil-fenil]-1,1-difluoro-2-propenil]-fosfónico

Adicionam-se, lentamente, 35 mmoles de n-butil-lítio (21,8 ml de uma solução 1,6 N em hexano) a uma suspensão agitada de 35 mmoles de brometo de metiltrifenilfosfónio em 50 ml de THF à temperatura de -78°C , sob atmosfera de árgon. Agita-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura de 0°C e adicionam-se 30 mmoles do composto 8A, dissolvidas em 30 ml de THF, a esta mistura reaccional à temperatura de -78°C . Após agitação à temperatura de -78°C durante 2 horas e à temperatura de 0°C durante 2 horas, hidroliza-se a mistura reaccional com cloreto de amónio aquoso, saturado. Evapora-se o composto impuro sob pressão reduzida e extrai-se 3 vezes com 100 ml de acetato de etilo. A operação habitual e a purificação por meio de cromatografia rápida sobre gel de sílica originaram 18 mmoles do composto 8B (60 % de rendimento).

PREPARAÇÃO DE 8C: éster dietílico do ácido [2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-cloro-9H-purin-9-il)-metil]-fenil]-1,1-difluoro-2-propenil]-fosfónico

A reacção de bromação do composto 8B e a condensação subsequente com 6-cloroguanina decorrem, exactamente, como se descreveu para a preparação do composto 1C a partir do composto 1B.

4.

PREPARAÇÃO DE 8: ácido [2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil]-fenil]-1,1-difluoro-2-propenil]-fosfônico

Isola-se o composto 8 final a partir do composto 8C após desprotecção com TMSBr/CH₂Cl₂ e HCl 1N em água, como se descreveu para a preparação do composto 1 a partir do composto 1C.

SÍNTESE DE 9:

Ácido [2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil]-fenil]-etinil]-fosfônico

PREPARAÇÃO DE 9A: éster dietílico do ácido [2-(2-metilfenil)-2-oxoetano]-fosfônico

Adicionam-se lentamente 100 mmoles de n-butil-lítio a uma solução agitada de 100 mmoles do éster dietílico do ácido metilfosfônico, dissolvidas em 100 ml de THF, à temperatura de -78°C, sob atmosfera de árgon. Agita-se a mistura reaccional à temperatura de -78°C durante 2 horas e adicionam-se 50 mmoles do éster metílico do ácido o-tolúico dissolvidas em 50 ml de THF, à mistura reaccional que se agita à temperatura de -78°C durante 20 horas e à temperatura de 0°C durante 2 horas, antes de se hidrolisar com cloreto de amónio aquoso, saturado. A operação habitual e a cromatografia rápida sobre gel de sílica originam 45 mmoles do composto 9A (90 % de rendimento).

4.

PREPARAÇÃO DE 9B: éster dietílico do ácido [2-(2-metilfenil)-
-etinil]-fosfónico

Adicionam-se, lentamente, 8 ml (61 mmoles) de trifluoreto de dietilamino-enxofre (DAST) a uma solução de 30 mmoles do composto 9A em 50 ml de diclorometano anidro à temperatura de 0°C. Agita-se a mistura reaccional à temperatura de 20°C durante 30 horas e interrompe-se a reacção adicionando, lentamente, metanol em excesso (5 ml) à temperatura de 0°C. Evapora-se a mistura reaccional até à secura e purifica-se directamente por cromatografia rápida sobre gel de sílica para se obterem 24 mmoles do composto 9B (80 % de rendimento).

PREPARAÇÃO DE 9C: éster dietílico do ácido [2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-cloro-9H-purin-9-il)-metil]-fenil]-
-etinil]-fosfónico

A reacção de bromação do composto 9B e a condensação subsequente com 6-cloroguanina são efectuadas, exactamente, do modo descrito para a preparação do composto 1C a partir do composto 1B.

PREPARAÇÃO DE 9: ácido [2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-
-oxo-9H-purin-9-il)-metil]-fenil]-etinil]-fosfónico

Adicionam-se 2,5 ml (20 mmoles) de TMSBr a uma solução agitada do composto 9C (5 mmoles) em 25 ml de diclorometano anidro à temperatura de 20°C sob atmosfera de árgon. Agita-se a mistura reaccional durante 20 horas

4.

e evapora-se sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em 20 ml de acetonitrilo e precipita-se o sólido branco resultante por meio da adição de 0,5 ml de água. Recolhe-se o sólido branco por filtração e dissolve-se em uma mistura de 15 ml de HCl-0,2N e 6 ml de THF. Aquece-se esta mistura à temperatura de 60°C durante 8 horas e obtém-se o composto 9 final, após cristalização com arrefecimento (1,4 mmoles; 28 % de rendimento).

SÍNTESE DE 10:

Ácido [2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil]-fenil]-etenil]-fosfónico

PREPARAÇÃO DE 10A : éster dietílico do ácido [2-(2-metil-fenil)-etenil]-fosfónico

Adicionam-se, lentamente, 10,95 g (38 mmoles de bis(dietilfosfonil)-metano, dissolvidos em 25 ml de tetra-hidrofurano anidro, a uma suspensão de NaH (42 mmoles) em 20 ml de tetra-hidrofurano anidro, à temperatura de -15°C, sob atmosfera de argón. Após 45 minutos, adicionam-se 4,6 g (38 mmoles) de o-tolualdeído, dissolvidos em 40 ml de tetra-hidrofurano, à mistura reaccional à temperatura de 0°C. Após agitação à temperatura de 20°C durante 18 horas, interrompe-se a reacção adicionando à mistura reaccional impura 20 ml de cloreto de amónio aquoso, saturado, e evapora-se até à secura. Suspende-se o resíduo em 35 ml de água e extraí-se 3 vezes com 100 ml de acetato de etilo. Lavam-se as cama-

4.

das orgânicas com uma solução concentrada de cloreto de sódio, secam-se sobre sulfato de sódio, filtram-se e evaporam-se para se obterem 11 g de produto impuro que se purifica por cromatografia rápida sobre gel de sílica para se obterem 7,53 g do composto 10A (75 % de rendimento).

PREPARAÇÃO DE 10B: éster dietílico do ácido [2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-cloro-9H-purin-9-il)-metil]-fenil]-etenil]-fosfónico

Adicionam-se 20 mg de peróxido de benzoílo a uma suspensão de 20 mmoles de N-bromo-succinimida e 20 mmoles do éster dietílico do ácido [2-[2-metilfenil]-etenil]-fosfónico em 15 ml de tetracloreto de carbono anidro. Aquece-se a mistura sob refluxo com uma lâmpada até

- todo o produto sólido estar a flutuar. Filtra-se a mistura reaccional e evapora-se até se obter um óleo que, depois, se dissolve em 10 ml de dimetilformamida anidra e se adiciona a uma solução agitada do sal de sódio de 6-cloro-guanina (preparado por meio da adição de 20 mmoles de NaH a 20 mmoles de 6-cloro-guanina em 10 ml de de dimetilformamida anidra à temperatura de 20°C, sob atmosfera de árgon). Agita-se a mistura reaccional durante 20 horas à temperatura de 20°C, evapora-se até à secura e purifica-se o resíduo impuro, diretamente por cromatografia rápida sobre gel de sílica para se obterem 12 mmoles do composto 10B (60 % de rendimento).

4

PREPARAÇÃO DE 10: ácido [2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil]-fenil]-etenil]-fosfónico

A preparação do composto 10 a partir do composto efectua-se utilizando o procedimento já descrito para a transformação do composto 1B no composto 1 da Síntese 1.

UTILIZAÇÃO BIOLÓGICA

A capacidade dos compostos da presente invenção para actuarem como agentes imunossuppressores, anti-linfomatosos, anti-leucémicos antivirais e anti-protozoários e como agentes úteis no tratamento da gota, da psoríase e das doenças de auto-imunidade pode demonstrar-se por intermédio da sua capacidade de inibir a purina-nucleósido-fosforilase (PNP). A actividade inibidora da purina-nucleósido-fosforilase (PNP) pode determinar-se pelo método de Kalckar da ligação da xantina oxidase, utilizando inosina como substrato [H.M. Kalckar, M. Biol. Chem., 167 (1947), 429-443]. As constantes de dissociação aparentes (K_I) foram determinadas com fosfato inorgânico 1 mM, utilizando tampão HEPES 0,1 M (pH = 7,4), 4 concentrações de inosina de 0,05 mM a 0,15 mM e várias concentrações do inibidor. Os valores de K_I para os compostos representativos de fórmula geral (I) estão indicados no Quadro 1 e são comparados com os valores K_M do substrato de inosina utilizando PNP de várias origens. Além disso, os compostos da presente invenção mostram ser eficazes contra os linfomas (células humanas MoLT-4) e,

4.

assim, têm actividade anti-linfomatosas e anti-leucémicas.

A presença de 2'-desoxiguanosina (cerca de 1 a 10 μ M), um metabolito natural, parece ser importante para a actividade contra as células linfomatosas em cultura.

COMPOSTO	<u>K; (M)</u> ORIGEM DE PNP			<u>E. Coli</u>
	Baço Bovino	Eritró-citos de Ratos	Eritró-citos Humanos	
Ácido [2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil]-fenil]-1,1-difluoroetil]-fosfónico	4×10^{-9}	2×10^{-9}	13×10^{-9}	15×10^{-9}
Ácido [2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil]-fenil]-1-fluoroetenil]-fosfónico	8×10^{-10}	4×10^{-10}	$1,8 \times 10^{-9}$	$2,5 \times 10^{-10}$
Ácido [2[2[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil]-fenil]-fluoroetenil]-fosfónico	-	-	$3,2 \times 10^{-9}$	5×10^{-10}

4

(Continuação do Quadro)

COMPOSTO	K; (M)			
	ORIGEM DE PNP			
	Baço Bovino	Eritró-citos de Ratos	Eritró-citos Humanos	<u>E. Coli</u>
Ácido [2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil]-fenil]-1,1,2-trifluoroetil]-fosfónico	6×10^{-10}	5×10^{-10}	$1,3 \times 10^{-9}$	7×10^{-10}
Ácido [2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil]-fenoxil]-1,1-difluoropropil]-fosfónico	$2,5 \times 10^{-7}$	$3,7 \times 10^{-8}$	$2,1 \times 10^{-7}$	-
Ácido [2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil]-fenoxil]-metilfosfónico	$7,5 \times 10^{-9}$	$7,3 \times 10^{-9}$	$7,9 \times 10^{-8}$	$4,5 \times 10^{-9}$
inosina	3×10^{-5}	$1,5 \times 10^{-4}$	$1,5 \times 10^{-4}$	8×10^{-5}

4

Utilizado aqui, o termo "doente", em relação à supressão do sistema imunológico, refere-se a mamíferos, tais como murganhos, ratos, gatos, cães, ovelhas, carneiros, porcos e primatas, incluindo os seres humanos. O termo "doente", em relação ao tratamento de infecções parasitárias, inclui não apenas mamíferos, mas também outros animais de sangue quente, tais como aves de capoeira, incluindo galinhas e perus.

O termo "protozoário", inclui os membros dos sub-grupos Sarcomastigophora e Sprozoa do grupo Protozoa. Mais particularmente, o termo "protozoário" utilizado aqui, inclui os géneros de protozoários parasitários que são importantes para os seres humanos porque podem causar doenças nos seres humanos ou nos seus animais domésticos. Estes géneros, na sua maior parte, encontram-se classificados na super-classe dos Mastigophora do sub-grupo Sarcomastigophora e na classe dos Pelosporea do sub-grupo Sporozoa, na classificação de acordo com Baker (1969). Géneros ilustrativos destes protozoários parasitários incluem: Histomonas, Trypanosoma, Giardia, Trychomonas, Eimeria, Isopora, Toxoplasma e Plasmodium.

De facto, um aspecto preferido da presente invenção é a utilização destes compostos como agentes anti-protozoários no tratamento da coccidia intestinal nas aves domésticas comerciais. As infecções da coccidia intestinal são responsáveis por perdas de muitos milhões de dólares na indústria das aves domésticas nos Estados Unidos

da América, em cada ano. Devido ao rápido desenvolvimento da resistência aos medicamentos pela coccídia e devido à toxicidade relativamente alta de alguns dos medicamentos utilizados no tratamento da coccidiose, há uma necessidade de coccidiostáticos eficazes que não sejam tóxicos e relativamente aos quais a coccidia intestinal não desenvolva rápida resistência aos medicamentos.

Ainda que o sistema imunológico seja uma grande defesa contra as substâncias que podem originar doenças, não pode distinguir entre substâncias estranhas, úteis e nocivas, e destrói ambas. Seria útil, em muitos casos, haver um meio de regular o sistema imunológico sem prejudicar o indivíduo. Os compostos da presente invenção mostram essa modulação ou efeitos reguladores e possuem potencial para a utilização no tratamento de várias perturbações imunológicas, tais como a artrite reumatóide e o lúpus eritematoso.

Os anticorpos circulantes e as respostas imunológicas celulares desempenham um papel na rejeição dos órgãos e tecidos transplantados. A menos que o dador seja o gêmeo idêntico ao receptor ou o próprio indivíduo, os linfócitos do receptor reconhecem o transplante como "não próprio" e respondem, imediatamente, destruindo-o. As exceções a esta situação são os transplantes para áreas não vascularizadas (locais privilegiados), tais como a córnea do olho, onde os linfócitos não circulam e, por conseguinte, não são sensibilizados e não provocam uma resposta

4.

imunológica. É difícil, correntemente, suprimir a reacção imunológica para evitar a rejeição do transplante sem lesar severamente o doente por outras vias. O doente deve receber também doses maciças de antibióticos porque as suas próprias defesas contra as infecções foram suprimidas. Os compostos da presente invenção podem ser valiosos no estabelecimento da tolerância para o transplante através da modulação controlada do sistema imunológico. Como complemento, estes compostos mostram actividades anti-virais.

A quantidade do ingrediente activo a administrar pode variar muito de acordo com a dosagem unitária particular utilizada, com o período de tratamento, com a idade e o sexo do doente tratado e com a natureza e extensão da perturbação a tratar. A quantidade total do ingrediente activo a administrar está geralmente compreendida entre cerca de 1 mg/kg e 100 mg/kg e, de preferência, entre 3 mg/kg e 25 mg/kg. A unidade de dosagem pode conter 25 mg a 500 mg de ingrediente activo e podem administrar-se uma ou mais vezes por dia. O composto activo de fórmula geral (1) pode administrar-se com um veículo farmacêutico utilizando formas unitárias de dosagem convencionais, que por via oral, quer por via parentérica ou via tópica. De um modo preferido, a 2-desoxiguanosina deverá administrar-se conjuntamente com um composto da presente invenção. Pode utilizar-se qualquer dose eficaz não tóxica, de 2-desoxiguanosina; tipicamente poderão administrar-se cerca de 0,5 mg a cerca de 50 mg/kg por dia. Por meio de estudos conjuntos,

4.

contemplam-se não apenas aquelas formas de dosagem que contêm, não só a 2-desoxiguanosina, mas também um composto de fórmula geral (1), mas ainda as formas de dosagem separadas. Os compostos podem administrar-se também em unidades e dosagem separadas.

A via de administração preferida é a via oral. Para a administração oral, os compostos podem ser formulados em preparações sólidas ou líquidas, tais como cápsulas, pílulas, comprimidos, trociscos, pastilhas, rebuçados, pós, soluções, suspensões e emulsões. As formas sólidas de unidades de dosagem podem ser representadas por uma cápsula que pode ser do tipo vulgar, revestida de gelatina endurecida ou mole, contendo, por exemplo, agentes tensioactivos, lubrificantes e agentes de enchimento, tais como lactose, sacarose, fosfato de cálcio e amido de cereais. Sob outro aspecto, os compostos da presente invenção podem apresentar-se sob a forma de comprimidos com bases convencionais, tais como lactose, sacarose e amido de cereais em associação com agentes de ligação, tais como acácia, amido de cereais ou gelatina, agentes desintegrantes para auxiliar a desagregação e a dissolução dos comprimidos, após a administração, tais como amido de batata, ácido algínico, amido de cereais e goma de guar, agentes lubrificantes para aumentar a fluidez das granulações dos comprimidos e para evitar a adesão dos componentes dos comprimidos às superfícies das fiéis e punções dos comprimidos, por exemplo, talco, ácido esteárico ou estearato de magnésio, cálcio ou de zinco, corantes, agentes de coloração e agentes correctivos do sabor, para aumentar as qualidades estéticas dos comprimidos e tor-

4.

ná-los mais aceitáveis para os doentes. Excipientes apropriados para utilização nas formas orais de dosagem líquidas incluem diluentes, tais como água e álcoois, por exemplo, etanol, álcool benzílico e álcoois polietilénicos, com ou sem a adição de um agente tensioactivo, um agente de suspensão ou um agente emulsionante, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Os compostos da presente invenção podem administrar-se também por via parentérica, ou seja, por via subcutânea, endovenosa, intramuscular ou intraperitoneal, sob a forma de doses injectáveis do composto em um diluente, aceitável sob o ponto de vista fisiológico, com um veículo farmacêutico que pode ser um líquido esterilizado ou uma mistura de líquidos, tais como água, uma solução de cloreto de sódio, dextrose aquosa e soluções açucaradas apropriadas, um álcool tal como etanol, isopropanol ou álcool hexadecílico, glicóis, tais como propilenoglicol ou polietilenoglicol, cetais glicéricos, tais como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres, tais como poli(etilenoglicol) 400, um óleo, um ácido gordo, um éster de um ácido gordo ou um glicérido de ácido gordo ou um glicérido de ácido gordo acetilado com ou sem a adição de um agente tensioactivo, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, tal como um sabão ou um detergente, um agente de suspensão, tal como a pectina, carbómeros, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose ou carboximetilcelulose, ou um agente emulsionante e outros adjuvantes farmacêuticos. São exemplos de óleos que se podem utilizar nas formulações parentéricas da

4

da presente invenção óleo de petróleo, óleo de origem animal, óleos vegetais e os óleos de origem sintética, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo de sésamo, óleo de semente e algodão, óleo de cereais, azeite, petrolatum e óleo mineral. Os ácidos gordos apropriados incluem o ácido oleico, o ácido esteárico e o ácido isoesteárico. Os ésteres de ácidos gordos apropriados são, por exemplo, o oleato de etilo e o miristato isopropílico. Os sabões apropriados incluem os sais gordos de metais alcalinos, de amónio e da trietanolamina e os detergentes apropriados incluem os detergentes catiónicos, por exemplo, halogenetos de dimetil-dialquilamónio, halogenetos de alquil-piridínio e acetatos de alquilaminas; os detergentes aniónicos, por exemplo, sulfonatos de alquilo, de arilo ou de olefina, sulfatos de alquilo, de olefina, de éter e de monoglicéridos e sulfossuccinatos; os detergentes não iónicos, por exemplo, óxidos de aminas gordas, alcanolamidas de ácidos gordos e copolímeros polioxietileno-polipropileno; os detergentes anfotéricos, por exemplo alquil-beta-aminopropionatos e sais quaternários de amónio de 2-alquilimidazolina, assim como as suas misturas. As composições parentéricas da presente invenção poderão conter, tipicamente, cerca de 0,5 % a cerca de 25 % em peso do ingrediente activo na solução. Também se podem utilizar, com vantagem, conservantes e tampões. Com a finalidade de diminuir ou eliminar a irritação no local da injeção, estas composições podem conter um agente tensioactivo não iónico possuindo um equilíbrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de cerca de 12 a cerca de 17. A quantidade de agente tensioactivo em tais formulações está compreendida entre

cerca de 5 % e cerca de 15 % em peso. O agente tensioactivo pode ser um simples componente possuindo o HLB anterior ou pode ser uma mistura de dois ou mais componentes possuindo o HLB desejado. São exemplos de agentes tensioactivos utilizados nas formulações parentéricas o grupo dos ésteres dos ácidos gordos de polietileno-sorbitano por exemplo, o mono-oleato de sorbitano e os compostos de adição de alto peso molecular do óxido de etileno e de uma base hidrófoba, formados por meio da condensação do óxido de propileno com propilenoglicol.

As composições em aerossol ou para pulverizar contendo os compostos da presente invenção podem aplicar-se na pele ou nas membranas mucosas. Estas composições podem conter um sólido micronizado ou uma solução de um composto de fórmula geral (1) e podem conter também dissolventes, tampões, agentes tensioactivos, perfumes, agentes antimicrobianos, anti-oxidantes e agentes propulsores. Estas composições podem aplicar-se por meio de um agente propulsor sob pressão ou podem aplicar-se por meio de uma garrafa de plástico contendo uma pulverização compressível, um nebulizador ou um atomizador, sem a utilização de um propulsor gasoso. Uma composição preferida em aerossol ou para pulverizar é uma pulverização nasal.

O ingrediente activo pode administrar-se também por meio de um sistema de libertação retardada, em que o composto de fórmula geral (1) é liberto gradualmente

4.

sob uma forma controlada e com velocidade constante, em um veí
culo inerte ou biodegradável por meio de difusão, osmose ou
desintegração do veículo durante o período de tratamento. Os
sistemas de libertação controlada dos medicamentos podem ser
sob a forma de um penso ou de uma ligadura, aplicados na pele
ou nas membranas bucal, sub-lingual ou intranasal, uma in-
serção ocular colocada no fundo de saco do olho ou um compr
mido ou cápsula de erosão gradual ou um reservatório intesti-
nal administrado por via oral. A administração por meio des-
tes sistemas de libertação retardada permite aos tecidos do
corpo humano estarem expostos constantemente, durante um
intervalo de tempo prolongado, a uma dosagem eficaz, sob o ponto
de vista terapêutico ou profilático, de um composto de fórm-
ula geral (1). A unidade de dosagem do composto administrado
por meio de um sistema de libertação retardada deverá conter
aproximadamente a quantidade de uma dose diária eficaz multi-
plicada pelo número máximo de dias durante os quais o veículo
permanece sobre ou no interior do corpo do hospedeiro. O veí-
culo de libertação retardada pode apresentar-se sob a forma
de um sólido ou de uma matriz porosa ou de um reservatório
e pode ser formado por um ou mais polímeros naturais ou sin
téticos, incluindo a celulose modificada ou não modificada,
amido, gelatina, colagénio, borracha, poliolefinas, poli-
amidos, poliacrilatos, poliálcoois, poliéteres, poliés-
teres, poliuretanos, polissulfonas, polissiloxanos e poli-
imidas, assim como as suas misturas e os copolímeros destes
polímeros. Os compostos de fórmula geral (1) podem ser incorpr

porados nos veículos de libertação retardada, sob uma forma pura ou podem ser dissolvidos em qualquer veículo líquido ou sólido apropriado incluindo o polímero de que o veículo de libertação retardada é formado.

Outro aspecto da presente invenção é a utilização de inibidores de purina-nucleósido-fosforilase de fórmula geral (1) em terapia conjunta para potenciar a eficácia dos análogos nucleosídicos antivirais que poderão, por outro lado, ficar sujeitos à acção enzimática da purina-nucleósido-fosforilase.

Em particular, a presente invenção engloba a utilização de um composto de fórmula geral (1) em terapia conjugada no tratamento das infecções retrovirais, especialmente nos seres humanos, particularmente no tratamento contra o vírus da imunodeficiência humana. Particularmente preferidos entre os 2',3'-didesoxi-purina-nucleósidos são: 2',3'-didesoxiadenosina, 2',3'-didesoxiguanosina, 2',3'-didesoxitioinosina e 2',3'-didesoxiinosina.

A potenciação do efeito anti-retroviral de um didesoxi purina-nucleósido, por exemplo, de fórmula geral (1), por meio de um inibidor PNP, pode determinar-se, por exemplo, culturas celulares (por exemplo, células H9, células ATH8) expostas a um retrovírus (por exemplo, HIV) de acordo com a metodologia bem conhecida na técnica, tal como se descreve em PROC. Nat. Acad. Sci., U.S.A., 83 (1986) 1911. A potenciação pode determinar-se também in vivo (por exemplo,

4.

nos ratos) por meio da medição do aumento, no nível plasmático, do didesoxipurina-nucleósido que se obtém por intermédio da administração **prévia** ou **simultânea** do inibidor particular PNP, de acordo com a metodologia bem conhecida na técnica.

Os dois ingredientes activos (2',3'-didesoxipurina-nucleósido e inibidores PNP) podem administrar-se simultaneamente pela mesma ou por diferentes vias, na mesma ou em diferentes formulações, ou podem administrar-se em ocasiões distintas, contanto que haja inibição eficaz de PNP quando o 2',3'-didesoxipurina-nucleósido está presente. A extensão em que esta separação de tempo dos agentes activos administrados se pode efectuar depende da quantidade de PNP eficaz e da velocidade com que o inibidor de PNP se degrada, ele próprio. Por estas razões, a dosagem preferida é dividida em doses, duas a quatro vezes por dia, com mais preferência com a administração simultânea de ambos os agentes.

Sabe-se que os derivados purina-nucleósidos, administrados como agentes antivirais, estão sujeitos a uma catálise da purina-nucleósido-fosforilase que altera indesejavelmente a eficácia destes agentes. Sabe-se também que os compostos antivirais que, per se, não estão sujeitos à purina-nucleósido-fosforilase poderão (por meio de mecanismos bem conhecidos, por exemplo, a acção enzimática da adenosina desaminase quer por meio de mecanismos não conhecidos) tornar-se susceptíveis à acção da purina-nucleósido-fosforilase e, assim, a eficácia antiviral deste tipo de compostos poderá, de igual modo, ser alterada. Assim, para a finalidade

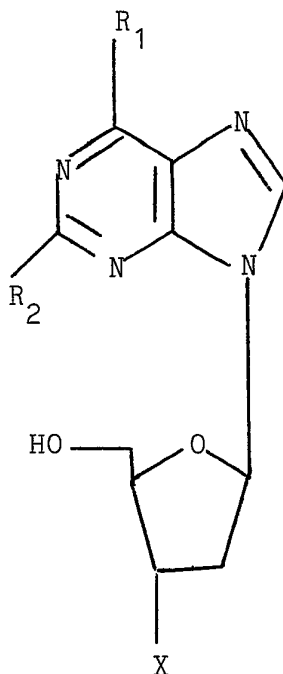
deste aspecto da presente invenção, ambos os tipos de agentes antivirais estão englobados no termo "agentes antivirais sujeitos à purina-nucleósido-fosforilase".

Este aspecto da presente invenção pode, como alternativa, ser expresso do seguinte modo: no processo para tratamento de infecções virais com agentes antivirais sujeitos à nucleósido fosforilase a melhoria que compreende em conjugação a administração de uma quantidade eficaz, sob o ponto de vista terapêutico, de um inibidor da purina-nucleósido-fosforilase, particularmente os inibidores, constituídos pelos compostos incluídos do âmbito genérico de fórmula geral (1).

Neste aspecto da presente invenção, o termo "antiviral" inclui o tratamento de viroses e doenças causadas por esse -vulgarmente conhecidas por serem susceptíveis de tratamento com análogos nucleosídicos tais como, por exemplo, os vírus HIV, consideradas como factores causadores da SIDA, vírus da hepatite B e do herpes.

São agentes antivirais particulares de interesse corrente, com os quais se poderá aumentar a eficácia antiviral com a terapia conjugada com os inibidores da PNPase, os compostos:

(a) didesoxi-nucleósidos de fórmula geral:

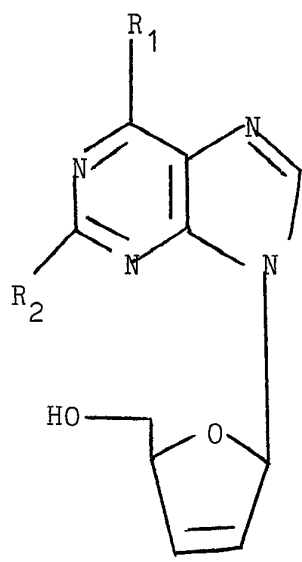


na qual

R_1, R_2, X	Nome	Virus Alvo
OH, H, H	didesoxinosina	HIV
OH, NH_2 , H	didesoxiguanosina	HIV, Hepatite B
OH, NH_2 , F	3'-F-didesoxiguanosina	HIV
OH, NH_2 , N_3	3'-azidodidezoxiguanosina	HIV, Hepatite B
NH_2 , NH_2 , H	didesoxidiamino purina ribosido	HIV, HBV
NH_2 , H, H	didesoxiadenosina	HIV
NH_2 , NH_2 , N_3	3'-azidodidezoxidiaminopurina ribosido	HIV, HBV

Os últimos três compostos são os primeiros substratos da adenosina desaminase,

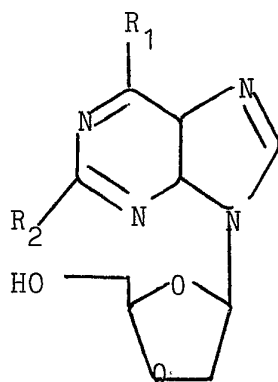
(b) didesoxi-desidro-nucleósidos de fórmula geral



na qual

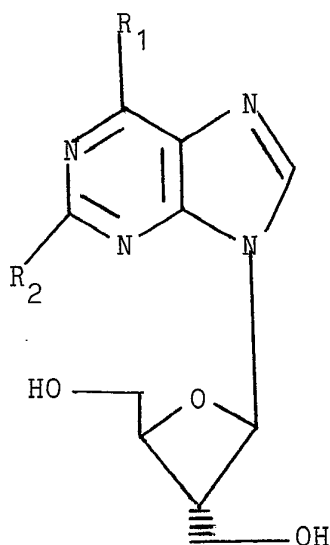
R_1, R_2	Nome	Virus Alvo
OH, H	didesoxidesidro inosina	HIV
OH, NH_2	didesoxidesidro guanosina	HIV
NH_2 , H	didesoxidesidro adenina	HIV

(c) derivados de dioxalano-purina de fórmula geral:



na qual R_1 representa um grupo OH ou NH_2 e R_2 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo NH_2 ; os citados compostos têm como alvo os vírus HIV e HBV (isto é, hepatite B), e

(d) derivados tipo oxetano de fórmula geral:

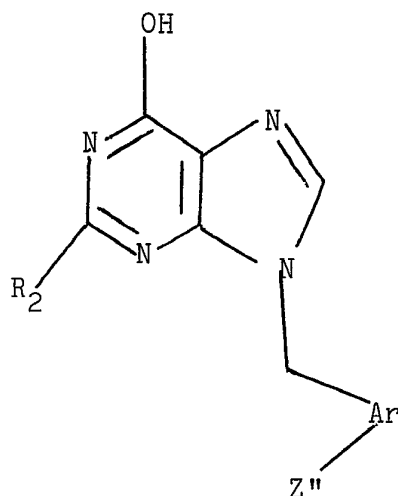


na qual R_1 representa um grupo OH ou um grupo NH_2 e R_2 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo NH_2 . Os vírus em alvo são os HIV.

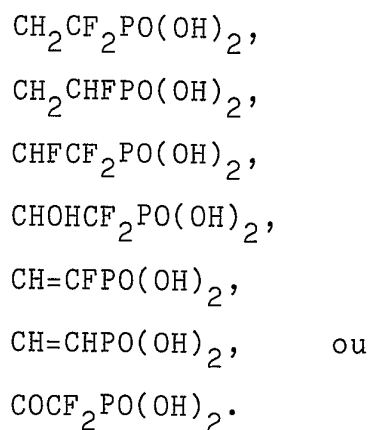
É de notar que presentemente os dois melhores agentes antivirais para a hepatite B (HBV) são a dideoxiguanosina (ddGuo) e a 2,6-diimino-didesoxipurina-ribosido que é um "pró-fármaco" da dideoxiguanosina.

Compostos particularmente úteis da presente invenção são os inibidores da PNP de fórmula geral:

4.



na qual R_3 representa um átomo de hidrogênio. Ar representa um grupo 2,3-tiofeno, 2,5-furano ou 3,4-furano e o símbolo Z'' representa um grupo $-\text{CH}_2\text{CF}_2-\text{P}(\text{OH})_2$, e em que Ar representa um grupo 1,2-fenilo e R_3 representa um átomo de hidrogênio ou o grupo NH_2 e Z'' representa um grupo



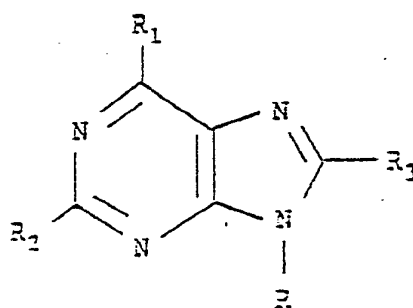
Tal como sucede com a maioria dos grupos de agentes quimioterapêuticos, certos aspectos sub-genéricos e certos aspectos específicos mostram um perfil mais benéfico do que outros. Neste grupo de inibidores da PNP de fórmula geral (I), os compostos

4.

preferidos são os compostos em que R_1 representa um grupo OH, R_2 representa um grupo NH_2 , R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo NH_2 , Ar representa um grupo 1,2-fenilo, 2,3-furano ou tiofeno e R_5 e R_6 representam, cada um, um átomo de hidrogénio. Os grupos Z preferidos são os de (a) em que X e Y representam cada um, um átomo de flúor, R_4 representa um átomo de hidrogénio e R'_4 representa um átomo de hidrogénio ou de flúor, os de (b) em que o símbolo n representa zero e os símbolos X e Y representam, cada um, átomos de hidrogénio, os de (c) em que X representa um átomo de flúor e Y representa um átomo de flúor ou de hidrogénio, os de (d) em que X representa um átomo de flúor Y representa um átomo de flúor ou de hidrogénio e os de (e) em que X e Y representam, cada um, átomos de flúor e R_7 e R_8 representam cada um, um átomo de hidrogénio. Os compostos específicos preferidos são os compostos finais dos Exemplos 1 a 10, assim como os seus análogos aminados na posição 3.

REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral

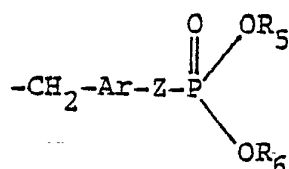


(I)

na qual

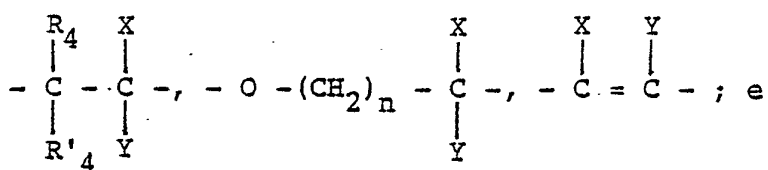
R representa um grupo de fórmula geral

7.



na qual

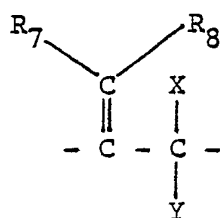
Ar representa uma ponte à qual o grupo adjacente CH₂ se liga através de um átomo de carbono; Z que se liga a um segundo átomo de carbono de um grupo fenilo, tiofeno ou furano R₉-substituído representando R₉ um átomo de hidrogênio, cloro ou de bromo ou um grupo alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxí, NH₂ ou CH₃ com a condição de R₉ não representar um grupo OH ou NH₂ quando Ar representa um grupo furano ou tiofeno; R representa um grupo -C≡C- (d) ou um grupo de fórmula geral



(a)

(b)

(c)



(e)

em que

R₄ representa um átomo de hidrogênio, R₄, represen

4.

ta um átomo de hidrogénio ou de flúor ou um grupo hidroxil ou R_4 e R_4 , formam, considerados conjuntamente com o átomo de carbono a que estão ligados, um grupo ceto, R_7 e R_8 representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou de flúor ou um grupo alquilo C_{1-4} , n representa um número inteiro de 1 a 5, e X e Y representam, cada um, um átomo de hidrogénio, flúor ou cloro com a condição de X e Y representarem ambos um átomo de hidrogénio quando n representa zero, com a condição de Ar não representar um grupo furano ou tiofeno quando Z representa um grupo de fórmula geral (b) como definido antes; R_5 representa um átomo de hidrogénio designado por R_5 , ou um grupo alquilo C_{1-6} ; e R_6 representa um átomo de hidrogénio designado por R_6 , ou um grupo alquilo C_{1-6} ;

R_1 representa um grupo $-OH$ ou $-SH$;

R_2 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo $-NH_2$; e

R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo $-NH_2$, $-OH$ ou $-NH-NH_2$,

ou dos seus tautómeros, caracterizado pelo facto

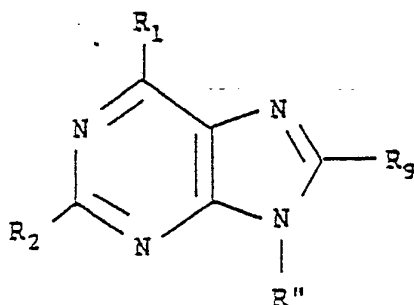
(a) para a preparação de compostos de fórmula geral

I, na qual R representa um grupo de fórmula geral

$-CH_2-AR-Z-P(O)(OH)_2$, de se fazer contactar um composto de fórmu-

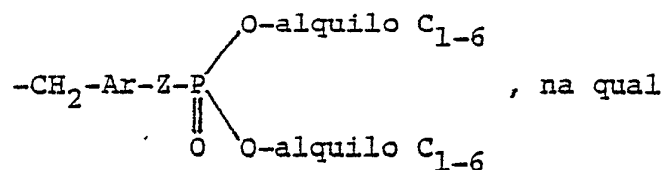
4.

la geral



na qual

R'' representa um grupo de fórmula geral



Ar e Z têm os significados definidos antes, com brometo de trimetilsililo sob condições reacionais convencionais e de se converterem, eventualmente, os produtos resultantes em um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R₅ e R₆ representam, cada um, um átomo de hidrogênio, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para

4.

a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um grupo OH, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo NH_2 , caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_3 representa um átomo de hidrogénio, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_3 representa um grupo NH_2 , caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual Ar representa um grupo fenilo ou tiofeno, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para

a preparação de compostos de fórmula geral I na qual Z representa um grupo CHFCF_2 , $\text{CH}=\text{CF}$ ou $\text{CH}=\text{CH}$, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

9.- Processo de acordo com a reivindicação 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um grupo hidroxil, R_2 representa um grupo NH_2 , R_3 representa um átomo de hidrogénio, Ar representa um grupo fenilo e Z representa um grupo $-\text{CH}_2\text{CF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CHF}$, $-\text{CHFCF}_2$, $\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_2$, $-\text{CH}=\text{CF}$ ou $-\text{CH}=\text{CH}$, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

10.- Processo de acordo com a reivindicação 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um grupo hidroxil, R_2 representa um grupo NH_2 , R_3 representa um grupo NH_2 , Ar representa um grupo fenilo e Z representa um grupo $-\text{CH}_2\text{CF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CHF}$, $-\text{CHFCF}_2$, $\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_2$, $-\text{CH}=\text{CF}$ e $-\text{CH}=\text{CH}$, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

11.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de
ácido[2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil]fenil]-1,1-difluoroetil]fosfónico;
ácido[2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil]fenil]-1-fluoroetenil]fosfónico;

ácido[2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil]fenil]-1,1,2-trifluoroetil]fosfónico;

ácido[2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil]fenil]-2-hidroxi-1,1-difluoroetil]fosfónico;

ácido[2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil]fenil]-2,2-di-hidroxi-1,1-difluoroetil]fosfónico;

ácido[3-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-cloro-9H-purin-9-il)metil]fenoxi]-1,1-difluoropropil]fosfónico;

ácido[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil]fenoxi]metilfosfónico;

ácido[2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil]fenil]-1,1-difluoro-2-propenil]fosfónico;

ácido[2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil]fenil]etinil]fosfónico;

ácido[2-[2-[(2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil]fenil]etenil]fosfónico,

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

12.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas com acção imunossupressora, antilinfoma, antileucémica, antiviral e antiprotozoária, caracterizado pelo facto de se misturar uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico de um composto de fórmula geral I, preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1 e que apresenta uma acção inibido-

4.

ra da purina-nucleosido-fosforilase (PNP), ou dos seus tautómeros com um veículo ou um excipiente aceitável em farmácia.

13.- Método para o tratamento de infecções protozoárias ou virais ou da gota, caracterizado pelo facto de se administrar diariamente a um doente uma quantidade compreendida entre 1 mg e 100 mg/Kg do corpo do doente de um composto de fórmula geral I preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1, ou dos seus tautómeros, eventualmente em associação com um 2',3'-di-desoxipurina-nucleosido em situações de infecções virais, especialmente retrovirais.

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

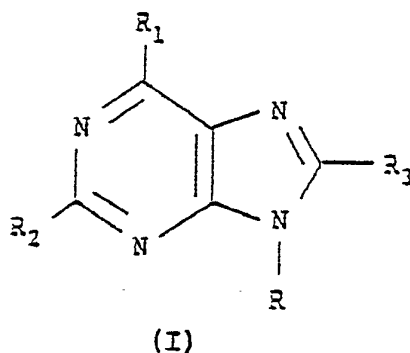
Agência

4.

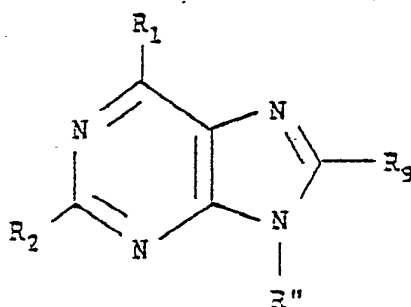
R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DO ÁCIDO 9-PURINIL-FOSFÔNICO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



ou dos seus tautômeros que consiste em fazer contactar um composto de fórmula geral



com brometo de trimetilsililo sob condições reaccionais convencion

4.

nais e em converter, eventualmente, os produtos resultantes em um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Estes compostos que exibem acção inibidora da purina-nucleosido-fosforilase (PNP) utilizam-se no tratamento de infecções protozoárias ou virais, especialmente retrovirais, ou da gota.

Agente Oficial da Propriedade Industrial

