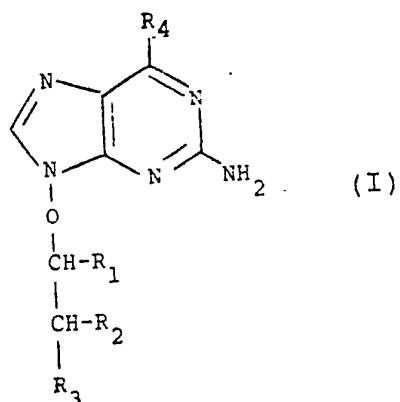




## MEMORIA DESCRIPTIVA

### Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de compostos de fórmula (I), e de seus sais farmaceuticamente 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  $CH_2OH$ ;

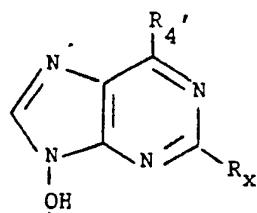
$R_3$  é  $CH_2OH$  ou, (quando  $R_1$  e  $R_2$  são ambos hidrogénio),  $CH(OH)CH_2OH$ ;

$R_4$  é hidrogénio, hidroxi, amino ou  $OR_5$

em que

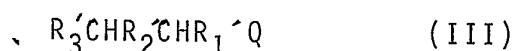
$R_5$  é alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo ou fenil-alquilo  $C_{1-2}$ , e em que qualquer das porções fenilo podem ser substituídas por um, ou dois, grupos halo, alquilo  $C_{1-4}$  ou alcoxi  $C_{1-4}$ ; e em que quaisquer grupos OH, em  $R_1$ ,  $R_2$  e/ou  $R_3$  podem apresentar-se na forma de seus derivados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

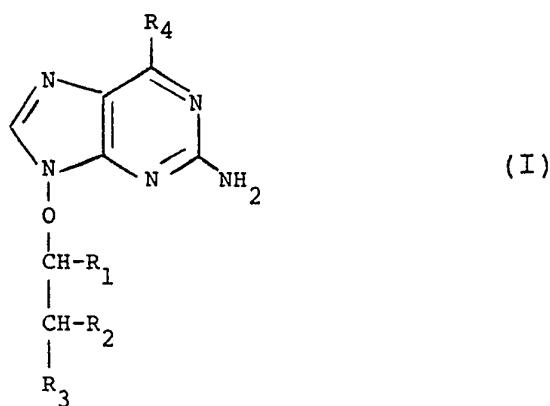


O invento em consideração diz respeito a um processo novo, para a preparação de compostos, que têm uma actividade antivirulenta.

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:

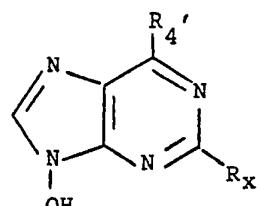
$R_1$  é hidrogénio ou  $CH_2OH$ ;

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

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

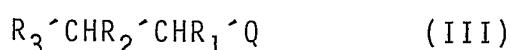
$R_4$  é hidrogénio, hidroxi, amino ou  $OR_5$   
em que

$R_5$  é alquilo 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 alcoxí 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 cílicos; 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 farmaceuticamente aceitável ou de um seu derivado O-acilo, fosfatos, acetal cíclico ou carbonatos cílicos.



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

- (a)  $R_1$  e  $R_2$  são ambos hidrogénio e  $R_3$  é  $CH_2OH$ , e seus derivados, como foram definidos;
- (b)  $R_1$  é hidrogénio e  $R_2$  e  $R_3$  são ambos  $CH_2OH$ , e seus derivados, como foram definidos;
- (c)  $R_1$  é hidrogénio,  $R_2$  é hidroxi e  $R_3$  é  $CH_2OH$ , e seus derivados, como foram definidos;
- (d)  $R_1$  é  $CH_2OH$ ,  $R_2$  é hidrogénio e  $R_3$  é  $CH_2OH$ , e seus derivados, como foram definidos;
- (e)  $R_1$  e  $R_2$  são ambos hidrogénio e  $R_3$  é  $CH(OH)CH_2OH$ , 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 0-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 alcanoilo  $C_{1-7}$  e benzoilo  $C_{1-7}$ , substituídos, facultativamente, por um, ou dois, grupos alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , halogénios ou  $CF_3$ . De preferência, os grupos de ésteres carboxílicos são grupos de alcanoilo  $C_{1-7}$ , tais como acetilo, propionilo, butirilo, heptanoilo e hexanoilo, e, com mais preferência, 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  $(HO)_2PO_2^-$  ou seus sais, ou em que dois grupos -OH em átomos de carbono são substituídos por um grupo  $-O-P(OH)O_2^-$  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  $-O-C(\text{alquilo } C_{1-3})_2O-$ , ou carbonato cíclico, tal como  $-O-CO-O$ , podem ser formados.

Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) são sais de adição de ácidos, formados com um ácido farmaceuticamente aceitável, tal como o ácido clorídrico, o ácido ortofosfórico e o ácido sulfúrico. Os sais farmaceuticamente 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.

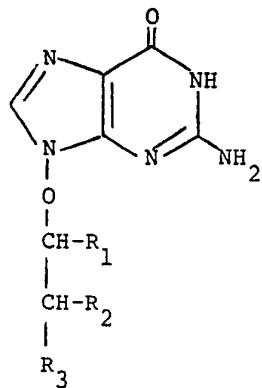
Quando o composto de fórmula (I) contém um grupo fosfato, os sais adequados incluem os sais de metais, tais como os sais de metais alcalinos, por exemplo o sódio e o potássio, os sais de metais alcalino terrosos tais como o cálcio ou o magnésio, e os sais de amônio ou de amônio substituído, por exemplo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

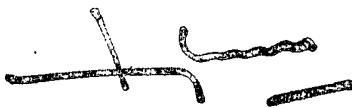
Deve ter-se, também, em atenção que, quando  $R_4$  é hidroxi na fórmula (I), o composto apresenta-se na forma tautomérica preferida de fórmula (IA):



(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.

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



As designações adequadas para  $R_X$  incluem o amino, quando Q não é hidroxi, ou, quando Q é hidroxi,  $R_X$  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 hidroxi, o halo, tal como o cloro, o bromo e o iodo, de preferencia o iodo; ou outros grupos facilmente substituíveis pela nucleofila, tais como o mesiloxi e o tosiloxi.

Quando Q não é hidroxi, a reacção é, de preferencia, levada a efeito num solvente inerte, tal como a dimetilformamida, na presença de uma base, tal como o carbonato de potássio, a 0 a  $50^{\circ}\text{C}$ , de preferencia à temperatura ambiente.

Quando Q é hidroxi, 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 trifenil-fosfina, a 0 a  $50^{\circ}\text{C}$ , de preferencia à temperatura ambiente.

$R_4$  pode, muitas vezes, ser um grupo de alcoxi, tal como o metoxi, que pode ser transformado no hidroxi 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 hidroxi e pode ser levada a efeito

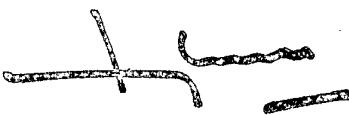
empregando-se um ácido mineral aquoso, tal como o ácido clorídrico, ou com mais preferencia empregando-se um ácido orgânico, tal como o ácido fórmico, a uma temperatura elevada, adequadamente a 70<sup>0</sup> a 150<sup>0</sup>C, de preferencia a 100<sup>0</sup>C.

ii) A redução para R<sub>4</sub> 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 amônio. 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 R<sub>4</sub> é amino e pode ser levada a efeito, convencionalmente, por tratamento com amônia em metanol, num autoclave, a 100<sup>0</sup>C 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 R<sub>4</sub> é N<sub>3</sub>), seguido de redução deste intermediário com formiato de amônio/paládio sobre o carvão vegetal, em metanol.

iv) Reacção com OR<sub>5</sub><sup>-</sup> com o composto de cloro resultante, que pode ser realizada empregando-se, de preferencia, NaOR<sub>5</sub> num solvente adequado, tal como o metanol ou o etanol quando R<sub>5</sub> é metilo ou etilo respectivamente, a 0-150<sup>0</sup>C, de preferência à volta de 50<sup>0</sup>C. O processamento é análogo ao do descrito no Exemplo 15, de EP-A-141927.

R<sub>1</sub>; R<sub>2</sub> e/ou R<sub>3</sub>; 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 R<sub>5</sub> 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-metoxibenzoílo, amovível por tratamento com DDQ.

Um outro grupo de protecção adequado é o grupo de t-butildimetilssílico, amovível pelo ácido acético a 80%, a temperaturas elevadas, cerca de  $90^0\text{C}$ , ou por tratamento com o fluoreto de amônio de tetrabutilo, num solvente tal como o tetrahidrofurano, 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 acídica.

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 hidroxi e  $R_3$  é  $\text{CH}_2\text{OH}$ ;  $R_3\text{CHR}_2\text{CHR}_1\text{O-}$  é  $\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{O-}$ . 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 farmaceuticamente aceitáveis, os derivados O-acílico 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 halatos de ácidos, tais como os cloretos ou os anidridos de ácidos, de preferência 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 preferência, por exemplo, por um grupo monometoxitritilo ou trítilo, 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 amônia 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  $\text{NH}_2$  e quaisquer grupos OH, em  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  e/ou  $\text{R}_3$  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  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  e  $\text{R}_3$ , é fosforilado, um derivado de fosfato cílico 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 amônia aquosa, o que produz o sal de amônio do éster de fosfato, como o produto final.

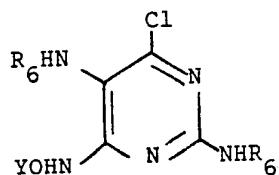
Um monofosfato pode ser transformado num fosfato cílico, empregando-se um agente de deshidratação, tal como a diciclohexilcarbodiimida.

Os derivados de acetal cílicos 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  $\beta$ - um para o outro, empregando-se um acetal acílico, tal como  $\text{R}_{10}\text{O-C}(\text{alquilo C}_{1-3})_2\text{-OR}_{10}$ , em que  $\text{R}_{10}$  é alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , tal como o metilo ou o etilo. A reacção é levada a efeito, de preferencia, num solvente inerte, tal como o tetrahidrofurano ou a dimetilformamida, na presença de um ácido, tal como o ácido p-toluenossulfônico.

Os derivados de carbonatos cílicos, dos compostos de fórmula (I), podem ser preparados a partir do composto de fórmula (I), em que o grupo  $\text{-NH}_2$  é, de preferencia, protegido; com fosgénio, ou 1,1-carbonildimidazol, 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  $50^\circ\text{C}$ , de preferencia à temperatura ambiente.

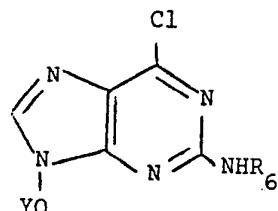
Deve ter-se em atenção que as transformações de  $\text{R}_4$ , as desprotecções e as formações dos derivados, podem ser levadas a efeito em qualquer ordem, desejada ou necessária.

Os compostos da fórmula (II), em que  $\text{R}_4$  é cloro, podem ser preparados pela reacção de um composto de fórmula (IV):



(IV)

em que  $\text{R}_6$  é formilo, e  $\text{Y}$  é um grupo de protecção, com acetato de dietoximetilo, dando origem a um composto de fórmula (V):



(V)

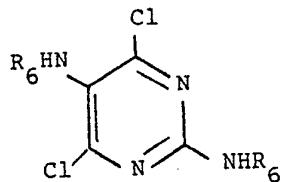
seguida pela remoção de R<sub>6</sub>, pela desprotecção de Y e, se for desejado ou necessário, pela transformação do grupo de 2-amino em R<sub>X</sub> quando amino protegido, e/ou pela transformação do substituinte de cloro num outro R<sub>4</sub>:

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<sub>4</sub> 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 preferência, benzilo, é removido.

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



(VI)

com  $\text{YONH}_2$ , 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  $\text{R}_6$  é formilo, podem ser preparados por reacção do composto correspondente de fórmula (VI), em que  $\text{R}_6$  é hidrogénio, com o ácido fórmico e o anidrido acético.

O composto de fórmula (VI), em que  $\text{R}_6$  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 reacção 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, (eluído com clorofórmio-ethanol, 30:1), proporcionou o composto em epígrafe (1,2 grama, 46%). IR:  $\nu_{max}$  (KBr) 3242, 1694, 1588, 1472  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  RMN  $\delta_H$  [ $(CD_3)_2SO$ ], 4,89 (2H, s,  $OCH_2Ph$ ), 7,4 (5H, m, PH), 8,15 (1H, s, CHO), 9,18, 9,42 (1H, 2 x brs,  $D_2O$ , permutável, NH), 9,25 (1H, br.s, CHO), 10,91 (2H, br.s,  $D_2O$  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 resíduo 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 resíduo foi co-evaporado com metanol. A cromatografia de coluna, sobre gel de silício (eluído com clorofórmio-ethanol, 100:1), proporcionou o composto em epígrafe (700 mg, 62%). IR:  $\nu_{max}$  (KBr) 3119, 1702, 1611, 1577, 1505, 1440  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  RMN:  $\delta_H$  [CD<sub>3</sub>]<sub>2</sub>SO] 5,44 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph), 7,45 (5H, m, Ph), 8,54 (1H, s, H-8), 9,34 (1H, s, CHO), 11,30 (1H, Br.s, D<sub>2</sub>O permutável, NH). Verificado: C, 49,99; H, 3,37; N, 22,43% m/e 303.0523. C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Cl + 0,5 H<sub>2</sub>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 resíduo 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 silício (eluída com clorofórmio-metanol, 100:1) proporcionou o composto em epígrafe (331 mg, 76%). IR:  $\nu_{max}$  (KBr) 3480, 3310, 1625, 1585, 1505, 1485, 1460, 1400  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  RMN:  $\delta_H$  [CD<sub>3</sub>]<sub>2</sub>SO] 3,96 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 5,31 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph), 6,64 (2H, br.s. D<sub>2</sub>O permutável, NH<sub>2</sub>), 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. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 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 hidrogénio, 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:  $\nu_{max}$  (KBr) 3312, 1643, 1591, 1394  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  RMN:  $\delta_{H} [CD_3]_2SO$  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.  $C_6H_7N_5O_2$  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 silício (eluído com clorofórmio-etanol, 100:1), dando origem ao composto em epígrafe (59,6 mg, 70%). IR  $\nu_{max}$  (KBr) 3396, 1640, 1581, 1480, 1390  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  RMN  $\delta_{H} [CD_3]_2SO$  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 x H  $_{(ax)}$ ), 3,96 (3H, s,  $OCH_3$ ), 3,99 (2H, dd,  $J = 11,8, 4,1$  Hz, 2 x H  $_{(eq)}$ ), 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.  $C_{13}H_{19}N_5O_4 + 0,2$  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 hidroxi, 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 tetrahidrofuran, 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 reacção foi, em seguida, arrefecida, e o solvente foi removido, sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna, sobre gel de silíca, eluindo-se com misturas de clorofórmio-metanol, dando origem ao composto em epigrafe (740 mg; 91%). IR:  $\nu_{max}$  (KBr) 3110, 2990, 1760, 1600, 1485, 1460, 1400  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  RMN:  $\delta$  H ( $CDCl_3$ ) 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).

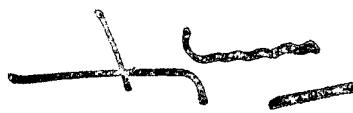
b) 2-[(Bis-t-butoxicarbonil)amino]9-hidroxi-6-metoxipurina

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 hidrogénio, 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:  $\nu_{max}$  (KBr) 2990, 2420, 1760, 1740, 1730, 1710, 1605, 1480  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  RMN  $\delta$  H [ $(CD_3)_2SO$ ] 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%.  $C_{16}H_{23}N_5O_6$  + 0,2EtOH exige: C, 50,42; H, 6,23; N, 17,66%.

c) 2-[Bis-t-butoxicarbonil]amino]-9-(3-t-butildimetsilsililoxiprop-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-butildimetsilsiloxiprop-1-ol (0,5 grama, 2,62 mmoles) e trifenilfosfina (1,03 grama, 3,93 mmoles), em tetrahidrofuran (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 silício, eluindo-se com hexano-acetona (3:1), dando origem ao composto em epígrafe (1,3 gramas, 89%). IR:  $\nu_{max}$  (film) 2940, 2965, 1795, 1760, 1600, 1475, 1395  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  RMN  $\delta$  H [ $(CD_3)_2SO$ ] 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,  $J=6,1,6,3Hz$ ,  $CH_2CH_2CH_2$ ), 3,78 (2H, t,  $J=6,1Hz$ ,  $CH_2OSi$ ), 4,08 (3H, s,  $CH_3$ ), 4,48 (2H, t,  $J=6,3Hz$ ,  $CH_2ON$ ), 8,74 (1H, s, H-8). Verificado: m/e 554.2993.  $C_{25}H_{44}N_5O_7Si$  exige: m/e 554.3010.

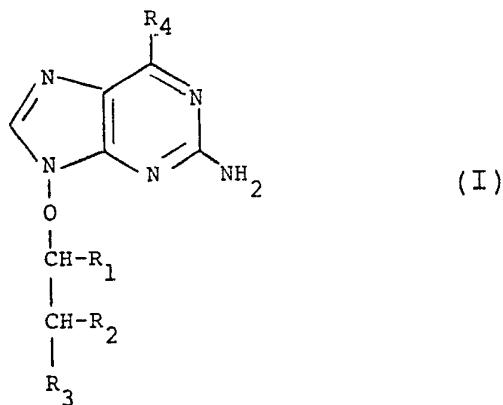


d) 9-(3-Hidroxiprop-1-oxi)guanina

Uma solução de 2-[bis-t-butoxicarbonil]amino]-9-(3-t-butildimethylsilyloxiprop-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 reacção foi arrefecida e foi evaporaada, 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<sub>max</sub> (KBr) 3190, 1720, 1685, 1630, 1605 e 1475 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN {H[CD<sub>3</sub>]<sub>2</sub>SO] 1,80 (2H, quinteto, J=6,3Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,55 (2H, quarteto, J=5,5, 6,3Hz, CH<sub>2</sub>OH), 4,32 (2H, t, J=6,3Hz, CH<sub>2</sub>ON), 4,57 (1H, t, J=5,5Hz, D<sub>2</sub>O permutável, OH), 6,57 (2H, br.s. D<sub>2</sub>O permutável NH<sub>2</sub>), 7,91, (1H, s, H-8), 10,63 (1H, br.s., D<sub>2</sub>O permutável, H-1). Verificado: C, 41,33; H, 5,20; N, 30,24%. C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>.0.4H<sub>2</sub>O exige: C, 41,33; H, 5,13; N, 30,14%.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

I<sup>a</sup>. - Processo, para a preparação de compostos de formula (I), e de seus sais farmaceuticamente aceitáveis:



em que:

R<sub>1</sub> é hidrogénio ou CH<sub>2</sub>OH;

R<sub>2</sub> é hidrogénio ou, (quando R<sub>1</sub> é hidrogénio), hidroxi ou CH<sub>2</sub>OH;

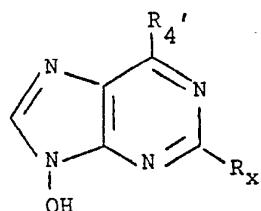
R<sub>3</sub> é CH<sub>2</sub>OH ou, (quando R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são ambos hidrogénio), CH(OH)CH<sub>2</sub>OH;

R<sub>4</sub> é hidrogénio, hidroxi, amino ou OR<sub>5</sub>

em que

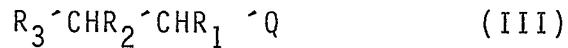
R<sub>5</sub> é alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo ou fenil-alquilo C<sub>1-2</sub>, e em que qualquer das porções fenilo pode ser substituída por um, ou dois grupos halo, alquilo C<sub>1-4</sub> ou alcoxi C<sub>1-4</sub>; e em que quaisquer grupos OH, em R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e/ou R<sub>3</sub> podem apresentar-se na forma de seus derivados O-acílico, 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 convertivel, 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 farmaceuticamente aceitável, ou de um seu derivado O-acílico, 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 hidrogénio 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 hidrogénio,  $R_2$  é hidroxi 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 hidrogénio 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 hidrogénio e  $R_3$  é  $CH(OH)CH_2OH$ , e seus derivados, tais como foram definidos na reivindicação 1.

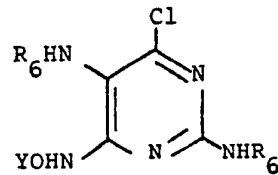
6ª. - Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula (I), tal como foi definido em qualquer uma das reivindicações 2 a 5, em que os grupos OH em  $R_1$ ,  $R_2$  e/ou  $R_3$  se apresentam na forma de um seu derivado acilo, em que o(s) derivado(s) acilo 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-hidroxiprop-1-oxi)guanina,  
9-(3-acetoxiprop-1-oxi)guanina,  
9-(3-benzoiloxiprop-1-oxi)guanina,  
2-amino-6-etoxi-9-(3-hidroxiprop-1-oxi)purina,  
9-(3-hidroxi-2-hidroximetilprop-1-oxi)guanina,  
9-(2,3-di-hidroxiprop-1-oxi)guanina,  
2-amino-9-(2,3-di-hidroxiprop-1-oxi)purina,  
9-(1,4-di-hidroxibut-2-oxi)guanina,  
2-amino-9-(1,4-di-hidroxibut-2-oxi)purina,  
2-amino-9-(3-hidroxiprop-1-oxi)purina,  
9-(3-hexanoiloxiprop-1-oxi)guanina,  
2-amino-9-(1,4-diacetoxibut-2-oxi)purina,  
2-amino-9-(1,4-dibutiriloxibut-2-oxi)purina,  
(R)-9-(1,4-di-hidroxibut-2-oxi)guanina,  
(S)-9-(1,4-di-hidroxibut-2-oxi)guanina,  
2-amino-9-(3-hidroxi-2-hidroximetilprop-1-oxi)purina,  
9-(3-acetoxi-3-acetoximetilprop-1-oxi)-2-aminopurina,  
2-amino-9-(3-propioniloxi-2-propioniloximetilprop-1-oxi)pu-  
rina,  
2-amino-9-(3-benzoiloxi-2-benzoiloximetilprop-1-oxi)purina,  
2-amino-9-(3-hidroxi-2-hidroximetilprop-1-oxi)-6-metoxipurina,  
2,6-diamino-9-(3-hidroxi-2-hidroximetilprop-1-oxi)purina,  
9-(3-acetoxiprop-1-oxi)-2-aminopurina,  
2-amino-9-(3-hexanoiloxiprop-1-oxi)purina,  
2-amino-9-(3-benzoiloxiprop-1-oxi)purina,  
(S)-9-(1,4-diacetoxibut-2-oxi)guanina,  
2-amino-9-(2,3-di-hidroxiprop-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-hidroxiguanina, tal como foi definido na reivindicação 1, caracterizado por se fazer reagir um composto de fórmula (IV),



(IV)

em que  $R_6$  é formilo, e Y é um grupo protector, com acetato de dietoximetilo, seguido por remoção de  $R_6$ , 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  $R_4$ .

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 CORDON, 10-A, 1.º  
1200 LISBOA