

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97.080


REQUERENTE: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em D-6230 Frankfurt am Main 80, República Federal Alemã.

EPIGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PURINAS SUBSTITUÍDAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM".

INVENTORES: Dr. Gerhard JAHNE, Dr. Manfred RÖSNER, Dr. Irvin WINKLER, Dr. Matthias HELSBERG, e Dr. Thomas SCHOLL, residentes na República Federal Alemã.

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

Alemanha em 20 de Março de 1990 sob o N.º P 40 08 858.8.



Descrição referente à patente de invenção de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em D-6230 Frankfurt am Main 80, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Gerhard JAHNE, Dr. Manfred ROSNER, Dr. Irvin WINKLER, Dr. Matthias HELSBERG, e Dr. Thomas SCHOLL, residentes na República Federal Alemã), para: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PURINAS SUBSTITUÍDAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM".

Descrição

A presente invenção refere-se a derivados da purina que transportam na posição 7 um radical de alcóximetilo, ao processo para a preparação destes compostos bem como à sua utilização como agentes antivirais.

Em particular a invenção refere-se a purinas tais como adenina, guanina, 6-cloro-2-aminopurina, 2-aminopurina, 6-isopropoxi-2-aminopurina, 2,6-diaminopurina, purina e tio-guanina, que transportam na posição 7 um radical 2-hidroxietoximetilo ou um radical 1,3-dihidroxi-2-propoximetilo ou um radical 2,3-dihidroxi-1-propoximetilo não substituídos ou substituídos por acilo, e/ou alquilo e/ou benzilo.

A invenção refere-se ainda aos sais fisiologicamente aceitáveis dos compostos citados.

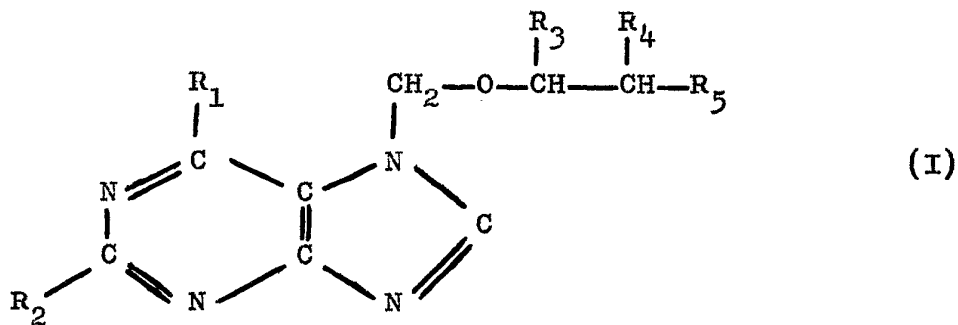
Enquanto que a eficácia antiviral e a preparação de nucleósidos de purina que transportam na posição 9 um radical acíclico são já conhecidos de há longo tempo (ver por exemplo DE-OS 2539963 ou K.K. Ogilvie et al., Can. J. Chem. 62, 241 (1984) ou C.K. Chu e S.J. Cutler, J. Heterocyclic Chem. 23, 289 (1986)), nada se sabia até ao presente sobre uma síntese deliberada de purinas acíclicas substituídas na posição 7 ou da sua eficácia antiviral.

Apenas J. Kjellberg et al., J. Heterocyclic Chem. 23, 625 (1986) e J. L. Sessler et al., Nucleosides + Nucleotides 8, 431 (1989) descreveram um método mais ou menos selectivo para a preparação de guaninas carboacíclicas substituídas na posição 2 ou de 2-amino-purinas. Os compostos assim preparados, porém, ou não foram ensaiados quanto à sua eficácia antiviral, ou eram ineficazes em ensaios in vitro.

Em casos particulares os derivados de purina acíclicos substituídos na posição 7 foram separados dos derivados de purina acíclicos substituídos na posição 9 pretendidos e foram ensaiados quanto à sua eficácia antiviral (K. K. Ogilvie et al., Can. J. Chem. 62, 2702 (1984), K. K. Ogilvie et al., Can. J. Chem. 62, 241 (1984)) e foram considerados ineficazes.

Descobriu-se agora, surpreendentemente, que determinadas purinas substituídas na posição 7 e os seus sais fisiologicamente aceitáveis possuem propriedades antivirais contra diversos vírus de ADN, de ARN e retrovírus.

O objecto da invenção são por conseguinte compostos de fórmula geral I



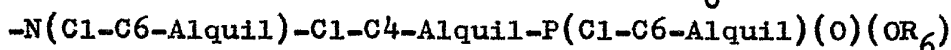
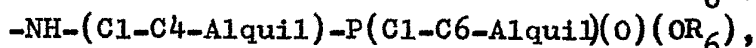
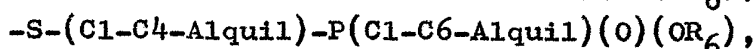
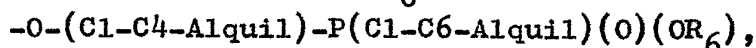
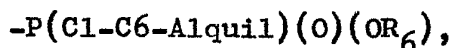
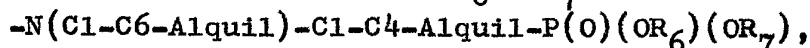
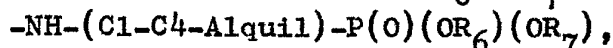
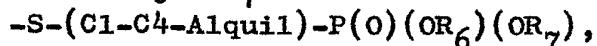
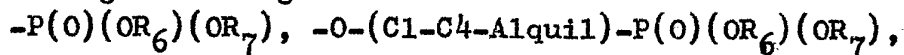


na qual

R_1 representa hidrogênio, halogéneo, azido, hidroxí, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, benziloxi, fenoxi, mercapto, alquiltio com 1 a 6 átomos de carbono, benziltio, feniltio, amino, alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono, benzilamino, fenilamino, dialquilamino com 2 a 12 átomos de carbono, dibenzilamino, dialquilamino cíclico, difenilamino, acilamino, com 1 a 8 átomos de carbono, diacilamino com 2 a 16 átomos de carbono, (N-alquil-2-pirrolidino-ilideno)-amino ou dialquilaminometilidenoamino com 2 a 10 átomos de carbono.

R_2 representa hidrogênio, halogéneo, azido, hidroxí, mercapto, amino, alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino com 2 a 12 átomos de carbono, benzilamino, dibenzilamino, dialquilamino cíclico, fenilamino, difenilamino, acilamino com 1 a 8 átomos de carbono e tioacilamino, diacilamino com 2 a 16 átomos de carbono e di-(tioacil)-amino,

R_3 representa hidrogênio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente substituído por halogéneo ou por um grupo hidroxí, amino, tio, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio com 1 a 6 átomos de carbono, alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono, benziloxi, benzilamino, benziltio, dialquilamino com 2 a 12 átomos de carbono, dibenzilamino, difenilamino, aciloxi com 1 a 8 átomos de carbono, acilamino com 1 a 8 átomos de carbono, diacilamino com 1 a 16 átomos de carbono ou aciltio com 2 a 8 átomos de carbono, ou um radical R_8 em que R_8 representa



nas quais R_6 e R_7 independentemente um do outro representam hi-



amónio, trietilamónio ou um ião de metal alcalino ou alcalino-terroso, assim como os seus sais fisiologicamente aceitáveis e os equivalentes químicos evidentes, com a condição de que não possam simultaneamente R_1 representar hidroxí e R_2 representar amino ou R_1 representar hidroxí, R_2 representar acetamido, R_3 representar benziloximetilo, R_4 representar benziloxi e R_5 representar hidrogénio ou

R_1 representar cloro ou metoxi, R_2 representar amino, R_3 representar benziloximetilo, R_4 representar benziloxi e R_5 representar hidrogénio ou

R_1 representar hidroxí, R_2 representar acetamido, R_3 representar acetoximetilo, R_4 representar acetoxi e R_5 representar hidrogénio ou

R_1 representar metoxi, R_2 representar amino, R_3 representar hidroximetilo, R_4 representar hidroxí e R_5 representar hidrogénio ou

R_1 representar cloro ou amino, R_2 representar hidrogénio, R_3 representar hidroximetilo ou benziloximetilo, R_4 representar hidroxí ou benziloxi e R_5 representar hidrogénio ou

R_1 representar amino, R_2 representar mercapto, R_3 representar benziloximetilo, R_4 representar benziloxi e R_5 representar hidrogénio ou

R_1 representar benziloxi, R_2 representar cloro, R_3 representar benziloximetilo, R_4 representar benziloxi e R_5 representar hidrogénio ou

R_1 representar cloro, R_2 representar amino, R_3 representar acetoximetilo, R_4 representar acetoxi e R_5 representar hidrogénio ou

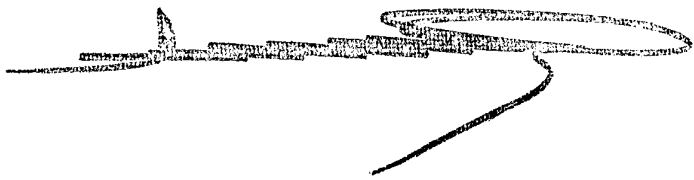
R_1 representar benziloxi, R_2 representar cloro, R_3 representar hidrogénio, R_4 representar benziloxi e R_5 representar benziloximetilo ou

R_1 e R_2 representarem cloro, R_3 representar benziloximetilo, R_4 representar benziloxi e R_5 representar hidrogénio ou

R_1 representar amino, R_2 representar mercapto, R_3 e R_5 representarem hidrogénio e R_4 representar acetoxi ou

R_1 representar hidrogénio, R_2 representar amino, R_3 e R_5 representarem hidrogénio e R_4 representar hidroxí ou acetoxi ou

R_1 e R_2 representarem cloro, R_3 e R_5 representarem hidrogénio e



R₄ representar benziloxi ou

R₁ representar iodo, R₂ representar cloro, R₃ e R₅ representarem hidrogénio e R₄ representar hidroxí.

São preferidos os compostos de fórmula I nos quais

R₁ representa hidrogénio, halogéneo, hidroxí, benziloxi, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono amino, alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono, ou dialquilamino com 2 a 6 átomos de carbono, alquiltio com 1 a 6 átomos de carbono,

R₂ representa hidrogénio, halogéneo, hidroxí, amino, alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino com 2 a 6 átomos de carbono ou acilamino com 1 a 6 átomos de carbono,

R₃ representa hidrogénio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente substituído por um grupo hidroxí, amino ou alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, ou representar halogéneo ou um grupo aciloxi com 1 a 8 átomos de carbono, acilamino com 1 a 8 átomos de carbono ou alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono, ou um grupo R₈ em que R₈ representa
-O-(C1-C4-Alquil)-P(O)(OR₆)(OR₇), -P(O)(OR₆)(OR₇) ou
-P(C1-C4-Alquil)(O)(OR₆)

nas quais R₆ e R₇ independentemente um do outro representam hidrogénio ou um radical alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou um ião de metal alcalino ou alcalinoterroso,

R₄ representa hidrogénio, hidroxí, amino, mercapto, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, aciloxi com 1 a 8 átomos de carbono, alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono ou um radical
-O-(C1-C4-Alquil)-P(O)(OR₆)(OR₇)- ou
-O-(C1-C4-Alquil)-P(C1-C6-Alquil)(O)(OR₆)-

com o significado de R₆ e R₇ como descrito anteriormente, e
R₅ representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, eventualmente substituído por hidroxí, aciloxi com 1 a 8 átomos de carbono, benziloxi, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, amino, alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono ou um radical R₈ em que R₈ representa -P(O)(OR₆)(OR₇) ou
-P(C1-C4-Alquil)(O)(OR₆)

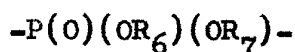
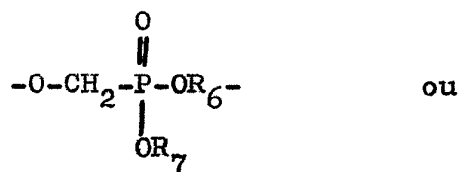
nas quais R₆ e R₇ são definidos como foi descrito acima.

São especialmente preferidos os compostos de fórmula I nos quais

R_1 representa hidrogénio, hidroxí, cloro, mercapto, benziloxi, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, amino, alquilamino com 1 a 3 átomos de carbono ou dialquilamino com 2 a 6 átomos de carbono,

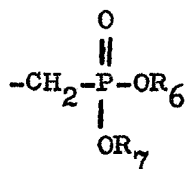
R_2 representa hidrogénio, hidroxí, amino, acilamino com 1 a 8 átomos de carbono,

R_3 representa hidrogénio, alquilo com 1 a 3 átomos de carbono, eventualmente substituído por um grupo hidroxí, aciloxi ou alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, ou um grupo



nos quais R_6 e R_7 têm os significados acima indicados,

R_4 representa hidrogénio, hidroxí ou um grupo aciloxi com 1 a 8 átomos de carbono ou alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono ou




e

R_5 representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, eventualmente substituído por hidroxí, aciloxi com 1 a 8 átomos de carbono ou alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono ou $-P(O)(OR_6)(OR_7)$ na qual R_6 e R_7 têm os significados anteriores.

São muito particularmente preferidos os compostos de fórmula I nos quais

R_1 representa hidrogénio, hidroxí, cloro, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilamino com 1 a 3 átomos de carbono ou dialquilamino com 2 a 6 átomos de carbono,

R_2 representa hidrogénio, hidroxí, amino ou acilamino com 1 a 3 átomos de carbono,



R_3 representa alquilo com 1 a 3 átomos de carbono eventualmente substituído por hidroxí ou por aciloxi com 1 a 8 átomos de carbono ou por alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono ou por $-P(O)(OR_6)(OR_7)$ em que R_6 e R_7 têm os significados acima indicados,

R_4 representa hidroxí ou aciloxi com 1 a 8 átomos de carbono ou alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono e

R_5 representa hidrogénio.

Além disso possuem particular interesse os compostos de fórmula I nos quais

R_1 representa hidrogénio, cloro ou amino,

R_2 representa amino ou acilamino com 1 a 3 átomos de carbono,

R_3 representa alquilo com 1 a 3 átomos de carbono eventualmente substituído por hidroxí ou alcoxi com 1 a 5 átomos de carbono ou alcoxi com 1 a 5 átomos de carbono ou $-P(O)(OR_6)(OR_7)$, na qual R_6 e R_7 têm os significados acima,

R_4 representa hidroxí ou aciloxi com 1 a 5 átomos de carbono ou alcoxi com 1 a 5 átomos de carbono e

R_5 representa hidrogénio.

Apresentam uma muito particular importância os compostos de fórmula I nos quais

R_1 representa hidrogénio,

R_2 representa amino,

R_3 representa alquilo com 1 a 3 átomos de carbono eventualmente substituído por hidroxí ou por aciloxi com 1 a 4 átomos de carbono ou por alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono,

R_4 representa hidroxí ou aciloxi com 1 a 4 átomos de carbono ou alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono e

R_5 representa hidrogénio,

especialmente os compostos de fórmula I nos quais

R_1 representa hidrogénio

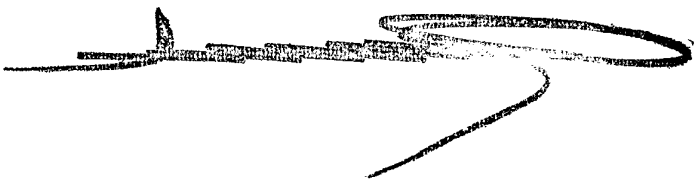
R_2 representa amino

R_3 representa hidroximetilo

R_4 representa hidroxí e

R_5 representa hidrogénio.

Os grupos alquilo citados como substituintes



da fórmula I acima indicada podem ter cadeia linear ou ramificada ou ser cíclicos. Como exemplos de grupos alquilo citam-se os grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo ou isobutilo. Os exemplos de grupos alcoxi são os grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi e ciclopentiloxi.

Os exemplos de grupos dialquilamino cíclicos são os grupos pirrolidino, piperidino, morfolino, N-metilpiperazino ou 1,2,4-triazolo.

O substituinte halogénio preferido é cloro. Os substituintes alcalinos ou alcalinoterrosos especialmente apropriados são sódio e cálcio.

Os compostos da presente invenção são na totalidade nucleósidos de purina acíclicos substituídos, os quais transportam substituintes acíclicos na posição 7 do sistema de anel purina.

Os sais dos compostos de acordo com a invenção especialmente apropriados para fins terapêuticos são os sais de ácidos orgânicos ou inorgânicos fisiologicamente aceitáveis, tais como os ácidos acético, láctico, málico, p-toluenosulfónico, metanossulfónico, isatióico, clorídrico ou sulfúrico.

Os equivalentes químicos revelados dos compostos de acordo com a invenção são especialmente os derivados dos mesmos que podem ser directamente transformados, por exemplo em condições fisiológicas, nos compostos de acordo com a invenção.

Dos compostos de fórmula I de acordo com a invenção são especialmente preferidos

2-amino-7-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil)-purina = composto de fórmula I no qual $R_1=H$, $R_2 = NH_2$, $R_3 = CH_2-OH$, $R_4=OH$, $R_5=H$ (exemplo 6.12)

2-amino-7-(1-hidroxi-3-isopropoxi-2-propoximetil)-purina (composto de fórmula I no qual R_1 =hidrogénio, R_2 =amino, R_3 =hidroximetilo, R_4 =isopropoxi e R_5 =hidrogénio (exemplo 6.10)

e

2-amino-7-(1,3-bis-(isopropoxi)-2-propoximetil)-purina=composto de fórmula I no qual $R_1=H$, $R_2=NH_2$, $R_3=CH_2-O-CH(CH_3)_2$, $R_4=O-CH(CH_3)_2$, $R_5=H$ (exemplo 6.7)

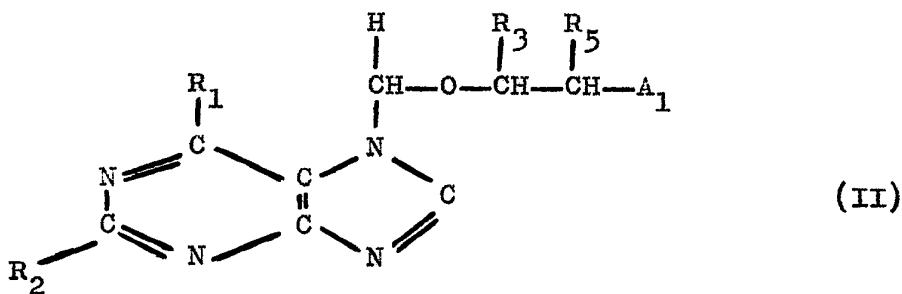
especialmente devido à sua actividade particularmente alta contra virus de herpes.

Além disso outros compostos de fórmula I em que R_1 representa hidrogénio, R_2 representa amino e uma cadeia lateral acíclica cuja função hidroxí ou funções hidroxí estão transformadas em éter com radicais alquilo possuindo 1 a 6 átomos de carbono, ou estão esterificados com radicais acilo possuindo 1 a 6 átomos de carbono, exibem uma actividade antiviral particularmente forte.

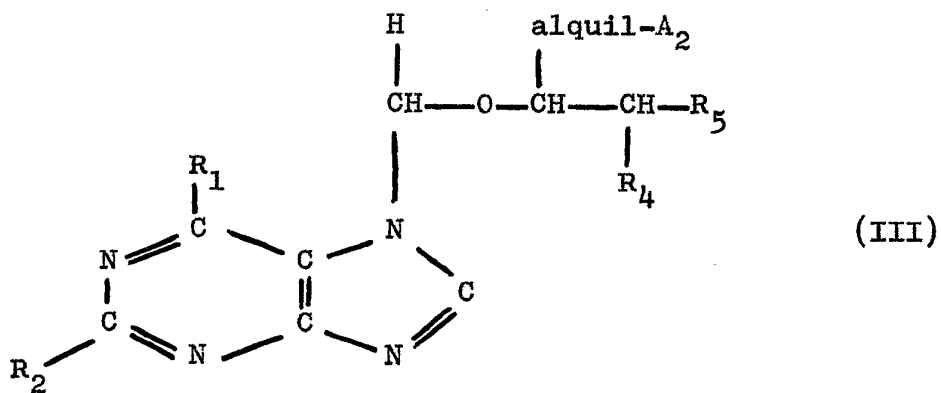
Pertence também ao âmbito da presente invenção a utilização dos compostos descritos como agentes antivirais, não estando excluídos destas os compostos classificados excluídas acima. Os compostos de acordo com a invenção são particularmente eficazes contra vírus Herpes simplex tipo 1 e tipo 2, virus Cytomegalie, virus Varicella Zoster, virus Epstein Barr e virus Human Herpes 6 (HHV6).

Além disso a presente invenção refere-se também a um processo para a preparação das pirinas substituídas de fórmula I ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, caracterizado por

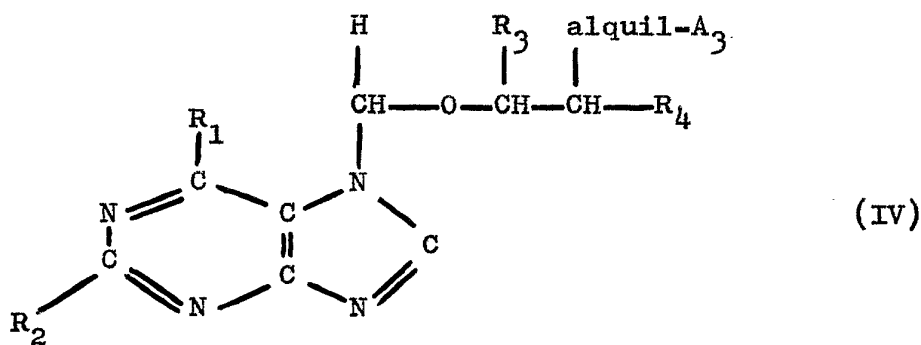
- a) se no composto de fórmula I R_4 representar hidroxí, amino, aminoalquilo ou mercapto, se permutar um grupo de bloqueio A_1 num composto de fórmula II por um grupo hidroxí, amino, alquilamino ou mercapto



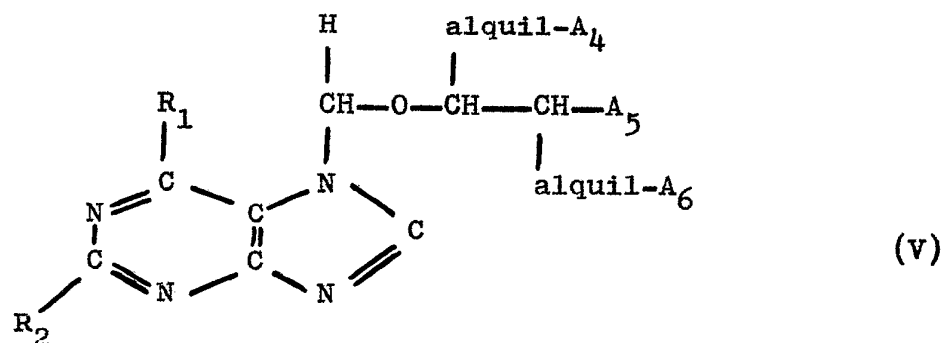
- b) se no composto de fórmula I R_3 representar hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo ou mercaptoalquilo, se permutar um grupo de bloqueio A_2 num composto de fórmula III por um grupo hidroxí, amino, alquilamino ou mercapto,



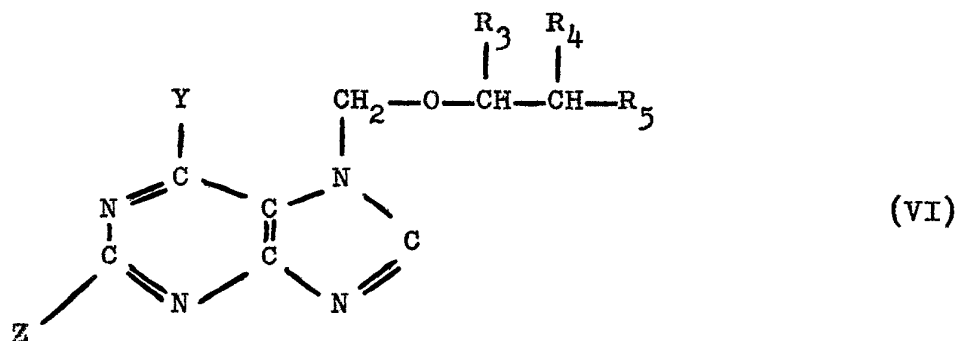
- c) se no composto de fórmula I R_5 representar hidroxialquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo ou mercaptoalquilo, se permutar o grupo de bloqueio A_3 num composto de fórmula IV por um grupo hidroxí, amino, alquilamino ou mercapto



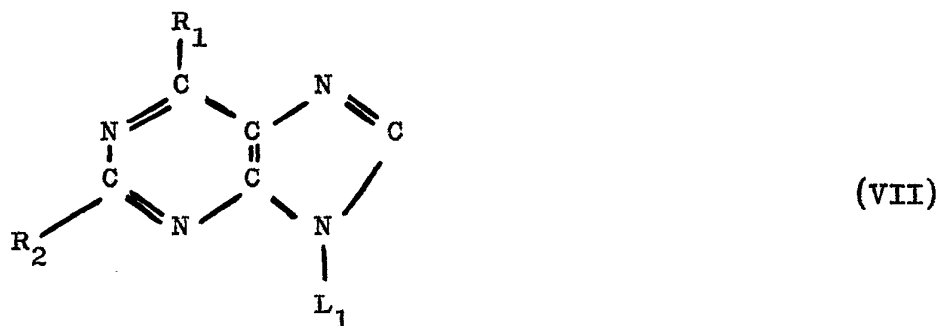
- d) se no composto de fórmula I R_3 representar hidroxialquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo ou tioalquilo e/ou R_4 representar hidroxí, amino, alquilamino ou mercapto e/ou R_5 representar hidroxialquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo ou mercaptoalquilo, se permutar um grupo de bloqueio A_4 e/ou A_5 e/ou A_6 num composto de fórmula V por um grupo hidroxí, amino, alquilamino ou mercapto



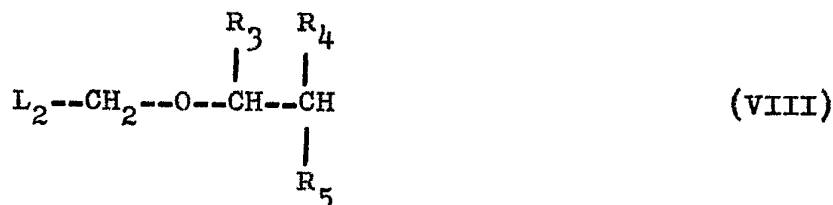
- e) se transformar um composto de fórmula VI no qual Y e Z são precursores dos grupos R_1 ou R_2 respectivamente, num composto de fórmula I no qual R_1 e R_2 têm os significados indicados



- f) se fazer reagir um composto de fórmula VII



com um composto de fórmula VIII



na qual L_2 representa um grupo dissociável e L_1 representa hidrogénio ou um grupo dissociável,

- g) se eliminar um grupo de bloqueio de um composto de fórmula I no qual um ou ambos os radicais R_1 e R_2 estão bloqueados, e, desde que o produto da reacção seja uma base de fórmula I, por eventualmente se transformar esta num produto de adição de ácido desta base de fórmula I, ou desde que o produto da reacção represente um sal de uma base de fórmula I, por eventualmente se transformar na sua base ou num outro sal desta base.


Nos casos dos processos 1 a 4 os grupos hidroxí, mercapto, amino e funções amino monossubstituídas das cadeias laterais acíclicas na posição 7 do sistema purina, sempre que existam, estão transformadas na posição terminal por um grupo de bloqueio D e eventualmente um outro grupo de bloqueio E, podendo D ser igual ou diferente de E.

Estes grupos de bloqueio podem ser grupos éster - por exemplo grupos aciloxi - e/ou grupos benziloxi - e/ou grupos alquiloxi com 1 a 6 átomos de carbono - por exemplo grupos isopropoxi.

No primeiro caso o grupo aciloxi pode ser alifático - por exemplo acetoxi ou pivaloiloxi - ou aromático - por exemplo benzoiloxi.

Ambos os tipos de grupos acilo podem ser eliminados por exemplo por uma hidrólise básica moderada; em geral um aquecimento com metilamina aquosa ou alcoólica é suficiente para uma eliminação dos grupos de bloqueio.

No segundo caso o grupo de bloqueio benziloxi pode ser eliminado por hidrogenólise quer catalítica quer por meio de hidrogénio e Raney-níquel ou paládio/carvão, ou por



meio de formiato de amônio e paládio/carvão ou por meio de uma hidrogenólise de transferência com hidróxido de paládio e ciclohexeno ou ciclohexadieno, ou quimicamente por reacção com halogenetos de boro - por exemplo tricloreto de boro - a temperaturas muito baixas - por exemplo a -70° C - ou por meio de sódio em amoníaco líquido, servindo o amoníaco líquido como dissolvente.

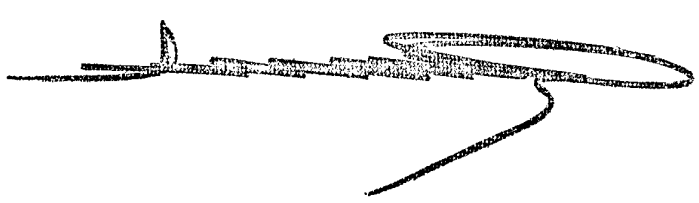
No caso da hidrogenólise catalítica o dissolvente preferido é um álcool; no entanto podem também ser utilizados uma série de dissolventes inertes, desde que o substrato seja solúvel nos mesmos pelo menos parcialmente. Como exemplos destes citam-se benzeno, tolueno, tetrahidrofurano ou dioxano.

Para a reacção química por meio de tricloreto de boro, utilizando-se uma solução de tricloreto de boro em n-hexano ou em diclorometano, ou em alternativa utilizando-se o tricloreto de boro na forma gasosa, o dissolvente preferido é o diclorometano.

No terceiro caso a remoção dos grupos de bloqueio de grupos alquiloxi com 1 a 6 átomos de carbono pode ser conseguida fazendo-se reagir com o substrato trihalogenetos de boro - por exemplo o tricloreto de boro - a temperaturas moderadamente baixas - por exemplo a -60° C até 0° C, de preferência a -40° C até -20° C. O dissolvente preferido para este efeito é o diclorometano e o tricloreto de boro pode apresentar-se na forma gasosa, como solução em n-hexano ou como solução em diclorometano.

A transformação de um composto de fórmula VI num composto de fórmula I de acordo com o processo 5) pode ser realizada por vias muito diferentes.

Por exemplo, um dos dois radicais R_1 ou R_2 , ou ambos os radicais R_1 e R_2 podem ser convertidos num halogéneo por halogenação, num grupo hidroxil por hidrólise, num grupo alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono por reacção com um alcenoato com 1 a 6 átomos de carbono, num grupo mercapto por sulfuração, num grupo alquiltio com 1 a 6 átomos de carbono por reacção com um alquiltiolato com 1 a 6 átomos de carbono, num grupo amino



por aminólise, num grupo amino pela remoção de um grupo de bloqueio de um grupo acilamino ou tioacilamino possuindo cada um 1 a 8 átomos de carbono, de um grupo benzilamino ou alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono, num grupo alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono ou dialquilamino com 2 a 12 átomos de carbono por aminólise, em hidrogénio por hidrogenólise ou dessulfuração ou formação de azida.

Todos estes processos são conhecidos e podem ser encontrados por exemplo em: Heterocyclic Compounds - - Fused Pyrimidines Parte II, Purines, Editor: D. J. Brown, publicado por Wiley-Interscience, 1971.

No processo 6) o grupo dissociável L_2 de um composto de fórmula VIII ou é um radical reactivo de um ácido inorgânico e por conseguinte pode ser


- a) halogéneo, de preferência cloro, ou
- b) um grupo alquiltio com 1 a 6 átomos de carbono ou alquilsulfinilo com 1 a 6 átomos de carbono ou alquilsulfonilo com 1 a 6 átomos de carbono, de preferência o grupo metiltio ou o grupo metilsulfinilo ou o grupo metilsulfonilo, ou é um radical reactivo de um ácido orgânico e pode pois ser
- c) aciloxi com 1 a 8 átomos de carbono ou benziloxi, de preferência acetoxi.

No processo 6a) o grupo dissociável L_1 num composto de fórmula VII é hidrogénio ou trialquilsililo, de preferência trimetilsililo.

No processo 6 b) o grupo dissociável L_1 num composto de fórmula VII é um grupo aciloxi com 1 a 8 átomos de carbono, de preferência o grupo acetoxi, ou é um grupo trialquilsililo, de preferência o grupo trimetilsililo.

No processo 6 c) o grupo dissociável L_1 num composto de fórmula VII é um grupo aciloxi com 1 a 8 átomos de carbono ou, em alternativa, é de preferência um grupo trialquilsililo, especialmente o grupo trimetilsililo.

O processo preferido de harmonia com 6 a) inclui a condensação de uma purina com a substituição pretendi-

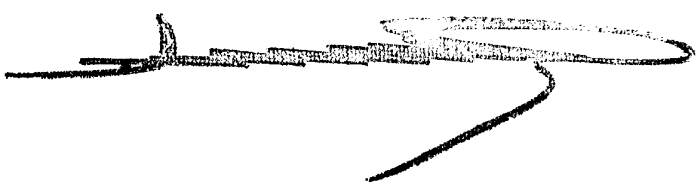


da nas posições 2 e 6 com um 1-(halogenometoxi)-etanol bloqueado com acilo com 1 a 8 átomos de carbono ou benzilo ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo 1-(clorometoxi)-2-acetoxi-etano ou 1-(clorometoxi)-2-benziloxi-etano ou 1-(clorometoxi)-2-isopropoxi-etano ou 2-(halogenometoxi)-1,3-propanodiol bloqueado com um grupo acilo e/ou arilalquilo e/ou alquilo, por exemplo 2-(clorometoxi)-1,3-bis(acetoxi)-propano ou 2-(clorometoxi)-1,3-bis(benziloxi)-propano ou 2-(clorometoxi)-1,3-bis(isopropoxi)-propano, ou é 1-(halogenometoxi)-2,3-propanodiol bloqueado com um grupo acilo com 1 a 8 átomos de carbono e/ou benzilo e/ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo 1-(clorometoxi)-2,3-bis(acetoxi)-propano ou 1-(clorometoxi)-2,3-bis(benziloxi)-propano ou 1-(clorometoxi)-2,3-bis(isopropoxi)-propano, num dissolvente polar forte, como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-pirrolidona-(2), tetrametilureia ou sulfóxido de dimetilo, na presença de uma base como por exemplo trietilamina, N-etilmorfolina ou de um carbonato alcalino como por exemplo carbonato de potássio, à temperatura ambiente, durante 1 a 72 h, se L_1 numa fórmula do composto VII representar hidrogénio, ou

em dissolventes apróticos tais como benzeno, tolueno, xileno, 1,2-dicloroetano, clorobenzeno, 1,2-dimetoxietano, dioxano ou acetonitrilo, na presença de uma base como por exemplo trietilamina ou N-etilmorfolina, a uma temperatura de reacção de 0 até 150° C, de preferência à temperatura ambiente, durante 1 a 72 h, se L_1 numa fórmula do composto VII representar trimetilsililo.

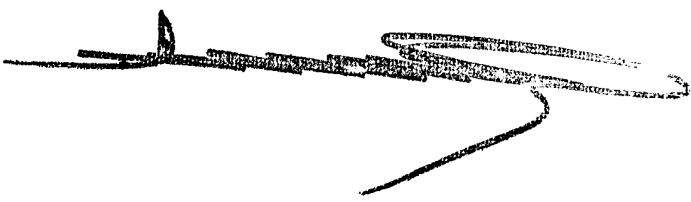
Sabe-se que se podem fazer reagir éteres alquílicos, especialmente éteres etiltiométicos, por exemplo compostos de fórmula VIII nos quais L_2 representa metiltio, com compostos de oxigénio nucleófilo e ácidos de lewis, tais como cloreto de mercúrio (II) (E.J. Corey, M.G. Bock, Tetrahedron Letters 1975, 3269 ou K. Yamada, K. Kato, H. Nagase, Y. Hirata, Tetrahedron Letters 1976, 65) ou éteres alquilsulfinilalquílicos, especialmente éteres metilsulfinilmetéticos como por exemplo compostos de fórmula VIII em que L_2 representa metilsulfinilo, com compostos de carbono nucleófilo e ácidos de Lewis, como iodeto de zinco (J.A. Schwindeman, P. D. Magnus, Tetrahedron Letters 1981, 4925).

O processo preferido de harmonia com 6 b) compreende a condensação de uma purina com a substituição pretendida na posição 2 e 6, com um 1-(alquiltioalcoxi)-etanol bloqueado com um grupo acilo com 1 a 8 átomos de carbono ou benzilo ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo 1-(metiltiometoxi)-2-acetoxi-etano ou 1-(metiltiometoxi)-2-benziloxi-etano ou 1-(metiltiometoxi)-2-isopropoxi-etano, com um 2-(alquiltioalcoxi)-1,3-propanodiol bloqueado com um grupo acilo com 1 a 8 átomos de carbono e/ou benzilo e/ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo 2-(metiltiometoxi)-1,3-bis(acetoxi)-propano ou 2-(metiltiometoxi)-1,3-bis(benziloxi)-propano ou 2-(metiltiometoxi)-1,3-bis(isopropoxi)-propano, ou com 1-(alquiltioalcoxi)-2,3-propanodiol bloqueado por um grupo acilo com 1 a 8 átomos de carbono e/ou benzilo e/ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo 1-(metiltiometoxi)-2,3-bis(acetoxi)-propano ou 1-(metiltiometoxi)-2,3-bis(benziloxi)-propano ou 1-(metiltiometoxi)-2,3-bis(isopropoxi)-propano, podendo também em cada caso, em vez de um grupo alquiltioalcoxi, ser utilizado também vantajosamente o grupo alquilsulfinilalcoxi ou o grupo alquilsulfonilalcoxi, num dissolvente polar forte ou numa mistura de dissolventes, como por exemplo dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona-(2), tetrametilureia e/ou sulfóxido de dimetilo, na presença de um ácido protónico ou de um ácido de Lewis, como por exemplo tricloreto de ferro, trifluoreto de boro, tricloreto de gálio, tricloreto de alumínio, tetracloreto de titânio, mas de preferência tetracloreto de estanho, ou iodo ou trifluormetanossulfonato de trialquilsililo, de preferência o trifluormetanossulfonato de trimetilsililo, a uma temperatura compreendida entre -40° C até $+100^{\circ}$ C, de preferência entre -20° C e $+80^{\circ}$ C, durante várias horas, se L_1 numa fórmula do composto VII representar acilo com 1 a 8 átomos de carbono, de preferência acetilo, ou num dissolvente pouco polar ou em mistura de dissolventes, tais como diclorometano ou 1,2-dicloroetano, na presença de um ácido de Lewis, por exemplo cloreto de ferro-III, trifluoreto de boro, tricloreto de gálio, tricloreto de alumínio, tetracloreto de titânio ou tetracloreto de estanho, ou de um trifluormetanossulfonato de trialquilsililo, de preferência o trifluormeta



nossulfonato de trimetilsililo, a uma temperatura compreendida desde -40° C até $+100^{\circ}$ C, de preferência entre -30° C e $+20^{\circ}$ C, durante 0,5 a 8 h, de preferência durante 1 a 4 h, se L_1 numa fórmula do composto VII representar trialquilsililo, de preferência trimetilsililo, ou num dissolvente aprótico polar, como por exemplo acetonitrilo, na presença de um ácido de Lewis, por exemplo cloreto de ferro-III, trifluoreto de boro, tricloreto de alumínio, tetracloreto de titânio, mas de preferência tetracloreto de estanho, a uma temperatura compreendida desde -40° C até $+100^{\circ}$ C, de preferência entre -30° C e $+20^{\circ}$ C, durante 0,5 a 8 h, de preferência durante 1 a 4 h, se L_1 no composto de fórmula VII representar trialquilsililo, de preferência trimetilsililo.

O processo preferido de harmonia com 6 c) compreende a condensação de uma purina com a substituição pretendida na posição 2 e 6, de preferência uma 2-amino-6-cloro-purina convenientemente modificada, especialmente 2-acetamido-6-cloro-purina per-trimetilsililada, com um 1-(aciloximetoxi)-etanol com 1 a 8 átomos de carbono no grupo acilo, bloqueado com acilo com 1 a 8 átomos de carbono ou benzilo ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo 1-acetoximetoxi-2-acetoxi-etano ou 1-acetoximetoxi-2-benziloxi-etano ou 1-acetoximetoxi-2-isopropoxi-etano, ou com um 2-(aciloximetoxi)-1,3-propanodiol com 1 a 8 átomos de carbono na parte acilo, bloqueado com acilo com 1 a 8 átomos de carbono e/ou benzilo e/ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo 2-acetoximetoxi-1,3-bis(acetoxi)-propano ou 2-acetoximetoxi-1,3-bis(benziloxi)-propano ou 2-acetoximetoxi-1,3-bis(isopropoxi)-propano, ou com um 1-(aciloximetoxi)-2,3-propanodiol com 1 a 8 átomos de carbono na parte acilo, bloqueado com um grupo acilo com 1 a 8 átomos de carbono e/ou benzilo e/ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo 1-acetoximetoxi-2,3-bis(acetoxi)-propano ou 1-acetoximetoxi-2,3-bis(benziloxi)-propano ou 1-acetoximetoxi-2,3-bis(isopropoxi)-propano, num dissolvente aprótico como por exemplo benzeno, tolueno, xileno, acetonitrilo, diclorometano ou 1,2-dicloroetano, ou misturas dos mesmos, na presença de um ácido, de preferência um ácido de Lewis como por exemplo tricloreto de alumínio, trifluoreto de boro, tricloreto de ferro



triclóreto de gálio, tetracloreto de estanho ou tetracloreto de titânio, ou na presença de iodo, ou de preferência um trifluormetanosulfonato de trialquilsililo, especialmente o trifluormetanosulfonato de trimetilsililo, sendo as quantidades destes reagentes 0,1 a 10 equivalentes, de preferência 0,8 a 7 equivalentes, referida à quantidade de cada um dos compostos de acetoximetoxi utilizados, a temperaturas compreendidas entre -70°C e $+80^{\circ}\text{C}$, de preferência entre -40°C e $+30^{\circ}\text{C}$, durante 2 a 24 h, de preferência durante 2 a 6, se L_1 numa fórmula do composto VII representar trialquilsililo, especialmente trimetilsililo.


Este processo fornece, com elevada selectividade, em regra $\gg 9:1$, de preferência o isómero na posição 7 de cada um dos derivados acíclicos de purina.

Se de acordo com os processos 6 a)-6 c) se formarem misturas de produtos, estas são separadas nos seus componentes puros cromatograficamente ou por cristalização fraccionada, eventualmente depois da transformação num outro derivado de purina.

Os compostos de fórmula VIII em que L_2 representa halogénio podem ser preparados fazendo-se reagir um álcool convenientemente modificado e bloqueado, de preferência 1-acetoxietanol ou 1,3-bis(acetoxi)-propano-2-ol ou 2,3-bis(acetoxi)-propanol ou 1-benziloxietanol ou 1,3-bis(benziloxi)-propano-2-ol ou 2,3-bis(benziloxi)-propanol ou 1-isopropoxietanol ou 1,3-bis(isopropoxi)-propano-2-ol ou 2,3-bis(isopropoxi)-propanol, com paraformaldeído e um hidrácido de halogénio na forma gasosa, por exemplo cloreto de hidrogénio, num dissolvente inerte, de preferência diclorometano, à temperatura ambiente ou a uma temperatura inferior.

A preparação dos éteres halogenometílicos é uma reacção genericamente utilizável; encontra-se uma descrição pormenorizada desta reacção por exemplo em Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Estugarda, 1965, vol VI/3, págs. 125 e seguintes.

Os compostos de fórmula VIII em que L_2 representa metiltio podem ser preparados fazendo-se reagir um alca-



no1 convenientemente modificado e bloqueado, por exemplo 1-acetoxietanol ou 1,3-bis(acetoxi)-propano-2-ol ou 2,3-bis(acetoxi)-propanol ou 1-benziloxietanol ou 1,3-bis(benziloxi)-propano-2-ol ou 2,3-bis-(benziloxi)-propanol ou 1-isopropoxietanol ou 1,2-bis(isopropoxi)-propano-2-ol ou 2,3-bis(isopropoxi)-propanol, com sulfóxido de dimetilo, com um anidrido de ácido com 1 a 8 átomos de carbono e um ácido carboxílico com 1 a 8 átomos de carbono, num intervalo de temperaturas compreendidas entre 0 e +40° C, de preferência à temperatura ambiente, durante vários dias, como regra geral 2 a 4 dias.


Encontra-se uma descrição minuciosa para a preparação de éteres metiltiométicos de álcoois primários, secundários e terciários em P. M. Pojer e S. J. Angyal, Aust. J. Chem., 31, 1031 (1978).

Os correspondentes compostos de metilsulfonilmetilo e compostos de metilsulfonilmetilo podem ser obtidos por oxidação por meio de perácidos, por exemplo ácido m-cloroperbenzoico ou ácido peracético, de forma simples.

Os compostos de fórmula VIII nos quais L_2 representa aciloxi com 1 a 8 átomos de carbono podem ser preparados ou a partir de um composto de fórmula VIII na qual L_2 representa halogéneo, o qual como foi descrito acima pode ser obtido por reacção com um carboxilato alcalino, de preferência acetato de sódio ou de potássio, em acetona ou dimetilformamida, ou transformando-se um álcool convenientemente modificado e bloqueado, no éter alcóxialquílico, de preferência o éter metoximético, o qual em seguida é por sua vez transformado por reacção com um anidrido de ácido carboxílico com 1 a 8 átomos de carbono, de preferência anidrido acético, mediante catálise protónica ou por ácidos de Lewis, de preferência a catálise com o eterato de trifluoreto de boro, no composto de aciloxi com 1 a 8 átomos de carbono, de preferência o composto de acetoxi (para ambos os processos ver:

Houben - Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Estugarda, 1965, Vol. VI/3, pags. 286 e seguintes).

Todavia, preparam-se de forma particularmen-




te simples e eficaz os compostos de fórmula VIII nos quais L_2 representa aciloxi com 1 a 8 átomos de carbono, misturando-se um alanol convenientemente modificado e bloqueado, por exemplo 1-acetoxietanol ou 1,3-bis(acetoxi)-propano-2-ol ou 2,3-bis(acetoxi)-propanol ou 1-benziloxietanol ou 1,3-bis(benziloxi)-propano-2-ol ou 2,3-bis(benzoiloxi)-propanol ou 1-isopropoxietanol ou 1,3-bis(isopropoxi)-propano-2-ol ou 2,3-bis(isopropoxi)-propanol com um ácido carboxílico, de preferência ácido acético, e o correspondente anidrido, de preferência anidrido acético, em sulfóxido de dimetilo, utilizando-se de preferência por 0,1 mol do alanol cerca de 60 ml do ácido, cerca de 50 ml do anidrido e cerca de 100 ml de sulfóxido de dimetilo, a uma temperatura inferior à ambiente, de preferência a 0°C , e agitando-se por várias horas, de preferência 4 a 6 horas, a uma temperatura elevada, de preferência a uma temperatura compreendida entre 40 e 100°C .

No processo 7) os substituintes R_1 e R_2 podem estar bloqueados por exemplo por grupos trialquilsililo, de preferência grupos trimetilsililo.

Estes compostos serão o produto da condensação de uma purina per-trimetilsililada e um composto de fórmula VIII, como no processo 6).

Estes grupos de bloqueio são dissociáveis e podem ser removidos por solvólise com água, com amônia aquosa ou alcoólica ou com solução aquosa de hidrogenocarbonatos ou por alcoólise.

Um outro processo combina os processos 1) ou 2) ou 3) ou 4) com o processo 5); neste caso pode realizar-se uma remoção do grupo de bloqueio por solvólise simultaneamente com a substituição de um grupo dissociável do sistema purina, por exemplo halogéneo, como por exemplo pela reacção com amoníaco líquido. Neste caso, além da remoção do grupo de bloqueio da cadeia lateral, desde que este estivesse bloqueado com um grupo aciloxi possuindo 1 a 8 átomos de carbono (ver processos 1) - 4)) substitui-se simultaneamente o grupo dissociável no sistema purina pelo grupo amino. Adicionalmente, no presente caso pode ainda remover-se um grupo de bloqueio acilo com 1 a 8 átomos



de carbono no sistema purina.

Os compostos de fórmula I de acordo com a invenção podem possuir nas cadeias laterais acíclicas um ou mais centros quirálicos. Estes compostos ocorrem em regra como racematos; é possível a preparação ou o isolamento dos enantiómeros puros. São também objecto da invenção, por conseguinte, tanto os enantiómeros puros como também as misturas dos mesmos, como por exemplo o correspondente racemato.

Adicionalmente a presente invenção refere-se a medicamentos que contêm pelo menos um composto de acordo com a invenção.

Os medicamentos de acordo com a invenção podem ser administrados por via entérica (oral), parentérica (intravenosa), rectal ou local (tópica). Pode ser administrados na forma de soluções, pós (comprimidos, cápsulas incluindo microcápsulas) pomadas (cremes ou gel) ou supositórios. Como substâncias auxiliares para estas formulações interessam as cargas e diluentes, dissolventes, emulsionantes, lubrificantes, correctores de paladar, corantes e/ou substâncias tampão sólidas e líquidas, farmacologicamente correntes. Como dosagem conveniente administram-se 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal, de preferência 0,2 - 8 mg/kg. São preferivelmente administrados em unidades de dosagem que contêm pelo menos a quantidade eficaz diária dos compostos de acordo com a invenção, por exemplo 30 a 300 mg, de preferência 50 a 250 mg.

Os compostos de acordo com a invenção podem também ser administrados em combinação com outros agentes antivirais e imunoestimulantes, tais como interferonas.

Ensaio in vitro e resultados:

A eficácia antiviral dos compostos de acordo com a invenção foi ensaiada em ensaios in vitro. Para o efeito os compostos de acordo com a invenção são adicionados, a várias diluições, a culturas celulares de células Vero em placas de microtítulo. Decorridas três horas as culturas foram infectadas com diversos vírus. As células Vero foram infectadas com diversos vírus de Herpes patogénicos do homem, células HeLa foram infectadas com o vírus

~~CONFIDENTIAL~~

Vaccinia e células MDBK foram infectadas com o vírus da estomatite vesicular. Decorridas 48 a 72 horas depois da infecção determinou-se o êxito da terapia com base no efeito citopático, microscopicamente e também fotometricamente depois da absorção de vermelho neutro (teste de cor de acordo com Finter) (Finter, N. B., em "Interferons" (N. B. Finter et al) North Holland Publishing Co., Amsterdão (1966)). A concentração mínima à qual cerca de metade das células não apresenta qualquer efeito citopatogénico é considerada a concentração inibitória mínima (MHK). Os resultados estão indicados no quadro 1.

Quadro 1

Substância do exemplo	DTM ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		MHK ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	
	HSV-1	HSV-2	Vaccinia	VSV
7-(1,3-Di- hidroxi-2- isopropoxi- metil)-guanina	> 400	> 400	> 400	> 400
	> 400	> 400	> 400	> 400
6.7.	> 400	> 400	> 400	> 400
	> 400	> 400	> 400	> 400
6.10.	> 400	> 400	> 400	> 400
	133.3	133.3	44.4	> 400
6.12.	1.65	1.65	4.94	> 400
Padrão:				
9-(1,3-Di- hidroxi-2- isopropoxi- metil)-guanina	> 400	> 400	> 400	> 133.3
	4.94	1.65	> 400	133.3

HSV-1 = Herpes simplex Virus 1

HSV-2 = Herpes simplex Virus 2

MHK = Concentração de inibição mínima

• DTM = Dose tolerada máxima

• VSV = Virus de estomatite vesicular

Ensaio in vivo e resultados.

Ratos NMRI, isentos de germens patogénicos específicos, com um peso de cerca de 15 g, foram infectados por via intraperitoneal com o vírus Herpes simplex 1 e em seguida foram submetidos a terapia com os compostos de acordo com a invenção, por via intraperitoneal ou oral (ver quadro 2 ou quadro 3). O tratamento foi realizado pela primeira vez durante 3 horas depois da infecção e foi prolongado 2 vezes por dia durante 4 dias. O êxito do tratamento foi determinado com base na evolução da doença e na taxa de sobrevivência relativamente aos controlos de infecção não tratados. Estes últimos em vez dos compostos de acordo com a invenção receberam soro fisiológico. O tempo de observação foi de 2 semanas.

Quadro 2: Acção antiviral contra HSV-1 no rato NMRI para administração intraperitoneal

Exemplo	Dose ($\mu\text{mol/kg}$)	Tempo médio de sobrevivência (dias)	Sobrevivência/ total
6.7.	9 x 10	7.0 +/- 0.0	4 / 5
	30	-	5 / 5
	100	-	5 / 5
6.10.	9 x 10	10.0 +/- 1.4	3 / 5
	30	-	5 / 5
	100	-	5 / 5
6.12.	9 x 10	-	5 / 5
	30	-	5 / 5
	100	-	5 / 5
7-(1,3-Di- hidroxi-2- isopropoxi- metil)-guanina	9 x 10	10.0 +/- 1.4	3 / 5
	30	10.0 +/- 0.0	4 / 5
	100	9.3 +/- 2.1	2 / 5
Controle	0	8.3 +/- 2.8	1 / 5

Quadro 3: Acção antiviral contra HSV-1 no rato NMRI para administração oral


Exemplo	Dose ($\mu\text{mol/kg}$)	Tempo médio de sobrevivência (dias)	Sobrevivência/ total
6.7.	9 x 10	-	5 / 5
	30	-	5 / 5
	100	-	5 / 5
6.10.	9 x 10	10.0 +/- 0.0	4 / 5
	30	-	5 / 5
	100	-	5 / 5
6.12.	9 x 10	8.3 +/- 1.5	2 / 5
	30	-	5 / 5
	100	-	5 / 5
7-(1,3-Di- hidroxi-2- isopropoxi- metil)-guanina	9 x 10	6.5 +/- 2.1	3 / 5
	30	8.5 +/- 0.7	3 / 5
	100	9.0 +/- 1.4	3 / 5
Controle	0	7.7 +/- 1.5	2 / 5

Exemplos:

Processo de harmonia com 6 b):

1º Composto de fórmula VIII na qual L_2 representa metiltio, R_3 representa isopropoximetilo, R_4 representa isopropoxi e R_5 representa hidrogénio:

Numa mistura de 180 ml de ácido acético glacial e 150 ml de anidrido acético adicionam-se gota a gota, mediante agitação e arrefecimento a cerca de 30° C, lentamente, 300 ml de sulfóxido de dimetilo anidro. Depois do termo da adição agita-se continuamente 30 minutos. Imediatamente depois adicionam-se gota a gota, a cerca de 25° C, 52,8 g (0,3 mole) de 2,3-bis(isopropoxi)-propano-2-ol (preparado por reacção de isopropilato de sódio com éter 2,3-etoxipropil-isopropílico em isopropanol). A mistura reactiva é deixada em repouso 4 dias à temperatura ambiente, agitando-se de tempos a tempos. Em seguida a mistura reactiva é incorporada por agitação em cerca de 1 l de água gelada e é extraída várias vezes com éter dietílico ou hexano. A fase orgânica é lavada vá-



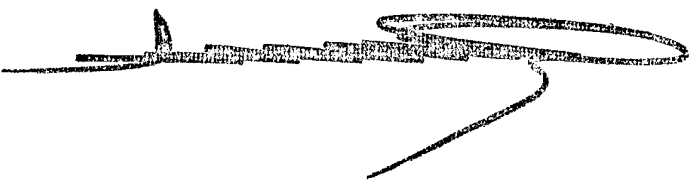
rias vezes com água, é seca com sulfato de sódio e evaporada. O resíduo oleoso é fraccionado em vácuo.

O rendimento é de 53,5 g (75,5% do valor teórico) de 1,3-bis(isopropoxi)-2-metiltiometoxi-propano. Óleo incolor com ponto de ebulição 68-74° C a uma pressão de 2 mm de Hg.

2º Composto de fórmula I em que R₁ representa hidróxi, R₂ representa acetamido, R₃ representa isopropoximetilo, R₄ representa isopropoxi e R₅ representa hidrogénio: 5,7 g (0,0218 mole) do éter metiltiomético do exemplo 1 são misturados com 4,9 g de sulfóxido de dimetilo anidro e 4,9 g (0,0209 mole) de N₂,N₉-diacetilguanina (preparada a partir de guanina e de anidrido acético em N-metilpirrolidona-(2)) em 20 ml de dimetilformamida anidra. Arrefece-se a -20° C e adicionam-se gota a gota à suspensão, mediante agitação, 5,5 g (0,0209 mole) de tetracloreto de titânio. Depois do termo da adição a mistura reactiva é agitada 5 h a 80° C. Deixa-se arrefecer, mistura-se a mistura reactiva com diclorometano e água gelada, extrai-se por várias vezes com diclorometano, as fases orgânicas depois de reunidas são extraídas primeiro com água e em seguida com solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio e finalmente com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é seca com sulfato de sódio, é filtrada e evaporada. A análise por HPLC (RP 18 (R)) LiChrospher (R) 100 RP 18,5 µm, 125-4) água/metanol 1/1 + 0,1% de ácido trifluoracético, acetato de amónio) apresenta uma relação isómero 7/isómero 9 de 47,5/47,7. O rendimento bruto é de 7,5 g (94,4% do valor teórico) de um óleo claro. O isolamento do isómero 7 é realizado por meio de cromatografia de coluna através de alumina neutra com uma mistura de acetato de etilo/metanol 9/1 e produz 3,5 g (44% do rendimento teórico) de N₂-acetil-7-[1,3-bis(isopropoxi-2)-propoximetil]-guanina de ponto de fusão 162-163° C.

¹H-NMR (60 MHz, d₆-DMSO), ppm: 11.93 (s, largo, 2H), 8.35 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.55 - 3.17 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 0.93 (d, 12H).

3.1. Composto de fórmula I no qual R₁ representa cloro, R₂ representa acetamido, R₃ representa isopropoximetilo, R₄ representa isopropoxi e R₅ representa hidrogénio:



6,9 g (0,033 mol) de 2-acetamido-6-cloro-purina (preparação, ver 5a) são fervidos ao refluxo 3 horas sob atmosfera de argon em 28 ml de xileno anidro e 28 ml de hexametildissilazano (HMDS) e 0,2 g de sulfato de amônio. Seguidamente o dissolvente e o excesso de HMDS são eliminados por destilação, o resíduo é dissolvido em 85 ml de 1,2-dicloroetano anidro e a -30° C adicionam-se a uma solução de 6,3 g (0,024 mol) do éter metiltiometílico do exemplo 1 em 85 ml de 1,2-dicloroetano anidro. Seguidamente adicionam-se 5 ml (0,026 mol) de trifluormetanossulfonato de trimetilsililo e agita-se a mistura 2 horas a -30° C.


O produto da reacção é vertido em 150 ml de água gelada, filtra-se e o resíduo é lavado com 1,2-dicloroetano. A fase aquosa é extraída com 1,2-dicloroetano; as fases orgânicas são reunidas e depois são extraídas com água, seguidamente com solução diluída de hidrogenocarbonato de sódio, seca-se com sulfato de sódio e concentra-se. A análise por HPLC (RP 18 (LiChrospher 100 RP 18, 125 x 4) água/acetonitrilo 3/1 + 0,1% TEA) mostra a presença de 73% de 2-acetamido-6-cloro-7- $\bar{1}$,3-bis(isopropoxi)-2-propoximetil $\bar{7}$ -purina além de 2% do correspondente isómero 9.

3.2. A reacção análoga em acetonitrilo e com 3,8 equivalentes de tetracloreto de estanho produz 73% do isómero 7 e 23% do isómero 9 (análise HPLC do produto bruto como no exemplo anterior).

Processo de acordo com 6 c):

4.1. Composto de fórmula VIII no qual L_2 representa acetoxi, R_3 representa isopropoximetilo, R_4 representa isopropoxi e R_5 representa hidrogénio:

A uma mistura de 120 ml de ácido acético glacial e 100 ml de anidrido acético adicionam-se gota a gota, mediante agitação, 200 ml de sulfóxido de dimetilo anidro de modo que a temperatura da mistura não ultrapasse 35° C. Agita-se por mais 30 minutos antes de se adicionar gota a gota 35,2 g (0,2 mol) de 1,3-bis-(isopropoxi)-propano-2-ol (preparado como foi descrito acima). Depois do termo da adição a mistura é aquecida a $90-100^{\circ}$ C durante 7 horas. A mistura reactiva depois de arrefecida é vertida em água e é extraída várias vezes com éter dietílico. A fase or-



gânica é depois lavada com água e em seguida com solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio, seca-se com sulfato de sódio e evapora-se. Permanece um óleo amarelo claro que é submetido a uma destilação fraccionada. Uma fracção com ponto de ebulição 46-47° C a uma pressão de 15 mm Hg consiste em acetato de tiometilmetilo. O produto da reacção, 2-acetoximetoxi-1,3-bis(isopropoxi)-propano, ferve a 87-92° C a uma pressão de 1 mm Hg. O rendimento é de 27,3 g (55% do valor teórico).


¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃), ppm: 5.43 (s, 2H), 4.0 - 3.33 (m, 7H), 2.12 (s, 3H), 1.33 (d, 12H).

Do mesmo modo prepararam-se:

- 4.2. 2-acetoximetoxi-1,3-bis(metoxi)-propano
- 4.3. 2-acetoximetoxi-1,3-bis(etoxi)-propano
- 4.4. 2-acetoximetoxi-1,3-bis(propoxi)-propano
- 4.5. 2-acetoximetoxi-1,3-bis(benziloxi)-propano
- 4.6. 2-acetoximetoxi-1,3-bis(ciclopentiloxi)-propano
- 4.7. 2-acetoximetoxi-1,3-bis(propa-2-eno-1-oxi)-propano
- 4.8. 2-acetoximetoxi-1-benziloxi-3-(isopropoxi)-propano
- 4.9. 2-acetoximetoxi-1-isopropoxi-etano
- 4.10. 1-acetoximetoxi-2-benziloxi-3-isopropoxi-propano
- 4.11. 2-acetoximetoxi-1-benziloxi-3-pivaloiloxi-propano
- 4.12. 2-acetoximetoxi-1,3-bis(pivaloiloxi)-propano

5. Composto de fórmula I na qual R₁ representa cloro, R₂ representa acetamido, R₃ representa isopropoximetilo, R₄ representa isopropoxi e R₅ representa hidrogénio:

5a. 3,17 g (0,015 mol) de 2-acetamido-6-cloropurina (preparado de harmonia com E.M. Acton e R.H. Iwamoto in W.W. Zorbach e R.S. Tipson (Hrsg.) Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry, Volume 1, Interscience Publishers, John Wiley & Sons, New York, 1968, págs 25 e seguintes) são aquecidos em 13 ml de xileno anidro com 11,3 ml de hexametildisilazano e 100 mg de sulfato de amónio durante 3 a 4 horas sob refluxo, numa atmosfera de gás inerte e deste modo são transformados no composto de bis-trimetilsililo. Depois do termo da reacção o dissolvente e o excesso de hexametildisilazano são evaporados em vácuo. O resíduo é dissolvido em 10 ml de acetonitrilo anidro e mediante agitação adiciona-se gota a gota a uma solução de 2,8 g (0,01 mol) de 2-acetoximetoxi-



-1,3-bis(isopropoxi)-propano em 70 ml de acetonitrilo anidro. Seguidamente adicionam-se lentamente a -20°C e sob atmosfera de gás inerte 13 g (0,05 mol) de tetracloreto de estanho e agita-se a mistura 3 horas a -20°C . A mistura reactiva é incorporada sob agitação numa mistura de água gelada e diclorometano, e filtra-se. A fase aquosa é extraída várias vezes com diclorometano e a fase orgânica, depois de reunida, é então lavada duas vezes com solução de cloreto de sódio, seca-se com sulfato de cálcio e filtra-se e evapora-se. Como resíduo fica um xarope claro cuja análise por HPLC (RP 18 (Nucleosil 5 C18) (R) água/acetonitrilo 3/1+0,1% TEA) revela um teor de 86% do isómero 7 e 4% do isómero 9. A purificação cromatográfica através de sílica-gel com acetato de etilo/metanol 20/1 produz 1,8 g (45% do rendimento teórico) de 2-acetamido-6-cloro-7-[1,3-bis(isopropoxi)-2-propoximetil]-purina com o ponto de fusão $73-75^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$), ppm: 10.68 (s, 1H) 8.84 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.46 - 3.24 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 0.90 (m, 12H).

5b. Realização da reacção como em 5a., com a diferença de a 2-acetamido-6-cloropurina sililada (0,015 mol), dissolvida em 10 ml de 1,2-dicloroetano anidro, ser adicionada a uma solução do composto de acetoximetoxi (0,01 mol) em 70 ml de 1,2-dicloroetano anidro, e se adicionar a -30°C 2,67 g (0,012 mol) de trifluormetanossulfonato de trimetilsililo e de a mistura reactiva ser agitada 2 horas a -30°C . A análise por HPLC do produto bruto, realizada como em 5a., fornece uma relação de isómeros de isómero 7/isómero 9 de 90/6. A purificação cromatográfica por sílica-gel com acetato de etilo/metanol 20/1 produz 2,15 g (53,8% do rendimento teórico) de um pó branco com ponto de fusão $72-74^{\circ}\text{C}$.

Do mesmo modo preparam-se:

- 5.1. 2-acetamido-6-cloro-7-[1,3-bis(etoxi)-2-propoximetil]-purina com ponto de fusão $76-78^{\circ}\text{C}$
- 5.2. 2-acetamido-6-cloro-7-[1,3-bis(propoxi)-2-propoximetil]-purina com ponto de fusão 74°C
- 5.3. 2-acetamido-6-cloro-7-(2-isopropoxi-etoximetil)-purina com ponto de fusão $116-118^{\circ}\text{C}$

5.4. 2-acetamido-6-cloro-7-(1-benziloxi-3-isopropoxi-2-propoxi-
metil)-purina como um óleo viscoso

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $d_6\text{-DMSO}$), ppm: 10.70 (s, 1H), 8.86 (s, 1H),
7.40 - 7.15 (m, 5H), 5.85 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.84 (m, 1H),
3.50 - 3.25 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 0.87 (m, 6H),

5.5. 2-acetamido-6-cloro-7- \square 1,3-bis(metoxi)-2-propoximetil \square -
purina com ponto de fusão 83-84°C

5.6. 2-acetamido-6-cloro-7- \square 1,3-bis(propa-2-eno-1-oxi)-2-pro-
poximetil \square -purina com ponto de fusão 79°C

5.7. 2-acetamido-6-cloro-7- \square 1,3-bis(ciclopentiloxi)-2-propoxi-
metil \square -purina como um óleo viscoso;

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, $d_6\text{-DMSO}$), ppm: 10.73 (s, 1H), 8.83 (s, 1H),
5.83 (s, 2H), 3.75 (m, 3H), 3.27 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.42
(s, largo, 16H).

5.8 2-acetamido-6-cloro-7-(2-benziloxi-3-isopropoxi-1-propoxi-
metil)-purina como um óleo viscoso;

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, $d_6\text{-DMSO}$) ppm: 10.77 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.32
(s, 5H), 5.82 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.67 - 3.20 (m, 6H), 2.2
(s, 3H), 0.93 (d, 6H).

5.9. 2-acetamido-6-cloro-7- \square 1,3-bis(pivaloiloxi)-2-propoxime-
til \square -purina como uma espuma vítrea;

$^1\text{H-NMR}$ (210 MHz, $d_6\text{-DMSO}$), ppm: 10.72 (s, 1H), 8.88 (s, 1H),
5.79 (s, 2H), 5.04 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.63
(d, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.01 (s, 9H),

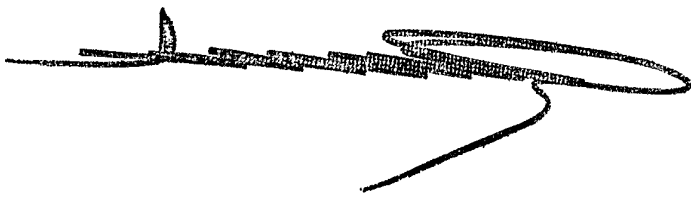
5.10 2-acetamido-6-cloro-7-(1-benziloxi-3-pivaloiloxi-2-propoxi-
ximetil)-purina como um óleo viscoso;

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $d_6\text{-DMSO}$), ppm: 10.70 (s, 1H), 8.89 (s, 1H),
7.35 - 7.15 (m, 5H), 5.85 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.15 - 3.94
(m, 3H), 3.49 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 0.97 (s, 9H).

Processo de acordo com 5):

6.1. Composto de fórmula I na qual R_1 representa tio, R_2 repre-
senta tioacetamido, R_3 representa isopropoximetilo, R_4 re-
presenta isopropoxi e R_5 representa hidrogênio:

3,8 g (0,01 mol) do composto do exemplo 2. são agitados a 80-



-85° C sob atmosfera de árgon durante 3 horas em 150 ml de tolueno anidro conjuntamente com 4,4 g (0,011 mol) de 2,4-dissulfureto de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfoetano (reagente de Lawesson). Depois do termo da reacção deixa-se arrefecer, filtra-se para remover o sedimento, lava-se o resíduo com tolueno e evapora-se o filtrado. Fica como resíduo um xarope amarelado que é purificado cromatograficamente através de sílica-gel com acetato de etilo/metanol 20/1. Deste modo obtêm-se 2 g (48,6% do rendimento teórico) de 2-tioacetil-7-(1,3-bis(isopropoxi)-2-propoximetil)-tioguanina. O pó amarelado decompõe-se a 220° C.

6.2. Composto de fórmula I na qual R₁ representa tio, R₂ representa amino, R₃ representa isopropoximetilo, R₄ representa isopropoxi e R₅ representa hidrogénio:


1,6 g (0,00472 mol) de 7-(1,3-bis(isopropoxi)-2-propoximetil)-guanina são aquecidos ao refluxo numa mistura de 50 ml de tolueno anidro e 10 ml de piridina anidra conjuntamente com 1,01 g (0,0025 mol) do reagente de Lawesson sob atmosfera de argon durante 6 horas. O produto bruto da reacção é purificado cromatograficamente por coluna através de sílica-gel com uma mistura de diclorometano/metanol 5/1. Obtêm-se 1,2 g (71,6% do rendimento teórico) de um pó levemente amarelado com ponto de fusão 232-236° C.

¹H-NMR (60 MHz, d6-DMSO), ppm: 12.05 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.10 (s, 2H), 3.93-3.22 (m, 7H), 0.97 (d, 12H).

O composto 6.2. pode também ser preparado aquecendo-se ao refluxo durante 3 horas 0,413 g (0,001 mol) do composto do exemplo 6.1. com 4 ml de solução aquosa a 40% de metilamina e 4 ml de metanol. Rendimento: 0,25 g (70,4% do valor teórico).

6.3. Composto de fórmula I na qual R₁ representa metoxi, R₂ representa acetamido, R₃ representa isopropoximetilo, R₄ representa isopropoxi e R₅ representa hidrogénio:

1,4 g (0,0035 mol) do composto do exemplo 5. são dissolvidos conjuntamente com 13 mg (0,2 mmol) de cianeto de potássio em 14 ml de metanol e agita-se 24 horas à temperatura ambiente. Seguidamente diluiu-se com 20 ml de metanol e tratam-se com Serdolit Blue (R) (Serva) (forma OH-) e Amberlyst 15 (R) (Fluka) (forma



H+) durante 5 minutos em cada caso, filtra-se para remover os permutadores de iões e o filtrado é evaporado. O xarope obtido como resíduo cristaliza por adição de éter diisopropílico. Obtêm-se 1,05 g (75,8% do rendimento teórico) de 2-acetamido-6-metoxi-7-(1,3-bis(isopropoxi)-2-propoximetil)-purina de ponto de fusão 67-68° C.

¹H-NMR (60 MHz, d6-DMSO), ppm: 10.73 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.80 - 3.15 (m, 10H), 2.17 (s, 3H), 0.88 (d, 12H).

6.4.1. Compostos de fórmula I na qual R₁ representa amino, R₂ representa acetamido, R₃ representa isopropoximetilo, R₄ representa isopropoxi e R₅ representa hidrogénio e

6.4.2. R₁ representa amino, R₂ representa amino, R₃ representa isopropoximetilo, R₄ representa isopropoxi e R₅ representa hidrogénio:

6.4.1. 10 g (0,025 mol) do composto do exemplo 2 são misturados em 100 ml de metanol com cerca de 150 ml de amoníaco líquido e aquecem-se a 80° C durante 20 horas em autoclave a uma pressão de 5 bar. Seguidamente a mistura reactiva é evaporada completamente e purifica-se cromatograficamente por coluna (sílica-gel, diclorometano/metanol 9/1). Como primeira fracção obtêm-se 0,26 g (2,7% do rendimento teórico) de 2-acetamido-6-amino-7-[1,3-bis(isopropoxi)-2-propoximetil]-purina com o ponto de fusão 136-137° C.

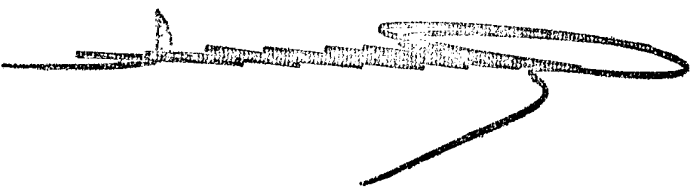
¹H-NMR (60 MHz, d6-DMSO), ppm: 9.72 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 3.83 - 3.20 (m, 7H), 2.20 (s, 3H), 0.97 (d, 12H).

6.4.2. A segunda fracção produz 4,6 g (54,4% do rendimento teórico) de 2,6-diamino-7-[1,3-bis(isopropoxi)-2-propoximetil]-purina com o ponto de fusão 228-229° C.

¹H-NMR (60 MHz, d6-DMSO), ppm: 8.10 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.85 (s, 2H), 5.67 (s, 2H), 3.83 - 3.22 (m, 7H), 1,00 (d, 12H).

6.5.1. Compostos de fórmula I na qual R₁ representa metilamino, R₂ representa acetamido, R₃ representa isopropoximetilo, R₄ representa isopropoxi e R₅ representa hidrogénio

e



6.5.2. R_1 representa metilamino, R_2 representa amino, R_3 representa isopropoximetilo, R_4 representa isopropoxi, R_5 representa hidrogénio:

6.5.1. 1,4 g (3,5 mmol) do composto do exemplo 2 são aquecidos ao refluxo durante 2 horas com 7 ml de solução aquosa a 40% de metilamina e 14 ml de metanol. Seguidamente a solução reactiva é completamente evaporada e o resíduo é purificado cromatograficamente por coluna através de sílica-gel com uma mistura de diclorometano/metanol 10/1. A primeira fracção consiste em 0,45 g (32,6% do rendimento teórico) de 2-acetamido-6-metilamino-7-[1,3-bis(isopropoxi)-2-propoximetil]-purina com ponto de fusão 159° C.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, d_6 -DMSO), ppm: 9.75 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.67 (q, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.77 - 3.22 (m, 7H), 3.00 (d, 3H), 2.27 (s, 3H), 0.97 (d, 12H).


6.5.2. A segunda fracção consiste em 0,45 g (36,5% do rendimento teórico) de 2-amino-6-metilamino-7-[1,3-bis(isopropoxi)-2-propoxi-metil]-purina de ponto de fusão 103-104° C.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO), ppm: 7.99 (s, 1H), 6.29 (q, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.36 (m, 4H), 2.92 (d, 3H), 1.00 (q, 12H).

Se se utilizar um grande excesso de solução de metilamina e se se prolongar o tempo de reacção, isola-se então exclusivamente o produto não bloqueado 6.4.2. com 92% do rendimento.

6.6. Composto de fórmula I na qual R_1 representa hidrogénio, R_2 representa acetamido, R_3 representa isopropoximetilo, R_4 representa isopropoxi e R_5 representa hidrogénio:

16 g (0,04 mol) do composto do exemplo 5 são submetidos a hidrogenólise cuidadosamente com hidrogénio em 350 ml de metanol, com 3,5 g de paládio sobre carvão (10%) e 11,06 ml (0,08 mol) de trietilamina em agitador mecânico à temperatura ambiente. Depois do termo da absorção de hidrogénio filtra-se para remoção do catalisador e a fase metanólica é evaporada. O resíduo é agitado em acetato de etilo, o sedimento de cloridrato de trietilamina é eliminado e a solução acética é concentrada completamente. O resíduo cristalino é purificado cromatograficamente em co-



luna através de sílica-gel com acetato de etilo/metanol 9/1 como eluente. Obtêm-se 14 g (95,9% do rendimento teórico) de 2-acetamido-7-[1,3-bis(isopropoxi)-2-propoximetil]-purina de ponto de fusão 94-96° C.

¹H-NMR (270 MHz, d6-DMSO), ppm: 10.43 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 0.93 (m, 12H).

6.7. Composto de fórmula I na qual R₁ representa hidrogénio, R₂ representa amino, R₃ representa isopropoximetilo, R₄ representa isopropoxi e R₅ representa hidrogénio:

0,178 g (0,5 mmol) do composto do exemplo 6.2. são misturados em 20 ml de etanol absoluto com 1,0 g de Raney-níquel lavado com etanol absoluto e aquece-se ao refluxo durante 1,5 horas. Seguidamente a mistura reactiva é arrefecida, filtra-se para remover o Raney-níquel e a solução etanólica é concentrada completamente. O resíduo é purificado cromatograficamente em coluna através de sílica-gel com acetato de etilo/metanol 20/1 como eluente. Obtêm-se 0,1 g (61,7% do rendimento teórico) de 2-amino-7-[1,3-bis(isopropoxi)-2-propoximetil]-purina na forma de palhetas brancas de ponto de fusão 153-154° C.

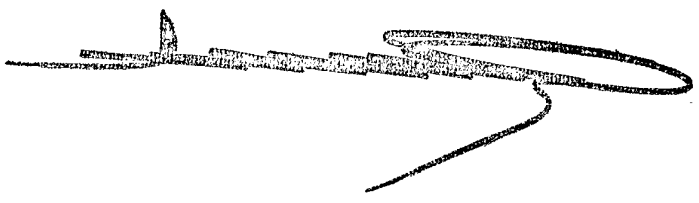
¹H-NMR (270 MHz, d6-DMSO), ppm: 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.67 (s, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 1.00 (m, 12H).

O composto do exemplo 6.7. também pode ser preparado a partir do composto do exemplo 6.6. por reacção com solução aquosa de metilamina em metanol. A partir de 1,1 g do composto do exemplo 6.6. obtêm-se 0,8 g (82,2% do rendimento teórico) do composto do exemplo 6.7.

6.8. Composto de fórmula I na qual R₁ representa hidrogénio, R₂ representa acetamido, R₃ representa hidrogénio, R₄ representa isopropoxi e R₅ representa hidrogénio:

O composto do exemplo 5.3. é submetido à hidrogenólise como no exemplo 6.6. e obtêm-se a 2-acetamido-7-(2-isopropoxi-etoximetil)-purina de ponto de fusão 152° C com 95,6% de rendimento.

6.9. Composto de fórmula I na qual R₁ representa hidrogénio, R₂ representa acetamido, R₃ representa benziloximetilo,



R_4 representa isopropoxi e R_5 representa hidrogénio: 4,47 g (0,01 mol) do composto do exemplo 5.4. são submetidos a hidrogenólise como no exemplo 6.6. e obtêm-se 3 g (72,6% do rendimento teórico) de 2-acetamido-7-(1-benziloxi-3-isopropoxi-2-propoximetil)-purina na forma de um óleo.

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, d_6 -DMSO), ppm: 10.43 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.36 - 7.15 (m, 5H), 5.82 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.50 - 3.25 (m, 5H), 2.18 (s, 3H), 0.90 (m, 6H).

6.10. Composto de fórmula I na qual R_1 representa hidrogénio, R_2 representa amino, R_3 representa hidroximetilo, R_4 representa isopropoxi e R_5 representa hidrogénio:

1,6 g (4,95 mmol) do composto do exemplo 8.3. são aquecidos ao refluxo 1 hora em 50 ml de metanol com 50 ml de solução aquosa de metilamina a 40%. Depois da eliminação do dissolvente por destilação permanece como resíduo um óleo o qual é misturado com acetona e cristaliza passado pouco tempo. Obtêm-se 0,7 g (50,3% do rendimento teórico) de 2-amino-7-(1-hidroxi-3-isopropoxi-2-propoximetil)-purina com o ponto de fusão 125-130° C.

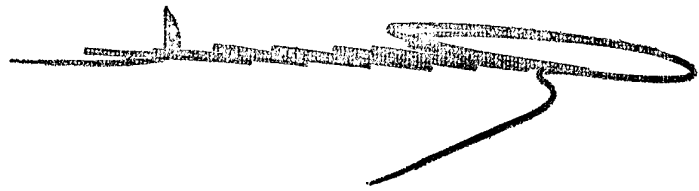
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO), ppm: 8.66 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.23 (s, 2H), 5.67 (m, 2H), 4.70 (t, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.36 - 3.20 (m, 5H), 0.95 (m, 6H).

6.11. Composto de fórmula I na qual R_1 representa hidrogénio, R_2 representa amino, R_3 representa hidrogénio, R_4 representa isopropoxi e R_5 representa hidrogénio:

2,2 g do composto do exemplo 6.8. são tratados como se descreve no exemplo 6.10 e produzem 1,4 g (74,3% do rendimento teórico) de 2-amino-7-(2-isopropoxi-2-etoximetil)-purina com o ponto de fusão 158° C.

6.12. Composto de fórmula I na qual R_1 representa hidrogénio, R_2 representa amino, R_3 representa hidroximetilo, R_4 representa hidroxil e R_5 representa hidrogénio:

1,6 g (0,0057 mol) do composto do exemplo 8.2. são aquecidos ao refluxo durante 2 horas com 10 ml de metanol, 10 ml de solução aquosa de metilamina a 40% e 5 ml de água. O isolamento do composto produz 1 g (73,4% do rendimento teórico) de 2-amino-7-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil)-purina de ponto de fusão 176-177° C.



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$), ppm: 8.68 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.23 (s, 2H), 5.69 (s, 2H), 4.62 (t, 2H), 3.38 (m, 5H).

6.13.1. Composto de fórmula I na qual R_1 representa hidroxí, R_2 representa hidroxí, R_3 representa isopropoximetilo, R_4 representa isopropoxi e R_5 representa hidrogénio:

e

6.13.2. Composto de fórmula I na qual R_1 representa amino, R_2 representa hidroxí, R_3 representa isopropoximetilo, R_4 representa isopropoxi e R_5 representa hidrogénio:

6.13.1. 1,4 g (0,0041 mol) do composto do exemplo 6.4.2. são dissolvidos numa mistura de 45 ml de tetrahydrofurano e 30 ml de água. Adicionam-se 1,8 g (0,027 mol) de nitrito de sódio e 24 ml de ácido acético glacial, agita-se 90 minutos a 5°C , adicionam-se de novo 1,8 g de nitrito de sódio e 9 ml de ácido acético glacial, evapora-se depois a mistura reactiva completamente, mistura-se o resíduo com um pouco de água e neutraliza-se com amónia concentrada. Separa-se um óleo que depois de algum tempo solidifica. Filtra-se para isolar o sedimento, recristaliza-se o mesmo em isopropanol e obtêm-se 0,3 g (21,3% do rendimento teórico) de 7-[1,3-bis(isopropoxi)-2-propoximetil]-xantina de ponto de fusão $200\text{-}201^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$), ppm: 11.60 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 1.01 (m, 12H).

6.13.2. As águas-mães aquosas são evaporadas, são tomadas em diclorometano e um pouco de água e são extraídas três vezes com 100 ml de diclorometano. A fase orgânica é seca (sulfato de sódio) e evaporada. O xarope assim obtido é purificado cromatograficamente (sílica-gel, diclorometano/metanol 9/1). Depois da recristalização em água obtêm-se 60 mg (4,3% do rendimento teórico) de 6-amino-2-hidroxí-7-[1,3-bis(isopropoxi)-2-propoximetil]-purina {7-[1,3-bis(isopropoxi)-2-propoximetil]-isoguanina} de ponto de fusão 213°C .

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$), ppm: 11.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 1.01 (d, 12H).

6.14. Composto de fórmula I na qual R₁ representa hidrogénio, R₂ representa acetamido, R₃ representa metoximetilo, R₄ representa metoxi e R₅ representa hidrogénio:

1,6 g (4,7 mmol) do composto do exemplo 5.5. são submetidos a hidrogenólise como é descrito no exemplo 6.6. e depois da cromatografia por sílica-gel (acetato de etilo/metanol 5/1) produzem-se 1,25 g (86% do rendimento teórico) de 2-acetamido-7-[1,3-bis(metoxi)-2-propoximetil]-purina com o ponto de fusão 101-102° C.

6.15. Composto de fórmula I na qual R₁ representa hidrogénio, R₂ representa acetamido, R₃ representa etoximetilo, R₄ representa etoxi e R₅ representa hidrogénio:

3,7 g (0,01 mol) do composto do exemplo 5.1. são submetidos a hidrogenólise como é descrito no exemplo 6.6. e depois de purificação cromatográfica por sílica-gel (acetato de etilo/metanol 9/1) produzem 2,9 g (86% do rendimento teórico) de 2-acetamido-7-[1,3-bis(etoxi)-2-propoximetil]-purina com o ponto de fusão 117-118° C.

6.16. Composto de fórmula I na qual R₁ representa hidrogénio, R₂ representa amino, R₃ representa propa-2-eno-1-oximetilo, R₄ representa propa-2-enoxi e R₅ representa hidrogénio:

4,35 g (11 mmole) do composto do exemplo 5.6. são aquecidos ao refluxo com 3,84 g de pó de zinco em 60 ml de água. Seguidamente adicionam-se gota a gota 1,7 ml de amónia concentrada ao longo de um período de tempo de 2 h. A suspensão é arrefecida e é misturada com 50 ml de metanol e filtra-se; o resíduo é lavado com metanol. Os filtrados reunidos são concentrados e cromatografados por sílica-gel com acetato de etilo/metanol 9/1. Obtêm-se 2,9 g (82,6% do rendimento teórico) de 2-amino-7-[1,3-bis(propa-2-eno-1-oxi)-2-propoximetil]-purina com o pf. 140-143° C.

6.17. Composto de fórmula I na qual R₁ representa hidrogénio, R₂ representa acetamido, R₃ representa ciclopentiloximetilo, R₄ representa ciclopentiloxi e R₅ representa hidrogénio:

1,1 g (2,44 mmole) do composto do exemplo 5.7. são submetidos a hidrogenólise como exemplo 6.6. e depois da purificação cromatográfica (sílica-gel, acetato de etilo/metanol 9/1) produzem 0,8 g (78,6% do rendimento teórico) de 2-acetamido-7-[1,3-bis-(ci-

clopentiloxi)-2-propoximetil $\underline{7}$ -purina com o pf. 98° C.

6.18. Composto de fórmula I na qual R₁ representa hidrogénio, R₂ representa acetamido, R₃ representa hidrogénio, R₄ representa benziloxi e R₅ representa isopropoximetilo:

7,5 g (16,8 mmol) do composto do exemplo 5.8. são submetidos a hidrogenólise como é descrito no exemplo 6.6. e depois de purificação cromatográfica por sílica-gel (acetato de etilo/metanol 9/1) produzem 6,3 g (90,6% do rendimento teórico) de 2-acetamido-7-(2-benziloxi-3-isopropoxi-1-propoximetil)-purina com o ponto de fusão 116-117° C.

6.19. Composto de fórmula I na qual R₁ representa hidrogénio, R₂ representa acetamido, R₃ representa benziloximetilo, R₄ representa pivaloiloxi e R₅ representa hidrogénio:

20,5 g (41,9 mmol) do composto do exemplo 5.10. são submetidos a hidrogenólise como no exemplo 6.6. e depois da cromatografia por sílica-gel (acetato de etilo/metanol 9/1) produzem 17 g (89,2% do rendimento teórico) de 2-acetamido-7-(1-benziloxi-3-pivaloiloxi-2-propoximetil)-purina com o ponto de fusão 76-77° C.

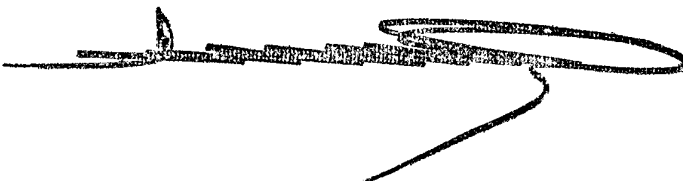
¹H-NMR (270 MHz, d₆-DMSO), δ ppm: 10.45 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.35-7.18 (m, 5H), 5.83 (s, 2H), 4.40 (2,2H) 4.13 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

6.20. Composto de fórmula I na qual R₁ representa hidrogénio, R₂ representa amino, R₃ representa metoximetilo, R₄ representa metoxi e R₅ representa hidrogénio:

0,77 g (2,25 mmol) do composto do exemplo 6.14. são tratados com solução de metilamina como no exemplo 6.10. e produzem 0,54 g (89,9% do rendimento teórico) de 2-amino-7- $\underline{7}$ -1,3-bis(metoxi)-2-propoximetil $\underline{7}$ -purina com o ponto de fusão 148° C.

6.21. Composto de fórmula I na qual R₁ representa hidrogénio, R₂ representa amino, R₃ representa etoximetilo, R₄ representa etoxi e R₅ representa hidrogénio:

1,35 g (4 mmol) do composto do exemplo 6.15. são tratados com solução de metilamina como no exemplo 6.10. e produzem 0,8 g (67,8% do rendimento teórico) de 2-amino-7- $\underline{7}$ -1,3-bis(etoxi)-2-propoximetil $\underline{7}$ -purina com o ponto de fusão 151° C.



6.22. Composto de fórmula I na qual R_1 representa hidrogênio, R_2 representa amino, R_3 representa ciclopentiloximetilo, R_4 representa ciclopentiloxi e R_5 representa hidrogênio:

0,5 g (1,2 mmol) do composto do exemplo 6.17. são tratados com solução de metilamina como no exemplo 6.10. e produzem 0,3 g (66,7% do rendimento teórico) de 2-amino-7-[1,3-bis(ciclopentiloxi)-2-propoximetil]-purina com o ponto de ebulição 158° C.

6.23. Composto de fórmula I na qual R_1 representa hidrogênio, R_2 representa amino, R_3 representa hidrogênio, R_4 representa hidroxil e R_5 representa hidroximetil:

1,4 g (5 mmol) do composto do exemplo 8.5. são tratados com solução de metilamina como no exemplo 6.10. e obtêm-se 0,45 g (37,7% do rendimento teórico) de 2-amino-7-(2,3-dihidroxil-1-propoximetil)-purina com o ponto de fusão 130-133° C;

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO), ppm: 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.75 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 3.60-3.25 (m, 5H).

6.24. Composto de fórmula I na qual R_1 representa hidrogênio, R_2 representa amino, R_3 representa benziloximetil, R_4 representa hidroxil e R_5 representa hidrogênio;

0,66 g (1,45 mmol) do composto do exemplo 6.19. são tratados com solução de metilamina como no exemplo 6.10. e obtêm-se 0,25 g (52,4% do rendimento teórico) de 2-amino-7-(1-benziloxil-3-hidroxil-2-propoximetil)-purina com o ponto de fusão 122° C;

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO), δ ppm: 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.36-7.18 (m, 5H), 6.25 (s, 2H), 5.71 (s, 2H), 4.73 (t, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.50-3.31 (m, 4H).

6.25. Composto de fórmula I na qual R_1 representa hidrogênio, R_2 representa acetamido, R_3 representa benziloximetil, R_4 representa hidroxil e R_5 representa hidrogênio:


0,5 g (1,1 mmol) do composto do exemplo 6.19. são dissolvidos em 10 ml de metanol, misturam-se com 10 ml de amônia aquosa concentrada e agitam-se durante 24 horas à temperatura ambiente. O isolamento do composto produz 0,25 g (61,3% do rendimento teórico) de 2-acetamido-7-(1-benziloxil-3-hidroxil-2-propoximetil)-purina com o ponto de fusão 149° C;

~~CONFIDENTIAL~~

representa amino, R_3 representa isopropoximetilo, R_4 representa isopropoxi e R_5 representa hidrogénio: 2 g (0,005 mol) do composto do exemplo 5. são dissolvidos em 20 ml de metanol e adicionados a uma solução de metanolato de sódio em metanol (0,35 g de sódio, 20 ml de metanol). A mistura é fervida ao refluxo 2 horas. O cloreto de sódio precipitado é removido por filtração e a solução metanólica é concentrada completamente. O resíduo é dissolvido num pouco de água e é neutralizado com ácido acético. O produto que precipita é removido por filtração, lavado com água e seco. Obtêm-se 1,5 g (84,9% do rendimento teórico) de 2-amino-6-metoxi-7-[1,3-bis-(isopropoxi)-2-propoximetil]-purina com o ponto de fusão 111°C. Processos de acordo com 1) - 4):

8.1. Composto de fórmula I na qual R_1 representa hidroxí, R_2 representa acetamido, R_3 representa hidroximetilo, R_4 representa hidroxí e R_5 representa hidrogénio: 3,81 g (0,01 mol) do composto do exemplo 2 são dissolvidos em 150 ml de diclorometano anidro e mediante agitação são arrefecidos a -60°C numa atmosfera de árgon. Seguidamente adicionam-se lentamente 60 ml (0,06 mol) de uma solução 1 molar de tricloreto de boro em n-hexano ou diclorometano, deixa-se a temperatura da mistura reactiva subir lentamente até -40°C a -20°C, agita-se durante 3 horas a esta temperatura e seguidamente ainda 1 hora a -10°C. Arrefece-se de novo a -60°C, adiciona-se gota a gota e lentamente 60 ml de metanol e 60 ml de diclorometano e obtêm-se uma solução que é misturada com 37 ml de trietilamina. Agita-se ainda continuamente 30 minutos à temperatura ambiente antes de se evaporar completamente a mistura reactiva. A cromatografia por sílica-gel com uma mistura de diclorometano/metanol 3/1 produz 1,32 g (44,4% do rendimento teórico) de 2-acetil-7-(1,3-dihidroxí-2-propoximetil)-guanina de ponto de fusão 155-158°C (decomposição).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO), ppm: 12.15 (s, 1H), 11.61 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.61 (t, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.35 (m, 4H), 2.17 (s, 3H).



8.2. Composto de fórmula I na qual R_1 representa hidrogênio, R_2 representa acetamido, R_3 representa hidroximetilo, R_4 representa hidroxí e R_5 representa hidrogênio:

De acordo com o mesmo método fizeram-se reagir 3,65 g (0,01 mol) do composto do exemplo 6.6. com 0,05 mol de tricloreto de boro e depois da cristalização em etanol obtiveram-se 2,2 g (78,3% do rendimento teórico) de 2-acetamido-7-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil)-purina de ponto de fusão 214-215°C.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO), ppm: 10.43 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.65 (t, 2H), 3.55 - 3.28 (m, 5H), 2,20 (s, 3H).

8.3. Composto de fórmula I na qual R_1 representa hidrogênio, R_2 representa acetamido, R_3 representa hidroximetilo, R_4 representa isopropoxi e R_5 representa hidrogênio:

3 g do composto do exemplo 6.9. são aquecidos ao refluxo durante 8 horas em 75 ml de metanol com 4 g de formiato de amônio e 1 g de paládio/carvão (10%). A mistura reactiva é filtrada, é concentrada, é misturada com acetona e é agitada até à cristalização. Obtêm-se 0,9 g (57,4% do rendimento teórico) de 2-acetamido-7-(1-hidroxi-3-isopropoxi-2-propoximetil)-purina com o ponto de fusão 170°C.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO), ppm: 10.43 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 5.80 (m, 2H), 4.73 (t, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.46 - 3.20 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 0.90 (m, 6H).

8.4. Composto de fórmula I na qual R_1 representa hidrogênio, R_2 representa acetamido, R_3 representa hidrogênio, R_4 representa hidroxi e R_5 representa hidrogênio:

2,93 g (0,01 mol) do composto do exemplo 6.8. são tratados como no exemplo 8.1. com tricloreto de boro durante 6 horas a -60°C. Depois da cromatografia por sílica-gel com diclorometano/metanol 5/1 obtêm-se 2,2 g (87,6% do rendimento teórico) de 2-acetamido-7-(2-hidroxietoximetil)-purina de ponto de fusão 194°C.

8.5. Composto de fórmula I na qual R_1 representa hidrogênio, R_2 representa acetamido, R_3 representa hidrogênio, R_4 representa hidroxi e R_5 representa hidroximetilo:

4.13 g (10 mmol) do composto do exemplo 6.18. são tratados como é descrito no exemplo 8.1. com tricloreto de boro e depois da purificação cromatográfica por sílica-gel (diclorometano/metanol 3/1) produzem 2,8 g (99,6% do rendimento teórico) de 2-acetamido-7-(2,3-dihidroxi-1-propoximetil)-purina com o ponto de fusão 167-168° C.

Formula I

Exemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
2.	OH	NHC(O)CH ₃	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	OCH(CH ₃) ₂	H
3.1.5.	Cl	NHC(O)CH ₃	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	OCH(CH ₃) ₂	H
5.1.	Cl	NHC(O)CH ₃	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H
5.2.	Cl	NHC(O)CH ₃	CH ₂ O(CH ₂) ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H
5.3.	Cl	NHC(O)CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	H
5.4.	Cl	NHC(O)CH ₃	CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	OCH(CH ₃) ₂	H
5.5.	Cl	NHC(O)CH ₃	CH ₂ OCH ₃	OCH ₃	H
5.6.	Cl	NHC(O)CH ₃	CH ₂ OCH ₂ CH=CH ₂	OCH ₂ CH=CH ₂	H
5.7.	Cl	NHC(O)CH ₃	CH ₂ O-ciclopentil	O-ciclopentil	H
5.8.	Cl	NHC(O)CH ₃	H	OCH ₂ C ₆ H ₆	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂
5.9.	Cl	NHC(O)CH ₃	CH ₂ OC(O)C(CH ₃) ₃	OC(O)C(CH ₃) ₃	H

Exemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
5.10.	Cl	NHC(O)CH ₃	CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	OC(O)C(CH ₃) ₃	H
6.1.	SH	NHC(S)CH ₃	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	OCH(CH ₃) ₂	H
6.2.	SH	NH ₂	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	OCH(CH ₃) ₂	H
6.3.	OCH ₃	NHC(O)CH ₃	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	OCH(CH ₃) ₂	H
6.4.1.	NH ₂	NHC(O)CH ₃	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	OCH(CH ₃) ₂	H
6.4.2.	NH ₂	NH ₂	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	OCH(CH ₃) ₂	H
6.5.1.	NHCH ₃	NHC(O)CH ₃	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	OCH(CH ₃) ₂	H
6.5.2.	NHCH ₃	NH ₂	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	OCH(CH ₃) ₂	H
6.6.	H	NHC(O)CH ₃	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	OCH(CH ₃) ₂	H
6.7.	H	NH ₂	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	OCH(CH ₃) ₂	H
6.8.	H	NHC(O)CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	H

Exemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
6.9.	H	NHC(O)CH ₃	CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	OCH(CH ₃) ₂	H
6.10.	H	NH ₂	CH ₂ OH	OCH(CH ₃) ₂	H
6.11.	H	NH ₂	H	OCH(CH ₃) ₂	H
6.12.	H	NH ₂	CH ₂ OH	OH	H
6.13.1.	OH	OH	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	OCH(CH ₃) ₂	H
6.13.2.	NH ₂	OH	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	OCH(CH ₃) ₂	H
6.14.	H	NHC(O)CH ₃	CH ₂ OCH ₃	OCH ₃	H
6.15.	H	NHC(O)CH ₃	CH ₂ OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	H
6.16.	H	NH ₂	CH ₂ OCH ₂ CH=CH ₂	OCH ₂ CH=CH ₂	H
6.17.	H	NHC(O)CH ₃	CH ₂ 0-cicloparentil	0-cicloparentil	H
6.18.	H	NHC(O)CH ₃	H	OCH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂

Exemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
6.19.	H	NHC(O)CH ₃	CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	OC(O)C(CH ₃) ₃	H
6.20.	H	NH ₂	CH ₂ OCH ₃	OCH ₃	H
6.21.	H	NH ₂	CH ₂ OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	H
6.22.	H	NH ₂	CH ₂ O-ciclopentil	O-ciclopentil	H
6.23.	H	NH ₂	H	OH	CH ₂ OH
6.24.	H	NH ₂	CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	OH	H
6.25.	H	NHC(O)CH ₃	CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	OH	H
6.26.	H	NHC(O)CH ₃	CH ₂ OC(O)CH ₃	OC(O)CH ₃	H
7.1.	OCH(CH ₃) ₂	NH ₂	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	OCH(CH ₃) ₂	H
7.2.	OCH ₃	NH ₂	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	OCH(CH ₃) ₂	H
8.1.	OH	NHC(O)CH ₃	CH ₂ OH	OH	H

.....

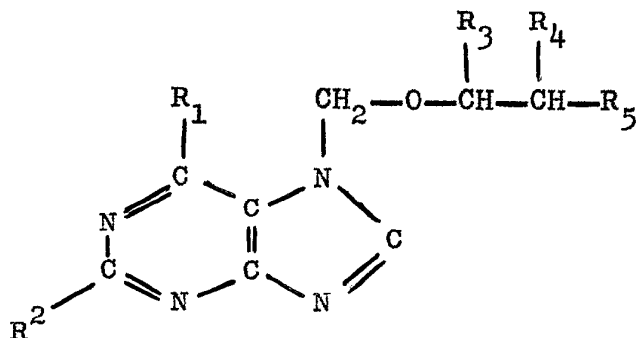
Exemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
8.2.	H	NHC(O)CH ₃	CH ₂ OH	OH	H
8.3.	H	NHC(O)CH ₃	CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	OH	H
8.4.	H	NHC(O)CH ₃	H	OH	H
8.5.	H	NHC(O)CH ₃	H	OH	CH ₂ OH



REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de compostos de fórmula I

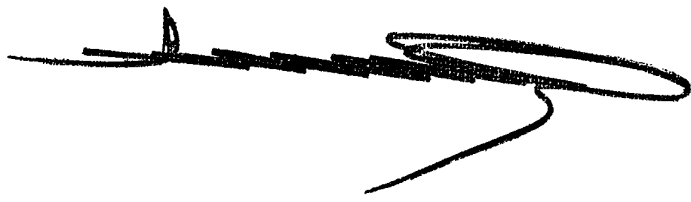


na qual

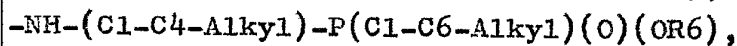
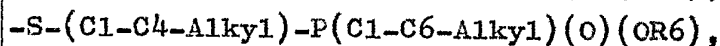
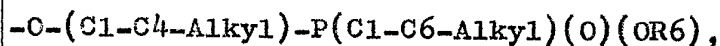
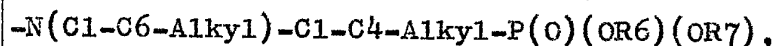
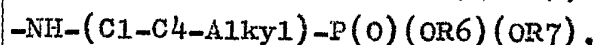
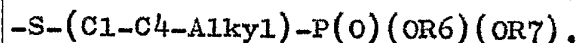
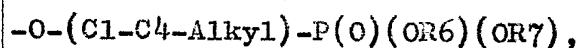
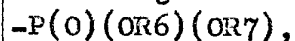
R₁ representa hidrogénio, halogéneo, azido, hidroxí, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, benziloxi, fenoxi, mercapto, alquiltio com 1 a 6 átomos de carbono, benziltio, feniltio, amino, alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono, benzilamino, fenilamino, dialquilamino com 2 a 12 átomos de carbono, dibenzilamino, dialquilamino cíclico, difenilamino, acilamino com 1 a 8 átomos de carbono, diacilamino com 2 a 16 átomos de carbono, (N-alquil-2-pirrolidino-ilideno)-amino ou dialquilaminometilidenoamino com 2 a 10 átomos de carbono,

R₂ representa hidrogénio, halogéneo, azido, hidroxí, mercapto, amino, alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino com 2 a 12 átomos de carbono, benzilamino, dibenzilamino, dialquilamino cíclico, fenilamino, difenilamino, acilamino com 1 a 8 átomos de carbono e tioacilamino, diacilamino com 2 a 16 átomos de carbono e di-(tioacil)-amino,

R₃ representa hidrogénio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente substituído por halogéneo ou por um grupo hidroxí, amino, tio, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio com 1 a 6 átomos de carbono, alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono, benziloxi, benzilamino, benziltio, dialquilamino com 2 a 12 átomos de carbono, dibenzilamino, dife-

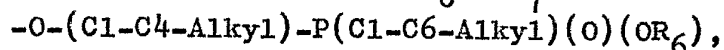
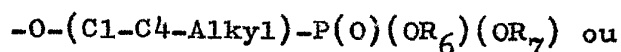


nilamino, aciloxi com 1 a 8 átomos de carbono, acilamino com 1 a 8 átomos de carbono, diacilamino com 1 a 16 átomos de carbono ou aciltio com 2 a 8 átomos de carbono, ou um radical R_8 em que R_8 representa



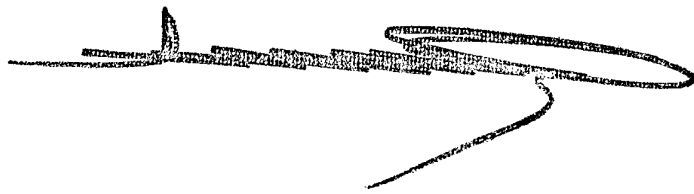
nas quais R_6 e R_7 independentemente um do outro representam hidrogénio ou um radical alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, ou amónio, trietilamónio, ou um ião de metal alcalino ou alcalino-terroso,

R_4 representa hidrogénio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi, mercapto, amino, halogéneo, azido, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio com 1 a 6 átomos de carbono, alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino com 2 a 12 átomos de carbono, benziloxi, benziltio, benzilamino, dibenzilamino, fenilamino, difenilamino, fenoxi, feniltio, aciloxi com 1 a 8 átomos de carbono, aciltio com 1 a 8 átomos de carbono, acilamino com 1 a 8 átomos de carbono, diacilamino com 2 a 16 átomos de carbono ou

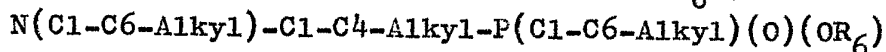
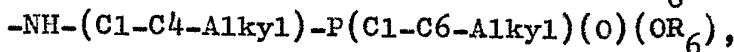
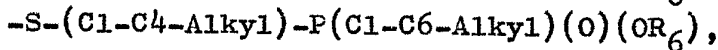
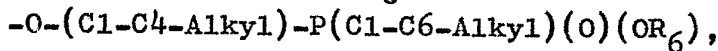
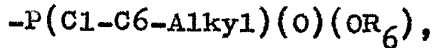
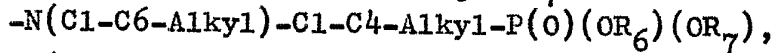
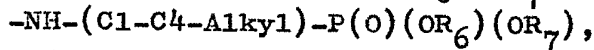
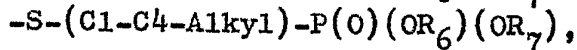
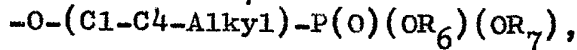
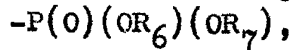


nas quais os radicais R_6 e R_7 são definidos como acima, e

R_5 representa hidrogénio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente substituído por um grupo hidroxi, tio, amino, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio com 1 a 6 átomos de carbono, alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino com 2 a 12 átomos de carbono, aciloxi com 1 a 8 átomos de carbono, aciltio com 1 a 8 átomos de carbono, acilamino com 1 a 8 átomos de carbono, diacilamino com 2 a



16 átomos de carbono, benziloxi, benziltio, benzilamino, dibenzilamino, fenoxi, feniltio, fenilamino, difenilamino, ou um radical R_8 em que R_8 representa



nas quais R_6 e R_7 independentemente um do outro representam hidrogénio ou um radical alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou amónio, trietilamónio ou um ião de metal alcalino ou alcalinoterroso,

assim como dos seus sais fisiologicamente aceitáveis e dos equivalentes químicos evidentes, com a condição de que não possam simultaneamente R_1 representar hidroxí e R_2 representar amino ou R_1 representar hidroxí, R_2 representar acetamido, R_3 representar benziloximetilo, R_4 representar benziloxi e R_5 representar hidrogénio ou

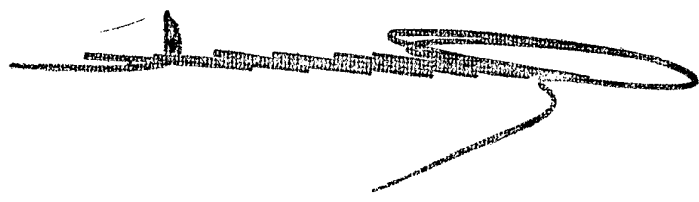
R_1 representar cloro ou metoxi, R_2 representar amino, R_3 representar benziloximetilo, R_4 representar benziloxi e R_5 representar hidrogénio ou

R_1 representar hidroxí, R_2 representar acetamido, R_3 representar acetoximetilo, R_4 representar acetoxi e R_5 representar hidrogénio ou

R_1 representar metoxi, R_2 representar amino, R_3 representar hidroximetilo, R_4 representar hidroxí e R_5 representar hidrogénio ou

R_1 representar cloro ou amino, R_2 representar hidrogénio, R_3 representar hidroximetilo ou benziloximetilo, R_4 representar hidroxí ou benziloxi e R_5 representar hidrogénio ou

R_1 representar amino, R_2 representar mercapto, R_3 representar benziloximetilo, R_4 representar benziloxi e R_5 representar hi-



drogénio ou

R_1 representar benziloxi, R_2 representar cloro, R_3 representar benziloximetilo, R_4 representar benziloxi e R_5 representar hidrogénio ou

R_1 representar cloro, R_2 representar amino, R_3 representar acetoximetilo, R_4 representar acetoxi e R_5 representar hidrogénio ou

R_1 representar benziloxi, R_2 representar cloro, R_3 representar hidrogénio, R_4 representar benziloxi e R_5 representar benziloximetilo ou

R_1 e R_2 representarem cloro, R_3 representar benziloximetilo, R_4 representar benziloxi e R_5 representar hidrogénio ou

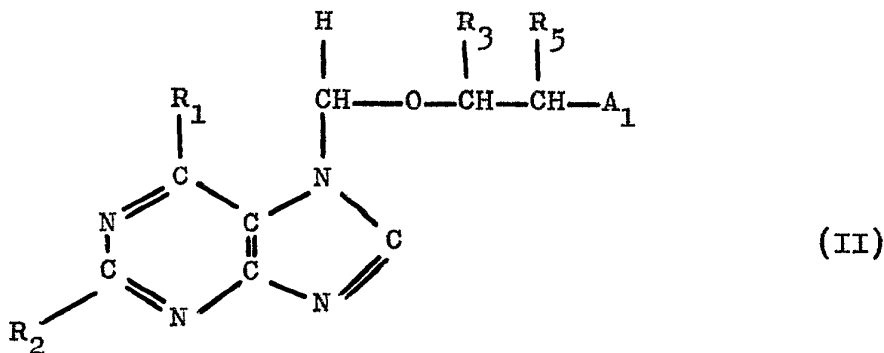
R_1 representar amino, R_2 representar mercapto, R_3 e R_5 representarem hidrogénio e R_4 representar acetoxi ou

R_1 representar hidrogénio, R_2 representar amino, R_3 e R_5 representarem hidrogénio e R_4 representar hidroxí ou acetoxi ou

R_1 e R_2 representarem cloro, R_3 e R_5 representarem hidrogénio e R_4 representar benziloxi ou

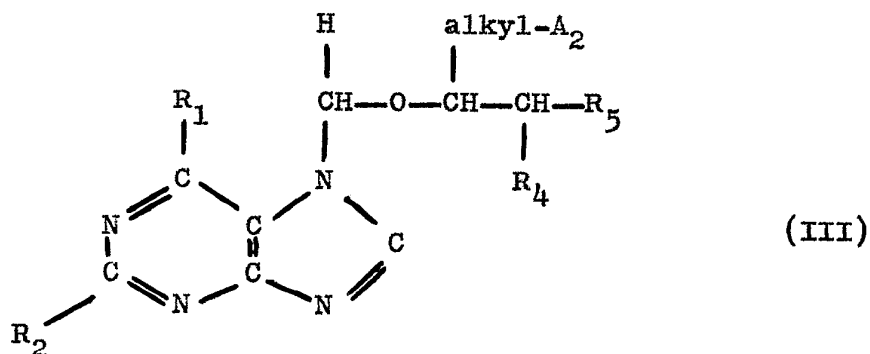
R_1 representar iodo, R_2 representar cloro, R_3 e R_5 representarem hidrogénio e R_4 representar hidroxí, caracterizado por

- a) se no composto de fórmula I R_4 representar hidroxí, amino, aminoalquilo ou mercapto, se permutar um grupo de bloqueio A_1 num composto de fórmula II por um grupo hidroxí, amino, alquilamino ou mercapto ou

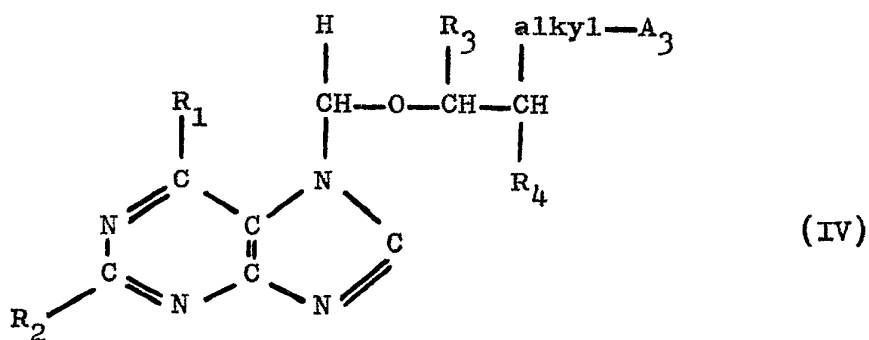


- b) se no composto de fórmula I R_3 representar hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo ou mercaptoalquilo, se

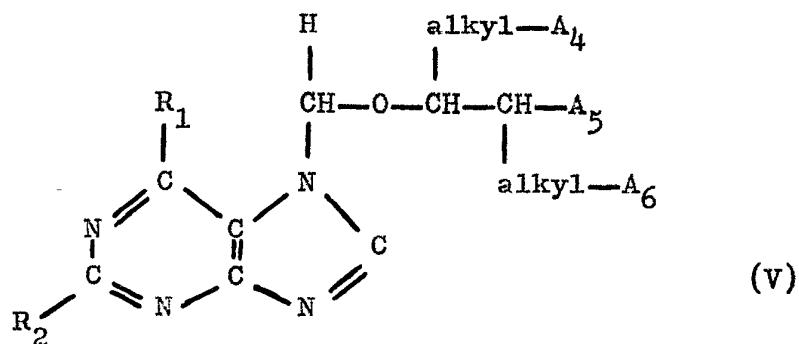
permutar um grupo de bloqueio A₂ num composto de fórmula III por um grupo hidroxí, amino, alquilamino ou mercapto,



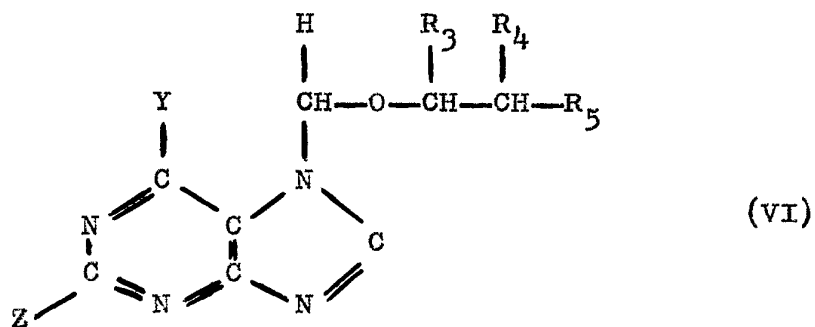
- c) se no composto de fórmula I R₅ representar hidroxialquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo ou mercaptoalquilo, se permutar o grupo de bloqueio A₃ num composto de fórmula IV por um grupo hidroxí, amino, alquilamino ou mercapto ou



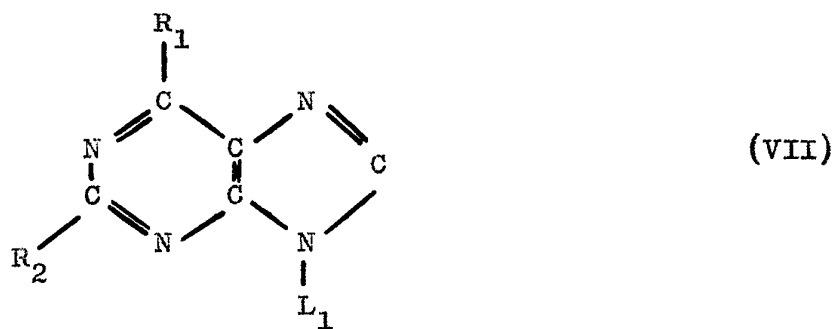
- d) se no composto de fórmula I R₃ representar hidroxialquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo ou tioalquilo e/ou R₄ representar hidroxí, amino, alquilamino ou mercapto e/ou R₅ representar hidroxialquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo ou mercaptoalquilo, se permutar um grupo de bloqueio A₄ e/ou A₅ e/ou A₆ num composto de fórmula V por um grupo hidroxí, amino, alquilamino ou mercapto ou



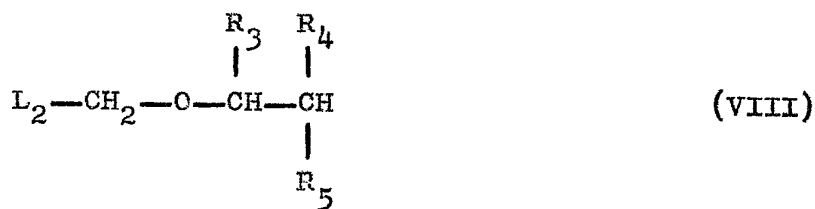
- e) se transformar um composto de fórmula VI no qual Y e Z são precursores dos grupos R_1 ou R_2 respectivamente, num composto de fórmula I no qual R_1 e R_2 têm os significados indicados ou



- f) se fazer reagir um composto de fórmula VII



com um composto de fórmula VIII



na qual L_2 representa um grupo dissociável e L_1 representa hidrogénio ou um grupo dissociável,

g) se eliminar um grupo de bloqueio de um composto de fórmula I no qual um ou ambos os radicais R_1 e R_2 estão bloqueados, e, desde que o produto da reacção seja uma base de fórmula I, por eventualmente se transformar esta num produto de adição de ácido desta base de fórmula I, ou desde que o produto da reacção represente um sal de uma base de fórmula I, por eventualmente se transformar na sua base ou num outro sal desta base.

- 2ª -

Processo para a preparação de compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por nos compostos obtidos

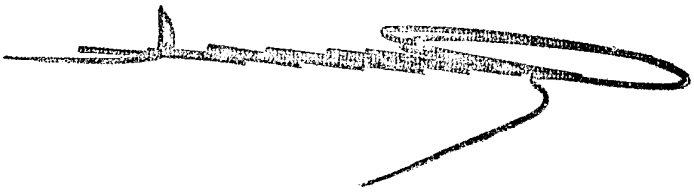
R_1 representar hidrogénio, halogéneo, hidroxil, benziloxil, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, amino, alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono, ou dialquilamino com 2 a 6 átomos de carbono, alquiltio com 1 a 6 átomos de carbono,

R_2 representar hidrogénio, halogéneo, hidroxil, amino, alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino com 2 a 6 átomos de carbono ou acilamino com 1 a 8 átomos de carbono,

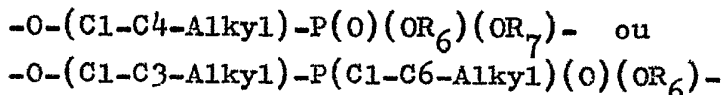
R_3 representar hidrogénio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente substituído por um grupo hidroxil, amino ou alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, ou representar halogéneo ou um grupo aciloxil com 1 a 8 átomos de carbono, acilamino com 1 a 8 átomos de carbono ou alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono, ou um grupo R_8 em que R_8 representa

$-\text{O}-(\text{C}1-\text{C}4-\text{Alky}1)-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_6)(\text{OR}_7)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_6)(\text{OR}_7)$ ou $-\text{P}(\text{C}1-\text{C}4-\text{Alky}1)(\text{O})(\text{OR}_6)$,

nas quais R_6 e R_7 independentemente um do outro representam hidrogénio ou um radical alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou um ião de metal alcalino ou alcalinoterroso,

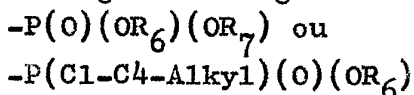


R₄ representa hidrogênio, hidroxí, amino, mercapto, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, aciloxi com 1 a 8 átomos de carbono, alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono ou um radical



com o significado de R₆ e R₇ como descrito anteriormente, e

R₅ representa hidrogênio ou alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, eventualmente substituído por hidroxí, aciloxi com 1 a 8 átomos de carbono, benziloxi, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, amino, alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono ou um radical R₈ em que R₈ representa



nas quais R₆ e R₇ são definidos como foi descrito acima.

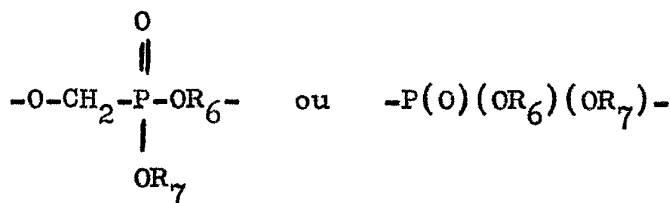
- 3ª -

Processo para a preparação de compostos de fórmula I de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por se obterem compostos nos quais

R₁ representa hidrogênio, hidroxí, cloro, mercapto, benziloxi, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, amino, alquilamino com 1 a 3 átomos de carbono ou dialquilamino com 2 a 6 átomos de carbono,

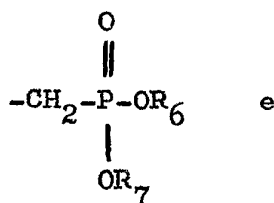
R₂ representa hidrogênio, hidroxí, amino, acilamino, com 1 a 8 átomos de carbono,

R₃ representa hidrogênio, alquilo com 1 a 3 átomos de carbono, eventualmente substituído por um grupo hidroxí, aciloxi ou alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, ou um grupo



nos quais R₆ e R₇ têm os significados acima indicados,

R₄ representa hidrogênio, hidroxí ou um grupo aciloxi com 1 a 8 átomos de carbono ou alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono ou



R_5 representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, eventualmente substituído por hidroxí, aciloxi com 1 a 8 átomos de carbono ou alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono ou $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_6)(\text{OR}_7)$ na qual R_6 e R_7 têm os significados anteriores.

- 4ª -

Processo para a preparação de compostos de fórmula I de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 3 caracterizado por se obterem compostos nos quais

R_1 representa hidrogénio, hidroxí, cloro, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilamino com 1 a 3 átomos de carbono ou dialquilamino com 2 a 6 átomos de carbono,

R_2 representa hidrogénio, hidroxí, amino ou acilamino com 1 a 3 átomos de carbono,

R_3 representa alquilo com 1 a 3 átomos de carbono eventualmente substituído por hidroxí ou por aciloxi com 1 a 8 átomos de carbono ou por alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono ou por $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_6)(\text{OR}_7)$ em que R_6 e R_7 têm os significados acima indicados,

R_4 representa hidroxí ou aciloxi com 1 a 8 átomos de carbono ou alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono e

R_5 representa hidrogénio.

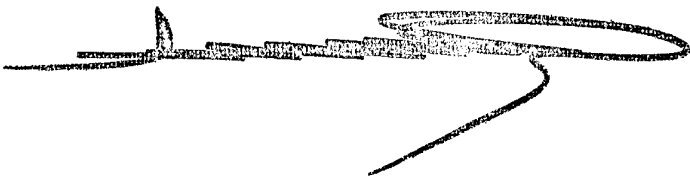
- 5ª -

Processo para a preparação de compostos de fórmula I de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 4 caracterizado por se obterem compostos nos quais

R_1 representa hidrogénio, cloro ou amino,

R_2 representa amino ou acilamino com 1 a 3 átomos de carbono,

R_3 representa alquilo com 1 a 3 átomos de carbono eventualmente substituído por hidroxí ou alcoxi com 1 a 5 átomos de carbono ou alcoxi com 1 a 5 átomos de carbono ou $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_6)(\text{OR}_7)$, na



qual R_6 e R_7 têm os significados indicados acima,
 R_4 representa hidroxí ou aciloxi com 1 a 5 átomos de carbono
ou alcoxi com 1 a 5 átomos de carbono e
 R_5 representa hidrogénio.

- 6ª -

Processo para a preparação de compostos de
fórmula I de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 5
caracterizado por se obterem compostos nos quais

R_1 representa hidrogénio,
 R_2 representa amino,
 R_3 representa alquilo com 1 a 3 átomos de carbono eventualmen-
te substituído por hidroxí ou por aciloxi com 1 a 4 átomos de
carbono ou por alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono,
 R_4 representa hidroxí ou aciloxi com 1 a 4 átomos de carbono
ou alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono e
 R_5 representa hidrogénio.

- 7ª -

Processo para a preparação de compostos de
acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 6 caracterizado
por se obterem compostos nos quais

R_1 representa hidrogénio,
 R_2 representa amino,
 R_3 representa hidroximetilo,
 R_4 representa hidroxí e
 R_5 representa hidrogénio.

- 8ª -

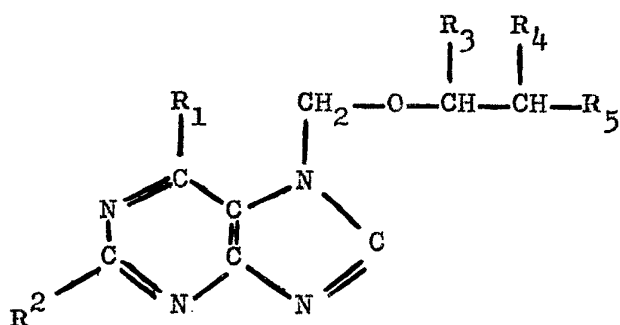
Processo para a preparação de uma composição
farmacêutica caracterizado por se incorporar como ingrediente
activo pelo menos um composto de fórmula I, quando preparado
por um processo de acordo com qualquer das reivindicações an-
teriores, eventualmente em combinação com substâncias auxilia-
res e/ou substâncias veiculares apropriadas, conferindo-se-lhes
uma forma apropriada para administração, de modo que cada uni-
dade de dosagem contenha 30 a 300 mg do ingrediente activo.

A requerente reivindica a prioridade do pedi-

R E S U M O

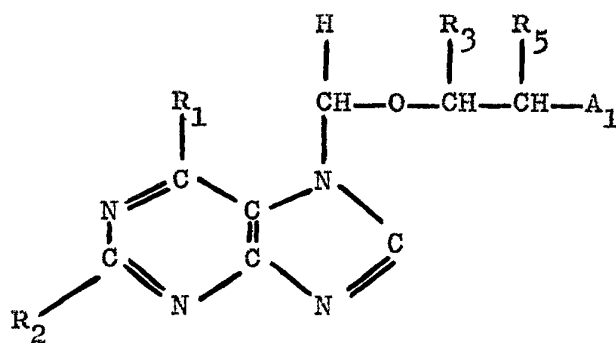
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PURINAS SUBSTITUÍDAS E DE COM-
POSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a
preparação de compostos de fórmula I



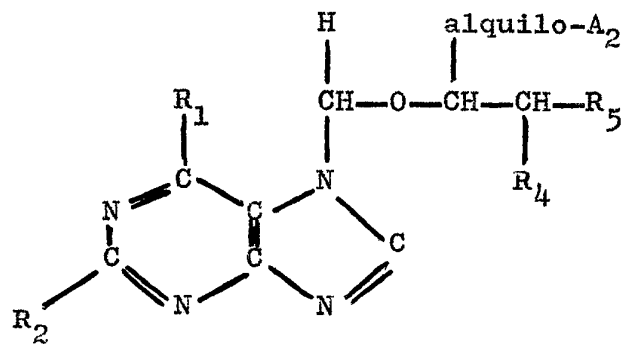
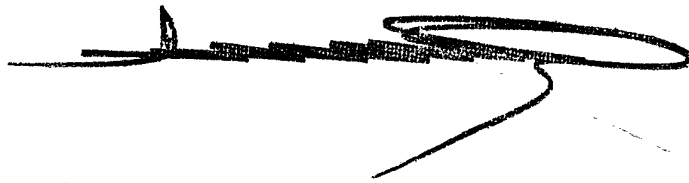
que compreende nomeadamente

- a) se no composto de fórmula I R_4 representar hidróxi, amino, aminoalquilo ou mercapto, se permutar um grupo de bloqueio A_1 num composto de fórmula II por um hidróxi, amino, alquilamino ou mercapto ou



(II)

- b) se no composto de fórmula I R_3 representar hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo ou mercaptoalquilo, se permutar um grupo de bloqueio A_2 num composto de fórmula III por um grupo hidróxi, amino, alquilamino ou mercapto,



(III)