

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99.281

REQUERENTE: E.R.SQUIBB & SONS INC.,norte-americano,
industrial,organizado segundo as leis do
Estado de Delaware,com sede em Lawrenceville
Princeton,New Jersey- E.U.A

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE HIDROXIMETIL
(METILENOCICLOPENTIL)PURINAS E DE HIDROXIMETIL
(METILENOCICLOPENTIL)PIRIMIDINAS "

INVENTORES: Robert Zahler, residente em 5 East Welling
Av.Pennington,NJ-E.U.A
William A.Slusarchyk,residente em 19Richmond
Drive,Skilman,NJ,E.U.A

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

Pedido nos E.U.A sob o Ser.No.599,568 em 19/10/1990.

4.

20764 H 0199

1991/10/18

11:52:54

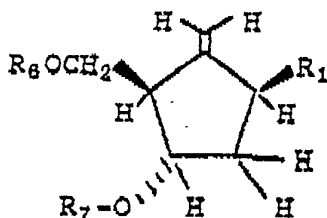
PAT.

99281 M

RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE HIDROXIMETIL (METILENOCICLOPENTIL) PURINAS E DE HIDROXIMETIL (METILENOCICLOPENTIL) PIRIMIDINAS"

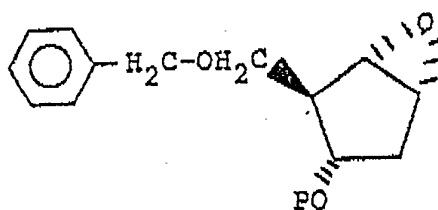
Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



(1)

e dos seus sais aceitáveis em farmácia que consiste

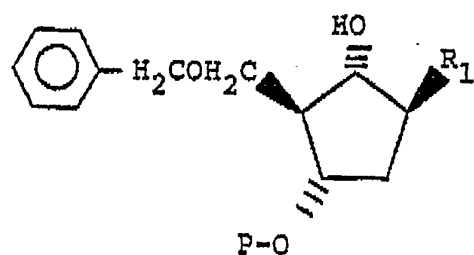
(a) em fazer reagir um composto de fórmula geral



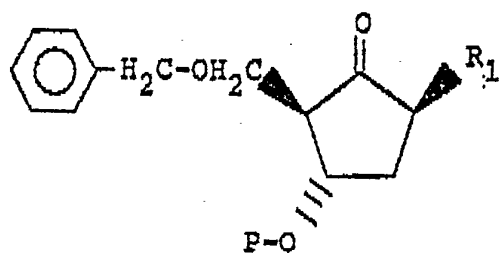
com um composto eventualmente protegido de fórmula geral

R₁H

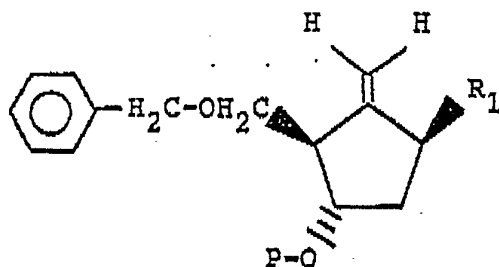
para se obter um composto intermédio de fórmula geral



(b) em oxidar o composto intermédio preparado em (a) para se obter um outro composto intermédio de fórmula geral



(c) em fazer reagir o composto intermédio preparado em (b) com um agente de metilação para se obter um outro composto intermédio de fórmula geral



(d) em remover o grupo protector do radical benzilo, o grupo protector representado pelo símbolo P e quaisquer outros grupos protectores incluídos nos grupos representados pelo símbolo R₁ para se obter o produto final pretendido.

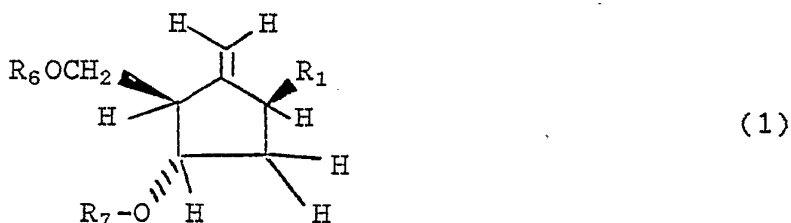
Estes compostos exibem acção antiviral.

7.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE HIDROXIMETIL-
(METILENOCICLOPENTIL)PURINAS E DE HIDROXI-
METIL(METILENOCICLOPENTIL)PIRIMIDINAS."

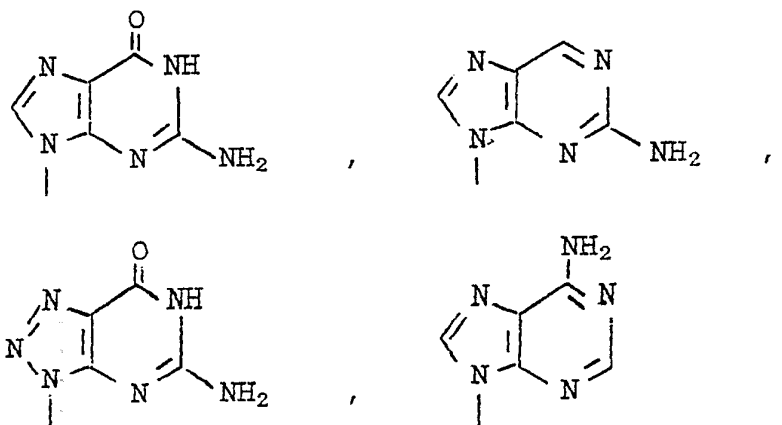
Este pedido de patente de invenção é uma continuação em parte da patente de invenção norte-americana Nº 599 568 depositada em 18 de Outubro de 1990.

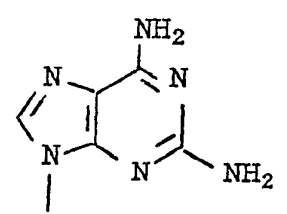
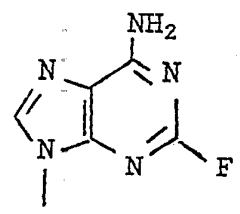
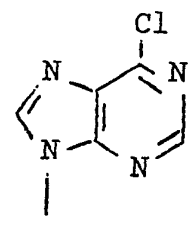
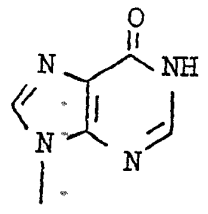
Os compostos de fórmula geral



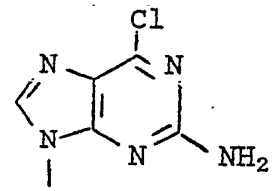
e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico exibem actividade antiviral. Na fórmula geral 1 e ao longo de toda a memória descritiva os símbolos têm os significados definidos seguidamente.

R₁ representa um grupo

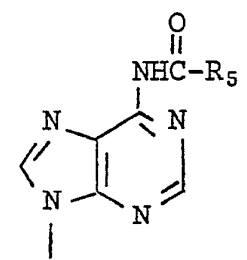
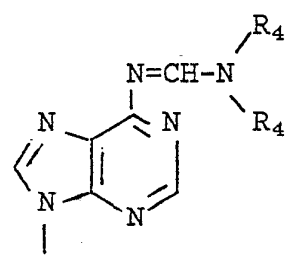
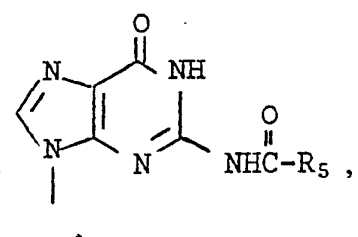
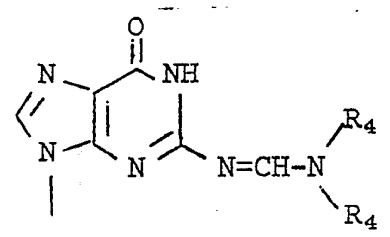
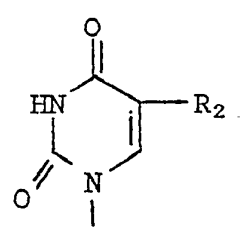
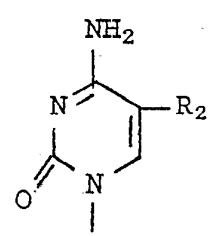


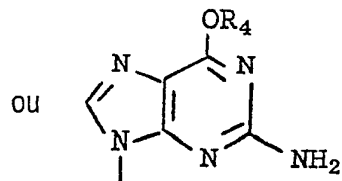


ou

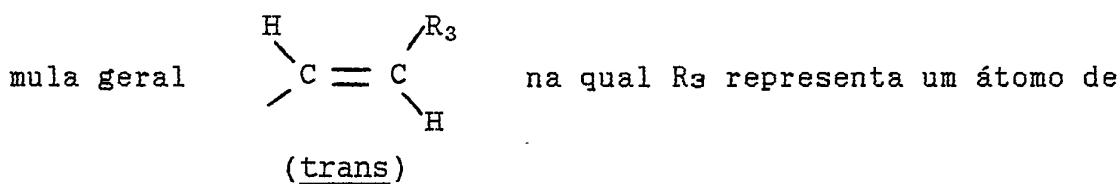


ou um grupo de fórmula geral

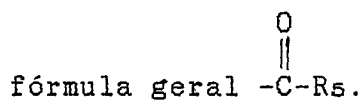




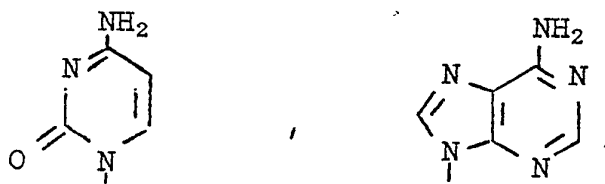
em que R₂ representa um átomo de flúor, cloro, bromo, iodo ou hidrogénio, um grupo metilo, trifluorometilo, etilo, n-propilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo ou etinilo ou um grupo de fórmula

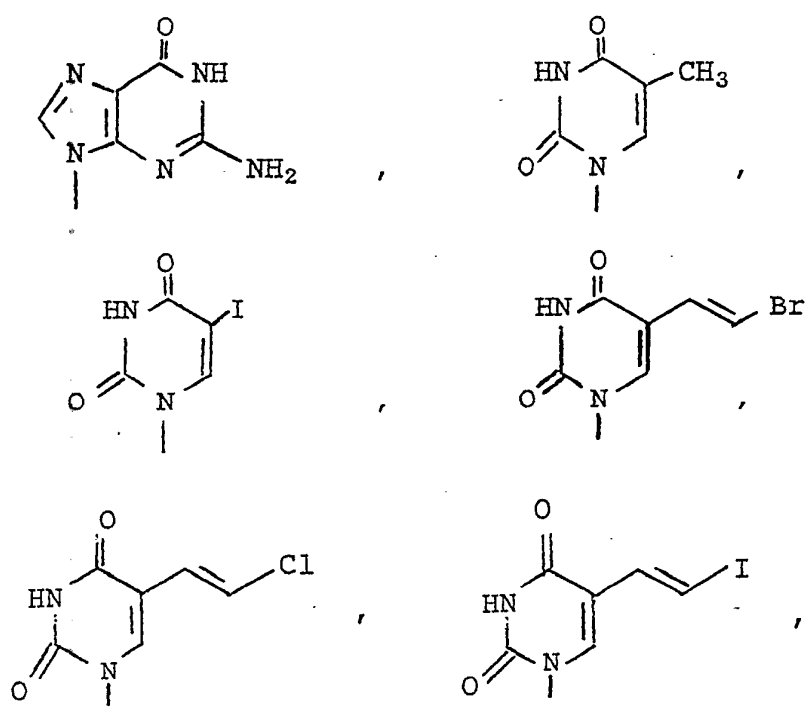


cloro, bromo, iodo ou hidrogénio ou um grupo metilo ou trifluorometilo; R₄ representa um grupo alquilo; R₅ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo eventualmente substituído ou arilo; e R₆ e R₇ representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio, um grupo -PO₃H₂ ou um grupo de

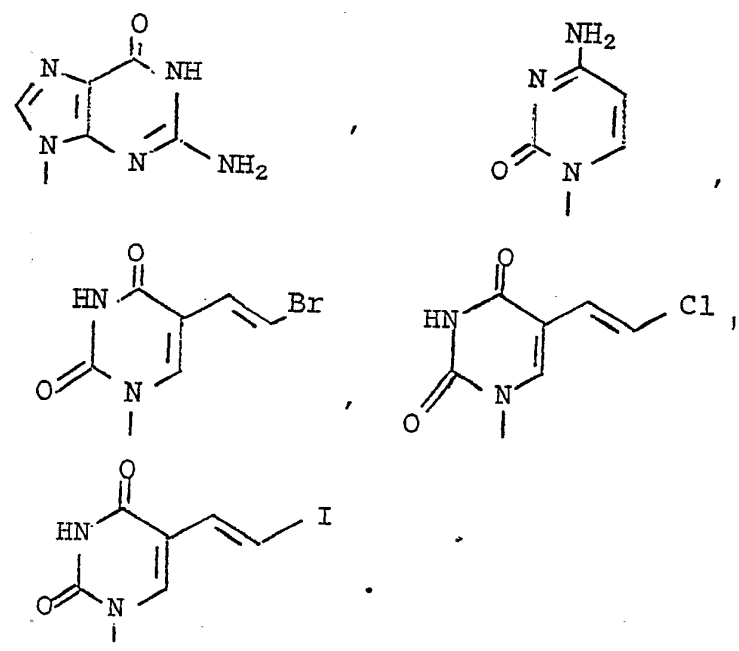


Os compostos preferidos de fórmula geral 1 são aqueles em que R₁ representa um grupo





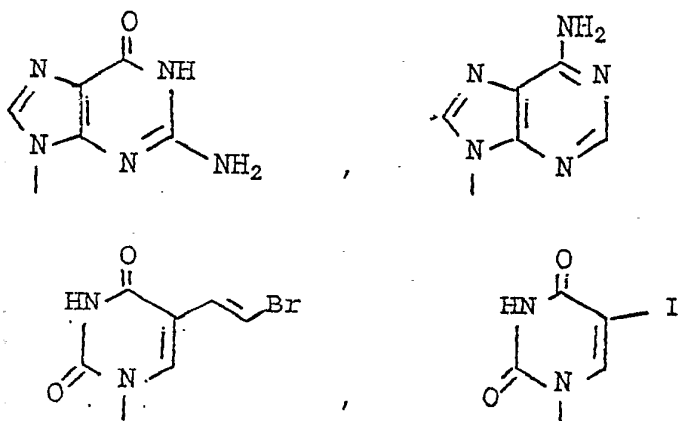
Mais preferidos são os compostos de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo

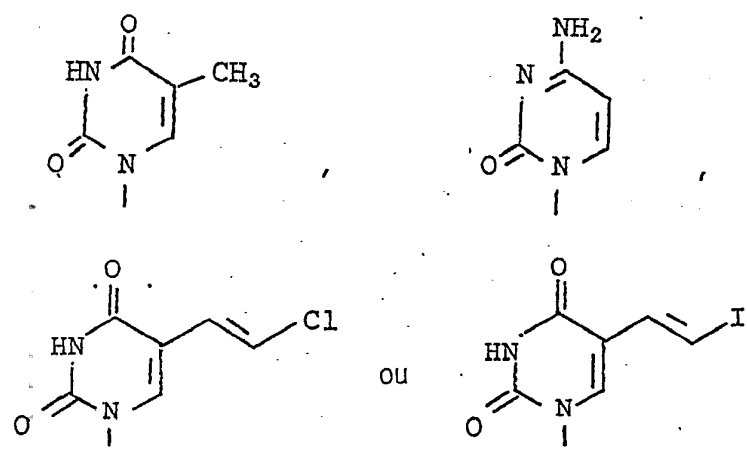


O termo "alquilo" diz respeito a grupos de cadeia linear ou ramificada. Entre estes grupos preferem-se os que comportam 1 a 10 átomos de carbono. A expressão "alquilo substituído" diz

respeito a grupos alquilo com um ou mais, de preferência um, substituinte(s). Substituintes preferidos são átomos de halogéneo ou grupos amino, azido, hidroxí, ciano, tri-alquilamónio (em que cada um dos grupos alquilo comporta 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi C₁-s, arilo ou carboxilo. O termo "arilo" diz respeito a grupos fenilo comportando eventualmente um, dois ou três substituinte(s), de preferência um. Substituintes preferidos são átomos de halogéneo ou grupos alquilo C₁-s, alcoxi C₁-s, trifluorometilo, amino, alquil(C₁-s)-amino, di-alquil-amino, comportando cada um dos grupos alquilo 1 a 6 átomos de carbono, nitro, ciano, alcanciloxi com 2 a 11 átomos de carbono, carboxilo, carbamoilo ou hidroxí.

Os compostos de fórmula geral 1 e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico são agentes antivirais que se podem utilizar no tratamento de infecções virais em mamíferos como, por exemplo, animais domésticos (por exemplo, cães, gatos, cavalos ou outros similares) e no homem, e em aves (por exemplo, galinhas e perus). Os compostos de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo





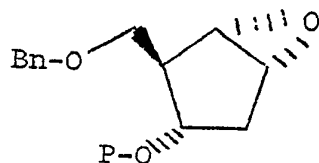
são eficazes contra uma ou mais das seguintes viroses: herpes simples vírus 1 e 2, varicela e herpes zoster, citomegalovírus e vírus da imunodeficiência humana (HIV). Pensa-se também que estes compostos são activos contra um grande número de outros vírus de ADN e retrovírus. Exemplos de vírus de ADN, adicionalmente aos citados antes, incluem outros herpesvírus (por exemplo, vírus de Epstein-Barr, vírus da pseudo-raiva, vírus 6 do herpes humano ou outros similares), poxvírus (por exemplo, vírus da vacina, vírus da varíola no macaco e myoma), papovavírus (por exemplo, os vírus dos papilomas), vírus B da hepatite e adenovírus. Exemplos de retrovírus, adicionais aos citados antes, incluem aqueles que afectam o homem tal como o vírus I e II linfotrópico das células T e aqueles que afectam outros animais tais como vírus da leucemia felina, vírus da leucemia murina e vírus da anemia infecciosa equina. Todos os outros compostos de fórmula geral 1 são, pensa-se, activos contra um ou mais dos seguintes vírus: vírus 1 e 2 do herpes simples, vírus da varicela e vírus zoster, citomegalovírus e retrovírus e outros vírus de ADN descritos antes.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem administrar-se por via parentérica (por exemplo, por via endovenosa, intraperitoneal ou intramuscular), ou oral ou podem aplicar-se topicamente.

Estes compostos podem administrar-se por vial oral ou parentérica em uma quantidade eficaz no tratamento da infecção. A posologia dependerá, evidentemente, da gravidade da infecção, mas provavelmente estará compreendida entre aproximadamente 1,0 e 50 mg/kg de peso do corpo. A dose pretendida pode administrar-se várias vezes por dia em intervalos apropriados.


No tratamento de infecções oculares ou de outros tecidos externos (por exemplo, boca e pele) estas composições podem aplicar-se topicamente no local infectado do corpo do doente sob a forma de pomadas, cremes, nebulizações, geles, pós, loções, suspensões ou soluções (por exemplo, sob a forma de gotas oftálmicas). A concentração do composto no veículo dependerá, evidentemente, da gravidade da infecção, mas provavelmente estará compreendida entre 0,1 e 7% em peso.

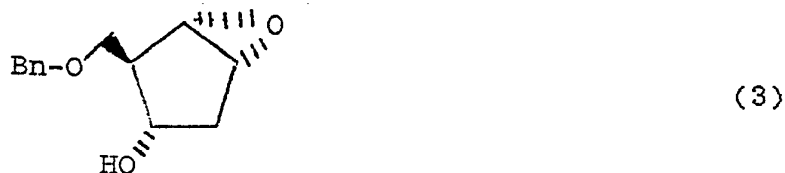
Os compostos de acordo com a presente invenção podem preparar-se a partir de um composto de fórmula geral



(2)

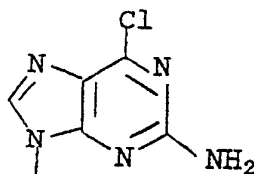
67.

na qual "Bn" representa um grupo  - CH₂ - e P representa um grupo protector tal como um grupo benzilo, tritilo eventualmente substituído (por exemplo, 4-monometoxitritilo ou 4,4'-dimetoxitritilo), ou sililo. O termo sililo diz respeito a grupos sililo protectores que os entendidos na matéria bem conhecem [por exemplo, t-butil-dimetil-sililo, t-butil-difenil-sililo, (trifenil-metil)dimetil-sililo, metil-diisopropil-sililo ou triisopropil-sililo]. A protecção do grupo hidroxil em um composto conhecido de fórmula geral



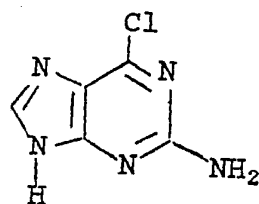
utilizando brometo de benzilo e hidreto de sódio permite a obtenção de um composto conhecido de fórmula geral 2 na qual P representa um grupo benzilo [consultar K. Biggadike *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1 549 (1988)]. A protecção com um grupo tritilo eventualmente substituído ou sililo pode conseguir-se utilizando métodos que os entendidos na matéria bem conhecem.

Um composto de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



e R₆ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio pode preparar-se fazendo reagir um composto de fórmula geral 2 com um composto de fórmula

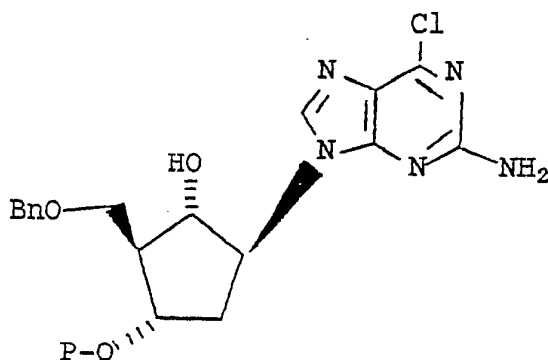
87.



(4)

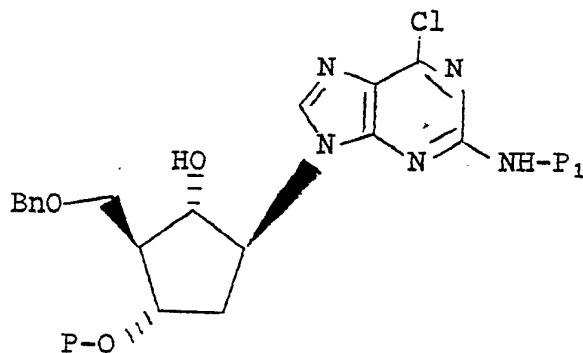
na presença de uma base tal como hidreto de lítio, hidreto de sódio ou hidreto de potássio no seio de um dissolvente polar aprótico tal como a dimetilformamida, o dimetilossulfóxido ou o sulfolano (tetrametilenossulfona).

Obtem-se o composto correspondente de fórmula geral



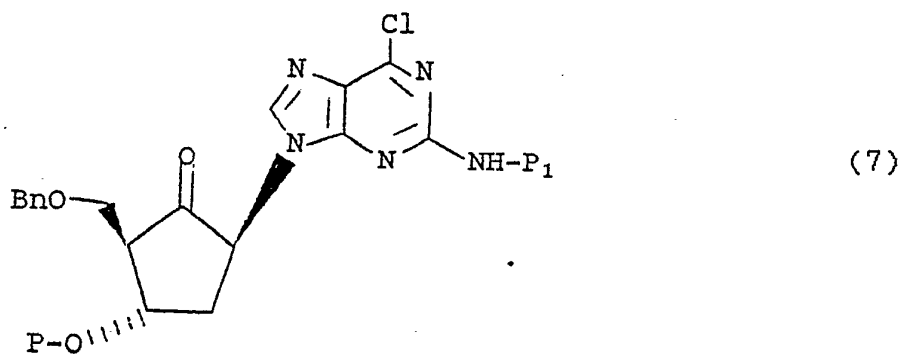
(5)

A protecção do grupo amino (-NH₂) em um composto de fórmula geral 5 permite a obtenção de um composto de fórmula geral

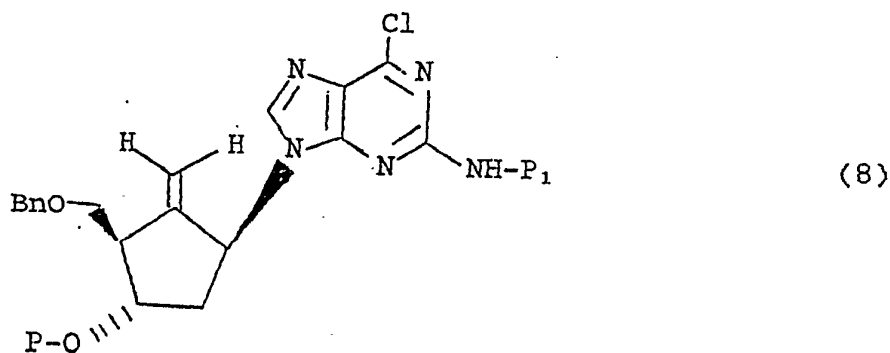


(6)

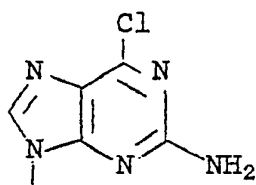
na qual o grupo protector P₁ pode ser um grupo tritilo eventualmente substituído (por exemplo, 4-monometoxitritilo ou 4,4'-dimetoxitritilo). Esta protecção pode conseguir-se mediante tratamento de um composto de fórmula geral 5 com um cloreto de tritilo eventualmente substituído no seio de diclorometano e na presença de trietilamina (e, eventualmente, na presença de 4-N,N-dimetilaminopiridina). A oxidação do grupo hidroxi em um composto de fórmula geral 6 permite a obtenção de um composto de fórmula geral



Esta reacção de oxidação pode realizar-se utilizando métodos convencionais (por exemplo, 1,3-diciclo-hexil-carbodiimida/dimetilssulfóxido/ácido metilfosfónico em diclorometano ou dicromato de piridínio/peneiros moleculares no seio de diclorometano). O tratamento de um composto de fórmula geral 7 com um reagente capaz de introduzir radicais metileno tal como zinco/tetracloro de titânio/dibromometano no seio de diclorometano/tetra-hidrofurano ou metilenotrifenil-fosforano dá origem a um composto de fórmula geral



A remoção dos grupos protectores de um composto de fórmula geral 8 permite a obtenção de um composto de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo

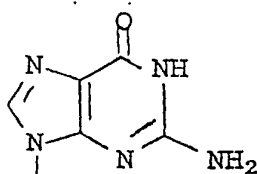


e R₂ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio.

Quando os grupos protectores representados pelos símbolos P e P₁ são grupos tritilos eventualmente substituídos, a remoção desses grupos pode conseguir-se mediante tratamento com uma solução hidro-alcoólica de um ácido mineral (por exemplo, ácido clorídrico em uma solução hidrometanólica) ou uma solução aquosa de ácido acético. Subsequentemente, pode remover-se o grupo benzilo que protege o grupo hidroxil primário mediante tratamento com tricloreto de boro no seio de diclorometano. Quando o grupo protector representado pelo símbolo P é um grupo benzilo e o grupo protector representado pelo símbolo P₁ é um grupo tritilo eventualmente substituído, este último pode remover-se mediante tratamento com uma solução hidro-alcoóli-

ca de um ácido mineral ou como solução aquosa de ácido acético e os grupos protectores benzilo podem remover-se com tricloreto de boro. Quando o grupo protector representado pelo símbolo P é um grupo sililo e o grupo protector representado pelo símbolo P₁ é um grupo tritilo eventualmente substituído o grupo sililo pode remover-se em primeiro lugar com iões fluoreto (por exemplo, fluoreto de tetrabutílamónio no seio de tetra-hidrofurano). Subsequentemente, o grupo protector representado pelo símbolo P₁ pode remover-se mediante tratamento com uma solução hidro-alcoólica de um ácido mineral ou com uma solução aquosa de ácido acético podendo remover-se seguidamente o grupo benzilo que protege a função álcool primário mediante tratamento com tricloreto de boro. Alternativamente, o grupo protector representado pelo símbolo P₁ pode remover-se em primeiro lugar, o grupo protector sililo representado pelo símbolo P em segundo lugar e o grupo benzilo que protege a função álcool primário em último lugar.

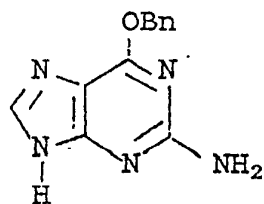
Os compostos de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



e R₂ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio, podem preparar-se do seguinte modo:

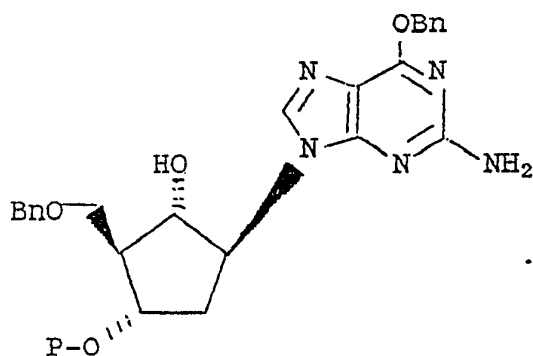
A reacção de um composto de fórmula geral 2 com um composto de fórmula geral

7.



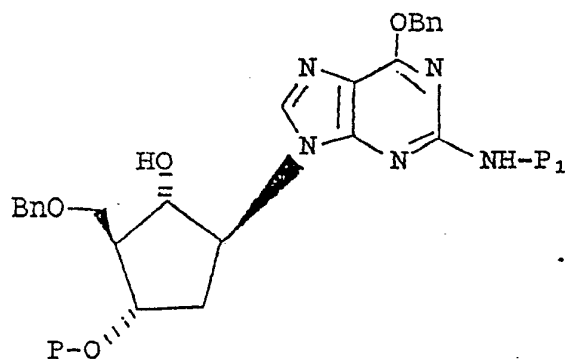
(9)

utilizando técnicas similares às descritas na preparação de compostos de fórmula geral 5 permite a obtenção de um composto de fórmula geral



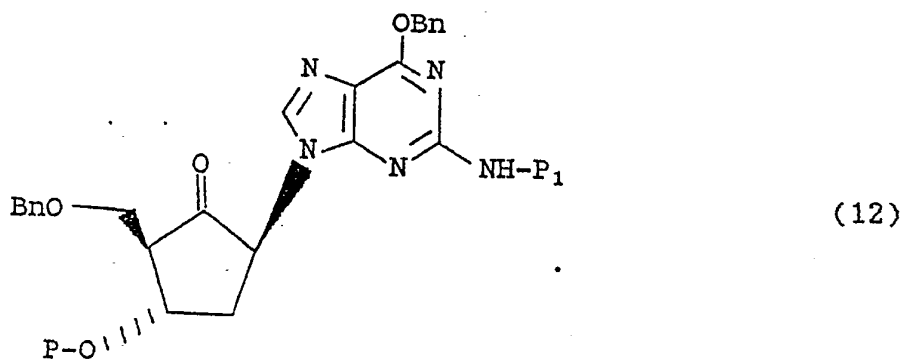
(10)

A proteção do grupo amino (-NH₂) em um composto de fórmula geral 10 utilizando técnicas similares às descritas na preparação de um composto de fórmula geral 6 permite a obtenção de compostos de fórmula geral

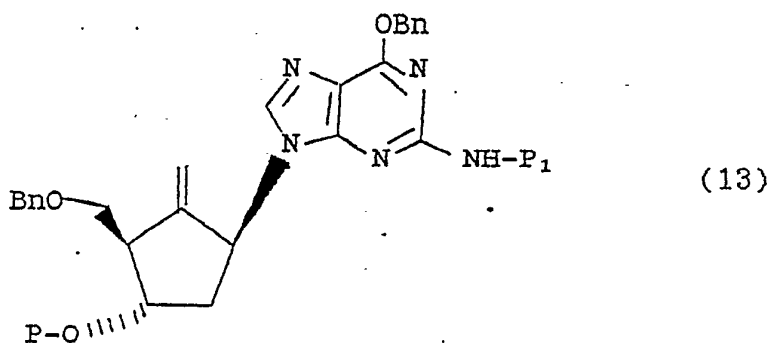


(11)

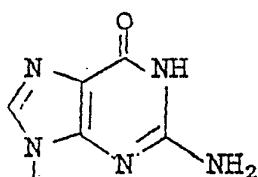
A oxidação da função álcool em um composto de fórmula geral 11 em condições análogas às utilizadas na preparação de compostos de fórmula geral 7 permite a obtenção de um composto de fórmula geral



A metilenação do grupo cetona em um composto de fórmula geral 12 em condições análogas às utilizadas na preparação de um composto de fórmula geral 8 permite a obtenção de um composto de fórmula geral



Finalmente, a remoção dos grupos protectores do composto de fórmula geral 13 permite a obtenção de um composto de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



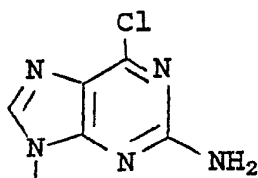
7.

e R₆ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio.

Quando os grupos protectores representados pelos símbolos P e P₁ são grupos tritilo eventualmente substituídos, a remoção desses grupos e dos grupos protectores O-benzilo do radical purina pode conseguir-se mediante tratamento com uma solução hidro-alcoólica de um ácido mineral (por exemplo, ácido clorídrico em uma solução hidro-metanólica). Subsequentemente, o grupo benzilo que protege o radical hidroxil primário pode remover-se mediante tratamento com tricloreto de boro no seio de diclorometano. Quando o grupo protector representado pelo símbolo P é um grupo benzilo e o grupo protector representado pelo símbolo P₁ é um grupo tritilo eventualmente substituído, este último e o grupo protector O-benzilo do radical purina pode remover-se em primeiro lugar mediante tratamento com uma solução hidro-alcoólica de um ácido mineral. Subsequentemente, os grupos benzilo que protegem as funções álcool podem remover-se mediante tratamento com tricloreto de boro. Quando o grupo protector representado pelo símbolo P é um grupo sililo e o grupo representado pelo símbolo P₁ é um grupo tritilo eventualmente substituído o grupo sililo pode remover-se inicialmente mediante tratamento com iões fluoreto (por exemplo, fluoreto de tetrabutylamónio em tetra-hidrofurano). Subsequentemente, o grupo protector representado pelo símbolo P₁ e grupo protector O-benzilo do radical purina pode remover-se mediante tratamento com uma solução hidro-alcoólica de um ácido mineral. Finalmente, o grupo benzilo que protege a função

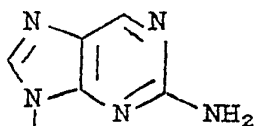
álcool primário pode remover-se mediante tratamento com tricloreto de boro. Alternativamente, os grupos representados pelo símbolo P₁ e o grupos protectores O-benzilo do radical purina podem remover-se em primeiro lugar, os grupos protectores sililo representados pelo símbolo P em segundo lugar, e os grupos benzilo que protegem a função álcool primário em último lugar.

Alternativamente, este composto pode preparar-se a partir de um composto de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo de fórmula



e R₈ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio, mediante hidrólise do átomo de cloro utilizando uma solução aquosa de um ácido (por exemplo, ácido clorídrico em solução aquosa).

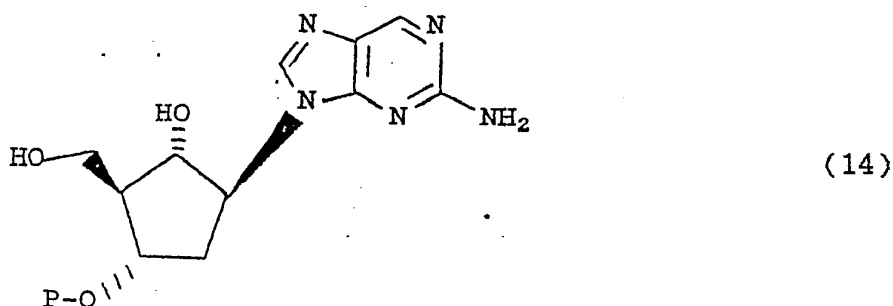
Os compostos de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



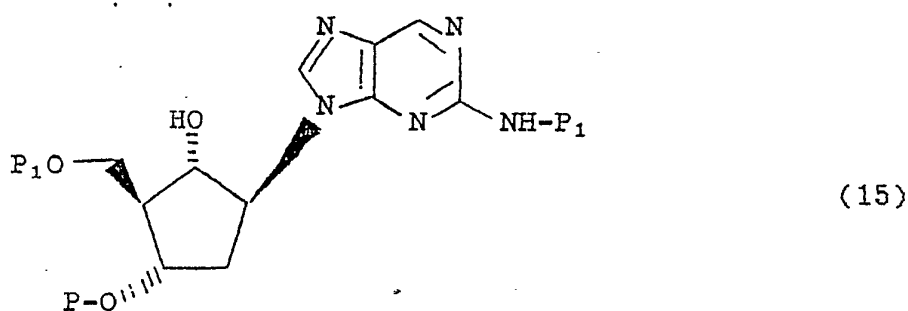
e R₈ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio, podem preparar-se a partir de um composto de fórmula 5 na qual P representa um grupo sililo (por exemplo, um grupo t-butil-difenil-sililo). A hidrogenólise deste composto (por exemplo, formato de amónio e paládio sobre carvão no seio de metanol;

7.

hidróxido de paládio sobre carvão e ciclo-hexeno em etanol; ou paládio sobre carvão, hidrogénio e etanol) dá origem à redução do grupo cloro e à remoção do grupo protector benzilo colocado no grupo hidroxí primário, permitindo a obtenção de um composto de fórmula geral

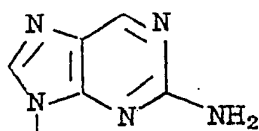


A protecção do grupo hidroxí primário e do grupo amino (-NH₂) em um composto de fórmula geral 14 mediante reacção com cloreto de tritilo eventualmente substituído no seio de diclorometano e na presença de trietilamina e de 4-N,N-dimetilaminopiridina permite a obtenção de um composto de fórmula geral



na qual os grupos representados pelo símbolo P₁ são grupos tritilo eventualmente substituídos. Uma oxidação e uma metilação seguintes de um composto de fórmula geral 15 em condições similares às utilizadas na preparação de compostos de

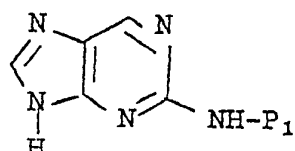
fórmulas gerais 7 e 8, respectivamente, seguidas pela remoção dos grupos protectores, permitem a obtenção de um composto de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



e R₆ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio.

O grupo protector sililo representado pelo símbolo P pode remover-se inicialmente, mediante tratamento com iões fluoreto (por exemplo, fluoreto de tetrabutylamónio no seio de tetra-hidrofurano), removendo-se seguidamente os grupos protectores representados pelo símbolo P₁, mediante tratamento com uma solução hidro-alcoólica de um ácido mineral (por exemplo, ácido clorídrico em uma solução hidro-metanólica) ou ácido acético em solução aquosa. Alternativamente, os grupos protectores tritilo representados pelo símbolo P₁ podem remover-se inicialmente, seguindo-se a remoção dos grupos protectores sililo representados pelo símbolo P.

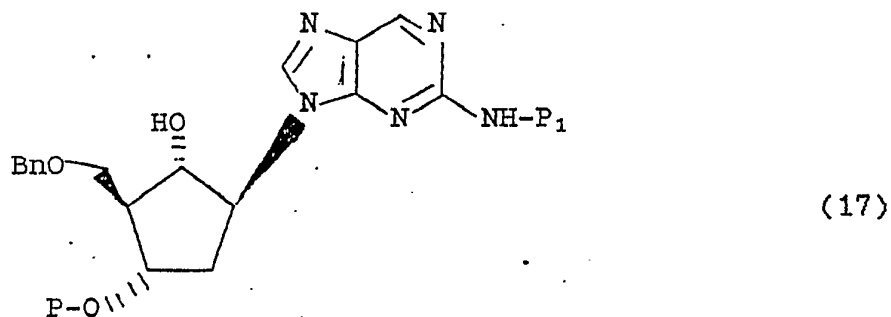
Alternativamente, a reacção de um composto de fórmula geral



(16)

na qual P₁ representa um grupo tritilo eventualmente substituído, com um composto de fórmula geral 2 sob condições análo-

gas às utilizadas na preparação de um composto de fórmula geral 5 permite a obtenção de um composto de fórmula geral



A oxidação e a metilenação seguintes de um composto de fórmula geral 17, sob condições análogas às utilizadas na preparação de compostos de fórmula geral 7 e 8, respectivamente, seguidas pela remoção dos grupos protectores permite a obtenção de um composto de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo

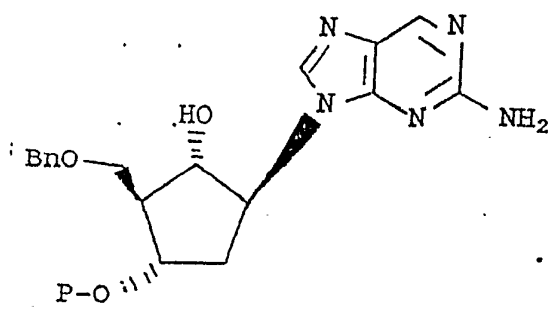


e R₆ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio.

Alternativamente, a reacção de um composto de fórmula

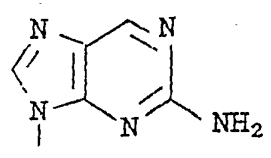


com um composto de fórmula geral 2 permite a obtenção de um composto de fórmula geral



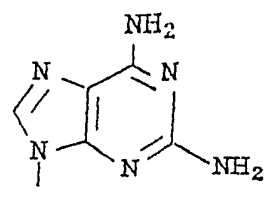
(19)

A protecção do grupo amino (-NH₂) com um grupo tritilo eventualmente substituído permite a obtenção de um composto de fórmula geral 17 que se pode converter, de acordo com a técnica descrita antes, em um composto de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



e R₈ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio.

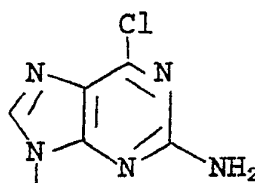
Os compostos de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



e R₈ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio podem preparar-se a partir de um composto de fórmula geral 8 utilizando métodos convencionais. Assim, por exemplo, quando se trata um composto de fórmula geral 8 na qual P representa um grupo protector tal como um grupo benzilo, sililo ou tritilo eventualmente substituído e P₁ representa um grupo tritilo eventualmente substituído, com uma solução metanólica quente

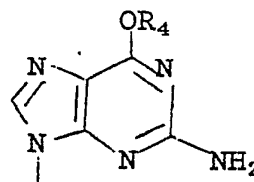
de amoníaco, obter-se-á o deslocamento do grupo cloro por um grupo amino. Seguidamente, podem remover-se os grupos protectores utilizando técnicas convencionais.

Alternativamente, estes compostos de fórmula geral 1 podem preparar-se a partir de um outro composto de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo

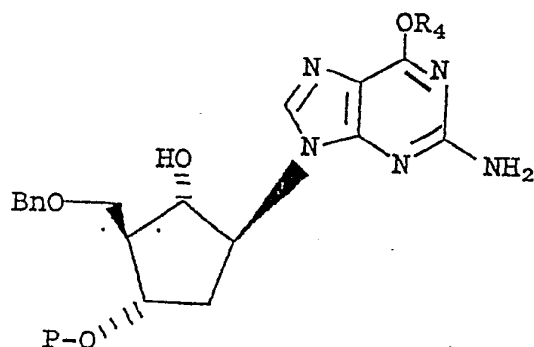


e R₈ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio, utilizando métodos convencionais [consultar, por exemplo, J. C. Martin, *et al.*, J. Med. Chem. 28, 358 (1985)].

Um composto de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo

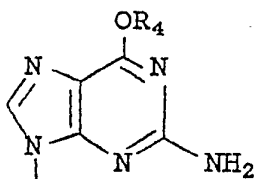


e R₈ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio pode preparar-se mediante tratamento de um composto de fórmula geral 5 com alcóxido de sódio, obtendo-se um composto de fórmula geral



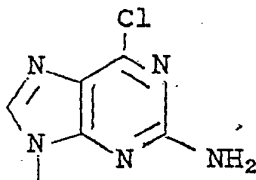
(20)

A protecção do grupo amino, a oxidação e a metilenação (utilizando técnicas similares às descritas na preparação de compostos de fórmula geral 6, 7 e 8) seguidas pela remoção de grupos protectores, permitem a obtenção de um composto de fórmula geral 1 na qual R_1 representa um grupo de fórmula geral



e R_6 e R_7 representam, cada um, um átomo de hidrogénio.

Alternativamente, estes compostos de fórmula geral 1 podem preparar-se a partir de um outro composto de fórmula geral 1 na qual R_1 representa um grupo de fórmula



e R_6 e R_7 representam, cada um, um átomo de hidrogénio, utilizando métodos convencionais. Consultar, por exemplo, J. F. Gerster, *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, 87, 3752 (1965); K. K.

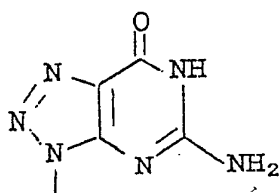
Ogilvie, *et al.*, *Can. J. Chem.*, 62, 2702 (1984); M. R. Harnden, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 30, 1636 (1987).

Alternativamente, estes compostos de fórmula geral 1 podem preparar-se a partir de um composto de fórmula geral



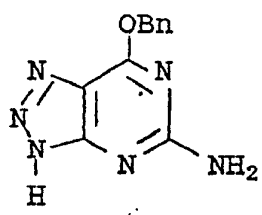
e de um composto de fórmula geral 2, utilizando técnicas similares às descritas na preparação de compostos de fórmulas gerais 5, 6, 7 e 8, seguindo-se a remoção dos grupos protectores. Os compostos de fórmula geral 21 podem preparar-se a partir de compostos de fórmula geral 4, utilizando métodos convencionais [consultar, por exemplo, W. A. Bowles, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 6, 471 (1963); M. MacCoss, *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 26, 1815 (1985)].

Os compostos de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



e R₆ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio, podem preparar-se a partir de um composto de fórmula geral 2 e de um composto de fórmula geral

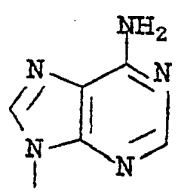
7.



(22)

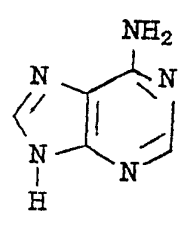
utilizando técnicas similares às descritas na preparação de compostos de fórmulas gerais 10, 11, 12 e 13, seguindo-se a remoção dos grupos protectores.

Os compostos de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



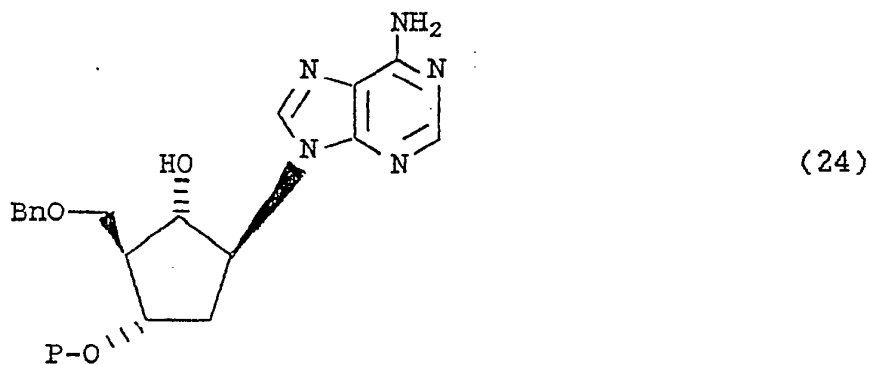
e R₆ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio, podem preparar-se do seguinte modo:

A reacção de um composto de fórmula

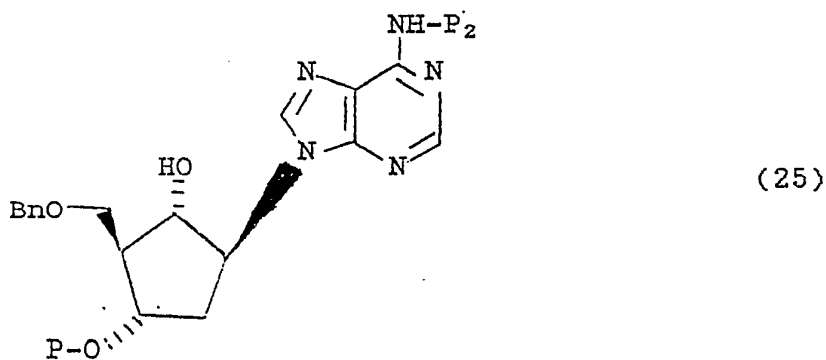


(23)

com um composto de fórmula geral 2, utilizando técnicas similares às descritas para a preparação dos compostos de fórmula geral 5, permite a obtenção de um composto de fórmula geral

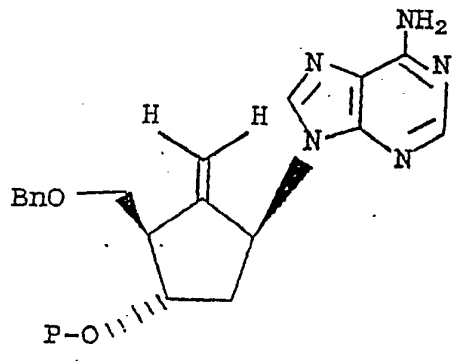


A protecção selectiva do grupo amino (-NH₂) nos compostos de fórmula geral 24 com um grupo acilo representado pelo símbolo P₂ (por exemplo, acetilo) permite a obtenção de compostos de fórmula geral



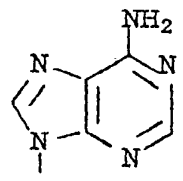
[Consultar, por exemplo, G. S. Ti et al., J. Amer. Chem. Soc., 104, 1316 (1982)]. A oxidação de um composto de fórmula geral 25 e o tratamento sequente com zinco/tetracloro de titânio/dibrometano, utilizando técnicas similares às descritas para a preparação de compostos de fórmulas gerais 7 e 8, permitem a obtenção de um composto de fórmula geral

7.



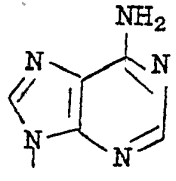
(26)

A remoção dos grupos protectores deste composto permite a obtenção de um composto de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



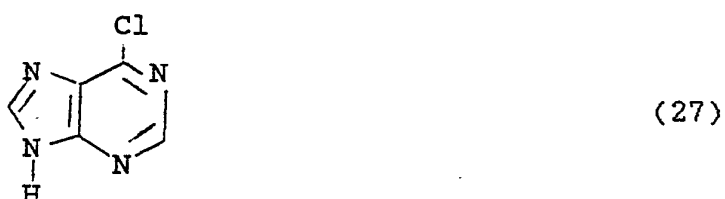
e R₆ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio.

Alternativamente, a oxidação de um composto de fórmula geral 25 e o tratamento sequente com metileno-trifenil-fosforano, utilizando técnicas descritas para a preparação de compostos de fórmulas gerais 7 e 8, permitem a obtenção de compostos de fórmula geral 26 na qual o grupo amino (-NH₂) possui ainda um grupo protector acilo representado pelo símbolo P₂. A eliminação nesse composto desses grupos protectores permite a obtenção de um composto de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo

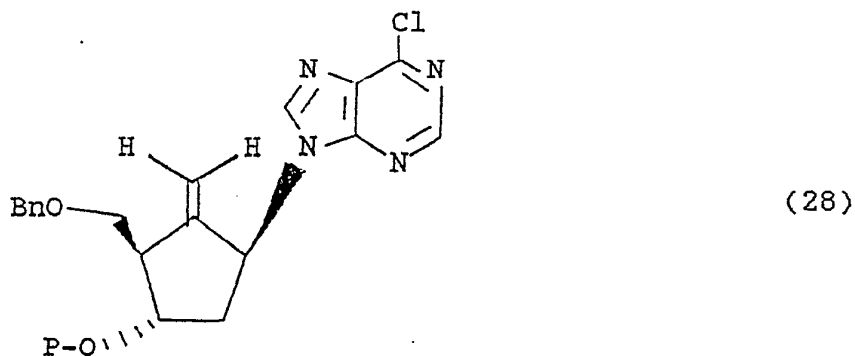


e R₆ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio. (A remoção do grupo protector acilo representado pelo símbolo P₂ pode conseguir-se utilizando metóxido de sódio em metanol ou uma solução metanólica de amoníaco).

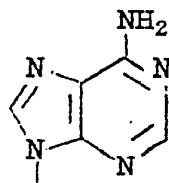
Alternativamente, estes compostos de fórmula geral 1 podem preparar-se mediante a reacção de um composto de fórmula



com um composto de fórmula geral 2, sob condições análogas às descritas na preparação dos compostos de fórmula geral 5. A oxidação e a metilenação seguintes utilizando técnicas similares às descritas na preparação de compostos de fórmulas gerais 7 e 8 permitem a obtenção de um composto de fórmula geral

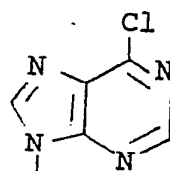


O tratamento de um composto de fórmula geral 28 com uma solução alcoólica quente de amoníaco (tal como uma solução metanólica ou etanólica) seguido pela remoção de grupos protectores permite a obtenção de um composto de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



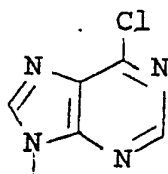
e R₆ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio.

Uma outra alternativa, permite a preparação destes compostos de fórmula geral 1 a partir de um outro composto de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



e R₆ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio, utilizando métodos convencionais [consultar, por exemplo, J. C. Martin, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 28, 358 (1985)].

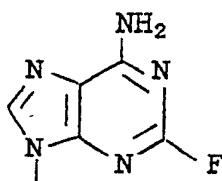
O composto de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



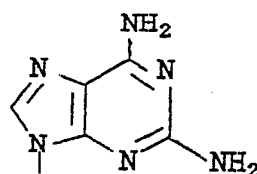
e R₆ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio, podem preparar-se removendo os grupos protectores de um composto de fórmula geral 28.

O composto de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo

67.

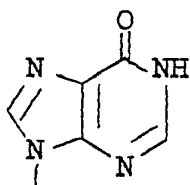


e R₈ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio, podem preparar-se a partir de um outro composto de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo

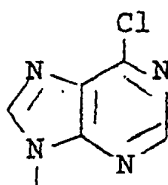


e R₈ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio, seguindo-se o processamento de técnicas convencionais. Consultar, por exemplo, J. A. Montgomery *et al.*, "Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry", Vol. 1, W.W. Zorbach e R. S. Tipson, Eds., Interscience Publishers (John Wiley and Sons), N.Y. p. 205, 1968.

Os compostos de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



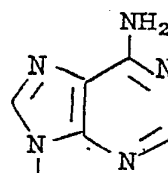
e R₈ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio, podem preparar-se a partir de um composto de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



7.

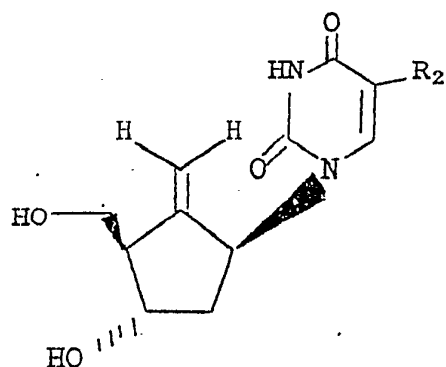
e R₆ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio, por hidrólise ácida (por exemplo, uma solução aquosa quente de ácido clorídrico) ou hidrólise alcalina (por exemplo, uma solução hidrometanólica de hidróxido de sódio).

Alternativamente, estes compostos de fórmula geral 1 podem preparar-se mediante o tratamento de um composto de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo

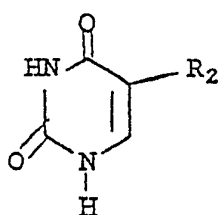


e R₆ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio, com adenosina-desaminase ou ácido nitroso utilizando métodos convencionais [por exemplo, M. J. Robins, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 27, 1486 (1984); K. K. Ogilvie *et al.*, *Can. J. Chem.*, 62, 241 (1984); I. Iwai, *et al.*, in "Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry", Vol. 1, W. W. Zorbach e R. S. Tipson, Eds., Interscience Publishers (John Wiley and Sons), N.Y., p. 135, 1968; R. E. Holmes *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86, 1242 (1964)].

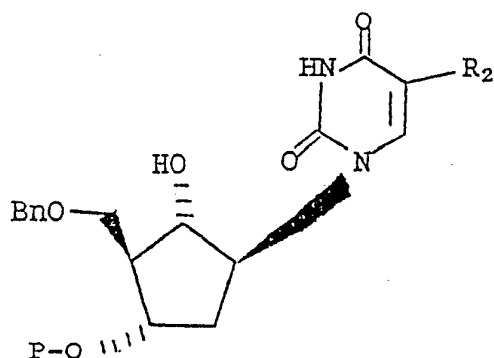
Os compostos de fórmula geral



na qual R₂ representa um átomo de hidrogénio ou de flúor ou um grupo metilo, etilo, n-propilo, 2-cloroetilo ou 2-fluoroetilo, podem preparar-se mediante reacção do correspondente composto de fórmula geral

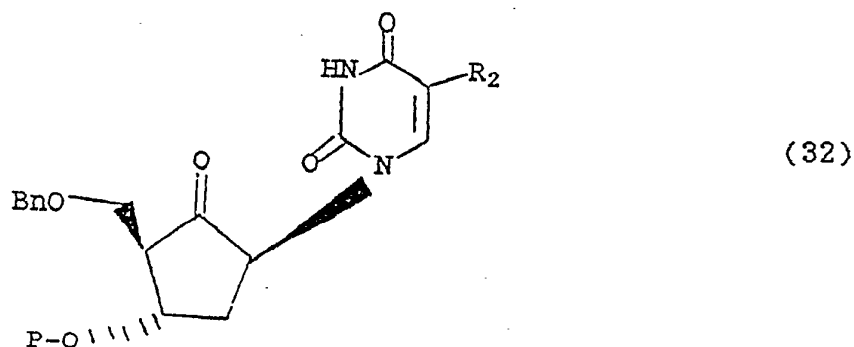


com um composto de fórmula geral 2, na presença de um base tal como o hidreto de lítio, o hidreto de sódio ou o hidreto de potássio no seio de um dissolvente polar aprótico tal como a dimetilformamida, o dimetilssulfóxido ou o sulfolano, obtendo-se um composto de fórmula geral

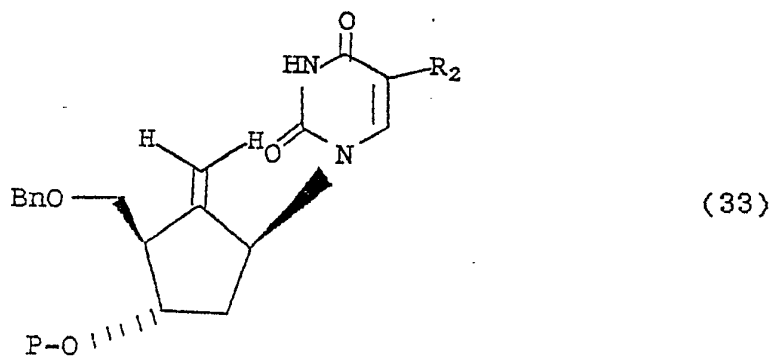


A oxidação do grupo hidroxí em um composto de fórmula geral 31, utilizando métodos convencionais (por exemplo, 1,3-dici-

clo-hexil-carbodiimida/dimetilssulfóxido/ácido metil-fosfónico no seio de diclorometano ou dicromato de piridínio/peneiros moleculares no seio de diclorometano) permite a obtenção de compostos de fórmula geral



O tratamento de um composto de fórmula geral 32 com um reagente de metilenação tal como zinco/tetracloro de titânio/dibromometano no seio de diclorometano/tetra-hidrofurano ou metileno-trifenil-fosforano, permite a obtenção de compostos de fórmula geral



A remoção dos grupos protectores dos compostos de fórmula geral 33 permite a obtenção dos compostos de fórmula geral 29 correspondentes. Por exemplo, quando o grupo protector representado pelo símbolo P é um grupo benzilo, podem remover-se ambos os grupos benzilo mediante tratamento com tricloreto de boro no seio de diclorometano. Quando o grupo protector re-

7.

presentado pelo símbolo P é um grupo tritilo eventualmente substituído, este grupo tritilo pode remover-se mediante tratamento com uma solução aquosa de ácido acético ou uma solução hidro-alcoólica de um ácido mineral (por exemplo, ácido clorídrico em solução hidro-metanólica) podendo o grupo protector benzilo remover-se, seguidamente, mediante tratamento com tricloreto de boro. Quando o grupo protector representado pelo símbolo P é um grupo sililo, a remoção desse grupo sililo pode conseguir-se utilizando iões fluoreto (por exemplo, fluoreto de tetrabutílamónio em tetra-hidrofurano) podendo o grupo benzilo remover-se seguidamente, mediante tratamento com tricloreto de boro. Alternativamente, pode remover-se o grupo benzilo em primeiro lugar, seguindo-se a remoção do grupo sililo.

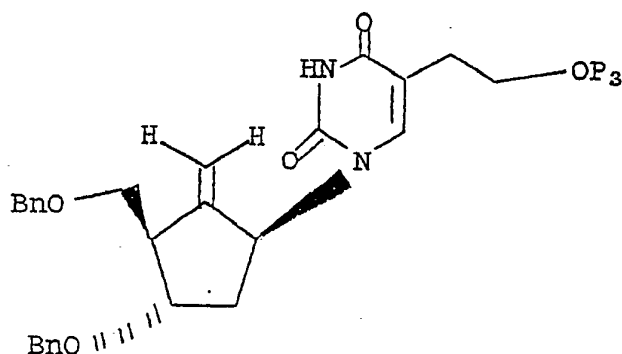
Os compostos de fórmula geral 30 na qual R₂ representa um grupo 2-cloroetilo ou 2-fluoroetilo, podem preparar-se utilizando métodos convencionais [H. Griengl *et al.*, *J. Med.*, 30, 1199 (1987); *J. Med. Chem.*, 28, 1679 (1985)].

Os compostos de fórmula geral 31 na qual R₂ representa um átomo de flúor, podem preparar-se também a partir de um outro composto correspondente de fórmula geral 31 na qual R₂ representa um átomo de hidrogénio e o grupo protector representado pelo símbolo P é um grupo benzilo ou tritilo eventualmente substituído, mediante fluoração utilizando hipofluoreto de trifluorometilo, continuando-se a reacção mediante técnicas convencionais. Por exemplo, consultar M.J. Robins, *et al.*, *J.*

7.

Amer. Chem. Soc., 93, 5277 (1971); Chem. Commun., 18 (1972);
T. S. Lin et al., J. Med. Chem., 26, 1691 (1983).

Os compostos de fórmula geral 29 na qual R₂ representa um grupo 2-cloroetilo ou 2-fluoroetilo, podem preparar-se também a partir de um composto de fórmula geral

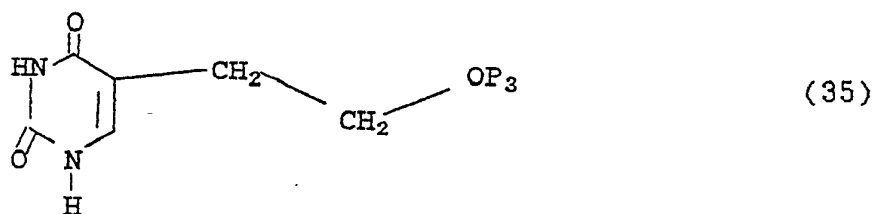


na qual P₃ representa um grupo tritilo eventualmente substituído ou um grupo protector sililo. A remoção do grupo protector representado pelo símbolo P₃, permite a obtenção de um composto de fórmula geral 33 na qual P representa um grupo benzilo e R₂ representa um grupo 2-hidroxi etilo. O tratamento deste composto com trifenilfosfina-tetracloro de carbono e a subsequente remoção dos grupos protectores benzilo com tricloro de boro, permite a obtenção de um composto de fórmula geral 29 na qual R₂ representa um grupo 2-cloroetilo. Um tratamento similar utilizando trifenilfosfina/N-bromosuccinimida ou trifenilfosfina/N-bromosuccinimida/iodeto de tetrabutylamónio em vez de trifenilfosfina/tetracloro de carbono [consultar, por exemplo, H. Griengl, et al., J. Med. Chem., 28, 1679 (1985)] permite a obtenção de compostos de fórmula geral 33 na

7.

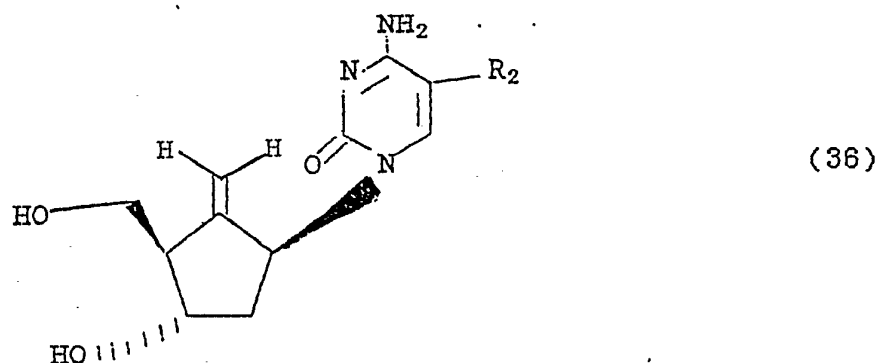
qual P representa um grupo benzilo e R₂ representa um grupo 2-bromoetilo ou 2-iodoetilo, respectivamente. Um tratamento subsequente com ião fluoreto seguido pela remoção dos grupos protectores benzilo, permitem a obtenção de um composto de fórmula geral 29 na qual R₂ representa um grupo 2-fluoroetilo. Alternativamente, o tratamento de um composto de fórmula geral 33 na qual P representa um grupo benzilo e R₂ representa um grupo 2-hidroxietilo, com trifluoreto de dietilamino-enxofre fornece, após remoção dos grupos protectores benzilo, um composto de fórmula geral 29 na qual R₂ representa um grupo 2-fluoroetilo.

Os compostos de fórmula geral 34 podem preparar-se a partir de um composto de fórmula geral

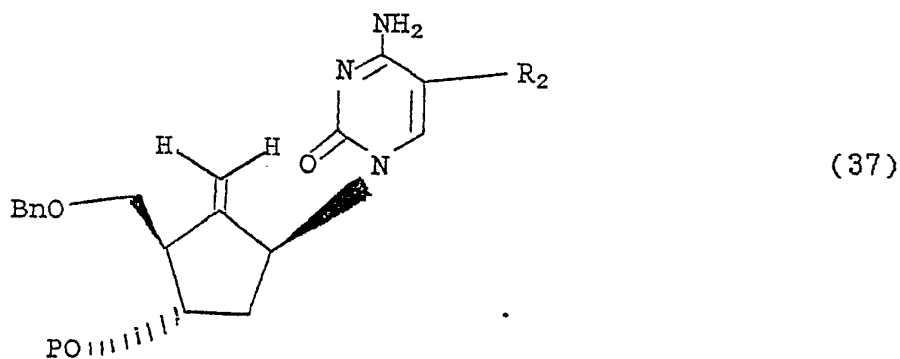


e de um composto de fórmula geral 2, utilizando métodos similares aos descritos na preparação de compostos de fórmulas gerais 31, 32 e 33 em que R₂ representa, por exemplo, um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou etilo e P representa um grupo benzilo. Os compostos de fórmula geral 35 podem preparar-se a partir do álcool livre correspondente, utilizando métodos convencionais.

Os compostos de fórmula geral



na qual R₂ representa um átomo de hidrogénio ou de flúor ou um grupo metilo, etilo, n-propilo, 2-cloroetilo ou 2-fluoroetilo, podem preparar-se a partir dos compostos correspondentes de fórmula geral 33 na qual o grupo protector representado pelo símbolo P é um grupo benzilo, tritilo eventualmente substituído ou sililo. O tratamento destes compostos com, por exemplo, diclorofosfato de 4-clorofenilo e 1,2,4-triazol no seio de um dissolvente tal como a piridina, e a reacção do composto intermédio resultante com hidróxido de amónio no seio de um dissolvente como, por exemplo, o dioxano, permitem a obtenção dos compostos correspondentes de fórmula geral

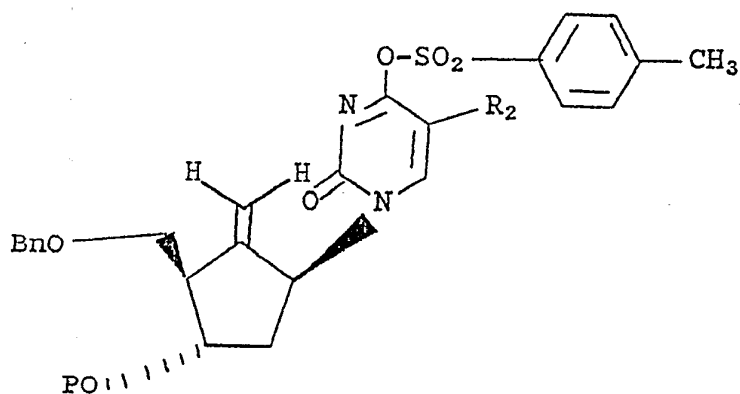


Consultar, por exemplo, T. S. Lin *et al.*, *J. Med. Chem.*, 26, 1691 (1983); P. Herdewijn, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 28, 550 (1985). A remoção dos grupos protectores dos compostos de fór-

7.

mula geral 37, permite a obtenção dos compostos correspondentes de fórmula geral 36. Por exemplo, quando P representa um grupo benzilo, podem remover-se ambos os grupos protectores benzilo, mediante tratamento com tricloreto de boro. Quando P representa um grupo protector tritilo eventualmente substituído, esse grupo designado por P pode remover-se com uma solução hidro-alcoólica de um ácido mineral ou uma solução aquosa de ácido acético, e o grupo benzilo que protege a função álcool primário pode remover-se com tricloreto de boro. Quando P representa um grupo protector siliilo, esse grupo pode remover-se com ião fluoreto, seguindo-se a remoção do grupo protector benzilo. Alternativamente, o grupo protector benzilo pode remover-se com tricloreto de boro, seguindo-se a remoção do grupo protector benzilo com ião fluoreto.

Alternativamente, pode fazer-se reagir um composto de fórmula geral 33 na qual R₂ representa um átomo de hidrogénio ou de flúor ou um grupo metilo, etilo, n-propilo, 2-cloroetilo ou 2-fluoroetilo e o grupo protector representado pelo símbolo P é um grupo benzilo, tritilo eventualmente substituído ou siliilo, com um cloreto de sulfonilo (por exemplo, cloreto de p-toluenossulfonilo) no seio de um dissolvente inerte (por exemplo, 1,2-dicloroetano ou dioxano) na presença de uma base tal como o carbonato de potássio. (Outros cloretos de sulfonilo e dissolventes, encontram-se descritos, por exemplo, no pedido de patente de invenção europeia EP 204 264). Obtêm-se os compostos correspondentes de fórmula geral



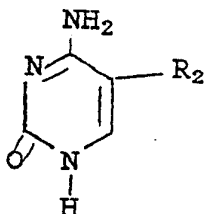
que se podem tratar com amoníaco gasoso no seio de um dissolvente inerte (por exemplo, 1,2-dicloroetano ou dioxano) obtendo-se os compostos correspondentes de fórmula geral 37. A remoção dos grupos protectores dos compostos de fórmula geral 37 permite a obtenção dos compostos correspondentes de fórmula geral 36.

Alternativamente, os compostos de fórmula geral 36 na qual R₂ representa um átomo de flúor ou de hidrogénio ou um grupo metilo, etilo, n-propilo, 2-cloroetilo ou 2-fluoroetilo, podem preparar-se a partir dos compostos correspondentes de fórmula geral 29, utilizando métodos convencionais. Consultar, por exemplo, T. S. Lin, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 26, 1691 (1983); P. Herdewijn, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 28, 550 (1985); pedido de patente de invenção europeia EP 360 018.

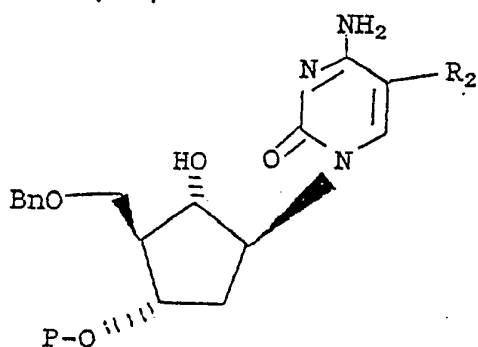
Alternativamente, os compostos de fórmula geral 36 na qual R₂ representa um átomo de flúor ou de hidrogénio ou um grupo metilo, etilo, n-propilo, 2-cloroetilo ou 2-fluoroetilo, podem

27.

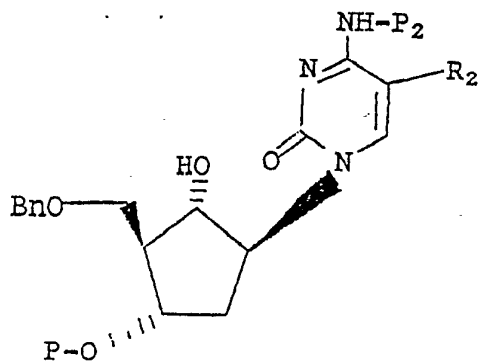
Preparar-se mediante reacção dos compostos correspondentes de fórmula geral



com um composto de fórmula geral 2, na presença de hidreto de lítio, hidreto de sódio ou hidreto de potássio no seio de um dissolvente polar aprótico, tal como a dimetilformamida, dimetilssulfóxido ou sulfolano, obtendo-se um composto de fórmula geral



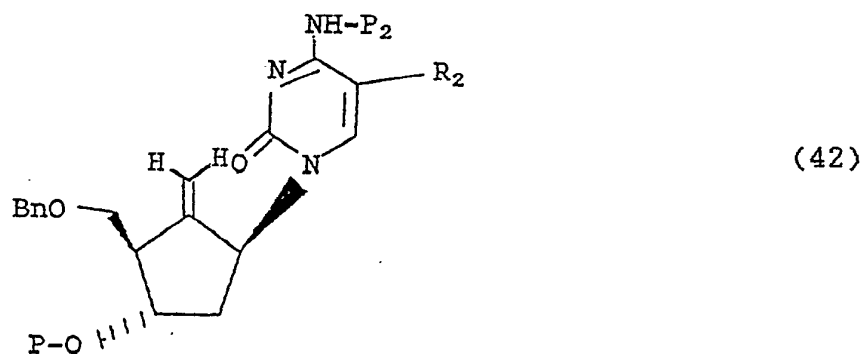
A protecção selectiva do grupo amino nos compostos de fórmula geral 40, com um grupo acilo designado por P₂ (por exemplo, acetilo) permite a obtenção de compostos de fórmula geral



7.

[Consultar, por exemplo, G. S. Ti et al., J. Amer. Chem. Soc., 104, 1316 (1982)]. A oxidação dos compostos de fórmula geral 41, seguida por uma metilenação com zinco/tetracloroeto de titânio/dibromoetano, com remoção subsequente ou simultânea do grupo protector acilo designado por P₂, permitem a obtenção de compostos de fórmula geral 37. A remoção dos grupos protectores destes compostos permite a obtenção de compostos de fórmula geral 36 na qual R₂ representa um átomo de flúor ou de hidrogénio ou um grupo metilo, etilo, n-propilo, 2-cloroetilo ou 2-fluoroetilo. Quando o grupo protector designado por P é um grupo benzilo, ambos os grupos benzilo podem remover-se mediante tratamento com tricloreto de boro no seio de diclorometano. Quando o grupo protector designado por P é um grupo tritilo eventualmente substituído, esse grupo protector pode remover-se mediante tratamento com uma solução aquosa de ácido acético ou uma solução hidro-alcoólica de um ácido mineral (por exemplo, ácido clorídrico em uma solução aquosa de metanol), depois do que se pode remover o grupo protector benzilo mediante tratamento com tricloreto de boro. Quando o grupo protector designado por P é um grupo sililo, a remoção desse grupo protector pode conseguir-se com ião fluoreto (por exemplo, fluoreto de tetrabutylamónio no seio de tetra-hidrofuranol) depois do que se pode remover o grupo benzilo, mediante tratamento com tricloreto de boro. Alternativamente, pode remover-se o grupo benzilo em primeiro lugar seguindo-se a remoção do grupo sililo.

Alternativamente, a oxidação de um composto de fórmula geral 41 e o tratamento subsequente com metileno-trifenil-fosforano fornece um composto de fórmula geral

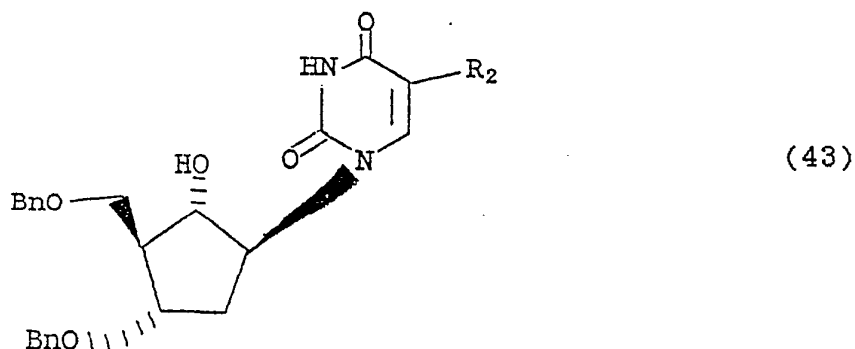


A remoção dos grupos protectores deste composto, permite a obtenção de um outro de fórmula geral 36 na qual R₂ representa um átomo de flúor ou de hidrogénio ou um grupo metilo, etilo, n-propilo, 2-cloroetilo ou 2-fluoroetilo. A remoção do grupo protector acilo representado pelo símbolo P₂, pode conseguir-se utilizando metóxido de sódio no seio de metanol ou de uma solução metanólica de amoníaco.

Alternativamente, podem preparar-se compostos de fórmula geral 40 na qual R₂ representa um átomo de hidrogénio ou de flúor ou um grupo metilo, etilo, n-propilo, 2-cloroetilo ou 2-fluoroetilo e o grupo protector representado pelo símbolo P é um grupo benzilo, tritilo ou sililo, a partir dos compostos correspondentes de fórmula geral 31, utilizando metodologia convencional. Consultar, por exemplo, T. S. Lin *et al.*, *J. Med. Chem.*, 26, 1691 (1983); P. Herdewijn *et al.*, *J. Med. Chem.*, 28, 550 (1985); pedidos de patente de invenção europeia N^{os} EP 360 018 e EP 204 264.

Alternativamente, os compostos de fórmula geral 40 ou 41 em que R₂ representa um átomo de flúor, podem preparar-se a partir dos compostos correspondentes de fórmula geral 40 ou 41 em que R₂ representa um átomo de hidrogénio e o grupo protector designado pelo símbolo P é um grupo benzilo ou tritilo eventualmente substituído, mediante fluoração utilizando hipofluoreto de trifluorometilo de acordo com técnicas convencionais. Por exemplo, consultar M. J. Robins, et al., J. Amer. Chem. Soc., 93, 5277 (1971) e Chem. Commun., 18 (1972); T. S. Lin et al., J. Med. Chem., 26, 1691 (1983).

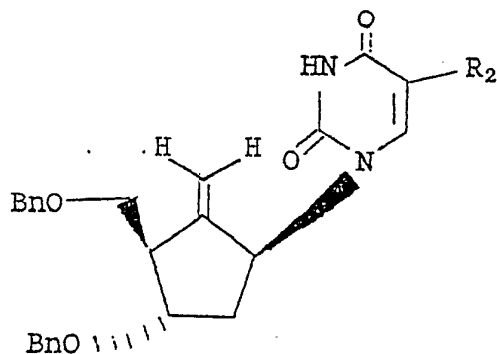
Os compostos de fórmula geral 29 na qual R₂ representa um átomo de cloro, bromo ou iodo, podem preparar-se a partir de compostos de fórmula geral 31 na qual R₂ representa um átomo de hidrogénio e o grupo protector designado pelo símbolo P é um grupo benzilo. A halogenação dos compostos de fórmula geral 31, utilizando técnicas convencionais, permite a obtenção dos compostos correspondentes de fórmula geral



na qual R₂ representa um átomo de cloro, bromo ou iodo. [Consultar, por exemplo, P. Herdewijn et al., J. Med. Chem.,

7.

28, 550 (1985); M. J. Robins *et al.*, *J. Org. Chem.*, 48, 1854 (1983); T. S. Lin *et al.*, *J. Med. Chem.*, 26, 598 (1983); T. Ueda *et al.*, *Nucleotides and Nucleosides*, 4, 401 (1985); "Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry", Vol. 1, W.W. Zorback e R. S. Tipson, Eds., John Wiley and Sons, NY, p. 491 (1968)]. A oxidação dos compostos de fórmula geral 43 e a metilação subsequente com zinco/tetracloro de titânio/dibrometano ou metileno-trifenil-fosforano permitem a obtenção de compostos de fórmula geral



na qual R₂ representa um átomo de cloro, bromo ou iodo. (Consultar, por exemplo, pedido de patente de invenção europeia Nº EP 360 018). A remoção dos grupos protectores benzilo nos compostos de fórmula geral 44, mediante tratamento com tricloreto de boro, permite a obtenção de compostos de fórmula geral 29 na qual R₂ representa um átomo de cloro, bromo ou iodo.

Os compostos de fórmula geral 36 na qual R₂ representa um átomo de cloro, bromo ou iodo, podem preparar-se a partir dos compostos correspondentes de fórmula geral 44, utilizando métodos convencionais (e análogos aos utilizados na conversão

7.

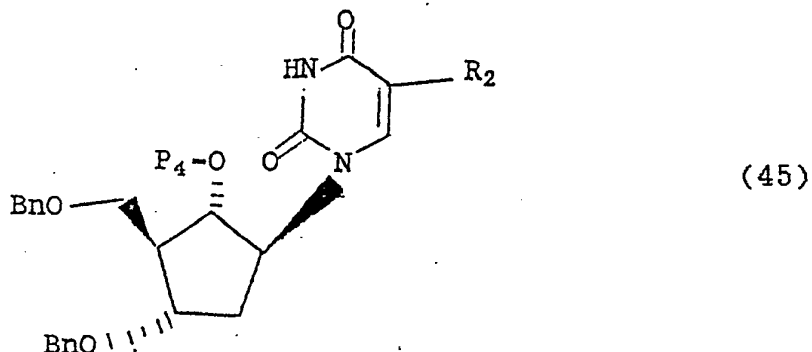
dos compostos de fórmula geral 33 em compostos de fórmula geral 37 em que, por exemplo, R₂ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou etilo), seguindo-se a remoção dos grupos protectores benzilo com tricloreto de boro.

Alternativamente, os compostos de fórmula geral 36 na qual R₂ representa um átomo de cloro, bromo ou iodo, podem preparar-se a partir dos compostos correspondentes de fórmula geral 29, utilizando métodos convencionais. [Consultar, por exemplo, T. S. Lin, et al., J. Med. Chem., 26, 1691 (1983); P. Herdewijn et al., J. Med. Chem., 28, 550 (1985); pedidos de patente de invenção europeia N^{os} EP 360 018 e EP 204 264].

Os compostos de fórmula geral 29 na qual R₂ representa um grupo trifluorometilo, podem preparar-se a partir de compostos de fórmula geral 44 na qual R₂ representa um átomo de iodo, mediante tratamento com iodeto de trifluorometilo e cobre, seguindo-se a remoção dos grupos protectores benzilo, utilizando tricloreto de boro. Consultar, por exemplo, Y. Kobayashi et al., J. Chem. Soc. Perkin. 1, 2755 (1980); S. Lin et al., J. Med. Chem., 26, 1691 (1983).

Os compostos de fórmula geral 29 na qual R₂ representa um grupo trifluorometilo, podem preparar-se a partir de compostos de fórmula geral 43 na qual R₂ representa um átomo de iodo, do seguinte modo: um composto de fórmula geral 43 na qual R₂ re-

presenta um átomo de iodo pode-se converter em um composto de fórmula geral



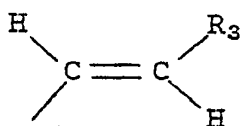
na qual R₂ representa um átomo de iodo e o grupo protector P₄ representa um grupo tritilo eventualmente substituído ou acilo (por exemplo, acetilo). O tratamento de um destes compostos de fórmula geral 45 com iodeto de trifluorometilo e cobre, mediante técnicas convencionais [consultar, por exemplo, Y. Kobayashi, *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin*, 2755 (1980); S. Lin, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 26, 1691 (1983)] e a remoção subsequente do grupo protector P₄, permitem a obtenção de compostos de fórmula geral 43 na qual R₂ representa um grupo trifluorometilo. A oxidação dos compostos de fórmula geral 43 na qual R₂ representa um grupo trifluorometilo e o tratamento subsequente com zinco/tetracloreto de titânio/dibromometano ou metileno-trifenil-fosforano permitem a obtenção de compostos de fórmula geral 44 na qual R₂ representa um grupo trifluorometilo. A remoção dos grupos protectores benzilo dos compostos de fórmula geral 44, mediante tratamento com tricloreto de boro, permite a obtenção de compostos de fórmula geral 29 na qual R₂ representa um grupo trifluorometilo.

7

Os compostos de fórmula geral 36 na qual R₂ representa um grupo trifluorometilo, podem preparar-se a partir de compostos correspondentes de fórmula geral 44, mediante métodos convencionais (e análogos aos utilizados na conversão dos compostos de fórmula geral 33 em compostos de fórmula geral 37 em que, por exemplo, R₂ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou etilo), seguindo-se a remoção dos grupos protectores benzilo com tricloreto de boro.

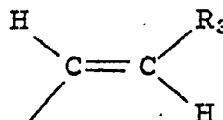
Alternativamente, os compostos de fórmula geral 36 na qual R₂ representa um grupo trifluorometilo, podem preparar-se a partir de compostos correspondentes de fórmula geral 29, utilizando métodos convencionais. Consultar, por exemplo, T.S. Lin, *et al.*, J. Med. Chem., 26, 1691 (1983); P. Herdewijn *et al.*, J. Med. Chem., 28, 550 (1985); pedidos de patente de invenção europeia Nº= EP 360 018 e EP 204 264.

Os compostos de fórmula geral 29 na qual R₂ representa um grupo



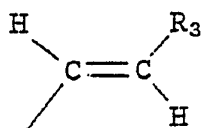
e R₃ representa um átomo de cloro, bromo, iodo ou hidrogénio ou um grupo metilo ou trifluorometilo, podem preparar-se a partir de compostos de fórmula geral 43 na qual R₂ representa um átomo de iodo ou um grupo -HgCl. A reacção de um composto de fórmula geral 43 na qual R₂ representa um átomo de iodo ou um grupo -HgCl, via compostos orgânicos intermédios derivados

de paládio, permite a obtenção de compostos de fórmula geral 43 na qual R₂ representa um grupo



e R₃ representa um átomo de cloro, bromo, iodo ou hidrogénio ou um grupo metilo ou trifluorometilo. Os compostos de fórmula geral 43 na qual R₂ representa um grupo HgCl, podem preparar-se a partir de compostos de fórmula geral 31 na qual R₂ representa um átomo de hidrogénio e P representa um grupo protector benzilo. Consultar, por exemplo, referências em E. DeClercq *et al.*, Pharmac. Ther., 26, 1 (1984); M. E. Perlman *et al.*, J. Med. Chem., 28, 741 (1985); P. Herdewijn *et al.*, J. Med. Chem., 28, 550 (1985); D. E. Bergstrom *et al.*, J. Med. Chem., 27, 279 (1984).

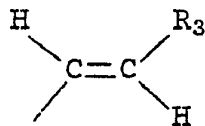
A oxidação de um composto de fórmula geral 43 na qual R₂ representa um grupo



e R₃ representa um átomo de cloro, bromo, iodo ou hidrogénio ou um grupo metilo ou trifluorometilo, e o tratamento subsequente com zinco/tetracloro de titânio/dibromometano ou metileno-trifenil-fosforano, permitem a obtenção do composto correspondente de fórmula geral 44. A remoção dos grupos protectores benzilo deste composto utilizando tricloro de boro dá

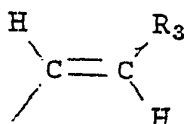
7

origem a compostos de fórmula geral 29 na qual R₂ representa um grupo de fórmula geral



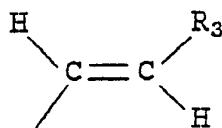
na qual R₃ representa um átomo de cloro, bromo, iodo ou hidrogénio ou um grupo metilo ou trifluorometilo.

Os compostos de fórmula geral 36 na qual R₂ representa um grupo de fórmula geral



na qual R₃ representa um átomo de cloro, bromo, iodo ou hidrogénio ou um grupo metilo ou trifluorometilo, podem preparar-se a partir de compostos correspondentes de fórmula geral 29, mediante métodos convencionais. Consultar, por exemplo, T. S. Lin, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 26, 1691 (1983); P. Herdewijn *et al.*, *J. Med. Chem.*, 28, 550 (1985); pedidos de patente de invenção europeia N^{os} EP 360 018 e EP 204 264.

Alternativamente, os compostos de fórmula geral 36 na qual R₂ representa um grupo de fórmula geral



7

na qual R₃ representa um átomo de cloro, bromo, iodo ou hidrogénio ou um grupo metilo ou trifluorometilo, podem preparar-se a partir de compostos correspondentes de fórmula geral 44, utilizando métodos convencionais (e análogos aos utilizados na conversão de compostos de fórmula geral 33 em compostos de fórmula geral 37 em que, por exemplo, R₂ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou etilo), seguindo-se a remoção dos grupos protectores benzilo deste composto, utilizando tricloreto de boro.

Os compostos de fórmula geral 29 na qual R₂ representa um grupo etinilo podem preparar-se a partir de compostos de fórmula geral 45 na qual R₂ representa um átomo de iodo e o grupo protector P₄ é um grupo acilo (por exemplo, acetilo) ou tritilo eventualmente substituído. O tratamento de compostos de fórmula geral 45 na qual R₂ representa um átomo de iodo e o grupo protector P₄ é um grupo acilo, com trimetil-sililacetileno/cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II)/iodeto de cobre (I) no seio de trietilamina e depois com metóxido de sódio no seio de metanol, utilizando técnicas convencionais [consultar, por exemplo, E. DeClercq *et al.*, *J. Med. Chem.*, 26, 661 (1983)] permite a obtenção de compostos de fórmula geral 43 na qual R₂ representa um grupo etinilo. Alternativamente, o tratamento análogo de um composto de fórmula geral 45 na qual R₂ representa um átomo de iodo e P₄ representa um grupo tritilo eventualmente substituído, seguido pela remoção do grupo protector tritilo eventualmente substituído representado pelo

7.

símbolo P₄, mediante, por exemplo, uma solução aquosa de ácido acético ou uma solução hidro-alcoólica de um ácido mineral, permitem a obtenção de um composto de fórmula geral 43 na qual R₂ representa um grupo etinilo. A oxidação de um composto de fórmula geral 43 seguida pela metilenação com zinco/tetracloreto de titânio/dibromometano ou metilenotrifetil-fosforano dá origem a compostos de fórmula geral 44 na qual R₂ representa um grupo etinilo, e a remoção subsequente dos grupos protectores benzilo com tricloreto de boro permite a obtenção de compostos de fórmula geral 29 na qual R₂ representa um grupo etinilo.

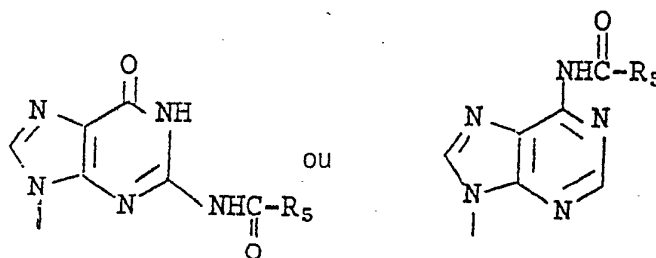
Os compostos de fórmula geral 36 na qual R₂ representa um grupo etinilo podem preparar-se a partir de compostos correspondentes de fórmula geral 44 utilizando métodos conhecidos (e análogos aos utilizados na conversão dos compostos de fórmula geral 33 em compostos de fórmula geral 37 em que, por exemplo, R₂ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou etilo), seguindo-se a remoção dos grupos protectores benzilo com tricloreto de boro.

Alternativamente, podem preparar-se compostos de fórmula geral 36 na qual R₂ representa um grupo etinilo, a partir de compostos correspondentes de fórmula geral 29, mediante métodos convencionais. Consultar, por exemplo, T. S. Lin, *et al.*, J. Med. Chem., 26, 1691 (1983); P. Herdewijn *et al.*, J. Med. Chem.,

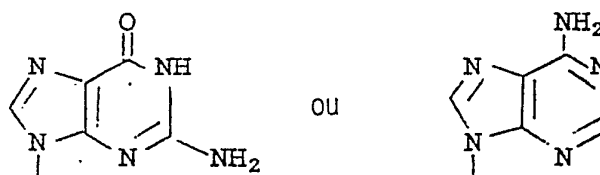
27.

28, 550 (1985); pedidos de patente de invenção europeia N^{os} EP 360 018 e EP 204 264.

Os compostos de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo de fórmula geral



podem preparar-se a partir de compostos correspondentes de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



utilizando métodos convencionais.

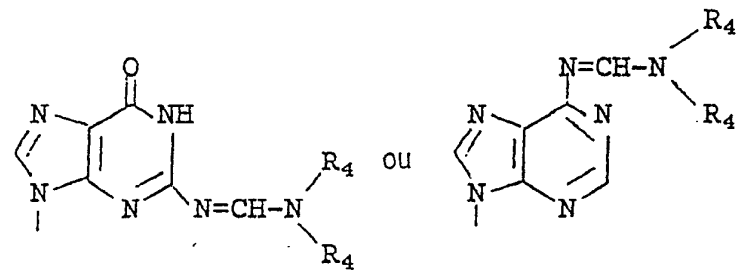
Compostos de fórmula geral 1 na qual um ou ambos os símbolos

R₆ e R₇ representam um grupo de fórmula geral $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-R}_5$ podem preparar-se mediante métodos conhecidos a partir de compostos correspondentes de fórmula geral 1 na qual R₆ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio.

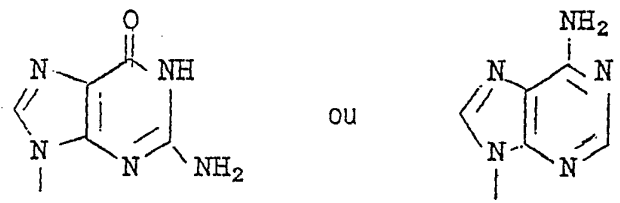
Exemplos de técnicas de acilação encontram-se descritas em "Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry", Vol. 1, W.W. Zorbach e R. S. Tipson, Eds., John Wiley and Sons, 1968; "Nu-

cleic Acid Chemistry", Parte 1, L. B. Townsend e R. S. Tipson, Eds., John Wiley and Sons, 1978; Y. Ishido, et al., Nucleosides and Nucleotides, 5, 159 (1986); J. C. Martin, et al., J. Pharm. Sci., 76, 180 (1987); A. Matsuda, et al., Synthesis, 385 (1986).

Compostos de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo de fórmula geral



podem preparar-se a partir de compostos correspondentes de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



mediante técnicas conhecidas. Consultar, por exemplo, A. Holy e J. Zemlicka, Collect. Czech. Chem. Commun., 32, 3159 (1967); K. K. Ogilvie, et al., Nucleosides and Nucleotides, 4, 507 (1985); M.H. Caruthres, et al., J. Amer. Chem. Soc., 108, 2040 (1986).

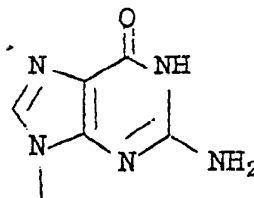
Compostos de fórmula geral 1 na qual R₆ e/ou R₇ representam um grupo -PO₃H₂, podem preparar-se a partir de compostos correspondentes de fórmula geral 1 na qual R₆ e R₇ representam, cada

47.

um, um átomo de hidrogénio, mediante técnicas convencionais. Consultar, por exemplo, H. Schaller, et al., J. Amer. Chem. Soc., 85, 3821 (1963); J. Beres, et al., J. Med. Chem., 29, 494 (1986); R. Noyori, et al., Tet. Lett., 28, 2259 (1987); W. Pfeiderer, et al., Helv. Chim. Acta., 70, 1286 (1987); "Nucleic Acid Chemistry", Parte 2, L. B. Townsend e R. S. Tipson, Eds., John Wiley and Sons 1978.

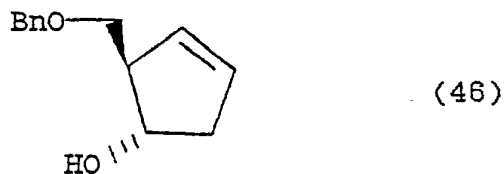
Caso não seja fornecida outra informação, a estereoquímica exibida pelos compostos da presente invenção e compostos intermédios utilizados na preparação dos primeiros, é absoluta. A sua representação demonstra que nos compostos de acordo com a presente invenção a base representada pelo símbolo R₁ encontra-se em posição *cis* em relação ao substituinte de fórmula geral -CH₂OR₆ e em posição *trans* relativamente ao substituinte de fórmula geral -OR₇ ligados directamente ao núcleo ciclopentilo. Representam-se também de modo a demonstrar que a estereoquímica absoluta do átomo de carbono do núcleo ciclopentilo ligado à base, designada pelo símbolo R₁, é "S".

Por exemplo, o 1S-enantiómero de um composto de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



e R₆ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio, a [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-2-amino-1,9-di-hidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroxime-

til)-2-metilenociclopentil]-6H-purin-6-ona, pode preparar-se a partir do 1S-enantiómero de um composto de fórmula geral 2. O 1S-enantiómero de um composto de fórmula geral 2 pode preparar-se a partir do 1S-enantiómero de um composto de fórmula geral 3. Seguindo a técnica descrita por K. Biggadike *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 549 (1988), o 1S-enantiómero de um composto de fórmula geral 3 pode preparar-se a partir do 1S-enantiómero de um composto de fórmula geral



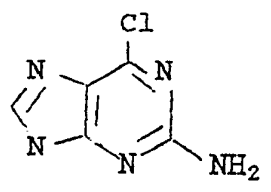
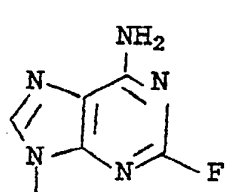
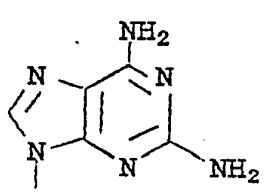
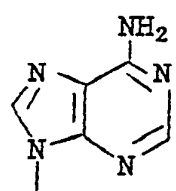
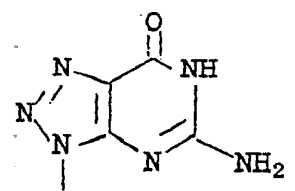
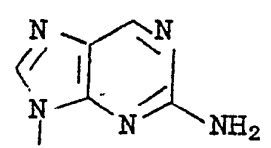
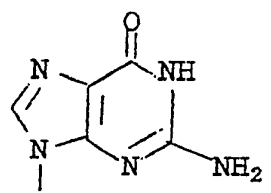
e o 1S-enantiómero de um composto de fórmula geral 46 pode preparar-se mediante reacção com um composto de fórmula geral



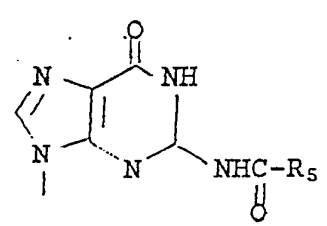
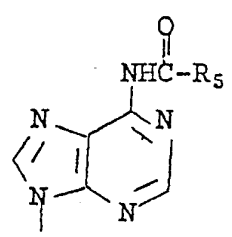
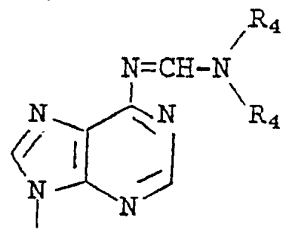
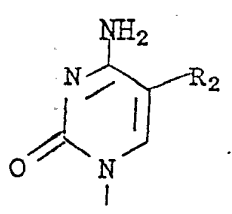
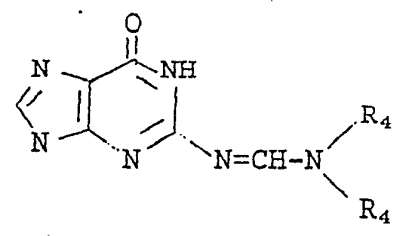
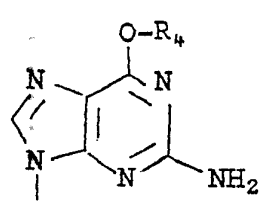
com um agente de hidroboração quiral, o (-)-diisopinocanfeil-borano [isto é, o (-)-diisopinan-3-il-borano].

Os compostos de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo de fórmula





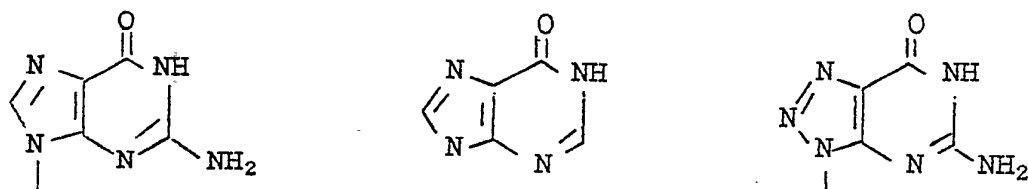
ou um grupo de fórmula geral



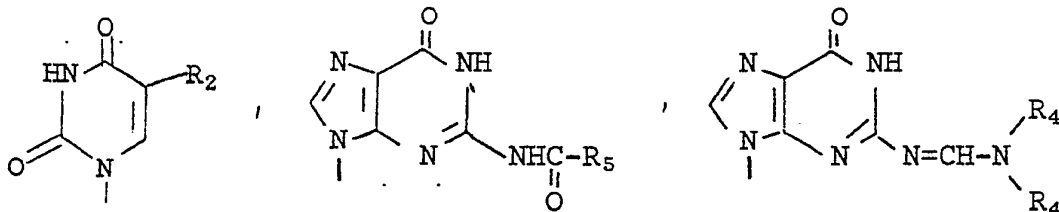
7

podem formar sais de adiç3o de 3cido com 3cidos inorg4nicos ou org4nicos. Exemplos destes sais s3o halogenetos (por exemplo, cloretos ou brometos), sulfonatos de alquilo, sulfatos, fosfatos ou carboxilatos.

Os compostos de f3rmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



ou um grupo de f3rmula geral



podem formar sais alcalinos com bases inorg4nicas ou org4nicas. Exemplos destes sais alcalinos s3o sais derivados de um metal alcalino (por exemplo, de s3dio ou de pot3ssio), de um metal alcalino-terroso (por exemplo, de c3lcio ou de magn3sio) ou de amon3aco eventualmente substituídos.

Os compostos de f3rmula geral 1 na qual R₆ e/ou R₇ representam um grupo -PO₃H₂ podem formar sais alcalinos com bases org4nicas ou inorg4nicas. Exemplos destes sais s3o sais derivados de um metal alcalino (por exemplo, de s3dio ou de pot3ssio), de

7

um metal alcalino-terroso (por exemplo, de cálcio ou de magnésio) ou de amônio eventualmente substituídos.

Os exemplos seguintes constituem aspectos específicos da presente invenção. Todas as temperaturas são apresentadas em graus Centígrados.

Exemplo 1

[1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-2-amino-1,9-di-hidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenociclopentil]-6H-purin-6-ona

A. (-)-diisopinocanfeil-borano

O (-)-diisopinocanfeil-borano preparou-se de acordo com a técnica descrita por H. C.. Brown *et al.*, J. Org. Chem., **49**, 945 (1984) a partir de (1R)-(+)- α -pineno com $[\alpha]_D^{23} +48^\circ$ (puro).

A temperatura de 0°C e sob atmosfera de árgon, adicionaram-se 158,8 ml (1 mole) de (1R)-(+)- α -pineno a uma solução agitada do complexo borano 10M - sulfureto de metilo em sulfureto de metilo e 1000 ml de tetra-hidrofurano anidro. Concluída a adição, fechou-se o recipiente e conservou-se à temperatura de 5°C . Decorridas 16 horas, adicionaram-se mais 15,8 ml (1 mole) de (1R)-(+)- α -pineno e agitou-se a suspensão durante 8 horas à temperatura de 5°C . Eliminaram-se os dissolventes através de uma cânula, depois do que se lavaram os sólidos residuais com

3 x 130 ml de éter anidro (utilizando uma cânula) e secaram sob vazio, obtendo-se 205 g de (-)-diisopinocanfeil-borano.

B. (1S-trans)-2-[[fenil-metoxi)metil]-3-ciclopenten-1-ol

O composto do título que é um composto conhecido e os compostos dos títulos das secções C e D prepararam-se mediante modificação do método de K. Biggadike *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 549 (1938). Durante mais de uma hora, adicionaram-se 28,68 g (0,434 mole) de ciclopentadieno mantido à temperatura de -30°C a uma mistura agitada de 22,5 g de areia de sódio a 40% em parafina líquida (0,391 g atm) em 156 ml de tetra-hidrofurano anidro à temperatura de -10°C e sob atmosfera de azoto. Após a adição, transferiu-se a mistura, mediante a utilização de uma cânula, para uma ampola de decantação, à temperatura de 0°C, e adicionou-se, durante mais de 1,3 horas, a uma solução agitada de 65,2 ml (0,469 mole) de éter benzil-clorometílico em 130 ml de tetra-hidrofurano à temperatura de 50°C e sob atmosfera de azoto. Concluída a adição, agitou-se a mistura reaccional durante 78 minutos à temperatura de -45°C, depois do que se arrefeceu até à temperatura de -60°C. Adicionaram-se 390 ml de tetra-hidrofurano e depois 136 g (0,477 mole) da preparação descrita antes de (-)-diisopinocanfeil-borano. Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora à temperatura de -60°C, aqueceu-se até à temperatura de -10°C durante mais de 90 minutos e agitou-se seguidamente durante 16 horas à temperatura de +5°C. Após a concentração da mistura reaccional, sob vazio, até metade do seu volume original, adicio-

7

naram-se 390 ml de éter. Arrefeceu-se a mistura agitada até à temperatura de 0°C, depois do que se adicionaram 156 ml (0,469 mole) de hidróxido de sódio 3N durante mais de 45 minutos, conservando a temperatura a 0°C. Adicionaram-se depois, durante mais de uma hora e mantendo a temperatura inferior a 12°C, 156 ml de peróxido de hidrogénio a 30%. Concluída a adição, agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora à temperatura de 10°C, depois do que se separaram as camadas. Lavou-se a camada aquosa com 300 ml de éter e reuniram-se todas as camadas etéreas, lavaram-se com uma solução aquosa de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de sódio e concentraram-se sob vazio até à obtenção de um resíduo. Uma cromatografia deste resíduo utilizando uma coluna contendo 5000 ml de gel de sílica Merck e como agente de eluição éter de petróleo/éter (2:1) forneceu 10 g do produto pretendido impuro, 15,72 g do produto pretendido puro e 2,7 g do produto pretendido impuro. Reuniram-se depois as fracções de 10,0 g e 2,7 g com 4,7 g do produto pretendido impuro provenientes de outras reacções similares e cromatografou-se a mistura utilizando 1500 ml de gel de sílica Merck e como agente de eluição éter de petróleo/éter (2:1 e depois 1:1). Obtiveram-se mais 8,0 g do composto pretendido puro.

C. [1S-(1 α ,2 α ,3 β ,5 α)]-2-[(fenil-metoxi)metil]-6-oxabicyclo-[3.1.0]hexan-3-ol

Uma solução 3M de hidroperóxido de t-butilo em 2,2,4-trimetil-pentano (87 ml, 0,261 mole) adicionou-se a uma outra solução

7

de 29,63 g (0,145 mole) de (1S-trans)-2-[(fenil-metoxi)metil]-3-ciclopenten-1-ol e 400 mg de acetilacetato de vanadilo em 60 ml de diclorometano anidro, sob atmosfera de azoto e durante mais de 75 minutos, conservando a temperatura a 25°C. Agitou-se a mistura durante 16 horas à temperatura ambiente depois do que se arrefeceu até à temperatura de 0°C. Durante mais de 1 hora, adicionaram-se 150 ml de uma solução aquosa saturada de sulfureto de sódio, conservando a temperatura inferior a 20°C, e agitou-se a mistura reaccional durante 90 minutos à temperatura ambiente. Separaram-se as camadas e extraiu-se a camada aquosa com 50 ml de diclorometano. Reuniram-se as camadas orgânicas, lavaram-se com 50 ml de água, secaram-se sobre sulfato de sódio e concentraram-se sob vazio até à obtenção de um resíduo. Uma cromatografia do resíduo resultante, utilizando uma coluna contendo 2000 ml de gel de sílica Merck e como agente de eluição um gradiente de éter em éter de petróleo (33 -> 50%), forneceu 24,19 g do produto pretendido puro. Uma cromatografia similar das fracções impuras sobre 400 ml de gel de sílica Merck utilizando como agente de eluição éter de petróleo/éter (1:1) forneceu mais 2,71 g do produto pretendido, obtendo-se um rendimento total de 26,90 g. O produto pretendido apresentou uma $[\alpha]_D^{22} +44,6^\circ$ (c = 1,0, clorofórmio) e uma pureza óptica, de aproximadamente, 87%. [Consultar K. Biggadike et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1, 549 (1988)].

7.

D. [1S-(1 α ,2 α ,3 β ,5 α)]-3-(fenil-metoxi)-2-[(fenil-metoxi)metil]-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano

A temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto, adicionou-se, gota a gota e durante mais de 20 minutos, uma solução de 25,58 g (0,116 mole) de [1S-(1 α ,2 α ,3 β ,5 α)]-2-[(fenil-metoxi)metil]-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-3-ol em 123 ml de tetra-hidrofurano, a uma mistura de hidreto de sódio a 60% em parafina líquida (5,11 g, 0,128 mmole) em 247 ml de tetra-hidrofurano anidro. Agitou-se esta mistura durante 2 horas à temperatura ambiente e durante 1 hora à temperatura de 40°C, depois do que se arrefeceu até à temperatura ambiente. Adicionaram-se 15,2 ml (0,128 mole) de brometo de benzilo e 412 mg de iodeto de tetrabutylamónio, e agitou-se a mistura reaccional durante 3 horas à temperatura ambiente. Adicionaram-se 20 ml de etanol e, decorridos 10 minutos, eliminaram-se os dissolventes sob vazio. Tratou-se o resíduo com 200 ml de água e 200 ml de éter e separaram-se as camadas. Extraiu-se a camada aquosa com 200 ml de éter e reuniram-se as camadas orgânicas, secaram-se sobre sulfato de sódio e concentraram-se sob vazio até à obtenção de um resíduo. Uma cromatografia deste resíduo, utilizando uma coluna contendo 2000 ml de gel de sílica Merck e um gradiente de éter em éter de petróleo (33 -> 50%), forneceu 27,21 g do produto pretendido.

7

E. [1S-(1 α ,2 β ,3 α ,5 β)]-5-[2-amino-6-(fenil-metoxi)-9H-purin-9-il]-3-(fenil-metoxi)-2-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentanol

A temperatura de 60°C e sob atmosfera de azoto, adicionaram-se 80 mg (10 mmoles) de hidreto de lítio a uma solução agitada de 6,2 g (20 mmoles) de [1S-(1 α ,2 α ,3 β ,5 α)]-3-(fenil-metoxi)-2-[(fenil-metoxi)metil]-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano e 9,64 g (40 mmoles) de 2-amino-6-(fenil-metoxi)-9H-purina em 80 ml de dimetilformamida anidra. Aumentou-se a temperatura até 125°C e agitou-se a mistura reaccional a essa temperatura durante 10 horas e depois durante 6 horas à temperatura ambiente. Adicionaram-se 572 μ l (10 mmoles) de ácido acético e decorridos 10 minutos concentrou-se a mistura reaccional sob vazio até à obtenção de um resíduo. Uma cromatografia deste resíduo, utilizando uma coluna contendo 2000 ml de gel de sílica Merck e como agente de eluição um gradiente de diclorometano e de metanol a 5% em diclorometano, forneceu 9,03 g do produto pretendido parcialmente purificado. Uma cromatografia deste material, utilizando uma coluna contendo 1000 ml de sílica R CC-7 e como agente de eluição um gradiente de clorofórmio e de etanol a 12% em clorofórmio, forneceu 6,63 g do produto pretendido puro.

F. [1S-(1 α ,2 β ,3 α ,5 β)]-5-[2-[[4-metoxifenil)difenil-metil]-amino]-6-(fenil-metoxi)-9H-purin-9-il]-3-(fenil-metoxi)-2-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentanol

Sob atmosfera de azoto, adicionaram-se 3,37 g (10,9 mmoles) de p-anisil-clorodifenil-metano, 2,35 ml (16,8 mmoles) de trietilamina e 40 mg de 4-dimetilaminopiridina a uma solução de 5,45 g (9,89 mmoles) de [1S-(1 α ,2 β ,3 α ,5 β)]-5-[2-amino-6-(fenil-metoxi)-9H-purin-9-il]-3-(fenil-metoxi)-2-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentanol em 75 ml de diclorometano anidro e agitou-se a mistura durante 3 horas à temperatura ambiente. Lavou-se a mistura reaccional com 30 ml de uma solução aquosa a 5% de carbonato de hidrogénio e de sódio e depois 10 ml de água, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob vazio até à obtenção de um resíduo. Uma cromatografia deste resíduo, utilizando uma coluna contendo 600 ml de sílica R CC-7 compactada com clorofórmio e como agente de eluição uma mistura de clorofórmio/etanol (99:1), forneceu 1,5 g do produto pretendido puro. Uma cromatografia das fracções impuras, utilizando uma coluna contendo 700 ml de sílica R CC-7 compactada com clorofórmio e como agente de eluição uma mistura de clorofórmio/etanol (99,5:0,5), forneceu mais 4,54 g do produto pretendido puro.

7.

G. [2R-(2 α ,3 β ,5 α)]-5-[2-[[[(4-metoxifenil)difenil-metil]amino]-6-(fenil-metoxi)-9H-purin-9-il]-3-(fenil-metoxi)-2-[(fenil-metoxi)metil]-1-ciclopentanona]

A uma solução de 4,10 g (4,88 mmoles) de [1S-(1 α ,2 β ,3 α ,5 β)]-5-[2-[[[(4-metoxifenil)difenil-metil]amino]-6-(fenil-metoxi)-9H-purin-9-il]-3-(fenil-metoxi)-2-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentanol, seca mediante concentração sob vazio a partir de tolueno anidro, em 12 ml dimetil-sulfóxido anidro, adicionaram-se, à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto, 3,08 g (14,9 mmoles) de 1,3-diciclo-hexil-carbodiimida e 0,239 g (2,49 mmoles) de ácido metil-fosfónico. Agitou-se a mistura reaccional durante 4 horas à temperatura ambiente e conservou-se depois durante 16 horas à temperatura de -20°C. Após aquecimento até à temperatura ambiente, adicionaram-se 60 mg de ácido oxálico di-hidratado em 8 ml de metanol e agitou-se a mistura durante 2,5 horas. Filtrou-se a mistura reaccional e diluiu-se o filtrado com diclorometano e água. Lavou-se a camada orgânica com 3 x 70 ml de água, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob vazio, até à obtenção de um resíduo. Tratou-se esse resíduo com 10 ml de diclorometano, filtrou-se e concentrou-se sob vazio, até à obtenção de um resíduo. (Um espectro de RMN ¹H indicou a presença de 1,3-diciclo-hexil-carbodiimida que não reagiu). Dissolveu-se o resíduo em 9 ml de dimetilsulfóxido e tratou-se depois com 150 mg de ácido metil-fosfónico em 6 ml de metanol e 60 mg de ácido oxálico di-hidratado. Agitou-se a mistura reaccional durante 4 horas, à temperatura am-

7.

biente, e tratou-se de acordo com a técnica previamente descrita, obtendo-se 3,73 g do produto pretendido bruto.

H. Complexo de zinco - tetracloreto de titânio - dibromometano (preparação 1)

Este complexo preparou-se de acordo com a técnica descrita por L. Lombardo, Tetr. Let., 23, 4293 (1982). Lentamente, adicionaram-se, gota a gota, 11,5 ml (0,105 mole) de tetracloreto de titânio a uma mistura agitada de 28,76 g (0,44 mole) de zinco em pó e 10,1 ml (0,143 mole) de dibromometano em 300 ml de tetra-hidrofurano anidro, à temperatura de -40°C e sob atmosfera de azoto. Aqueceu-se a mistura até à temperatura de 5°C durante mais de 30 minutos e agitou-se depois durante 4 dias, à temperatura de 5°C e sob atmosfera de argon. Conservou-se a pasta resultante à temperatura de -20°C e sob atmosfera de azoto e aqueceu-se até à temperatura ambiente antes de se utilizar.

I. [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-N-[(4-metoxifenil)difenil-metil]-6-(fenil-metoxi)-9-[2-metileno-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-9H-purin-2-amina

Sob atmosfera de azoto, adicionou-se a uma solução de 1,80 g (2,19 mmoles) de [2R-(2 α ,3 β ,5 α)]-5-[2-[[4-metoxifenil)difenil-metil]amino]-6-(fenil-metoxi-9H-purin-9-il]-3-(fenil-metoxi)-2-[(fenil-metoxi)metil]-1-ciclopentanona em 40 ml de diclorometano anidro, uma pasta de um complexo de zinco - tetracloreto de titânio - dibromometano em tetra-hidrofurano (Pre-

paração 1, Exemplo 1H) (40 ml, aproximadamente 12,3 mmoles). Agitou-se a mistura durante 3 horas à temperatura ambiente e verteu-se depois, lentamente, sobre uma outra mistura de 200 ml de uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio e de sódio e de 200 ml de diclorometano. Após agitação durante 20 minutos, filtrou-se a mistura através de Celite. Lavou-se a Celite com diclorometano e separaram-se as camadas do filtrado. Extraiu-se a camada aquosa com diclorometano e secaram-se as camadas orgânicas reunidas sobre sulfato de magnésio e evaporaram-se até à obtenção de um resíduo. Tratou-se esse resíduo com diclorometano e filtrou-se através de Celite. A concentração do filtrado forneceu 1,43 g do produto pretendido bruto sob a forma de um resíduo.

J. [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-2-amino-1,9-di-hidro-9-[2-metileno-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-6H-purin-6-ona

Durante 2,5 horas, aqueceu-se à temperatura de 50°C uma mistura de 2,5 g de [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-N-[(4-metoxi-fenil)difenil-metil]-6-(fenil-metoxi)-9-[2-metileno-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-9H-purin-2-amina bruta , 25 ml de tetra-hidrofurano, 25 ml de metanol e 12,5 ml de ácido clorídrico 3N e arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Ajustou-se o pH até 7,3 com hidróxido de potássio 1N e extraiu-se a mistura com 3 x 120 ml de acetato de etilo. Secou-se o extracto de acetato de etilo sobre sulfato de sódio e concentrou-se, sob vazio, até à obtenção de um resíduo que se colocou em uma

coluna contendo 340 ml de gel de sílica Merck compactada com etanol a 3% em clorofórmio. Como agente de eluição utilizou-se um gradiente de etanol em clorofórmio (3 -> 20%) obtendo-se 316 mg do produto pretendido sob a forma de um resíduo.

K. [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-2-amino-1,9-di-hidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metileno-ciclopentil]-6H-purin-6-ona

A uma solução agitada de 304 mg (0,673 mmole) de [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-2-amino-1,9-di-hidro-9-[2-metileno-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-6H-purin-6-ona em 12 ml de diclorometano anidro adicionou-se, à temperatura de -78°C e sob atmosfera de azoto, tricloreto de boro 1M em diclorometano (6,7 ml, 6,7 mmoles). Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura de -78°C e depois durante 30 minutos à temperatura de -40°C. Após arrefecimento da mistura reaccional até à temperatura de -78°C, adicionaram-se, lentamente e durante mais de 10 minutos, 60 ml de metanol. Após ligeiro aquecimento até à temperatura ambiente, concentrou-se a mistura sob vazio e concentrou-se depois, quatro vezes, utilizando porções de 40 ml de metanol. Dissolveu-se o resíduo em 5 ml de metanol e 5 ml de água, ajustando-se o pH até 6,8 utilizando hidróxido de potássio 1N. Após concentração sob vazio colocou-se a pasta resultante sob a forma de uma suspensão em uma coluna contendo 16 ml de resina CHP-20P (Mitsubishi Chemical Industries Ltd., 75 - 150 micron) compactada com água. Como agente de eluição utilizou-se um gradiente de água e de aceto-

7.

nitriilo em água (Ø -> 3%). Concentraram-se as fracções sob vazio, obtendo-se 115 mg do produto pretendido sob a forma de um sólido. P.F. >220°C e $[\alpha]_D^{22} +34^\circ$ (c = 0,3, água).

Análise elementar para $C_{12}H_{15}N_5O_3 \cdot 0,9H_2O$:

Calculado: C, 49,12; H, 5,77; N, 23,87;

Encontrado: C, 49,17; H, 5,87; N, 23,81.

Exemplo 2

[1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-1-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metileno-
ciclopentil]-5-metil-2,4(1H,3H)pirimidinodiona

A. [1S-(1 α ,2 β ,3 α ,4 β)]-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-5-metil-2,4(1H,3H)pirimidinodiona

Uma mistura de 3,10 g (10 mmoles) de [1S-(1 α ,2 α ,3 β ,5 α)]-3-[(fenil-metoxi)-2-[(fenil-metoxi)metil]-6-oxabicyclo[3.1.0]-hexano (seco mediante concentração sob vazio a partir de 3 x 10 ml de tolueno anidro) e de 2,52 g (20 mmoles) de timina em 40 ml de dimetilformamida anidra, sob atmosfera de árgon, colocou-se em um banho de óleo à temperatura de 55°C e agitou-se durante 5 minutos. Adicionaram-se 240 mg (6 mmoles) de hidreto de sódio sob a forma de uma dispersão a 60% em parafina líquida e aumentou-se a temperatura até 140°C. Decorridas 62 horas, arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e interrompeu-se a reacção mediante a adição de 0,45 ml de ácido acético glacial. Eliminou-se o dissolvente sob vazio (55°C/1 mm) e triturou-se o resíduo com diclorometano e fil-

7.

trou-se. A evaporação do filtrado forneceu 4,93 g de um resíduo que se colocou em uma coluna contendo 140 g de gel de sílica Merck compactada com diclorometano. A eluição com diclorometano e depois com metanol a 3% em diclorometano, forneceu 1,89 g do produto pretendido puro e 2,03 g do produto impuro. Uma cromatografia da fração correspondente a 2,03 g, sobre 120 g de gel de sílica Merck utilizando como agente de eluição diclorometano e depois metanol a 3% em diclorometano forneceu, mais 0,90 g do produto pretendido puro. Rendimento total 2,79 g.

B. [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-5-metil-1-[2-oxo-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona

A uma solução de 2,74 g (6,28 mmoles) de [1S-(1 α ,2 β ,3 α ,4 β)]-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-5-metil-2,4(1H,3H)pirimidinodiona (seca mediante concentração sob vácuo utilizando 2 x 25 ml de tolueno anidro) em 12,5 ml de dimetilsulfóxido anidro adicionaram-se, à temperatura ambiente e sob atmosfera de argon, 3,88 g (18,8 mmoles) de 1,3-diciclo-hexil-carbodiimida e 0,301 g (3,14 mmoles) de ácido metil-fosfónico. Agitou-se a reação durante 3 horas à temperatura ambiente, armazenou-se durante toda a noite à temperatura de -20°C e agitou-se durante 2 horas à temperatura ambiente. Adicionaram-se 2,5 ml de metanol e 25 mg de ácido oxálico di-hidratado e agitou-se a mistura reaccional durante 4 horas. Filtrou-se a mistura reaccional e lavaram-se os sólidos com diclorometano. Diluiu-se o filtrado até 250 ml com

7.

diclorometano, lavou-se com 3 x 100 ml de água, secou-se sobre sulfato de sódio e evaporou-se até à obtenção de 3,64 g de um resíduo. (A análise por RMN ¹H indicou a presença de alguma 1,3-diciclo-hexilcarbodiimida que não reagiu). Secou-se o resíduo mediante concentração sob vácuo, utilizando 25 ml de tolueno anidro. Ao resíduo seco adicionaram-se 12 ml de dimetil-sulfóxido anidro, 83 mg (0,86 mmole) de ácido metil-fosfónico, 6 ml de metanol anidro e 25 mg de ácido oxálico di-hidratado. Agitou-se a mistura reaccional durante 4 horas, à temperatura ambiente e sob atmosfera de argón, filtrou-se e lavou-se com diclorometano. Diluiu-se o filtrado com diclorometano até 250 ml, lavou-se com 5 x 100 ml de água, secou-se sobre sulfato de sódio e evaporou-se até à obtenção de 2,83 g produto pretendido bruto sob a forma de um resíduo.

C. [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-5-metil-1-[2-metileno-4-(fenil-metoxi)-3-
-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidino-
diona

A 2,81 g de [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-5-metil-1-[2-oxo-(fenil-metoxi)-
-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona
bruta descrita antes (seca mediante concentração sob vácuo
utilizando 3 x 25 ml de tolueno anidro) em 100 ml de dicloro-
metano anidro e sob atmosfera de argón, adicionaram-se 41 ml
(12,6 mmoles) de uma pasta de um complexo de zinco - tetraclo-
reto de titânio - dibromometano em tetra-hidrofurano (Prepara-
ção 1, Exemplo 1H). Agitou-se a mistura reaccional durante 4
horas à temperatura ambiente depois do que se separou uma alí-

4.

quota de 0,7 ml. A essa alíquota adicionou-se 1 ml de uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e de sódio, e agitou-se a mistura durante 5 minutos à temperatura ambiente. Extraíu-se a mistura, três vezes, com diclorometano e secou-se o extracto de diclorometano sobre sulfato de magnésio e evaporou-se até à obtenção de um resíduo. Tratou-se esse resíduo com diclorometano, filtrou-se através de Celite e evaporou-se até à obtenção de um resíduo cujo espectro no I.V. (diclorometano) indicou uma banda fraca a 1755-1745 cm^{-1} indicadora da acetona inicial. A mistura reaccional adicionaram-se mais 10 ml (3 mmoles) do complexo zinco - tetracloreto de titânio - - dibromometano e continuou-se a agitação durante 90 minutos. A observação da mistura reaccional por I.V. indicou uma banda muito fraca a 1755-1745 cm^{-1} . Verteu-se esta mistura reaccional sobre 250 ml de uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e de sódio e 250 ml de diclorometano, agitou-se energeticamente durante 15 minutos e filtrou-se através de Celite. Separaram-se as camadas do filtrado e extraíu-se a camada aquosa com diclorometano. Secaram-se os extractos reunidos de diclorometano sobre sulfato de magnésio e evaporaram-se até à obtenção de um resíduo que se tratou com diclorometano. Após filtração, concentrou-se o diclorometano até à obtenção de 2,44 g de um resíduo, que se colocou em uma coluna contendo 200 g de gel de sílica Merck compactada com clorofórmio. Como agente de eluição utilizaram-se 1000 ml de clorofórmio e depois acetato de etilo/clorofórmio (15:85). Obtiveram-se 690 mg do produto pretendido sob a forma de um resíduo.

7.

D. [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-1-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metileno-
ciclopentil]-5-metil-2,4(1H,3H)pirimidinodiona

A uma solução agitada de 463 mg (1,07 mmoles) de [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-5-metil-1-[2-metileno-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)-metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona em 19 ml de diclorometano anidro adicionaram-se, durante mais de 5 minutos, à temperatura de -70°C e sob atmosfera de árgon, 10,7 ml de tricloreto de boro 1M em diclorometano. Aqueceu-se a mistura reaccional até à temperatura de -40°C, durante 2,5 horas, e arrefeceu-se depois até à temperatura de -70°C. Gota a gota, adicionaram-se, durante mais de 5 minutos, 20 ml de metanol anidro, depois do que se retirou o banho de gelo. Após agitação durante 30 minutos, concentrou-se a mistura reaccional sob vazio até à obtenção de um resíduo. Concentrou-se esse resíduo com 4 x 20 ml de metanol anidro e dissolveu-se depois em 10 ml de metanol e 6 ml de água. Ajustou-se o pH até 7,0 utilizando hidróxido de potássio 0,5N e eliminou-se o metanol sob vazio. Colocou-se a suspensão aquosa em uma coluna contendo 32 ml de resina CHP 20P compactada com água. Como agente de eluição utilizou-se água e depois metanol a 5% e 10% em água, obtendo-se 194 mg do produto pretendido sob a forma de um resíduo amorfo. Reuniu-se este resíduo com mais 70 mg do produto pretendido proveniente de uma outra reacção e liofilizou-se, utilizando como dissolvente a água. Obtiveram-se 215 mg do produto pretendido. P.F. 52-60°C e $[\alpha]_D^{25} +59^\circ$ (c = 0,3, água).

7,

Análise elementar para $C_{12}H_{16}N_2O_4 \cdot 0,4 H_2O$:

Calculado: C, 55,53; H, 6,53; N, 10,80;

Encontrado: C, 55,49; H, 6,29; N, 10,84.

Exemplo 3

[1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-4-amino-1-[4-hidroxi-3-(hidroxime-
til)-2-metilenociclopentil]-2(1H)pirimidinona

A. [1S-(1 α ,2 β ,3 α ,4 β)]-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fe-
nil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona

A uma solução de 3,28 g (10,6 mmoles) de [1S-(1 α ,2 α ,3 β ,5 α)]-3-
-(fenil-metoxi)-2-[(fenil-metoxi)metil]-6-oxabicyclo[3.1.0]he-
xano em 40 ml de dimetilformamida anidra, adicionaram-se 2,37
g (21,2 mmoles) de uracilo e 254 mg (6,34 mmoles) de hidreto
de sódio a 60% em parafina líquida. Aqueceu-se esta suspensão
à temperatura de 140°C e sob atmosfera de azoto, durante 5
dias e arrefeceu-se depois até à temperatura ambiente. Adicio-
naram-se 1,2 ml de ácido acético e eliminaram-se os dissolven-
tes sob vazio. Uma cromatografia do resíduo, utilizando uma
coluna contendo 400 ml de gel de sílica Merck compactada com
diclorometano e como agente de eluição um gradiente de diclo-
rometano e de metanol em diclorometano (0 -> 5%), forneceu
2,68 g do produto pretendido sob a forma de um resíduo.

B. [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-1-[2-oxo-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona

A temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto, agitou-se, durante 5 horas, uma solução de 2,58 g (6,11 mmoles) de [1S-(1 α ,2 β ,3 α ,4 β)]-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona (seca mediante concentração sob vazio utilizando tolueno anidro), 3,77 g (18,3 mmoles) de 1,3-diciclo-hexil-carbodiimida e 293 mg (3,05 mmoles) de ácido metil-fosfónico em 15 ml de dimetil-sulfóxido anidro. Adicionaram-se 75 mg de ácido oxálico di-hidratado em 10 ml de metanol e agitou-se a mistura reaccional durante 4 horas e filtrou-se. Lavou-se o precipitado com 80 ml de diclorometano e reuniram-se o filtrado e as lavagens, extraíram-se com 3 x 50 ml de água, secaram-se sobre sulfato de sódio e concentraram-se sob vazio até à obtenção de um resíduo. Dissolveu-se esse resíduo em 20 ml de clorofórmio, filtrou-se através de Celite e concentrou-se sob vazio, obtendo-se 2,61 g do produto pretendido bruto.

C. [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-1-[2-metileno-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona

A uma solução de 2,61 g de [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-1-[2-oxo-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona bruta (seca mediante concentração sob vazio utilizando tolueno anidro) em 40 ml de diclorometano anidro, adicionaram-se 45 ml (13,5 mmoles) de uma pasta de um complexo de zinco - tetracloreto de titânio - dibromometano em tetra-hi-

7.

dofurano (Preparação 1, Exemplo 1H) e agitou-se a mistura durante 3 horas sob atmosfera de azoto e à temperatura ambiente. Adicionaram-se mais 10 ml do complexo de zinco - tetracloreto de titânio - dibromometano 0,3M e agitou-se a mistura reaccional durante 3 horas à temperatura ambiente, depois do que se conservou durante 16 horas à temperatura de -80°C. Aqueceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e verteu-se sobre 250 ml de uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e de sódio e 250 ml de diclorometano. Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora e filtrou-se depois através de Celite. Separaram-se as camadas do filtrado e extraiu-se a camada orgânica com 2 x 100 ml de água. Reuniram-se todas as camadas orgânicas, secaram-se sobre sulfato de sódio e concentraram-se sob vazio obtendo-se um resíduo de 2,5 g. Uma cromatografia deste resíduo sobre 400 ml de gel de sílica Merck compactada com clorofórmio e utilizando como agente de eluição um gradiente de clorofórmio e de acetato de etilo em clorofórmio (0 -> 30%), forneceu 700 mg do composto pretendido sob a forma de um resíduo.

D. [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-1-[2-metileno-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(1H)-pirimidinona

A uma solução agitada de 494 mg (1,18 mmoles) de [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-1-[2-metileno-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona em 4 ml de piridina anidra, à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto, adicio-

7.

naram-se 518 µl (3,19 mmoles) de diclorofosfato de 4-clorofenilo. Decorridos 5 minutos, adicionaram-se 448 mg (6,49 mmoles) de 1,2,4-triazol e agitou-se a mistura reaccional durante 5 dias. Eliminaram-se os dissolventes sob vazio e dissolveu-se o resíduo em 100 ml de diclorometano e extraiu-se com 2 x 20 ml de água e 2 x 20 ml de uma solução a 5% de carbonato de hidrogénio e de sódio. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob vazio obtendo-se 586 mg do produto bruto pretendido.

E. [1S-(1α,3α,4β)]-4-amino-1-[2-metileno-4-(fenil-metoxi)-3-
-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2(1H)-pirimidinona

A uma solução de 586 mg de [1S-(1α,3α,4β)]-1-[2-metileno-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2(1H)pirimidinona bruta em 12 ml de dioxano (purificado mediante passagem através de alumina alcalina), adicionaram-se 12 ml de hidróxido de amónio concentrado. Agitou-se a mistura reaccional durante 16 horas à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto. Adicionou-se mais 1 ml de hidróxido de amónio e agitou-se a mistura reaccional durante mais 3 horas. Após a eliminação dos dissolventes sob vazio, dissolveu-se o resíduo em 75 ml de diclorometano. Extraiu-se a solução de diclorometano com 2 x 20 ml de hidróxido de sódio a 5%, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob vazio até à obtenção de um resíduo. Cromatografou-se este resíduo sobre uma coluna contendo 100 ml de gel de sílica Merck compactada com clorofórmio e como agente de eluição utilizou-se

7.

um gradiente de metanol em clorofórmio (2 -> 8%). Obtiveram-se 117 mg do produto pretendido sob a forma de um resíduo.

F. [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-4-amino-1-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenociclopentil]-2(1H)pirimidinona

A uma solução de 164 mg (0,393 mmole) de [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-4-amino-1-[2-metileno-4-(fenil-metoxi)-3-[[fenil-metoxi]metil]ciclopentil]-2(1H)pirimidinona em 8 ml de diclorometano anidro adicionaram-se, à temperatura de -78°C e sob atmosfera de azoto, durante mais de 3 minutos, 3,93 ml (3,93 mmoles) de tricloreto de boro 1M em diclorometano. Agitou-se a mistura reaccional durante 90 minutos à temperatura de -78°C, depois do que se adicionaram 8 ml de metanol durante mais de 5 minutos. Após aquecimento da mistura reaccional durante mais de 20 minutos até a mesma atingir a temperatura ambiente, eliminaram-se os dissolventes sob vazio e concentrou-se o resíduo proveniente de 3 x 15 ml de metanol. Dissolveu-se o resíduo em água e metanol e ajustou-se o pH até 7 utilizando-se hidróxido de potássio 1N. Eliminou-se o metanol sob vazio e colocou-se a pasta aquosa em uma coluna contendo 70 ml de resina CHP 20P compactada com água. Como agente de eluição utilizou-se um gradiente de água e de metanol em água (0 -> 20%). Obtiveram-se 48 mg do produto pretendido sob a forma de um sólido. P.F. 75-78°C e $[\alpha]_D^{22} +51^\circ$ (c = 0,29, água).

Análise elementar para C₁₁H₁₅N₃O₃•1,34 H₂O:

Calculado: C, 50,56; H, 6,82; N, 16,08;

Encontrado: C, 50,58; H, 6,31; N, 16,06.

7.

Exemplo 4

[1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-1-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metileno-ciclopentil]-5-iodo-2,4(1H,3H)pirimidinodiona

A. [1S-(1 α ,2 β ,3 α ,4 β)]-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-5-iodo-2,4(1H,3H)pirimidinodiona

A uma solução de 1,32 g (3,12 mmoles) de [1S-(1 α ,2 β ,3 α ,4 β)]-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona em 50 ml de dioxano anidro, adicionaram-se 1,59 g (6,25 mmoles) de iodo e 4,1 ml (3,34 mmoles) de ácido azótico 0,8N. Aqueceu-se a mistura reaccional durante 3 horas à temperatura de 90°C e, após arrefecimento da mesma mistura reaccional até à temperatura ambiente, adicionou-se uma solução saturada de tiosulfato de sódio até se observar o aparecimento de uma coloração cor-de-laranja pouco intensa persistente. Adicionaram-se 50 ml de água e extraiu-se a mistura com 3 x 70 ml de diclorometano. Secou-se o extracto orgânico sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob vazio obtendo-se um resíduo. Uma cromatografia deste resíduo, sobre uma coluna contendo 100 ml de gel de sílica Merck compactada com diclorometano e utilizando como agente de eluição um gradiente de diclorometano e de etanol em diclorometano (0 -> 3%), forneceu 895 mg do produto pretendido sob a forma de um resíduo.

7.

B. [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-5-iodo-1-[2-oxo-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona

Uma solução de 687 mg (1,25 mmoles) de [1S-(1 α ,2 β ,3 α ,4 β)]-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-5-iodo-2,4(1H,3H)pirimidinodiona (seca mediante concentração sob vazio a partir de tolueno anidro) em 4 ml de diclorometano anidro, adicionou-se a uma suspensão de 801 mg (2,13 mmoles) de dicromato de piridínio (seco sob vazio sobre pentóxido de fósforo) e 801 mg de peneiros moleculares 3A triturados (secos à temperatura de 325°C). Agitou-se a mistura reacional durante 2 horas à temperatura ambiente e sob atmosfera de argon e filtrou-se através de papel de filtro Whatman Nº 1. Lavou-se o precipitado com diclorometano e concentrou-se o filtrado sob vazio até à obtenção de um resíduo que se submeteu a ultra-sons em 30 ml de acetato de etilo. Uma filtração da mistura através de um filtro de nylon 0,2 μ m (Rainin 66) revestido com Celite e lã de vidro e uma concentração sob vazio forneceram 544 mg do produto pretendido bruto sob a forma de um resíduo.

C. Complexo de zinco - tetracloreto de titânio - dibromometano (Preparação 2)

Este complexo preparou-se mediante uma modificação da técnica de L. Lombardo, Tetr. Let., 23, 4293 (1982). Lentamente, adicionaram-se, gota a gota, 5,75 ml (0,0523 mole) de tetracloreto de titânio a uma mistura agitada de 10,59 g (0,162 mole) de zinco em pó e 4,96 ml (0,071 mole) de dibromometano em 150 ml

7.

de tetra-hidrofurano, à temperatura de -40°C e sob atmosfera de azoto. Concluída a adição, aqueceu-se a mistura reaccional até à temperatura de 5°C durante mais de 30 minutos, depois do que se agitou durante 4 dias à temperatura de 5°C e sob atmosfera de árgon. Conservou-se a pasta à temperatura de -20°C e sob atmosfera de árgon e aqueceu-se até à temperatura ambiente antes de se utilizar.

D. [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-5-iodo-1-[2-metileno-4-(fenil-metoxi)-3-
-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidino-
diona

A uma solução de 428 mg (0,783 mmole) de [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-5-iodo-1-[2-oxo-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona (seca mediante concentração sob vazio a partir de tolueno e de tetra-hidrofurano anidros) em 9,5 ml de diclorometano anidro, adicionaram-se 7,83 ml (2,35 mmoles) de complexo de zinco - tetracloreto de titânio - di-bromometano em tetra-hidrofurano (Preparação 2, Exemplo 4C). Agitou-se a mistura durante 3 horas, à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto, depois do que se verteu lentamente sob uma outra mistura de 100 ml de uma solução saturada de carbonato de hidrogénio e de sódio e 75 ml de diclorometano. Agitou-se a mistura durante 1 hora e filtrou-se através de Celite utilizando diclorometano. Separaram-se as camadas no filtrado e extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo. Reuniram-se as camadas orgânicas, secaram-se sobre sulfato de sódio e concentraram-se sob vazio até à obtenção de um resíduo. Cromat-

7.

tografou-se esse resíduo utilizando uma coluna contendo 100 ml de gel de sílica Merck compactada com diclorometano e como agente de eluição um gradiente de etanol em diclorometano (1% -> 5%). Obtiveram-se 243 mg do produto pretendido sob a forma de um resíduo.

E. [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-1-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metileno-ciclopentil]-5-iodo-2,4(1H,3H)pirimidinodiona

A uma solução de 200 mg (0,368 mmole) de [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-5-iodo-1-[2-metileno-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona (seca mediante concentração a partir de tolueno) em 7,5 ml de diclorometano, à temperatura de -78°C e sob atmosfera de azoto, adicionaram-se, durante mais de 3 minutos, 3,68 ml (3,68 mmoles) de tricloreto de boro 1M em diclorometano. Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura de -78°C e adicionaram-se depois 10 ml de metanol durante mais de 5 minutos. Aqueceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente durante mais de 20 minutos e evaporou-se sob vazio até à obtenção de um resíduo. Concentrou-se esse resíduo utilizando 3 x 10 ml de metanol e dissolveu-se em metanol e água. Ajustou-se o pH até 7,1 utilizando hidróxido de potássio 0,1M, concentrou-se a mistura até à eliminação do metanol e colocou-se a mesma em uma coluna contendo 50 ml de resina CHP-20P compactada com água. A eluição com gradiente de água e de metanol em água (0 -> 50%) forneceu 69 mg do produto pretendido sob a forma de um sólido que se misturou com mais 9 mg do produto pretendido resultantes de

uma reacção similar realizada a uma escala mais pequena, para se obterem 78 mg do produto pretendido. P.F. 180°C (com decomposição) e $[\alpha]_D^{22} +63^\circ$ (c = 0,29, metanol).

Análise elementar para $C_{11}H_{13}IN_2O_4 \cdot 0,32 H_2O$:

Calculado: C, 35,72; H, 3,72; N, 7,58;

Encontrado: C, 35,97; H, 3,55; N, 7,32.

Exemplo 5

[1S-[1 α (E),3 α ,4 β]]-5-(2-bromoetenil)-1-[4-hidroxi-3-
-(hidroximetil)-2-metilenociclopentil]-2,4(1H,3H)-
pirimidinodiona

A. Éster metílico do ácido [1S-[1 α (E),2 β ,3 α ,4 β]]-3-[1,2,3,4-tetra-hidro-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4-dioxo-5-pirimidinil]-2-propenóico

A temperatura de 90°C e sob atmosfera de azoto, aqueceu-se durante 10 minutos uma mistura de 0,195 g (0,871 mmole) de acetato de paládio (II), 0,456 g (1,74 mmoles) de trifenilfosfina e 2,56 ml (0,0183 mole) de trietilamina em 200 ml de dioxano (purificado sob alumina alcalina e isento de ar sob vazio). Adicionou-se uma solução de 6,70 g (0,0122 mole) de [1S-(1 α ,2 β ,3 α ,4 β)]-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-5-iodo-2,4(1H,3H)pirimidinodiona (seca mediante concentração sob vazio a partir de tolueno anidro) e de 3,23 ml (0,0366 mole) de acrilato de metilo em 20 ml de dioxano isento de ar e aqueceu-se a mistura reaccional à tempe-

ratura de 90°C durante 4,5 horas. Adicionaram-se 5 g de Celite e após agitação durante 15 minutos à temperatura de 90°C, filtrou-se a pasta quente através de Celite e lavou-se com 80 ml de clorofórmio. Reuniram-se o filtrado e a lavagem e concentraram-se sob vazio até à obtenção de um resíduo que se dissolveu em 400 ml de clorofórmio. Lavou-se este clorofórmio com 100 ml de água, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob vazio até à obtenção de um resíduo. Cromatografou-se este resíduo utilizando uma coluna contendo 800 ml de gel de sílica Merck compactada com diclorometano. Como agente de eluição utilizou-se um gradiente de clorofórmio e de etanol em clorofórmio (0 -> 5%). Obtiveram-se 2,21 g do produto pretendido sob a forma de um resíduo.

B. Ácido [1S-[1 α (E),2 β ,3 α ,4 β]]-3-[1,2,3,4-tetra-hidro-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4-dioxo-5-pirimidinil]-2-propenóico

À temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto, agitou-se, durante 2,5 horas, uma solução de 2,98 g (5,88 mmoles) de éster metílico do ácido [1S-[1 α (E),2 β ,3 α ,4 β]]-3-[1,2,3,4-tetra-hidro-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]-ciclopentil]-2,4-dioxo-5-pirimidinil]-2-propenóico, 45 ml de tetra-hidrofurano e 29,4 ml (58,8 mmoles) de hidróxido de potássio 2N. Após arrefecimento da mistura até à temperatura de 0°C, ajustou-se o pH até 2 utilizando ácido clorídrico 6N. Eliminou-se o tetra-hidrofurano sob vazio, diluiu-se a mistura com água e extraiu-se com 3 x 200 ml de acetato de etilo. Se-

cou-se o extracto de acetato de etilo sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob vazio obtendo-se 3,14 g do produto pretendido sob a forma de um resíduo.

C. [1S-[1α(E),2β,3α,4β]]-5-(2-bromoetenil)-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4-(1H,3H)pirimidinodiona

A uma solução de 2,89 g (5,88 mmoles) de ácido [1S-[1α(E),2β,3α,4β]]-3-[1,2,3,4-tetra-hidro-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4-dioxo-5-pirimidinil]-2-propenóico (seco mediante concentração sob vazio a partir de dimetilformamida anidra) em 35 ml de dimetilformamida anidra, adicionaram-se 1,76 g (17,64 mmoles) de carbonato de hidrogénio e de potássio e 1,05 g (5,88 mmoles) de N-bromosuccinimida e agitou-se a mistura durante 2 horas à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto. A filtração da mistura reaccional e a concentração do filtrado sob vazio forneceram um resíduo que se cromatografou utilizando uma coluna contendo 400 ml de gel de sílica Merck compactada com diclorometano e como agente de eluição um gradiente de diclorometano e de etanol em diclorometano (0 -> 5%). Obteve-se uma fracção de 1,59 g contendo o produto pretendido e succinimida e uma fracção de 620 mg contendo o produto pretendido bruto. Uma cromatografia da fracção de 620 mg sobre 100 ml de gel de sílica Merck compactada com diclorometano, utilizando como agente de eluição o gradiente citado antes, forneceu uma fracção contendo 120 mg do produto pretendido e de succinimida. Dissolveram-se as

fracções de 1,59 g e de 120 mg em 100 ml de diclorometano, lavou-se a solução com 50 ml de tiosulfato de sódio diluído, 3 x 50 ml de uma solução 1M de carbonato de hidrogénio e de sódio e 50 ml de água, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob vazio obtendo-se 1,56 g do produto pretendido puro.

D. [1S-[1α(E),3α,4β]]-5-(2-bromoetenil)-1-[2-oxo-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)-pirimidinodiona

A uma solução de 1,32 g (2,5 mmoles) de [1S-[1α(E),2β,3α,4β]]-5-(2-bromoetenil)-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona (seca mediante concentração sob vazio a partir de tolueno anidro) em 10 ml de dimetilsulfóxido anidro, adicionaram-se 1,55 g (7,5 mmoles) de 1,3-diciclo-hexil-carbodiimida e 120 mg (1,25 mmoles) de ácido metil-fosfónico e agitou-se a mistura durante 5 horas à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto. Adicionou-se uma solução de 30 mg de ácido oxálico di-hidratado em 4 ml de metanol e continuou-se a agitação durante 2 horas. Filtrou-se a mistura reaccional e lavou-se o precipitado com diclorometano. Lavaram-se o filtrado e a lavagem reunidos (cerca de 80 ml) com 4 x 40 ml de água, secaram-se sobre sulfato de sódio e concentraram-se sob vazio obtendo-se 1,45 g do produto pretendido bruto sob a forma de um resíduo.

7.

E. [1S-[1 α (E),3 α ,4 β]]-5-(2-bromoetenil)-1-[2-metileno-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona

A uma solução de 1,45 g de [1S-[1 α (E),3 α ,4 β]]-5-(2-bromoetenil)-1-[2-oxo-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona bruta (seca mediante concentração sob vácuo a partir de tolueno anidro) em 30 ml de diclorometano anidro, adicionaram-se 25 ml (7,5 mmoles) de uma pasta de um complexo de zinco - tetracloreto de titânio - dibromometano em tetra-hidrofurano (Preparação 2, Exemplo 4C). Agitou-se a mistura reaccional durante 5 horas à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto e verteu-se sobre uma mistura de 200 ml de uma solução saturada de carbonato de hidrogénio e de sódio e 200 ml de diclorometano. Após agitação durante 45 minutos, filtrou-se a mistura através de Celite. Separaram-se as camadas do filtrado, lavou-se a camada orgânica com 200 ml de água, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob vácuo até à obtenção de um resíduo. Uma cromatografia deste resíduo, utilizando uma coluna contendo 600 ml de gel de sílica Merck compactada com clorofórmio e como agente de eluição um gradiente de clorofórmio e de acetato de etilo em clorofórmio (0 -> 15%), forneceu 400 mg de um sólido constituído por 362 mg do produto pretendido e 38 mg de 1,3-diciclo-hexil-ureia.

7.

F. [1S-[1 α (E),3 α ,4 β]]-5-(2-bromoetenil)-1-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenociclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona

A uma solução da preparação citada antes contendo 362 mg (0,769 mmole) de [1S-[1 α (E),3 α ,4 β]]-5-(2-bromoetenil)-1-[2-metileno-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona (seca mediante concentração sob vazio a partir de tolueno anidro) em 10 ml de diclorometano anidro, adicionaram-se, à temperatura de -78°C e sob atmosfera de azoto, 7,69 ml (7,69 mmoles) de tricloreto de boro 1M em diclorometano. Agitou-se a mistura durante 1 hora à temperatura de -78°C e adicionaram-se depois, lentamente, 12 ml de metanol. Após aquecimento ligeiro da solução até à temperatura ambiente, durante 30 minutos, eliminaram-se os dissolventes sob vazio, obtendo-se um resíduo que se concentrou sob vazio a partir de 2 x 20 ml de metanol. Tratou-se o resíduo com metanol e água e ajustou-se o pH até 8 utilizando hidróxido de potássio 0,1N. Após concentração sob vazio, para eliminar o metanol, colocou-se a suspensão aquosa em uma coluna contendo 40 ml de resina CHP 20P compactada com água. Como agente de eluição utilizou-se um gradiente de água e de metanol em água (0 -> 50%) obtendo-se 78 mg do produto pretendido puro e 92 mg de material impuro. Uma cromatografia da fracção de 92 mg, utilizando 40 ml de uma resina CHP 20P compactada com água e como agente de eluição um gradiente de metanol em água (30 -> 60%), forneceu mais 21 mg do produto pretendido puro. O rendimento total do produto pretendido foi 99 mg. P.F. >220°C e $[\alpha]_D^{25} +62^\circ$

47.

(c = 0,3, metanol).

Análise elementar para $C_{13}H_{15}N_2O_4Br \cdot 1,5 H_2O$:

Calculado: C, 44,81; H, 4,51; N, 8,04;

Encontrado: C, 44,94; H, 4,31; N, 7,91.

Exemplo 6

[1R-(1 α ,3 α ,5 β)]-3-(6-amino-9H-purin-9-il)-
-5-hidroxi-2-metilenociclopentanometanol

A. [1S-(1 α ,2 β ,3 α ,5 β)]-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-3-(fenil-metoxi)-2-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentanol _____

A 1,82 g (5,85 mmoles) de [1S-(1 α ,2 α ,3 β ,5 α)]-3-(fenil-metoxi)-2-[(fenil-metoxi)metil]-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano (seco mediante concentração sob vazio a partir de tolueno anidro) em 41 ml de dimetilformamida anidra adicionaram-se, sob atmosfera de argon, 1,58 g (11,7 mmoles) de adenina e depois 31 mg (3,9 mmoles) de hidreto de lítio. Colocou-se a mistura reaccional agitada em um banho à temperatura de 60°C e aumentou-se a temperatura até 130°C. Decorridas 19 horas à temperatura de 130°C, arrefeceu-se a mistura até à temperatura de 40°C, depois do que se adicionou 0,29 ml (5 mmoles) de ácido acético. Eliminou-se a dimetilformamida sob vazio e triturou-se o resíduo com diclorometano. A filtração desta mistura forneceu 1,60 g de produtos insolúveis e 3,01 g de um resíduo resultante da concentração do filtrado. Uma cromatografia da fracção de 3,01 g, utilizando uma coluna contendo 160 g de gel de sílica Merck compactada com diclorometano e como agente de eluição dicloro-

7

metano e depois metanol a 3% em diclorometano, forneceu 1,26 g do produto pretendido sob a forma de um resíduo. A trituração da fracção de 1,60 g com diclorometano, filtração e evaporação do filtrado, forneceram mais 77 mg do produto pretendido sob a forma de um resíduo.

B. [1S-(1 α ,2 β ,3 α ,5 β)]-5-[6-(acetilamino)-9H-purin-9-il]-3-
-(fenil-metoxi)-2-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentanol

A uma solução agitada de 1,33 g (3 mmoles) de [1S-(1 α ,2 β ,3 α ,5 β)]-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-3-(fenil-metoxi)-2-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentanol (seco mediante concentração sob vazio a partir de piridina anidra) em 15 ml de piridina anidra, adicionaram-se, gota a gota à temperatura ambiente e sob atmosfera de árgon, 1,91 ml (15 mmoles) de clorotrimetilsilano. Decorridos 30 minutos, adicionaram-se 1,41 ml (15 mmoles) de anidrido acético e agitou-se a mistura durante 3 horas à temperatura ambiente. Arrefeceu-se a mistura reaccional até uma temperatura compreendida entre 0 e 5°C e adicionaram-se, gota a gota, 3 ml de água. A agitação decorreu durante 5 minutos, depois do que se adicionaram 3 ml de hidróxido de amónio a 29%. Após agitação durante 25 minutos, concentrou-se a mistura sob vazio até à obtenção de um resíduo que se tratou com diclorometano e uma solução aquosa a 5% de carbonato de hidrogénio e de sódio. Separaram-se as camadas e extraiu-se a camada aquosa (pH 7,5) com, três vezes, diclorometano. Reuniram-se as camadas de diclorometano, lavaram-se com carbonato de hidrogénio e de potássio a 5%, secaram-se sobre sulfato de sódio e

7.

concentraram-se sob vazio até à obtenção de um resíduo. A cromatografia deste resíduo, utilizando uma coluna contendo 130 g de gel de sílica Merck compactada com diclorometano e como agente de eluição um gradiente de diclorometano e de metanol em diclorometano (0 -> 5%), forneceu 1,23 g do produto pretendido sob a forma de um resíduo.

C. [2R-(2 α ,3 β ,5 α)]-5-[6-(acetilamino)-9H-purin-9-il]-3-(fenil-metoxi)-2-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentanona

A uma solução de 610 mg (1,25 mmoles) de [1S-(1 α ,2 β ,3 α ,5 β)]-5-[6-(acetilamino)-9H-purin-9-il]-3-(fenil-metoxi)-2-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentanol [seco mediante concentração sob vazio a partir de uma mistura de diclorometano/tolueno anidra (1:1)] em 2 ml de dimetilsulfóxido anidro, adicionaram-se 773 mg (3,75 mmoles) de 1,3-diciclo-hexil-carbodiimida e 60 mg (0,63 mmole) de ácido metil-fosfónico e agitou-se a mistura à temperatura ambiente e sob atmosfera de argon. Decorridas 4 horas, adicionaram-se 1,5 ml de metanol anidro e 15 mg de ácido oxálico di-hidratado e conservou-se a mistura durante 16 horas à temperatura de -20°C e sob atmosfera de azoto. Agitou-se depois a mistura durante 4 horas à temperatura ambiente e sob atmosfera de argon e filtrou-se utilizando diclorometano. A evaporação do filtrado forneceu um resíduo que se tratou com diclorometano. Lavou-se a solução de diclorometano com água, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob vazio até à obtenção de um resíduo. A adição de diclorometano seguida de

filtração e concentração sob vazio forneceram 629 mg do produto pretendido bruto sob a forma de um resíduo.

D. [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-9-[2-metileno-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-9H-purin-6-amina

A uma solução de 629 mg de [2R-(2 α ,3 β ,5 α)]-5-[6-(acetilamino)-9H-purin-9-il]-3-(fenil-metoxi)-2-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentanona [seca mediante concentração sob vazio a partir de uma mistura anidra de tetra-hidrofurano/tolueno (1:1)] em 20 ml de diclorometano anidro, à temperatura ambiente e sob atmosfera de árgon, adicionaram-se 12,5 ml (3,75 mmoles) de uma pasta de complexo de zinco - tetracloreto de titânio - dibrometano e de tetra-hidrofurano (Preparação 1, Exemplo 1H). Agitou-se a mistura durante 4 horas e verteu-se sobre 80 ml de uma solução saturada de carbonato de hidrogénio e de sódio. Adicionaram-se 80 ml de diclorometano e agitou-se a mistura durante 50 minutos à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura através de Celite utilizando diclorometano e separaram-se as camadas do filtrado. Extraíu-se a camada aquosa com diclorometano e reuniram-se todas as camadas de diclorometano, secaram-se sobre sulfato de magnésio e concentraram-se sob vazio até à obtenção de um resíduo. Uma cromatografia desse resíduo, utilizando uma coluna contendo 38 g de gel de sílica Merck compactada com diclorometano e como agente de eluição um gradiente de diclorometano e de metanol em diclorometano (0 -> 3%), forneceu 48 mg do produto pretendido puro e 173 mg do produto pretendido impuro. Uma cromatografia da fracção de 173

7.

mg, utilizando uma coluna contendo 13 g de gel de sílica Merck e como agente de eluição o gradiente citado antes, forneceu mais 28 mg do produto pretendido sob a forma de um resíduo. O rendimento total do produto pretendido foi 76 mg.

E. [1R-(1 α ,3 α ,5 β)]-3-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-hidroxi-2-metilenociclopentanometanol

Durante mais de 4 minutos, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 3,2 ml (3,2 mmoles) de tricloreto de boro 1M em diclorometano a uma solução agitada de 142 mg (0,32 mmole) de [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-9-[2-metileno-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-9H-purin-6-amina em 6,5 ml de diclorometano anidro à temperatura de -70°C e sob atmosfera de argon e agitou-se a mistura durante 90 minutos à temperatura de -70°C. Adicionaram-se 6 ml de metanol anidro durante mais de 3 minutos e aqueceu-se depois a mistura até à temperatura ambiente e concentrou-se sob vazio até à obtenção de um resíduo. Concentrou-se esse resíduo sob vazio a partir de 3 x 6 ml de metanol e tratou-se depois com 4 ml de metanol e 2 ml de água. Ajustou-se o pH até 8,8 utilizando hidróxido de potássio 1N e concentrou-se a mistura até à obtenção de um resíduo que se colocou, sob a forma de uma suspensão em água, em uma coluna contendo 17 ml de resina CHP 20P compactada com água. Como agente de eluição utilizou-se um gradiente de água e de metanol em água (0 -> 20%). Após liofilização, obtiveram-se 35 mg do produto pretendido sob a forma de um sólido. P.F. 52-58°C.

4.

Exemplo 7

[1S-[1 α (E),3 α ,4 β]]-1-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metile-
nociclopentil]-5-(2-iodo-etil)-2,4(1H,3H)pirimidinodiona

A. (-)-diisopinocanfeil-borano

O (-)-diisopinocanfeil-borano preparou-se utilizando (1R)-(+)-
- α -pineno com uma pureza óptica de 98% ($[\alpha]_D^{23} +50,7^\circ$ (puro)).

A uma temperatura compreendida entre 0 e 5°C e sob atmosfera
de azoto, adicionou-se uma solução de 616 ml do complexo de
borano 1,0M em tetra-hidrofurano a 185 g (1,36 moles) de (1R)-
-(+)- α -pineno e agitou-se a mistura reaccional durante toda a
noite à temperatura de 5°C, obtendo-se o produto pretendido
sob a forma de uma pasta cristalina.

B. (1S-trans)-2-[(fenil-metoxi)metil]-3-ciclopenten-1-ol

Trinta e nove gramas (0,59 mole) de ciclopentadieno adiciona-
ram-se, à temperatura de -20°C durante mais de 35 minutos, a
uma mistura agitada de 31,0 g de areia de sódio a 40% em
parafina líquida (0,54 g. atm.) em 254 ml de tetra-hidrofurano
anidro à temperatura de -15°C. Agitou-se a mistura durante 90
minutos à temperatura de -10°C, aqueceu-se até à temperatura
de 0°C e mediante utilização de uma cânula transferiu-se para
uma ampola de decantação à temperatura de 0°C. Esta mistura
adicionou-se depois durante mais de 30 minutos a uma solução
agitada de 100 g (0,64 mole) de éter benzil-clorometílico em
200 ml de tetra-hidrofurano a uma temperatura compreendida en-
tre -50 e -55°C. Agitou-se a mistura durante 1 hora a uma tem-

7.

peratura compreendida entre -55 e -40°C e arrefeceu-se depois até à temperatura de -65°C . A esta mistura adicionou-se, mediante a utilização de uma cânula e durante mais de 5 minutos, a pasta cristalina de (-)-diisopinocanfeil-borano preparada na fase A que se arrefeceu até à temperatura de -60°C . Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora à temperatura de -60°C , aqueceu-se até à temperatura de -10°C e conservou-se durante toda a noite à temperatura de -20°C . Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora à temperatura a 5°C e concentrou-se depois sob vazio até à obtenção de metade do volume original. Adicionaram-se 600 ml de éter, arrefeceu-se a mistura agitada até à temperatura de 0°C e adicionaram-se, gota a gota, 188 ml de hidróxido de sódio 3N, conservando a temperatura inferior a 5°C . Adicionaram-se, gota a gota e durante mais de 1 hora, 188 ml de peróxido de hidrogénio a 30% gelado, conservando a temperatura inferior a 12°C , depois do que se agitou durante mais de 1 hora mantendo a temperatura entre valores inferiores a 12°C . Separaram-se as camadas e lavou-se a camada aquosa com éter. Reuniram-se os extractos etéreos, secaram-se sobre sulfato de sódio e concentraram-se sob vazio até à obtenção de um resíduo de 337 g. Uma cromatografia deste resíduo, utilizando uma coluna contendo 2300 g de gel de sílica Merck compactada com éter de petróleo/éter (2:1) e como agente de eluição uma mistura de éter de petróleo/éter (2:1 e depois 1:1), forneceu as fracções A (17,56 g do produto pretendido impuro), B (11,03 g do produto pretendido puro) e C (3,52 g do produto pretendido impuro). Uma cromatografia similar da fracção A, utilizando

7.

800 g de gel de sílica, e da fracção C, utilizando 140 g de gel de sílica, forneceram mais 8,08 g e 2,33 g, respectivamente, do produto pretendido puro. O rendimento total do composto do título foi 21,44 g.

C. [1S-(1 α ,2 α ,3 β ,5 α)]-2-[(fenil-metoxi)metil]-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-3-ol

O composto do título preparou-se seguindo a técnica descrita no Exemplo 1C, mas utilizando a preparação de (1S-trans)-2-[(fenil-metoxi)metil]-3-ciclopenten-1-ol proveniente da fase descrita antes. Obteve-se o composto do título com $[\alpha]_D^{25} +48,0^\circ$ (c = 1,0, clorofórmio) e uma pureza óptica de 94%. [Consultar S. K. Biggadike et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1, 549 (1988)].

D. [1S-(1 α ,2 α ,3 β ,5 α)]-3-(fenil-metoxi)-2-[(fenil-metoxi)metil]-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano

O composto do título preparou-se seguindo a técnica descrita no Exemplo 1D, mas utilizando a preparação de [1S-(1 α ,2 α ,3 β ,5 α)]-2-[(fenil-metoxi)metil]-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-3-ol preparado na fase C descrita antes.

E. [1S-(1 α ,2 β ,3 α ,4 β)]-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil-2,4(1H,3H)pirimidinodiona

O composto do título preparou-se seguindo a técnica descrita no Exemplo 3A, mas utilizando a preparação de [1S-(1 α ,2 α ,

87.

3 β ,5 α)]-3-(fenil-metoxi)-2-[(fenil-metoxi)metil]-6-oxabicciclo-
[3.1.0]hexano preparado na fase D descrita antes.

F. [1S-(1 α ,2 β ,3 α ,4 β)]-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fe-
nil-metoxi)metil]ciclopentil]-5-iodo-2,4(1H,3H)pirimidi-
nodiona

A uma solução de 11,99 g (28,41 mmoles) de [1S-(1 α ,2 β ,3 α ,4 β)]-
-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclo-
pentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona, preparada na fase E, em 455
ml de dioxano anidro, adicionaram-se 14,44 g (56,85 mmoles) de
iodo e 59,6 ml (30,3 mmoles) de ácido azótico 0,8N. Aqueceu-se
a mistura reaccional à temperatura de 90°C durante 2 horas e
arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Adicionou-se uma so-
lução saturada de 25 ml de tiosulfato de sódio até ao apareci-
mento de uma cor-de-laranja leve mas persistente. Adicionaram-
se 450 ml de água, extraiu-se a mistura com 3 x 500 ml de
diclorometano e lavaram-se os extractos de diclorometano reu-
nidos com 100 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio,
secaram-se sobre sulfato de sódio e concentraram-se sob vazio
até à obtenção de um resíduo. Cromatografou-se esse resíduo
sobre 1200 ml de gel de sílica Merck utilizando como agente de
eluição acetato de etilo/clorofórmio (1:1). Obtiveram-se 9,5 g
do produto pretendido sob a forma de um sólido. P.F. 165°C.

47.

G. Ester metílico do ácido [1S-[1 α (E),2 β ,3 α ,4 β]]-3-[1,2,3,4-tetra-hidro-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4-dioxo-5-pirimidinil]-2-propenóico

Com agitação, aqueceu-se à temperatura de 85°C durante 15 minutos e sob atmosfera de azoto, uma mistura de 168 mg (0,752 mmole) de acetato de paládio (II), 400 mg (1,52 mmoles) de trifenilfosfina e 1,1 ml (7,9 mmoles) de trietilamina em 100 ml de dioxano purificado sobre alumina alcalina e submetido a vazio para eliminação de ar. À suspensão vermelha resultante adicionaram-se 2,90 g (5,28 mmoles) de [1S-(1 α ,2 β ,3 α ,4 β)]-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-5-iodo-2,4(1H, 3H)pirimidinodiona preparada na fase F (seca sob vazio e sobre pentóxido de fósforo durante 2 horas à temperatura de 50°C) e 1,40 ml (15,6 mmoles) de acrilato de metilo. Agitou-se a mistura durante 7 horas à temperatura de 80°C, durante 2 horas à temperatura de 90°C e depois durante toda a noite à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura através de Celite e lavou-se a Celite com 200 ml de clorofórmio. Concentraram-se os filtrados reunidos sob vazio até à obtenção de um resíduo que se dissolveu em 200 ml de clorofórmio. Lavou-se o clorofórmio com água, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob vazio até à obtenção de um resíduo. Uma cromatografia desse resíduo, utilizando uma coluna contendo 600 ml de gel de sílica Merck compactada com diclorometano e como agente de eluição um gradiente de diclorometano

e de metanol em diclorometano (Ø -> 5%), forneceu 1,54 g do produto pretendido sob a forma de um sólido espumoso.

H. Ácido [1S-[1α(E),2β,3α,4β]]-3-[1,2,3,4-tetra-hidro-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4-dioxo-5-pirimidinil]-2-propenóico

O composto do título preparou-se seguindo a técnica descrita no Exemplo 5B, mas utilizando a preparação de éster metílico do ácido [1S-[1α(E),2β,3α,4β]]-3-[1,2,3,4-tetra-hidro-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4-dioxo-5-pirimidinil]-2-propenóico preparado na fase G descrita antes.

I. [1S-[1α(E),2β,3α,4β]]-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-5-(2-iodoetenil)-2,4-(1H,3H)pirimidinodiona

A uma solução agitada de 500 mg (1,0 mmole) de ácido [1S-[1α(E),2β,3α,4β]]-3-[1,2,3,4-tetra-hidro-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4-dioxo-5-pirimidinil]-2-propenóico (preparado na fase H e seco mediante concentração sob vazio a partir de dimetilformamida anidra) em 10 ml de dimetilformamida anidra, adicionaram-se, sob atmosfera de árgon, 1,97 g (20,0 mmoles) de acetato de potássio. Agitou-se a mistura durante 30 minutos à temperatura ambiente depois do que se adicionaram 225 mg (1,0 mmole) de N-iodosuccinimida. Agitou-se a mistura durante 4 horas à temperatura de 50°C, adicionaram-se mais 113 mg (0,5 mmole) de N-iodosucci-

nimida e aqueceu-se à temperatura de 50°C durante mais de 4,5 horas. Agitou-se a mistura reaccional durante toda a noite à temperatura ambiente depois do que se filtrou. Lavaram-se os sólidos com 20 ml de dimetilformamida e concentraram-se os filtrados reunidos sob vazio até à obtenção de um resíduo que se tratou com 125 ml de clorofórmio. Lavou-se a solução de clorofórmio com 3 x 20 ml de uma solução 1M de carbonato de hidrogénio e de potássio e 25 ml de água, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob vazio até à obtenção de um resíduo. Uma cromatografia desse resíduo, utilizando uma coluna contendo 75 ml de gel de sílica Merck compactada com diclorometano e como agente de eluição um gradiente de diclorometano e de metanol em diclorometano (0 → 3%), forneceu 350 mg do produto pretendido sob a forma de um sólido espumoso.

J. [1S-[1 α (E),3 α ,4 β]]-5-(2-iodoetenil)-1-[2-oxo-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona

A uma solução de 805 mg (1,4 mmoles) de [1S-[1 α (E),2 β ,3 α ,4 β]]-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-5-(2-iodoetenil)-2,4(1H,3H)pirimidinodiona (seca mediante concentração sob vazio a partir de tolueno anidro) em 5,6 ml de dimetilsulfóxido anidro, adicionaram-se 868 mg (4,2 mmoles) de 1,3-diciclo-hexil-carbodiimida e 67,2 mg (0,7 mmoles) de ácido metil-fosfónico e agitou-se a mistura durante 6 horas à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto. Adicionou-se uma solução de 16,8 mg de ácido oxálico di-hidratado em

7.

2,2 ml de metanol e continuou-se a agitação durante mais 2 horas. Filtrou-se a mistura reaccional, lavou-se o precipitado com 30 ml de diclorometano e lavaram-se os filtrados reunidos com 4 x 25 ml de água, secaram-se sobre sulfato de sódio e concentraram-se sob vazio obtendo-se 930 mg do produto pretendido bruto sob a forma de um resíduo espumoso.

K. [1S-[1 α (E),3 α ,4 β]]-5-(2-iodoetenil)-1-[2-metileno-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona

A uma solução de 930 mg da preparação de [1S-[1 α (E),3 α ,4 β]]-5-(2-iodoetenil)-1-[2-oxo-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona bruta (preparada na fase J descrita antes e seca mediante concentração sob vazio a partir de tolueno anidro) em 17 ml de diclorometano anidro, adicionou-se uma pasta de 14 ml (4,2 mmoles) do complexo 0,3M de zinco - tetracloreto de titânio - dibromometano em tetra-hidrofurano (Preparação 2, Exemplo 4C). Agitou-se a mistura reaccional durante 5 horas à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto e verteu-se sobre uma mistura de 112 ml de uma solução saturada de carbonato de hidrogénio e de sódio e 112 ml de diclorometano. Após agitação durante 35 minutos, filtrou-se a mistura através de Celite. Separaram-se as camadas do filtrado e lavou-se a camada orgânica com 2 x 50 ml de água, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob vazio até à obtenção de um resíduo. Uma cromatografia do resíduo, utilizando uma coluna contendo 100 ml de gel de sílica Merck

7.

compactada com clorofórmio e como agente de eluição um gradiente de clorofórmio e de acetato de etilo em clorofórmio (Ø -> 15%), forneceu 400 mg de um sólido constituído por 299 mg do produto pretendido e 101 mg de 1,3-diciclo-hexil-ureia.

L. [1S-[1α(E),3α,4β]]-1-[4-hidroxi-3-(hidroxi-metil)-2-metileno-ciclopentil]-5-(2-iodoetenil)-2,4(1H,3H)pirimidinodiona

A uma solução de 400 mg da preparação proveniente da fase K, contendo 299 mg (0,525 mmole) de [1S-[1α(E),3α,4β]]-5-(2-iodoetenil)-1-[2-metileno-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona (seca mediante concentração sob vazio a partir de tolueno anidro) em 7,5 ml de diclorometano anidro, adicionaram-se, à temperatura de -78°C e sob atmosfera de azoto, 5,76 ml (5,76 mmoles) de tricloreto de boro 1M em diclorometano. Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora à temperatura de -78°C, depois do que se adicionaram, lentamente, 9 ml de metanol. Após aquecimento da solução até à temperatura ambiente, durante 30 minutos, eliminaram-se os dissolventes sob vazio obtendo-se um resíduo que se concentrou também sob vazio a partir de 3 x 10 ml de tolueno. Tratou-se o resíduo com 24 ml de metanol e 18 ml de água e ajustou-se o pH até 7 utilizando hidróxido de potássio 1,0N. Após concentração sob vazio para eliminar o metanol colocaram-se 15 ml da suspensão aquosa em uma coluna contendo 48 ml de resina CHP-20P compactada com água. Como agente de eluição utilizou-se um gradiente de água e de metanol em água (Ø ->

7.

40%). A concentração das fracções apropriadas sob vazio forneceu 99 mg do produto pretendido sob a forma de um sólido pegajoso. Este sólido e 10 mg do produto pretendido pegajoso, provenientes de uma reacção similar, reuniram-se e dissolveram-se em metanol a 60% em água. A concentração desta solução até aproximadamente um volume de 8 ml forneceu um outro sólido que se separou e secou sob vazio obtendo-se 89 mg do produto pretendido. P.F. 180-185°C (com decomposição). $[\alpha]_D^{25} +75,7^\circ$ (c = 0,3, metanol).

Análise elementar para $C_{13}H_{15}IN_2O_4$:

Calculado: C, 40,02; H, 3,87; N, 7,18;

Encontrado: C, 39,81; H, 3,61; N, 7,01.

Exemplo 8

[1S-[1 α (E),3 α ,4 β]]-5-(2-cloroetenil)-1-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenociclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona

A. [1S-[1 α (E),2 β ,3 α ,4 β]]-5-(2-cloroetenil)-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4-(1H,3H)pirimidinodiona

A uma solução de 2,54 g (5,17 mmoles) de ácido [1S-[1 α (E),2 β ,3 α ,4 β]]-3-[1,2,3,4-tetra-hidro-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4-dioxo-5-pirimidinil]-2-propenóico (preparado de acordo com a técnica descrita no Exemplo 7H e seco mediante concentração sob vazio a partir de dimetilformamida anidra) em 52 ml de dimetilformamida anidra, adicionaram-se 1,55 g (15,5 mmoles) de carbonato de hidrogénio

e de potássio e 760 mg (5,69 mmoles) de N-clorosuccinimida, e agitou-se a mistura durante 17 horas à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e filtrou-se e concentrou-se o filtrado sob vazio até à obtenção de um resíduo. Dissolveu-se esse resíduo em 750 ml de acetato de etilo e 250 ml de água e ajustou-se o pH até 2 utilizando ácido clorídrico 0,1N. Lavou-se a camada de acetato de etilo com água, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob vazio até à obtenção de um resíduo. Cromatografou-se esse resíduo utilizando uma coluna contendo 150 ml de gel de sílica Merck compactada com diclorometano e como agente de eluição um gradiente de diclorometano e de etanol em diclorometano (0 -> 3%). Obtiveram-se 596 mg do produto pretendido sob a forma de um sólido espumoso.

B. [1S-[1α(E),3α,4β]]-5-(2-cloroetenil)-1-[2-oxo-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)-pirimidinodiona

A uma solução de 631 mg (1,3 mmoles) de [1S-[1α(E),2β,3α,4β]]-5-(2-cloroetenil)-1-[2-hidroxi-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)-pirimidinodiona (seca mediante concentração sob vazio a partir de tolueno anidro) em 5,2 ml de dimetilsulfóxido anidro, adicionaram-se 806 mg (3,9 mmoles) de 1,3-diciclo-hexil-carbodiimida e 62,4 mg (0,65 mmole) de ácido metil-fosfónico e agitou-se a mistura durante 5 horas, à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto. Adicionou-se uma solução de 15,6 mg de ácido oxálico di-hidratado em

7.

2,1 ml de metanol e continuou-se a agitação durante 3 horas. Filtrou-se a mistura reaccional e lavou-se o precipitado com 3 x 130 ml de diclorometano. Lavaram-se o filtrado e as lavagens reunidas com 4 x 40 ml de água, secaram-se sobre sulfato de sódio e concentraram-se sob vazio, obtendo-se 850 mg do produto pretendido bruto sob a forma de um resíduo espumoso.

C. [1S-[1 α (E),3 α ,4 β]]-5-(2-cloroetenil)-1-[2-metileno-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona

A uma solução de 850 mg de [1S-[1 α (E),3 α ,4 β]]-5-(2-cloroetenil)-1-[2-oxo-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona (preparada na fase B descrita antes e seca mediante concentração sob vazio a partir de tolueno anidro) em 15,6 ml de diclorometano anidro, adicionaram-se 13 ml (3,9 mmoles) de uma pasta do complexo 0,3M de zinco - tetracloreto de titânio - dibromometano em tetra-hidrofurano (Preparação 2, Exemplo 4C). Agitou-se a mistura reaccional durante 5 horas à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto e verteu-se sobre uma mistura de 145 ml de uma solução saturada de carbonato de hidrogénio e de sódio e de 145 ml de diclorometano. Após agitação durante 80 minutos, filtrou-se a mistura através de Celite. Separaram-se as camadas do filtrado, lavou-se a camada orgânica com 2 x 250 ml de água, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob vazio obtendo-se um resíduo. Cromatografou-se esse resíduo utilizando uma coluna contendo 110 ml de gel de sílica Merck com-

7,

pactada com clorofórmio e como agente de eluição um gradiente de clorofórmio e de etanol em clorofórmio (0 -> 4%). Obtiveram-se 554 mg de um sólido constituído principalmente pelo produto pretendido (aproximadamente 310 mg) e pela 1,3-diciclo-hexilureia.

D. [1S-[1 α (E),3 α ,4 β]]-5-(2-cloroetenil)-1-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenociclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona

A uma solução de 554 mg da preparação da fase C descrita antes, contendo aproximadamente 310 mg (0,65 mmole) de [1S-[1 α (E),3 α ,4 β]]-5-(2-cloroetenil)-1-[2-metileno-4-(fenil-metoxi)-3-[(fenil-metoxi)metil]ciclopentil]-2,4(1H,3H)pirimidinodiona (seca mediante concentração sob vazio a partir de tolueno anidro) em 10 ml de diclorometano anidro adicionaram-se, à temperatura de -78°C e sob atmosfera de azoto, 7,2 ml (7,2 mmoles) de tricloreto de boro 1M em diclorometano. Agitou-se a mistura durante 1 hora à temperatura de -78°C e adicionaram-se depois, lentamente, 5,5 ml de metanol. Após aquecimento da solução até à temperatura ambiente durante 30 minutos, eliminaram-se os dissolventes sob vazio, obtendo-se um resíduo que se concentrou também sob vazio a partir de 4 x 5,5 ml de metanol e depois 2 x 8 ml de tolueno. Tratou-se o resíduo com 26 ml de metanol e 20 ml de água e ajustou-se o pH até 7,2 utilizando hidróxido de potássio 1N. Concentrou-se a solução sob vazio até à obtenção de uma suspensão (15 ml) que se colocou em uma coluna contendo 48 ml de resina CHP 20P compactada com água.

h.

Como agente de eluição utilizou-se um gradiente de água e de metanol em água (0 → 60%). A concentração das fracções reunidas apropriadas até aproximadamente 10 ml forneceu um sólido que se separou e secou sob vácuo obtendo-se 65 mg do produto pretendido sob a forma de um sólido branco. P.F. 221-223°C (com decomposição). $[\alpha]_D^{22} +80,7^\circ$ (c = 0,3, metanol).

Análise elementar para $C_{13}H_{15}ClN_2O_4$:

Calculado: C, 52,27; H, 5,06; N, 9,38;

Encontrado: C, 52,03; H, 4,87; N, 9,28.

Exemplo 9

Tratamento de Infecção Viral em Cultura de Células *in Vitro*

Realizaram-se doseamentos em sistemas de culturas de células para determinar as concentrações de compostos que são eficazes na prevenção de diferentes tipos de infecções virais. Estes doseamentos descrevem-se seguidamente e os resultados apresentam-se no Quadro 1.

Abreviaturas:

HSV-1 (vírus do tipo 1 agente do herpes simples, estirpe Schooler), HSV-2 (vírus do tipo 2 agente do herpes simples, estirpe 186), VZV (vírus agente do herpes zoster e da varicela, estirpe ELLEN), HCMV (citomegalovírus humano, estirpe AD 169), HIV (vírus da imunodeficiência humana, estirpe HTLV-IIIB).

Doseamentos das culturas de células:

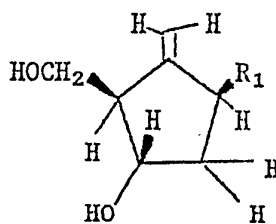
Doseamentos anti-virais de HSV-1, HSV-2, HCMV e VZV: Os vírus foram adsorvidos em monocamadas de culturas de células WI-38 em placas de cultura com seis compartimentos (Costar, Cambridge, MA), durante 1 hora antes da adição do meio de manutenção contendo diluições em duplicado do composto em ensaio. A inibição do desenvolvimento da placa foi avaliada tendo em atenção as monocamadas coradas e fixadas 4 dias após a incubação à temperatura de 37°C do HSV-1 e HSV-2 e após 5 a 6 dias de incubação à temperatura de 37°C do HCMV e VZV. Os valores de DI_{50} determinaram-se a partir da concentração do composto que conferiu pelo menos uma redução de 50% na placa comparativamente aos controlos dos vírus.

Doseamento antiviral do HIV: Infectaram-se suspensões de células MT-2 [S. Harada, *et al.*, *Science*, 229, 563 (1985)] com um grande número de infecções de $0,03$ TLID₅₀/célula com HIV (estirpe HTLV-III B). Após a adsorção durante 1 a 2 horas à temperatura de 37°C, diluíram-se as células infectadas com um meio de crescimento (RPMI 1640 contendo os antibióticos penicilina e estreptomicina e soro de vitela fetal a 10%) até à obtenção de uma concentração celular final de 1×10^4 de células viáveis/compartimento de cultura na presença de diluições em série do composto em ensaio partindo de 100 µg/ml. Para cada concentração de um composto utilizaram-se amostras em triplicado. Do mesmo modo prepararam-se culturas de células MT-2 não infectadas e incubaram-se com diluições em série do com-

posto em ensaio em triplicado. Todos os ensaios se realizaram em placas de culturas de células dispondo de 96 compartimentos. Como controlos incluíram-se células eventualmente infectadas não tratadas. Todas as culturas foram incubadas durante 7 dias à temperatura de 37°C em uma atmosfera humificada contendo 5% de anidrido carbónico. Após a incubação contaram-se os números de células viáveis em cada compartimento utilizando um doseamento clorimétrico após a incubação de células com solução XTT-PMS (reagente de tetrazólio mais metossulfato de fenazina).

A redução em percentagem do efeito citopático viral (CPE) em células infectadas com vírus e tratadas com um composto em comparação com as não tratadas e a redução em percentagem da viabilidade de células em células não infectadas e tratadas com o composto comparativamente com os controlos tratados calcularam-se e representaram-se graficamente versus as concentrações ensaiadas dos compostos. A partir destes gráficos calculou-se a DI₅₀ (a concentração mínima do composto que inibe em cerca de 50% o efeito citopático viral) para cada composto. Como controlos positivos utilizaram-se a 2',3'-didesoxicitidina e a 3'-azido-3'-desoxitimidina.

Quadro 1



DI50(μM) dos vírus seguintes

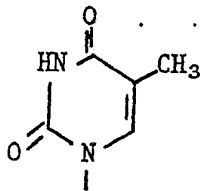
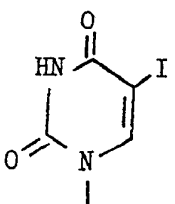
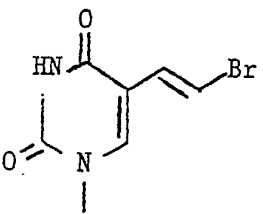
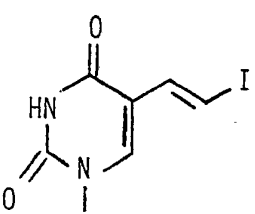
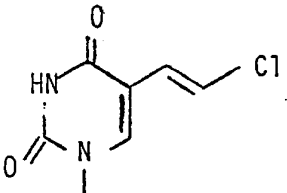
R ₁	HSV-1	HSV-2	VZV	HCMV	HIV
	3,6	7,2 - 18	18 - 36	90	*
	191 - 383	191 - 383	>96	>38	**
	4,2 - 8,4	2,1 - 4,2	4,2 - 42	2,1 - 4,2	NA

* Redução de 41% no efeito citopático viral (CPE) a 12μM e redução a 4% na viabilidade das células em células não infectadas.

** Redução de 50% no efeito citopático viral (CPE) a 27μM e redução a 23% na viabilidade das células em células não infectadas.

NA = Não activo

Quadro 1 (cont.)

R ₁	<u>DI₅₀(μM) dos vírus seguintes</u>				
	<u>HSV-1</u>	<u>HSV-2</u>	<u>VZV</u>	<u>HCMV</u>	<u>HIV</u>
	8 - 20	40 - 100	40 - 400	≥396	NA
	6 - 14	≥274	68 - 137	68 - 137	NA
	0,6 - 1,5	29 - 73	0,3 - 0,6	291	ND
	0,5 - 1,3	13 - 26	0,05 - 0,14	>260	ND
	0,07 - 0,16	2	1,7	ND	ND

NA = Não activo

ND = Não determinado

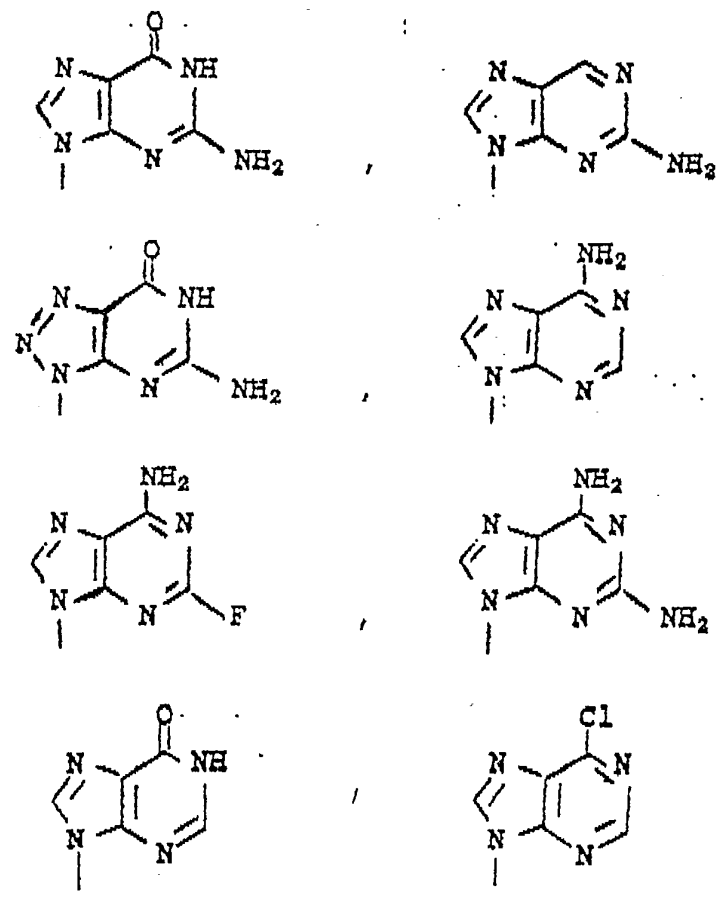
REIVINDICAÇÕES

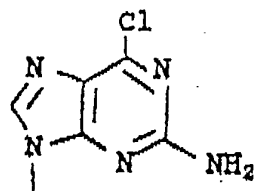
1. Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



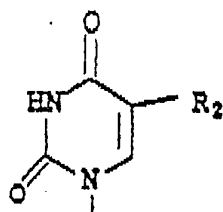
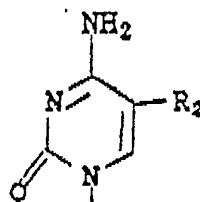
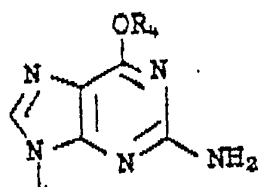
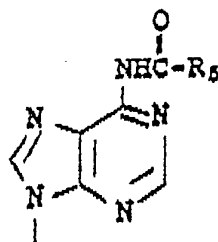
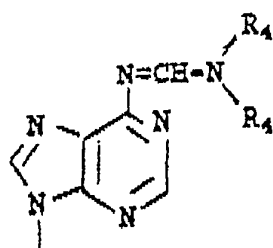
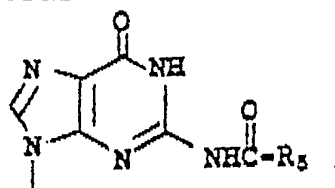
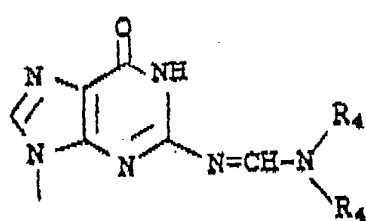
na qual

R1 representa um grupo

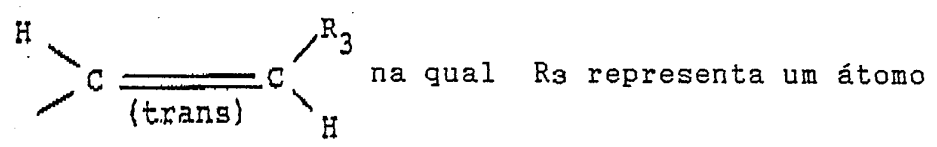




ou um grupo de fórmula geral

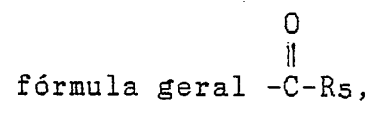


em que R₂ representa um átomo de flúor, cloro, bromo, iodo ou hidrogénio, um grupo metilo, trifluorometilo, etilo, n-propilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo ou etinilo ou um grupo de fórmula geral



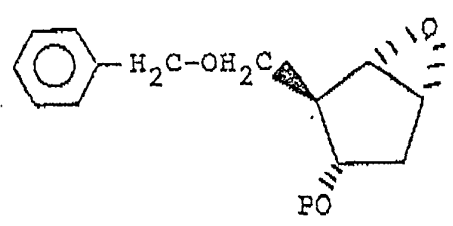
de cloro, bromo, iodo ou hidrogénio ou um grupo metilo ou trifluorometilo; R₄ representa um grupo alquilo; e R₅ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo eventualmente substituído ou arilo, e

R₆ e R₇ representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio, um grupo -PO₃H₂ ou um grupo de



e dos seus sais aceitáveis em farmácia, caracterizado pelo facto,

(a) de se fazer reagir um composto de fórmula geral



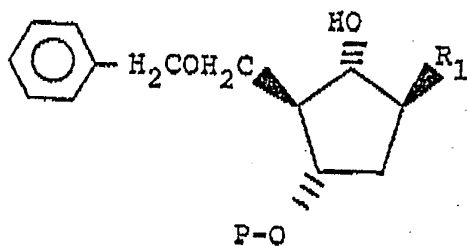
na qual

P representa um grupo protector como, por exemplo, benzilo, tritilo eventualmente substituído ou sililo

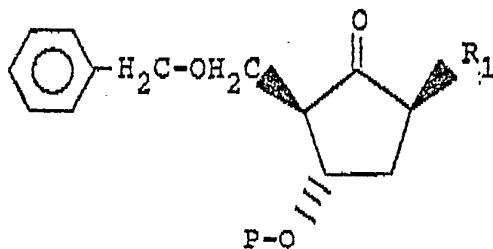
com um composto eventualmente protegido de fórmula geral



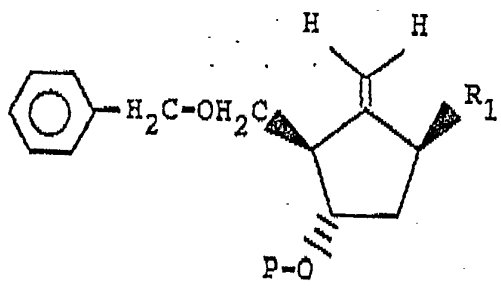
na qual
R₁ tem os significados definidos antes,
para se obter um composto intermédio de fórmula geral



na qual
P e R₁ têm os significados definidos antes,
(b) de se oxidar o composto intermédio preparado em (a) para
se obter um outro composto intermédio de fórmula geral



na qual
P e R₁ têm os significados definidos antes,
(c) de se fazer reagir o composto intermédio preparado em (b)
com um agente de metilação para se obter um outro composto
intermédio de fórmula geral

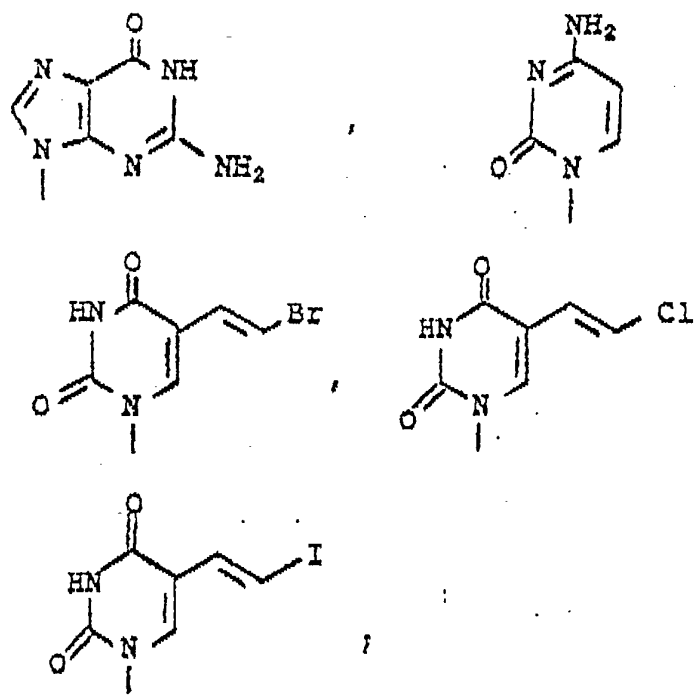


na qual

P e R₁ têm os significados definidos antes,

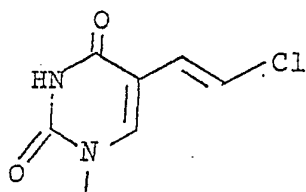
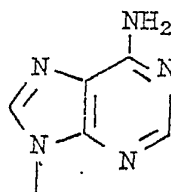
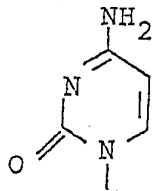
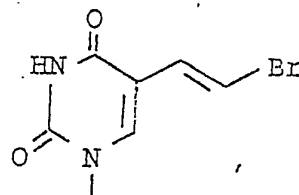
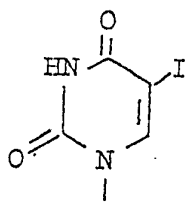
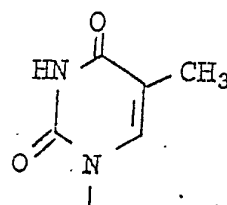
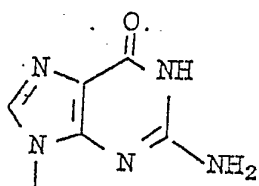
(d) de se remover o grupo protector do radical benzilo, o grupo protector representado pelo símbolo P e quaisquer outros grupos protectores incluídos nos grupos representados pelo símbolo R₁ para se obter o produto final pretendido.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo

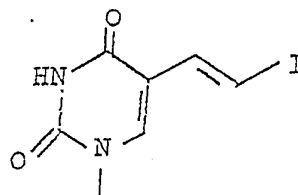


e R₆ e R₇ representam ambos um átomo de hidrogénio, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



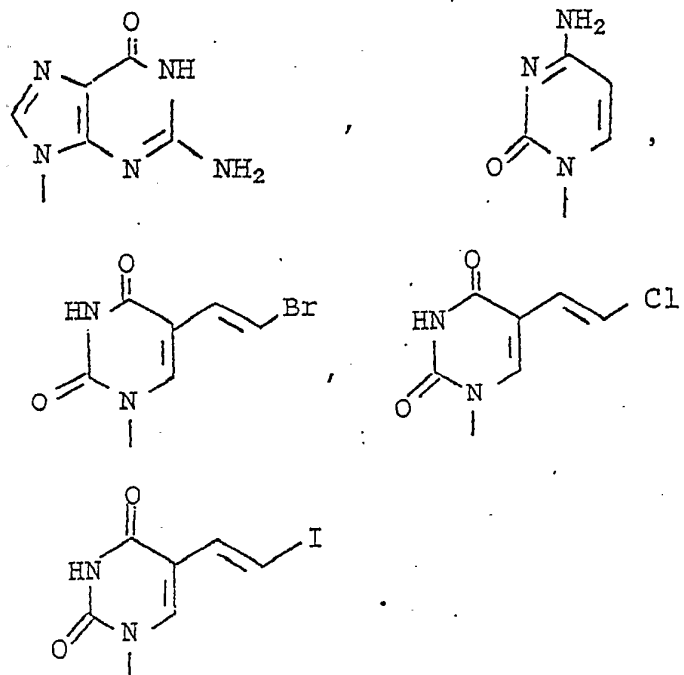
ou



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 1 na qual R₁ representa um grupo

7.



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 1 na qual R₆ e R₇ representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou

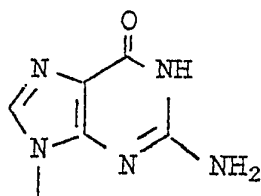
um grupo de fórmula geral $\text{-C}(=\text{O})\text{-R}_5$, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral 1 na qual R₆ e R₇ representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo $\text{-PO}_3\text{H}_2$, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.

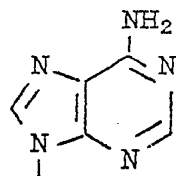
7. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral 1 na qual R₆ e R₇ representam, cada um, um átomo de hidrogénio, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondente substituídos.

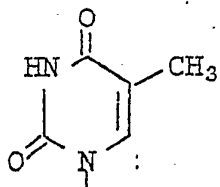
9. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

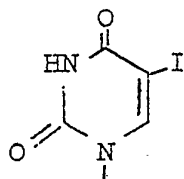
10. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo

7.



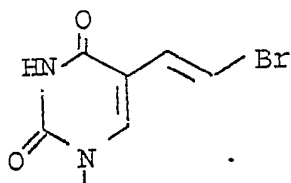
caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

11. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



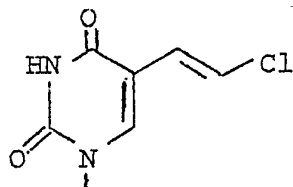
caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

12. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



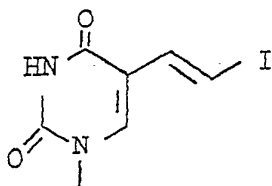
caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

13. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



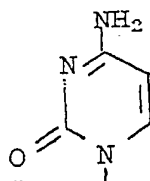
caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

14. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

15. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral 1 na qual R₁ representa um grupo



caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

16. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-2-amino-1,9-di-hidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenociclopentil]-6H-purin-6-ona, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

17. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-1-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenociclopentil]-5-metil-2,4(1H,3H)-pirimidinodiona, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

18. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-4-amino-1-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenociclopentil]-2(1H)-pirimidinona, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

19. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-1-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenociclopentil]-5-iodo-2,4(1H,3H)-pirimidinodiona, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

20. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de [1S-[1 α (E),3 α ,4 β]]-5-(2-bromoetenil)-1-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenociclopentil]-2,4(1H,3H)-pirimidino-

diona, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

21. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de [1R-(1 α ,3 α ,5 β)]-3-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-hidroxi-2-metilenociclopentanometanol, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

22. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de [1S-[1 α (E),3 α ,4 β]]-5-(2-cloroetenil)-1-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenociclopentil]-2,4(1H,3H)-pirimidinodiona, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

23. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de [1S-[1 α (E),3 α ,4 β]]-1-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenociclopentil]-5-(2-iodoetenil)-2,4(1H,3H)-pirimidinodiona, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Lisboa, 18 de Outubro de 1991.

E AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

João Machado de Barros

122

JOÃO MACHADO DE BARROS
ADVOGADO
AGENTE OFICIAL DA
PROPRIEDADE INDUSTRIAL
RUA BERNARDO COSTA, Nº 40-1º
FAX 342 45 31
TELEF. 342 45 04 - 1200 LISBOA