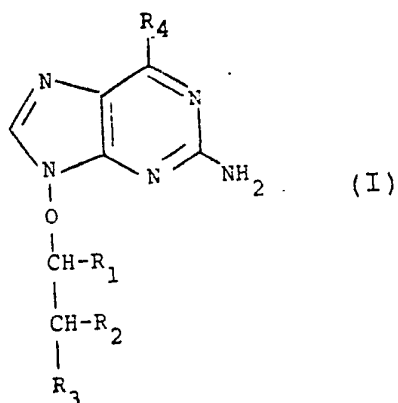


MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de compostos de fórmula (I), e de seus sais farmacêuticamente aceitáveis



=====

BEECHAM GROUP p.l.c.,

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PURINA"

~~_____~~

em que:

R_1 é hidrogénio ou CH_2OH ;

R_2 é hidrogénio ou, (quando R_1 é hidrogénio), hidroxi ou CH_2OH ;

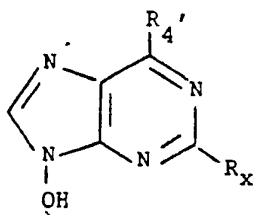
R_3 é CH_2OH ou, (quando R_1 e R_2 são ambos hidrogénio), $CH(OH)CH_2OH$;

R_4 é hidrogénio, hidroxi, amino ou OR_5

em que

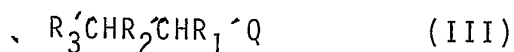
R_5 é alquilo C_{1-6} , fenilo ou fenil-alquilo C_{1-2} , e em que qualquer das porções fenilo podem ser substituídas por um, ou dois, grupos halo, alquilo C_{1-4} ou alcoxi C_{1-4} ; e em que quaisquer grupos OH, em R_1 , R_2 e/ou R_3 podem apresentar-se na forma de seus derivados O-acilo, fosfato, acetal ciclico ou carbonato ciclico.

O referido processo de preparação consiste na reacção de um composto de fórmula (II):



(II)

em que R_4' é R_4 ou um grupo ou um átomo nele convertível, e R_x é amino ou amino protegido; com um composto de fórmula (III):



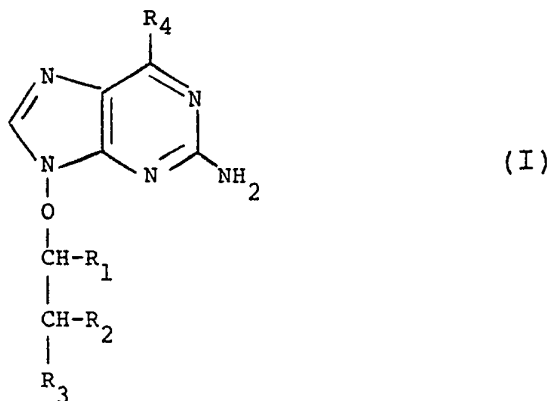
em que Q é um grupo separável e R_1' , R_2' e R_3' são R_1 , R_2 e R_3 respectivamente ou são R_1 , R_2 e/ou R_3 em que o(s) grupo(s) OH se apresenta(m) na forma protegida; e, em seguida, na transformação de R_4' , quando não for R_4 , numa porção R_4 , ou na transformação de R_4' , quando seja R_4 , em outro R_4 ; se for necessário, na transformação de R_1' , R_2' ou R_3' em R_1 , R_2 e R_3 respectivamente, e na formação, facultativamente de um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou de um seu derivado O-acilo, fosfato, acetal ciclico ou carbonato ciclico.

O invento em consideração diz respeito a um processo novo, para a preparação de compostos, que têm uma actividade antivirulenta.

EP-A-0242482 descreve uma classe de derivados guanina, que têm uma actividade antivirulenta, e os processos pelos quais eles podem ser preparados.

Um processo novo foi agora descoberto, para a preparação destes compostos de fórmula (I) e dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Em conformidade, o invento em consideração estabelece um processo para a preparação de compostos de fórmula (I) e dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis:



em que:

R_1 é hidrogénio ou CH_2OH ;

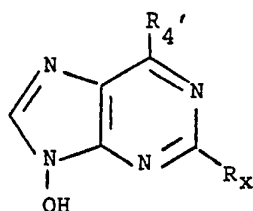
R_2 é hidrogénio ou, (quando R_1 é hidrogénio), hidroxí ou CH_2OH ;

R_3 é CH_2OH ou, (quando R_1 e R_2 são ambos hidrogénio), $CH(OH)CH_2OH$;

R_4 é hidrogénio, hidroxí, amino ou OR_5

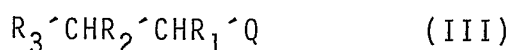
em que

R_5 é alquilo de C_{1-6} , fenilo ou fenil-alquilo de C_{1-2} , e em que qualquer das porções fenilo podem ser substituídas por um ou dois halos, ou por grupos alquilo de C_{1-4} ou alcoxi de C_{1-4} ; e em que qualquer dos grupos de OH em R_1, R_2 e/ou R_3 podem apresentar-se na forma de seus derivados O-acilo, fosfatos, acetal cíclico ou de carbonatos cíclicos; processo esse que compreende a reacção de um composto de fórmula (II):



(II)

em que R_4' é R_4 ou um grupo ou um átomo transformável nele e R_x é amino ou amino protegido; com um composto de fórmula (III):



em que Q é um grupo separável e R_1' , R_2' e R_3' são R_1 , R_2 e R_3 respectivamente, ou R_1 , R_2 e/ou R_3 em que o grupo(s) de OH se apresenta(m) na forma protegida; e, em seguida, a transformação de R_4' quando não é R_4 , numa porção de R_4 , ou a transformação de R_4' quando R_4 num outro R_4 ; se se tornar necessário, a transformação de R_1' , R_2' ou R_3' em R_1 , R_2 e R_3 respectivamente, e, facultativamente, a formação de um seu sal farmacologicamente aceitável ou de um seu derivado O-acilo, fosfatos, acetal cíclico ou carbonatos cíclicos.

Há grupos de compostos, abrangidos pela fórmula (I), como se seguem:

(a) R_1 e R_2 são ambos hidrogênio e R_3 é CH_2OH , e seus derivados, como foram definidos;

(b) R_1 é hidrogênio e R_2 e R_3 são ambos CH_2OH , e seus derivados, como foram definidos;

(c) R_1 é hidrogênio, R_2 é hidroxí e R_3 é CH_2OH , e seus derivados, como foram definidos;

(d) R_1 é CH_2OH , R_2 é hidrogênio e R_3 é CH_2OH , e seus derivados, como foram definidos;

(e) R_1 e R_2 são ambos hidrogênio e R_3 é $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, e seus derivados, como foram definidos.

Exemplos de R_5 incluem metilo, etilo, n- e iso-propilo, fenilo e benzilo, substituídos, facultativamente, por um ou dois metilos, etilos, n- e iso-propilos, metoxis, etoxis, n- e iso-propoxis, fluor, cloro, bromo ou CF_3 .

Os derivados O-acilo são, normalmente, aqueles em que um, ou mais, de grupos de OH em R_1 , R_2 e/ou R_3 formam grupos de éster carboxílico; tais como alcanóilo C_{1-7} e benzoilo C_{1-7} , substituídos, facultativamente, por um, ou dois, grupos alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogênios ou CF_3 . De preferencia, os grupos de ésteres carboxílicos são grupos de alcanóilo C_{1-7} , tais como acetilo, propionilo, butirilo, heptanoilo e hexanoilo, e, com mais preferencia, acetilo ou propionilo.

Exemplos de ésteres de fosfatos dos compostos de fórmula (I) incluem aqueles em que um dos grupos -OH acíclicos é substituído por grupos $(\text{HO})_2\text{-PO}_2\text{-}$ ou seus sais, ou em que dois grupos -OH em átomos de carbono são substituídos por um grupo $\text{-O-P(OH)O}_2\text{-}$ em ponte.

Quando R_1 , R_2 e R_3 , em conjunto, contêm mais do que um grupo OH, grupos de acetal cíclicos; tais como $\text{-O-C(alquilo C}_{1-3})_2\text{-O-}$, ou carbonato cíclico, tal como -O-CO-O , podem ser formados.

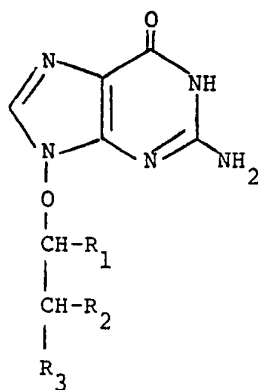
Exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) são sais de adição de ácidos, formados com um ácido farmacologicamente aceitável, tal como o ácido clorídrico, o ácido ortofosfórico e o ácido sulfúrico. Os sais farmacologicamente aceitáveis incluem os formados com bases orgânicas, de preferência com aminas, tais como as etanolaminas ou as diaminas; e com metais alcalinos, tais como o sódio e o potássio.

Quando o composto de fórmula (I) contém um grupo fosfato, os sais adequados incluem os sais de metais, tais como os sais de metais alcalinos, por exemplo o sódio e o potássio, os sais de metais alcalino terrosos tais como o cálcio ou o magnésio, e os sais de amônio ou de amônio substituído, por exemplo aqueles com alquilaminas inferiores, tais como a trietilamina, aqueles com alquilaminas inferiores de hidróxi, tais como a 2-hidróxi-etilamina, a bis-(2-hidróxi-etil)-amina ou a tris-(2-hidróxi-etil)-amina.

Deve ter-se em atenção que alguns dos compostos de fórmula (I) têm, pelo menos, um centro assimétrico, e, por isso, são capazes de se apresentarem em mais do que uma forma estereoisomérica. O invento abrange cada uma destas formas individualmente e as suas misturas,

incluindo os racematos. Os isômeros podem ser separados, convencionalmente por processos cromatográficos, ou empregando-se um agente de transformação. Alternativamente, os isômeros individuais podem ser preparados por síntese assimétrica, empregando-se intermediários quirais.

Deve ter-se, também, em atenção que, quando R_4 é hidroxí na fórmula (I), o composto apresenta-se na forma tautomérica preferida de fórmula (IA):



(IA)

Os compostos de fórmula (I), incluindo os seus sais de metais alcalinos, podem formar solvatos, tais como os hidratos, e estes estão incluídos, sempre que a um composto de fórmula (I), ou a um seu sal, se faça referência nesta Memória Descritiva.

Dêve ainda ter-se em atenção que os compostos de fórmula (I), em que R_4 não é hidroxí, são pró-drogas para os compostos de fórmula (I), em que R_4 é hidroxí.



As designações adequadas para R_x incluem o amino, quando Q não é hidroxí, ou, quando Q é hidroxí, R_x é amino protegido, tal como os grupos que aumentam a solubilidade da molécula. Os exemplos preferidos incluem os carbamatos, tais como o t-butiloxicarbonilo e a ftalimida.

As designações adequadas para Q, na fórmula (III), incluem o hidroxí, o halo, tal como o cloro, o bromo e o iodo, de preferéncia o iodo; ou outros grupos fáclmente substituíveis pela nucleofila, tais como o mesiloxi e o tosiloxi.

Quando Q não é hidroxí, a reacção é, de preferéncia, levada a efeito num solvente inerte, tal como a dimetilformamida, na presença de uma base, tal como o carbonato de potássio, a 0 a 50°C, de preferéncia à temperatura ambiente.

Quando Q é hidroxí, a reacção é realizada num solvente inerte, tal como o tetrahidrofurano, na presença de um agente de desenvolvimento da condensação, tal como o azodicarboxilato de dietilo (DEAD) e trifenilfosfina, a 0 a 50°C, de preferéncia à temperatura ambiente.

R_4 pode, muitas vezes, ser um grupo de alcoxi, tal como o metoxi, que pode ser transformado no hidroxí de R_4 , pelos processos de D.R. Haines, J. Med. Chem. 1987, 30, 943 e K.K. Ogilvie e H. R. Hanna, Can.J. Chem. 1984, 62, 2702.

Quando R_4 é cloro, ele pode ser transformado em R_4 , como se segue:

- i) A hidrólise para R_4 é hidroxí e pode ser levada a efeito



empregando-se um ácido mineral aquoso, tal como o ácido clorídrico, ou com mais preferencia empregando-se um ácido orgânico, tal como o ácido fórmico, a uma temperatura elevada, adequadamente a 70^o a 150^oC, de preferencia a 100^oC.

ii) A redução para R₄ é hidrogénio, de preferencia empregando-se processos catalíticos, tal como o paládio sobre o carvão vegetal, num solvente inerte, tal como o metanol ou o etanol, às temperaturas do refluxo. A fonte de hidrogénio pode ser o ciclohexeno ou o formiato de amónio. O processamento é análogo ao do descrito por T.A. Krenitsky et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 81, 3209 (1984).

iii) A transformação em R₄ é amino e pode ser levada a efeito, convencionalmente, por tratamento com amónia em metanol, num autoclave, a 100^oC durante um período de cerca de 7 horas, ou, alternativamente, com azida de sódio em dimetilformamida, para se formar um intermediário de azido (em que R₄ é N₃), seguido de redução deste intermediário com formiato de amónio/paládio sobre o carvão vegetal, em metanol.

iv) Reacção com OR₅⁻ com o composto de cloro resultante, que pode ser realizada empregando-se, de preferencia, NaOR₅ num solvente adequado, tal como o metanol ou o etanol quando R₅ é metilo ou etilo respectivamente, a 0-150^oC, de preferencia à volta de 50^oC. O processamento é análogo ao do descrito no Exemplo 15, de EP-A-141927.

R₁; R₂'e/ou R₃; quando são grupos de OH protegidos, o grupo(s) de protecção é(são), muitas vezes, hidrogenolisável(eis), tal como um grupo benzilo, substituído facultativamente, como ficou definido no precedente para R₅ quando fenilo, incluindo, também, o nitro, como um substituinte facultativo.



A remoção dos grupos de protecção benzilo pode ser obtida, convencionalmente, pela hidrogenação catalítica, empregando-se o paládio sobre o carvão vegetal, como catalisador, (quando R_4 não é hidrogénio).

Outros grupos de protecção adequados incluem os grupos benzilo substituídos, tal como o p-metoxibenzilo, amovível por tratamento com DDQ.

Um outro grupo de protecção adequado é o grupo de t-butildimetilssililo, amovível pelo ácido acético a 80%, a temperaturas elevadas, cerca de 90°C , ou por tratamento com o fluoreto de amónio de tetrabutilo, num solvente tal como o tetrahydrofurano, à temperatura ambiente.

Um grupo de protecção particularmente adequado é aquele em dois grupos de OH sobre átomos de carbono ou B um para o outro são feitos reagir com 2,2-dimetoxipropano, formando um anel de 1,3-dioxolano ou um anel de 1,3-dioxano, respectivamente. Este grupo pode ser removido por hidrólise ácida.

Designações alternativas para R_2' e R_3' ; quando grupos de OH protegidos, incluem aqueles em que os dois grupos de OH, em átomos de carbono adjacentes, são substituídos por uma ligação; por exemplo, quando R_1 é hidrogénio, R_2 é hidroxil e R_3 é CH_2OH ; $R_3'\text{CHR}_2'\text{CHR}_1'\text{O}-$ é $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}-$. A formação de diol ('desprotecção') pode ser realizada convencionalmente, por exemplo, empregando-se o tetróxido de ósmio, de preferência cataliticamente, na presença de N-óxido de N-metilmorfolina.

Os sais farmacologicamente aceitáveis, os derivados O-acilo e os derivados fosfatos podem ser pre-

parados convencionalmente, por exemplo como se encontra descrito em EP-A-141927 e EP-A-182024.

Os derivados acilo de compostos de fórmula (I) podem ser preparados pela acilação de um composto protegido facultativamente de fórmula (I), de acordo com os processos de acilação convencionais, conhecidos na especialidade, e, quando necessário, desprotegendo o produto resultante.

A reacção da acilação pode ser levada a efeito empregando-se um agente de acilação, contendo um grupo acilo de ácido carboxílico adequado.

Exemplos de agentes de acilação, adequados para o processo precedente, são os ácidos carboxílicos e os haletos de ácidos, tais como os cloretos ou os anidridos de ácidos, de preferencia anidridos ou ácidos.

Quando o agente de acilação é um ácido carboxílico, um agente de desenvolvimento da condensação, tal como a díciclohexilcarbodiimida, deve ser incluído, mas isto não é necessário, quando o agente de acilação é um anidrido de ácido.

A reacção da acilação pode produzir um derivado de acilo único de um composto de fórmula (I), ou uma mistura de derivados, dependendo de um número de factores, tais como as quantidades relativas e as naturezas químicas dos reagentes, as condições físicas da reacção e o sistema de solventes. Qualquer mistura, produzida deste modo, pode ser separada nos seus componentes puros, empregando-se as técnicas cromatográficas normalizadas.



O processo de acilação do invento descrito no precedente, pode produzir derivados mono- ou di-acilados de compostos de fórmula (I), contendo dois grupos de OH, de acordo com a forma da protecção/desprotecção utilizada. O que se segue são exemplos de produtos obtidos por processos diferentes:

- (a) Derivados acilados dos grupos OH, em $R_1/R_2/R_3$, quando ambos os grupos acilo são os mesmos, podem ser obtidos por acilação directa de compostos de fórmula (I).
- (b) Os derivados mono-acilados de um grupo OH, quando R_1, R_2 e R_3 em conjunto contêm dois grupos OH, podem ser obtidos pela acilação de intermediários protegidos de compostos de fórmula (I), em que o outro grupo OH em $R_1/R_2/R_3$ é protegido, de preferencia, por exemplo, por um grupo monometoxitritilo ou tritilo, e pela subsequente desprotecção por tratamento de ácido. Os derivados diacilados, em que os grupos acilo são diferentes, podem, em seguida, ser preparados como em (a).

Os derivados acilo dos compostos de fórmula (I) podem ser transformados num composto de fórmula (I), por processos convencionais de desacilação ou de desacilação parcial. Por exemplo, a reacção com amónia metanólica pode ser empregada para se efectuar a desacilação completa, para se obter um composto de fórmula (I), em que ambos os grupos OH (quando existentes) são desacilados. A reacção com uma base moderada, tal como o carbonato de potássio, pode resultar numa desacilação parcial de um derivado di-acilado, para se produzir um composto de fórmula (I), em que existam um grupo acilo e um grupo OH.



Os derivados fosfatos são formados por reacção com um agente de fosforilação, tal como o oxicloreto de fósforo em piridina. Os grupos de NH_2 e quaisquer grupos OH , em R_1 , R_2 e/ou R_3 são protegidos, conforme for desejado ou necessário, empregando-se, de preferencia, um grupo de protecção tritilo ou metoxitritilo, amovível pela hidrólise de ácidos, empregando-se o ácido acético.

Quando mais do que um grupo OH , em R_1 , R_2 e R_3 , é fosforilado, um derivado de fosfato cíclico é produzido com o oxicloreto de fósforo, quando os grupos de OH são ou B um para o outro.

Um outro agente de fosforilação adequado é o ácido fosfórico de ciapetilo, caso em que o produto é, normalmente, tratado com amónia aquosa, o que produz o sal de amónio do éster de fosfato, como o produto final.

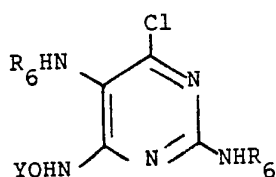
Um monofosfato pode ser transformado num fosfato cíclico, empregando-se um agente de desidratação, tal como a diciclohexilcarbodiimida.

Os derivados de acetal cíclicos dos compostos de fórmula (I) podem ser preparados a partir do composto de fórmula (I), em que existam dois grupos OH na cadeia lateral, de preferencia β - um para o outro, empregando-se um acetal acíclico, tal como $\text{R}_{10}\text{O}-\text{C}$ (alquilo C_{1-3}) $_2$ - OR_{10} , em que R_{10} é alquilo C_{1-4} , tal como o metilo ou o etilo. A reacção é levada a efeito, de preferencia, num solvente inerte, tal como o tetrahydrofurano ou a dimetilformamida, na presença de um ácido, tal como o ácido p-toluenossulfónico.

Os derivados de carbonatos cíclicos, dos compostos de fórmula (I), podem ser preparados a partir do composto de fórmula (I), em que o grupo -NH_2 é, de preferencia, protegido; com fosgênio, ou 1,1-carbonildiimidazol, e, em seguida, desprotegendo, quando necessário. Os grupos de protecção adequados incluem o tritilo e o monometoxitritilo. A reacção é levada a efeito, de preferencia, em piridina seca, a 0 a 50°C , de preferencia à temperatura ambiente.

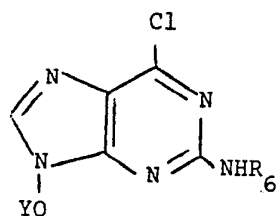
Deve ter-se em atenção que as transformações de R_4 , as desprotecções e as formações dos derivados, podem ser levadas a efeito em qualquer ordem, desejada ou necessária.

Os compostos da fórmula (II), em que R_4 é cloro, podem ser preparados pela reacção de um composto de fórmula (IV):



(IV)

em que R_6 é formilo, e Y é um grupo de protecção, com acetato de dietoximetilo, dando origem a um composto de fórmula (V):



(V)

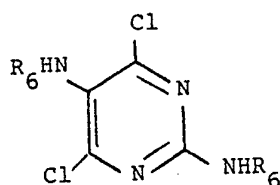
seguida pela remoção de R_6 , pela desprotecção de Y e, se for desejado ou necessário, pela transformação do grupo de 2-amino em R_x quando amino protegido, e/ou pela transformação do substituinte de cloro num outro R_4 :

As designações adequadas de Y incluem o benzilo, amovível pela hidrogenação, e o grupo de tetrahidropiran-2-ilo, amovível por tratamento com o ácido acético a 80%, à temperatura ambiente,

Deve ter-se em atenção que as transformações subsequentes podem ser levadas a efeito por qualquer ordem, desejada ou necessária.

Sob um ponto de vista, o grupo de cloro, primeiramente, transformado em R_4 é metoxi, por tratamento com um ião de metóxido (veja processo iv), como foi descrito aqui no precedente desta Memória Descritiva), e, em seguida, Y, de preferencia, benzilo, é removido.

Os compostos da fórmula (IV) podem ser preparados pela reacção de um composto de fórmula (VI):



(VI)

com YONH_2 , num solvente inerte, tal como o dioxano ou a diglima, na presença de um receptor de ácidos, tal como a trietilamina ou a diisopropiletilamina.

Os processos precedentes são descritos no Exemplo a seguir, nesta Memória Descritiva.

Os intermediários da fórmula (II) são novos e constituem uma expressão do invento.

Os intermediários da fórmula (III) são conhecidos ou são preparados por processos análogos aos dos empregados para a preparação de compostos conhecidos estruturalmente semelhantes.

Os compostos de fórmula (VI), em que R_6 é formilo, podem ser preparados por reacção do composto correspondente de fórmula (VI), em que R_6 é hidrogénio, com o ácido fórmico e o anidrido acético.

O composto de fórmula (VI), em que R_6 é hidrogénio, a 2,5-diamino-4,6-dicloropirimidina, é um composto conhecido, como se encontra descrito em C. Temple, Jr, B. H. Smith e J. A. Montgomery, J. Org.Chem., 40 (21), 3141, 1975.

Os Exemplos, que se seguem, esclarecem o invento.

Exemplo 1

a) 6-Benziloxiamino-4-cloro-2,5-diformamido-pirimidina.

Uma mistura de 4,6-dicloro-2,5-diformamido-pirimidina (1,9 grama, 8,09 mmoles), benziloxiamina (1 grama, 8,13 mmoles), trietilamina (2 ml) e dioxano (20 ml), foi agitada, a 100°C, durante 1 hora. A mistura da reação arrefecida foi filtrada, e o precipitado foi reunido e foi lavado com dioxano (2 x 5 ml). O filtrado e as soluções das lavagens foram reunidas e evaporadas, dando origem a um xarope. A cromatografia de coluna, sobre gel de sílica, (eluido com clorofórmio-etanol, 30:1), proporcionou o composto em epígrafe (1,2 grama, 46%). IR: ν_{\max} (KBr) 3242, 1694, 1588, 1472 cm^{-1} ; ^1H RMN δ_{H} [(CD₃)₂SO], 4,89 (2H, s, OCH₂Ph), 7,4 (5H, m, PH), 8,15 (1H, s, CHO), 9,18, 9,42 (1H, 2 x brs, D₂O, permutável, NH), 9,25 (1H, br.s, CHO), 10,91 (2H, br.s, D₂O permutável, 2 x NH). m/e (FAB +ve ion, tioglicerol)MH⁺ 322.

b) 9-Benziloxi-6-cloro-2-formamidopurina

A 6-benziloxiamino-4-cloro-2,5-diformamidopirimidina (1,2 grama, 3,73 mmoles) e o acetato de dietoximetilo (20 ml) foram agitados a 120°C, durante 2,5 horas, foram arrefecidos e foram evaporados, sob uma pressão reduzida. O residuo em metanol (20 ml) e solução de amônia concentrada (2 ml) foram agitadas a 20°C, durante 1 hora, o

solvente foi removido sob uma pressão reduzida, e o residuo foi co-evaporado com metanol. A cromatografia de coluna, sobre gel de silica (eluido com clorofórmio-etanol, 100:1), proporcionou o composto em epígrafe (700 mg, 62%). IR: ν_{\max} (KBr) 3119, 1702, 1611, 1577, 1505, 1440 cm^{-1} ; ^1H RMN: $^4\text{H} [(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, 5,44 (2H, s, CH_2Ph), 7,45 (5H, m, Ph), 8,54 (1H, s, H-8), 9,34 (1H, s, CHO), 11,30 (1H, Br.s, D_2O permutável, NH). Verificado: C, 49,99; H, 3,37; N, 22,43% m/e 303.0523. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl} + 0,5 \text{H}_2\text{O}$ exige: C, 49,92; H, 3,55; N, 22,40%, m/e 303.0520.

c) 2-Amino-9-benziloxi-6-metoxipurina

Uma mistura de 9-benziloxi-6-cloro-2-formamidopurina (440 mg, 1,60 mmoles), 1,2 M de metóxido de sódio em metanol (5,3 ml) e metanol (10 ml), foi aquecida à temperatura do refluxo, durante 1 hora, e, em seguida, foi arrefecida. Adicionou-se-lhe o ácido acético (4ml), e a solução foi evaporada até a secura. O residuo foi suspenso em água e foi extraído com clorofórmio (2 x 25 ml). Os extractos de clorofórmio reunidos foram lavados, com salmoura, foram secos (sulfato de magnésio) e foram evaporados, sob uma pressão reduzida. A cromatografia de coluna sobre gel de silica (eluida com clorofórmio-metanol, 100:1) proporcionou o composto em epígrafe (331 mg, 76%). IR: ν_{\max} (KBr) 3480, 3310, 1625, 1585, 1505, 1485, 1460, 1400 cm^{-1} ; ^1H RMN: $^4\text{H} [(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ 3,96 (3H, s, CH_3), 5,31 (2H, s, CH_2Ph), 6,64 (2H, br.s. D_2O permutável, NH_2), 7,42 (5H, s, Ph), 7,75 (1H, s, H-8). Verificado: C, 57,18; H, 4,84; N, 25,85%. m/e 271.1075. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$ exige: C, 57,56; H, 4,83; N, 25,82%; m/e 271.1069.



d) 2-Amino-9-hidroxi-6-metoxipurina

Uma mistura de 2-amino-9-benziloxi-6-metoxipurina (300 mg, 1,11 mmoles), paládio a 10% sobre o carvão vegetal (100 mg), etanol (10 ml) e dioxano (5 ml) foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio, durante 45 minutos. O catalisador foi, em seguida, removido e o filtrado foi evaporado, dando origem a um sólido branco de 2-amino-9-hidroxi-6-metoxipurina (190 mg, 95%). IR: ν_{\max} (KBr) 3312, 1643, 1591, 1394 cm^{-1} ; ^1H RMN: ^1H $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ 3,95 (3H, s, CH_3), 6,45 (2H, br.s, D_2O permutável, NH_2), 7,93 (1H, s, H-8), 11,75 (1H, br.s, OH). Verificado: m/e 181.0594. $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2$ exige: m/e 181.0596.

e) 2-Amino-9-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilmetoxi)-6-metoxipurina

Uma mistura de 2-amino-9-hidroxi-6-metoxipurina (50 mg, 0,276 mmole), 2,2-dimetil-5-iodo-metil-1,3-dioxano (70,6 mg, 0,276 mmole), carbonato de potássio (40,1 mg, 0,290 mmole) e dimetilformamida (1 ml), foi agitada, a 20°C, durante 3 horas. A suspensão foi diluída com clorofórmio (2 ml), e foi filtrada, e o filtrado foi evaporado até a secura. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica (eluído com clorofórmio-etanol, 100:1), dando origem ao composto em epígrafe (59,6 mg, 70%). IR: ν_{\max} (KBr) 3396, 1640, 1581, 1480, 1390 cm^{-1} ; ^1H RMN ^1H $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ 1,32 (3H, s, CH_3), 1,35 (3H, s, CH_3), 2,00 (1H, m, CH), 3,77 (2H, dd, $J = 11,8, 6,1$ Hz, $2 \times \text{H}_{(\text{ax})}$), 3,96 (3H, s, OCH_3), 3,99 (2H, dd, $J = 11,8, 4,1$ Hz, $2 \times \text{H}_{(\text{eq})}$), 4,36 (2H, d, $J = 6,8$ Hz, CH_2ON), 6,60 (2H, br.s, D_2O permutável, NH_2), 8,14 (1H, s, H-8). Verificado: C, 50,67; H, 6,31; N, 22,00%; m/e 309.1425. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4 + 0,2 \text{ EtOH}$ exige: C, 50,53; H, 6,41; N, 21,99%; m/e 309.1434.

Este composto pode ser transformado no composto correspondente de fórmula (I), em que R^4 é hidróxi, de acordo com os processos descritos no precedente. A transformação em R_2 e R_3 é CH_2OH e pode ser realizada pela hidrólise convencional.

Exemplo 2

a) 9-Benziloxi-2-[(bis-t-butoxicarbonil)amino]-6-metoxipurina

Uma solução de 2-amino-9-benziloxi-6-metoxipurina (0,47 grama, 1,73 mmoles), di-t-butildicarbonato (0,57 grama; 2,60 mmoles) e 4-N,N-dimetilaminopiridina (100 mg, 0,173 mmole) em tetrahydrofurano, foi aquecida ao refluxo, durante 45 minutos. Um suplemento de di-t-butildicarbonato (0,20 grama) foi, em seguida, adicionado, e a solução foi refluída, durante 30 minutos. A mistura da reação foi, em seguida, arrefecida, e o solvente foi removido, sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna, sobre gel de sílica, eluindo-se com misturas de clorofórmio-metanol, dando origem ao composto em epigrafe (740 mg; 91%). IR: ν_{max} (KBr) 3110, 2990, 1760, 1600, 1485, 1460, 1400 cm^{-1} ; 1H RMN: δ ($CDCl_3$) 1,50 (18H, s, 6 x CH_3), 4,15 (3H, s, CH_3), 5,45 (2H, s CH_2), 7,35 (5H, s, Ar), 7,65 (1H, s, H-8).

b) 2-[(Bis-t-butoxicarbonil)amino]-9-hidroxi-6-metoxipurina

Uma mistura de 9-benziloxi-2-[(bis-t-butoxicarbonil)amino]-6-metoxipurina (990 mg, 2,10 mmoles), paládio a 10% sobre o carvão vegetal (100 mg), etanol (25 ml) e dioxano (25 ml), foi agitada, a 20°C, sob uma atmosfera de hidrogênio, durante 45 minutos. A suspensão

foi, em seguida, filtrada, e o filtrado foi evaporado, sob uma pressão reduzida. O sólido branco resultante foi seco, dando origem ao composto em epígrafe (760 mg; 95%). IR: ν_{\max} (KBr) 2990, 2420, 1760, 1740, 1730, 1710, 1605, 1480 cm^{-1} ; ^1H RMN [$\text{H}[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$] 1,40 (18H, s, 6 x CH_3), 4,05 (3H, s, OCH_3), 8,05 (1H, s, H-8), 11,8 (1H, br.s, D_2O permutável, OH). Verificado: C, 50,27; H, 6,12; N, 17,70%. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_6 + 0.2\text{EtOH}$ exige: C, 50,42; H, 6,23; N, 17,66%.

c) 2-[(Bis-t-butoxicarbonil)amino]-9-(3-t-butildimetilsilil-oxiprop-1-oxi)-6-metoxipurina

Azodicarboxilato de dietilo (0,62 ml, 3,93 mmoles) foi adicionado a uma solução de 2-[(bis-t-butoxicarbonil)amino]-9-hidroxi-6-metoxipurina (1,0 grama, 2,62 mmoles), 3-t-butildimetilsililoxipropan-1-ol (0,5 grama, 2,62 mmoles) e trifenilfosfina (1,03 grama, 3,93 mmoles), em tetrahydrofurano (20 ml), a 0°C . Depois de 5 minutos, a 0°C , a solução foi deixada a aquecer-se até 20°C e foi agitada, durante outras 2 horas. O solvente foi, em seguida, removido, sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna, sobre gel de sílica, eluindo-se com hexano-acetona (3:1), dando origem ao composto em epígrafe (1,3 gramas, 89%). IR: ν_{\max} (film) 2940, 2965, 1795, 1760, 1600, 1475, 1395 cm^{-1} ; ^1H RMN [$\text{H}[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$] 0,04 (6H, s, 2 x CH_3), 0,85 (9H, s, 3 x CH_3), 1,40 (18H, s, 6 x CH_3), 1,90 (2H, quinteto, $J=6,1$, 6,3 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,78 (2H, t, $J=6,1$ Hz, CH_2OSi), 4,08 (3H, s, CH_3), 4,48 (2H, t, $J=6,3$ Hz, CH_2ON), 8,74 (1H, s, H-8). Verificado: m/e 554.2993. $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_7\text{Si}$ exige: m/e 554.3010.

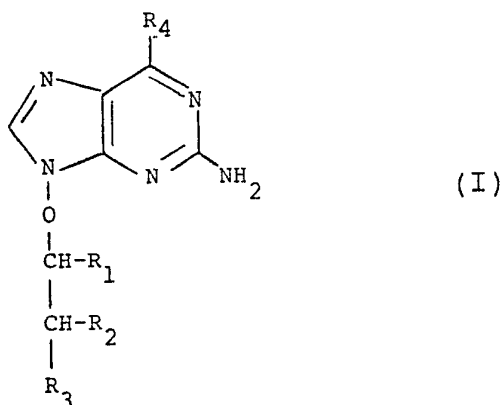


d) 9-(3-Hidroxiprop-1-oxi)guanina

Uma solução de 2-[(bis-t-butoxicarbonil)amino]-9-(3-t-butildimetilsililoxiprop-1-oxi)-6-metoxipurina (1,1 grama, 1,99 mmoles) e ácido clorídrico 5N (1,19 ml) em etanol (10 ml), foi aquecida ao refluxo, durante 5 horas. A mistura da reação foi arrefecida e foi evaporada, sob uma pressão reduzida, e o resíduo foi co-evaporado com etanol (4 vezes). O resíduo foi suspenso em etanol-água (1:1, 10 ml) e adicionou-se-lhe amônia aquosa concentrada, até que a dissolução se efectuasse. A solução foi filtrada, e o filtrado foi deixado a assentar-se destapado, para permitir que a amônia se evaporasse. Depois de 48 horas, o sólido resultante foi reunido, foi lavado com água e etanol, e foi seco, para dar origem ao composto em epígrafe (220 mg, 50%). IR_νmax (KBr) 3190, 1720, 1685, 1630, 1605 e 1475 cm⁻¹; ¹H RMN [H₂O] 1,80 (2H, quinteto, J=6,3Hz, CH₂CH₂CH₂), 3,55 (2H, quarteto, J=5,5, 6,3Hz, CH₂OH), 4,32 (2H, t, J=6,3Hz, CH₂ON), 4,57 (1H, t, J=5,5Hz, D₂O permutável, OH), 6,57 (2H, br.s. D₂O permutável NH₂), 7,91, (1H, s, H-8), 10,63 (1H, br.s, D₂O permutável, H-1). Verificado: C, 41,33; H, 5,20; N, 30,24%. C₈H₁₁N₅O₃.0.4H₂O exige: C, 41,33; H, 5,13; N, 30,14%.

REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo, para a preparação de compostos de formula (I), e de seus sais farmacêuticamente aceitáveis:



em que:

R_1 é hidrogênio ou CH_2OH ;

R_2 é hidrogênio ou, (quando R_1 é hidrogênio), hidroxí ou CH_2OH ;

R_3 é CH_2OH ou, (quando R_1 e R_2 são ambos hidrogênio), $CH(OH)CH_2OH$;

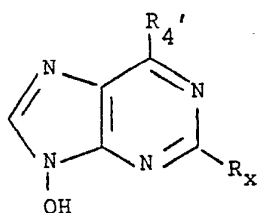
R_4 é hidrogênio, hidroxí, amino ou OR_5

em que

R_5 é alquilo C_{1-6} , fenilo ou fenil-alquilo C_{1-2} , e em que qualquer das porções fenilo pode ser substituída por um, ou dois grupos halo, alquilo C_{1-4} ou alcoxi C_{1-4} ;

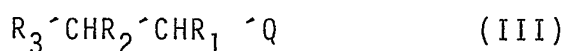
e em que quaisquer grupos OH, em R_1 , R_2 e/ou R_3 podem apresentar-se na forma de seus derivados O-acilo, fosfato, acetal cíclico ou carbonato cíclico;

caracterizado por compreender a reacção de um composto de formula (II):



(II)

em que R_4' é R_4 ou um grupo ou um átomo nele convertível, e R_x é amino ou amino protegido; com um composto de formula (III):



em que Q é um grupo separável e R_1' , R_2' e R_3' são R_1 , R_2 e R_3 respectivamente ou são R_1 , R_2 e/ou R_3 em que o(s) grupo(s) OH está/estão na forma protegida; e, em seguida, a transformação de R_4' ; quando não for R_4 , numa porção R_4 , ou a transformação de R_4' ; quando for R_4 , em outro R_4 ; se for necessário, a transformação de R_1' , R_2' ou R_3' em R_1 , R_2 e R_3 respectivamente, e a formação, facultativamente, de um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou de um seu derivado O-acilo, fosfato, acetal ciclico ou carbonato ciclico.

2ª. - Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto

de fórmula (I), tal como foi definido na reivindicação 1, em que R_1 é hidrogênio e R_2 e R_3 são ambos CH_2OH , e seus derivados tal como foram definidos na reivindicação 1.

3ª. - Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula (I), tal como foi definido na reivindicação 1, em que R_1 é hidrogênio, R_2 é hidroxí e R_3 é CH_2OH , e seus derivados, tais como foram definidos na reivindicação 1.

4ª. - Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula (I), tal como foi definido na reivindicação 1, em que R_1 é CH_2OH , R_2 é hidrogênio e R_3 é CH_2OH e seus derivados, tais como foram definidos na reivindicação 1.

5ª. - Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula (I), tal como foi definido na reivindicação 1, em que R_1 e R_2 são ambos hidrogênio e R_3 é $CH(OH)CH_2OH$, e seus derivados, tais como foram definidos na reivindicação 1.

6ª. - Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula (I), tal como foi definido em qualquer uma das reivindicações 2 a 5, em que os grupos OH em R_1 , R_2 e/ou R_3 se apresentam na forma de um seu derivado acilo, em que o(s) derivado(s) acilo é/são um acetato, um hexanoato ou um benzoato.

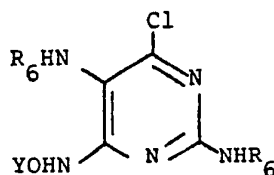
7ª. - Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula (I), que é:



9-(3-hidroxi-prop-1-oxi)guanina,
9-(3-acetoxi-prop-1-oxi)guanina,
9-(3-benzoiloxi-prop-1-oxi)guanina,
2-amino-6-etoxi-9-(3-hidroxi-prop-1-oxi)purina,
9-(3-hidroxi-2-hidroxi-metil-prop-1-oxi)guanina,
9-(2,3-di-hidroxi-prop-1-oxi)guanina,
2-amino-9-(2,3-di-hidroxi-prop-1-oxi)purina,
9-(1,4-di-hidroxi-but-2-oxi)guanina,
2-amino-9-(1,4-di-hidroxi-but-2-oxi)purina,
2-amino-9-(3-hidroxi-prop-1-oxi)purina,
9-(3-hexanoiloxi-prop-1-oxi)guanina,
2-amino-9-(1,4-diacetoxi-but-2-oxi)purina,
2-amino-9-(1,4-di-butiriloxi-but-2-oxi)purina,
(R)-9-(1,4-di-hidroxi-but-2-oxi)guanina,
(S)-9-(1,4-di-hidroxi-but-2-oxi)guanina,
2-amino-9-(3-hidroxi-2-hidroxi-metil-prop-1-oxi)purina,
9-(3-acetoxi-3-acetoxi-metil-prop-1-oxi)-2-aminopurina,
2-amino-9-(3-propioniloxi-2-propioniloxi-metil-prop-1-oxi)pu-
rina,
2-amino-9-(3-benzoiloxi-2-benzoiloxi-metil-prop-1-oxi)purina,
2-amino-9-(3-hidroxi-2-hidroxi-metil-prop-1-oxi)-6-metoxipu-
rina,
2,6-diamino-9-(3-hidroxi-2-hidroxi-metil-prop-1-oxi)purina,
9-(3-acetoxi-prop-1-oxi)-2-aminopurina,
2-amino-9-(3-hexanoiloxi-prop-1-oxi)purina,
2-amino-9-(3-benzoiloxi-prop-1-oxi)purina,
(S)-9-(1,4-diacetoxi-but-2-oxi)guanina,
2-amino-9-(2,3-di-hidroxi-prop-1-oxi)-6-metoxipurina,

(R)-9-(2,3-di-hidroxiprop-1-oxi)guanina,
 9-(3,4-di-hidroxibut-1-oxi)guanina,
 2-amino-9-(3,4-di-hidroxibut-1-oxi)purina,
 (R)-2-amino-9-(2,3-di-hidroxiprop-1-oxi)purina,
 (S)-9-(2,3-di-hidroxiprop-1-oxi)guanina ou
 (S)-2-amino-9-(2,3-di-hidroxiprop-1-oxi)purina.

8a. - Processo para a preparação de um intermediário de fórmula (II), diferente de 9-hidroxi-guanina, tal como foi definido na reivindicação 1, caracterizado por se fazer reagir um composto de fórmula (IV),



(IV)

em que R₆ é formilo, e Y é um grupo protector, com acetato de dietoximetilo, seguido por remoção de R₆, desprotecção de Y e, se desejado ou necessário, conversão do grupo 2-amino ou R_x quando este for amino protegido e/ou conversão do substituinte cloro em outro R₄.

9ª. - Processo, de acordo com
a reivindicação 8, caracterizado por se preparar 2-Amino-9-
-hidroxi-6-metoxipurina, ou
2-[(bis-t-butoxicarbonil)amino]-9-hidroxi-6-metoxipurina.

Lisboa, 20 de Outubro de 1988



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR OORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA