

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99 042

REQUERENTE: THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, britânica,
com sede em Unicorn House, 160 Euston Road,
London NW1 2BP, Inglaterra.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PURINAS SUBSTITUI-
DAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE AS CON-
TEM".

INVENTORES: James Leroy Kelley, James Andrew LinneED
Williams McLean.

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

Grã-Bretanha em 26 de Setembro de 1990, sob o N.º 9020931.3.

Descrição referente à patente de invenção de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, britânica, industrial e comercial, com sede em Unicorn House, 160 Euston Road, London NW1 2BP, Inglaterra, (inventores: James Leroy Kelley, James Andrew LinneEd Williams McLean, residentes nos E.U.A.), para: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PURINAS SUBSTITUÍDAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM".

D E S C R I Ç Ã O

A presente invenção refere-se a sistemas em anel aromáticos bicíclicos contendo átomos de azoto e em particular às purinas, substituídos por um resíduo fosfono-alkilbenzilo, os quais são inibidores da fosforilase do nucleósido da purina (PNP), à sua preparação, às composições farmacêuticas que os contêm e à sua utilização em medicina.

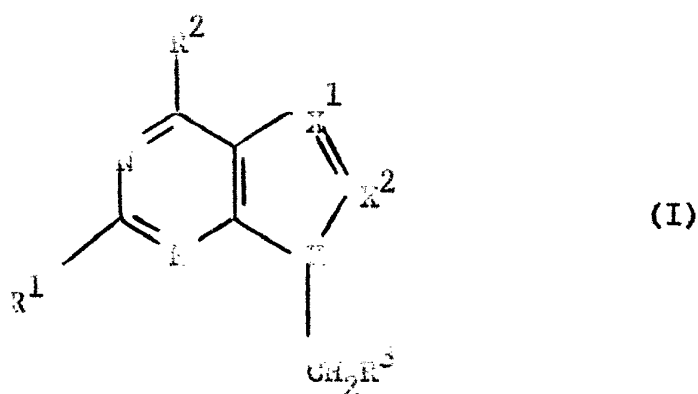
A PNP é uma enzima metabolizadora da purina a qual, sob condições normais in vivo cataliza a fosforolase reversível dos nucleósidos da purina tais como (desoxi)inosina e (desoxi)guanosina para proporcionar as respectivas bases, hipoxantina e guanina e o correspondente (desoxi)ribose-1-fosfato.

Foi já descrito (J. Clin. Invest., 74, (3), 951-5) que a deficiência de PNP nos seres humanos está associada à imunodeficiência das células T e que é possível induzir toxicidade selectiva para as células T em vez das células B administrando um substrato citotóxico de PNP (desoxiguanosina). Foi sugerido que esta toxicidade selectiva seria vantajosa para o tratamento das perturbações das células T, isto é, leucemia das células T, e doenças auto-imunes, isto é, na supressão da resposta do hospedeiro aos enxertos na transplantação de órgãos, artrite reumatóide, esclerose múltipla, lupus eritematoso sistémico, diabetes do tipo I e miastemia grave e ainda no tratamento da gota e de outros estados hiperuricémicos e psoríase.

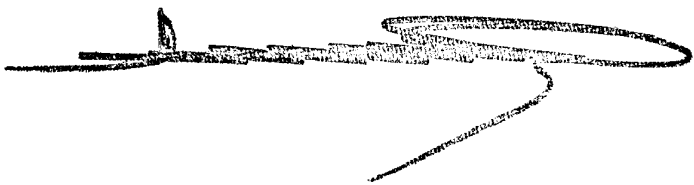
Foi já descrito e revelado que a 8-amina-9-benzil-guanina é um poderoso inibidor da PNP.

Verificou-se agora que uma série de derivados de fosfeno-alkil-benzil-guanina são poderosos inibidores da P.N.P.

Em consequência, a presente invenção proporciona um composto de fórmula geral (I):



ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável, em que os símbolos X¹ e X³ são iguais ou diferentes e representam individualmente o átomo de azoto ou um grupo CH e o símbolo



X^2 representa o átomo de azoto ou grupos CR^4 , em que o radical

R^4 representa hidrogénio, hidroxí, halo ou um grupo NHR^5 em que o radical

R^5 representa hidrogénio, um grupo alquilo(C_1-C_4) ou alquilo(C_1-C_4)-carbonilo, representando pelo menos um dos símbolos X^1 , X^2 e X^3 o átomo de azoto;

o radical

R^1 representa amino ou hidrogénio;

o radical

R^2 representa hidrogénio, halo, SH, um grupo NHR^6 em que o radical

R^6 representa hidrogénio, ou um grupo alquilo(C_1-C_4) ou alquil(C_1-C_4)-carbonilo ou o radical

R^2 representa um grupo OR^7 em que o radical

R^7 representa hidrogénio, alquilo (C_1-C_4) alcoxi-alquilo (C_1-C_4) ou benzilo;

o radical

R^3 representa um grupo fenilo substituído na posição orto por um grupo $X^4PO_3H_2$ em que o símbolo

X^4 representa uma cadeia alquilenos possuindo entre 1 e 3 átomos de carbono contendo opcionalmente uma ligação dupla e facultativamente substituído por um grupo oxo ou o símbolo

X^4 representa uma cadeia contendo um ou dois grupos metileno facultativamente substituído por um grupo oxo e contendo um átomo de oxigénio, um grupo $S(O)_t$ em que o símbolo

t representa o inteiro 0, 1 ou 2 ou um grupo NR^8 em que o radical

R^8 representa hidrogénio, alquilo (C_1-C_4) ou benzilo substituído na posição meta por grupo $X PO_3H_2$ em que o símbolo

X^5 representa uma cadeia alquilenos contendo entre 2 e 4 átomos de carbono possuindo facultativamente uma ligação dupla e opcionalmente substituído por um grupo oxo ou o símbolo

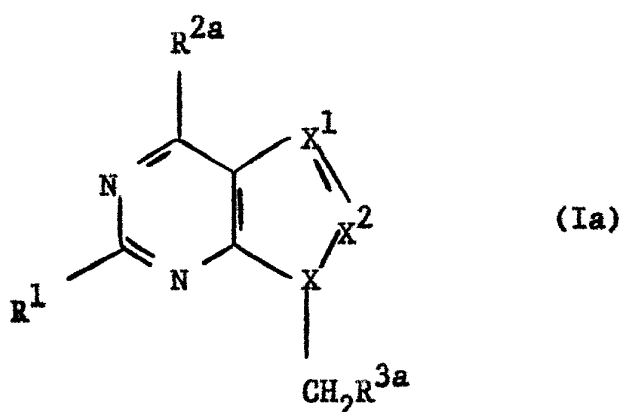
x^5 representa uma cadeia contendo dois ou três grupos metileno facultativamente substituído por um grupo oxo e contendo um átomo de oxigênio, um grupo $S(O)t$ em que o símbolo

t representa o inteiro 0, 1 ou 2 ou um grupo NR^8 conforme anteriormente definido, sendo ainda o grupo fenilo facultativamente substituído por um a quatro átomos do grupo halo, por um grupo alquilo (C_1-C_4) ou halo-alquilo (C_1-C_4) ou por uma cadeia $-CH=CH-CH=CH-$ formando um grupo naftilo;

ou o radical

R^3 representa um grupo tienilo facultativamente substituído nas posições orto ou meta por um grupo $X^4PO_3H_2$ ou $X^5PO_3H_2$ em que respectivamente os símbolos X^4 e X^5 possuem as significações anteriormente definidas.

Um grupo de compostos de fórmula (I) é constituído pelos compostos de fórmula (Ia).
Compostos de fórmula (Ia):



ou pelos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em que os símbolos

x^1 e x^3 são iguais ou diferentes e representam individualmente o átomo de azoto ou um grupo CH e o símbolo x^2 representa o átomo de azoto ou um grupo CR^4 em que o radical


R⁴ representa hidrogénio, hidroxi halo ou um grupo NHR⁵ em que o radical

R⁵ representa hidrogénio, um grupo alquilo (C₁-C₄) ou alquil(C₁-C₄)carbonilo, representando pelo menos um dos símbolos X¹, X² e X³ o átomo de azoto;

o radical

R¹ representa amino ou hidrogénio;

o radical

R^{2a} representa hidrogénio, halo, SH, um grupo NHR⁶, em que o radical

R⁶ representa hidrogénio ou um grupo alquilo(C₁-C₄) ou alquil(C₁-C₄)carbonilo;

ou o radical

R^{2a} representa um grupo OR^{7a} em que o radical

R^{7a} representa hidrogénio, alquilo(C₁-C₄) ou benzilo;

o radical

R^{3a} representa um grupo fenilo substituído na posição orto por um grupo X^{4a}PO₃H₂ em que o símbolo

X^{4a} representa uma cadeia alquileno contendo entre 1 e 3 átomos de carbono facultativamente substituido por um grupo oxo ou o símbolo

X^{4a} representa uma cadeia contendo um ou dois grupos metileno facultativamente substituido por um grupo oxo e possuindo um átomo de enxofre ou de oxigénio ou um grupo NR⁸ que o radical

R⁸ representa hidrogénio, alquilo (C₁-C₄) ou benzilo substituido na posição meta por um grupo X^{5a}PO₃-H₂ em que o símbolo

X^{5a} representa uma cadeia alquileno contendo entre 2 e 4 átomos de carbono facultativamente substituido por um grupo oxo ou, o símbolo

X^{5a} representa uma cadeia contendo dois ou três grupos metileno facultativamente substituido por um grupo oxo e possuindo um átomo de enxofre ou de oxigénio ou um grupo NR⁸ conforme anteriormente definido, sendo ainda o grupo fenilo facultativamente substituido por um a quatro átomos do grupo halo, por um grupo

alquilo (C_1-C_4) ou halo-alquilo (C_1-C_4) ou por uma cadeia $-CH=CH-CH=CH-$ formando um grupo naftilo;

ou o radical

R^3 representa um grupo tienilo facultativamente substituído nas posições orto ou meta por um grupo $X^{4a}PO_3H_2$ ou $X^{5a}PO_3H_2$ em que respectivamente os símbolos X^{4a} e X^{5a} possuem as significações anteriormente definidas.

De preferência

X^1 e X^3 representam azoto e

X^2 representa um grupo CH.

De preferência o radical

R^1 representa um grupo NH_2 .

Adequadamente os radicais

R^2 e R^{2a} representam hidroxí ou halo, por exemplo, cloro ou bromo, e particularmente o bromo.

De preferência os radicais

R^2 e R^{2a} representam um grupo hidroxí.

De preferência o radical

R^3 representa um grupo fenilo substituído na posição orto por um grupo $X^{6a}PO_3H_2$ ou na posição meta por um grupo $X^7PO_3H_2$

em que

X^6 e X^7 contêm individualmente um átomo de oxigénio ou um grupo S(O)t conforme anteriormente definido e um ou dois grupos metileno. De preferência $X^6PO_3H_2$ representa um grupo $OCH_2PO_3H_2$ e $X^7PO_3H_2$ representa um grupo $CH_2SCH_2PO_3H_2$ ou $CH_2OCH_2PO_3H_2$.

De preferência o radical

R^{3a} representa um grupo fenilo substituído na posição orto por um grupo $X^{6a}PO_3H_2$ na posição meta por um grupo $X^{7a}PO_3H_2$

em que

X^{6a} e X^{7a} contêm individualmente um átomo de oxigénio ou de enxofre e um ou dois grupos metileno. De preferência $X^{6a}PO_3H_2$ representa um grupo $OCH_2PO_3H_2$ e $X^{7a}PO_3H_2$ representa um grupo $CH_2OCH_2PO_3H_2$.

O termo "halo" significa fluor, cloro, bromo e iodo.



Os sais dos compostos da presente invenção, podem englobar os sais por adição de ácido derivados de um grupo amino ou espécies aniônicas derivadas de grupos hidroxí de fórmula (I), e um catião. Em ambos os tipos de sais os resíduos de actividade terapêutica no radical derivado do composto da presente invenção tal como anteriormente definido e a identidade do outro componente é de menor importância embora para fins terapêuticos e profiláticos seja preferível que sejam farmacologicamente aceitáveis para o paciente. Como exemplos de ácidos de adição farmacologicamente aceitáveis refere-se os que derivam de ácidos minerais tais como os ácidos clorídrico, bromídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico e sulfúrico, e também de ácidos orgânicos, tais como os ácidos tartárico, acético, trifluoro-acético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, glucónico, succínico, metano-sulfónico e aril-sulfónico, por exemplo o ácido p-tolueno-sulfónico. Como exemplos de sais que englobam as espécies aniônicas derivadas de um composto de fórmula (I) e um catião, refere-se os sais de amónio, os sais de metais alcalinos, tais como os sais de sódio e de potássio, os sais de metais alcalino-terrosos tais como os sais de magnésio e de cálcio, e os sais formados com bases orgânicas, por exemplo, os sais de grupo amino derivados de mono-, di- ou tri-(alquil inferior)- ou (alcohol inferior)-aminas tais como a trietanol-amina e a dietil-amino-etil-amina, e os sais com aminas heterocíclicas tais como a piperidina, a piridina, a piperazina e a morfolina. Os sais farmacologicamente aceitáveis em conjunto com os sais que não são aceitáveis possuem utilidade para o isolamento e/ou purificação dos compostos da presente invenção, sendo os sais que não são farmacologicamente aceitáveis úteis também pelo facto de poderem ser convertidos em sais farmacologicamente aceitáveis recorrendo a técnicas bem conhecidas na especialidade.

Os ésteres dos compostos da presente invenção englobam os ésteres alquílicos de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono (por exemplo, os ésteres metílico, etílico, n-propílico, i-pro-



pílico, t-butílico, etc.) os ésteres alcoxi-alquílicos possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono (por exemplo, o éster metoxi-metílico) os ésteres aralquílicos possuindo 7 ou 8 átomos de carbono (por exemplo, o ester benzílico) ou o ester fenílico sendo cada um deles facultativamente substituído por halo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), nitro ou amino. Como os compostos da presente invenção são ácidos fosfônicos, é possível que existam presentes um ou dois grupos éster. Os ésteres dos compostos de fórmula (I) constituem intermediários úteis para a preparação de compostos de fórmula (I).

Os compostos da presente invenção exibem uma actividade inibidora enzimática contra a fosforilase do nucleósido da purina (PNP). Uma vez que as células T desempenham uma função central na resposta imunológica, a utilização de compostos da presente invenção é recomendada para a imunorregulação de doenças autoimunes tais como a artrite reumatóide, a artrite gotosa, a gota, o lupus eritematoso sistémico, as doenças inflamatórias dos intestinos, esclerose múltipla, miastemia grave, transplantação, psoríase juvenil, diabetes, cancro e doenças víricas. A utilização dos compostos da presente invenção também é recomendada para o tratamento de doenças víricas associadas com a disfunção do sistema imunológico, por exemplo, VIH, e para inibir o colapso de nucleósidos da purina anti-tumor ou anti-vírus. Também podem ser utilizados para potenciar agentes anti-tumor e anti-vírus. Em consequência a presente invenção proporciona um método para o tratamento de doenças tais como as doenças autoimunes caracterizadas por uma resposta imunológica anormal em animais, através da administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I).

Os compostos de fórmula (I) e os seus derivados farmacêuticamente aceitáveis (daqui em diante designados colectivamente por ingredientes activos) podem ser administrados por qualquer via adequada ao estado que se pretende tratar, incluindo as vias adequadas, a via oral, rectal, nasal, tópica (incluindo a via bucal, e sub-lingual), vaginal e parenteral (incluindo a via sub-cutânea, intramus-



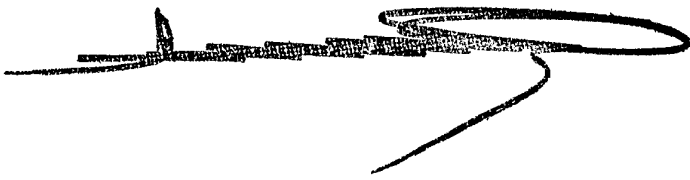
cular, intravenosa, intradermal, intratecal e epidural). Faz-se observar que a via de preferencial pode variar, por exemplo, com o estado do paciente, mas em geral dá-se preferência à administração por via oral e parenteral.

Para cada uma das utilidades e indicações anteriormente referidas a quantidade necessária de ingrediente activo (tal como definido antes) dependerá de numerosos factores incluindo a gravidade do estado que se pretende tratar e a identidade do paciente em última instância dependerá do critério do médico assistente. Todavia, de uma forma geral, para cada uma dessas utilidades e indicações, considera-se adequada uma dose eficaz compreendida entre 0,1 e 600 mg por kg de peso corporal do paciente por dia, preferencialmente entre 7,0 e 200 mg de peso corporal por dia; considera-se óptima uma dose de aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal por dia (salvo quando especificado de outro modo, todos os pesos de ingrediente activo são calculados tomando como base o composto original de fórmula (I); para os correspondentes sais e ésteres os números deverão ser acrescidos proporcionalmente). A dose desejada é apresentada preferencialmente sob a forma de duas, três, quatro ou mais sub-doses administradas a intervalos adequados ao longo do dia.

Essas sub-doses podem ser administradas em formas de dosagem unitárias, por exemplo, contendo cada forma de dosagem unitária entre 200 e 1500 mg e preferencialmente entre 500 e 1000 mg de ingrediente activo.

Embora seja possível administrar os ingredientes activos isoladamente é preferível apresentá-los como formulações farmacêuticas. As formulações da presente invenção incorporam pelo menos um ingrediente activo tal como definido antes, em conjunto com um ou vários veículos aceitáveis e facultativamente com outros ingredientes terapêuticos. Os veículos devem ser "aceitáveis" significando isto que devem ser compatíveis com os outros ingredientes da formulação e não devem ser prejudiciais para os pacientes.

As formulações englobam as que são adequadas para administração oral, rectal, nasal, tópica (in



cluindo a via bucal e sub-lingual), vaginal ou parenteral (incluindo a via subcutânea, intramuscular, intravenosa, intradermal, intratecal e epidural).

As formulações podem ser apresentadas convenientemente numa forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por quaisquer métodos bem conhecidos na especialidade farmacêutica. Esses métodos englobam o passo de associar o ingrediente activo com o veículo que é constituído por ou vários ingredientes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas misturando uniforme e intimamente o ingrediente activo com veículos líquidos ou com veículos sólidos finamente divididos ou com ambos e depois, se necessário, dando uma configuração adequada ao produto.

As formulações da presente invenção adequadas para administração oral podem ser apresentadas sob a forma de unidades discretas tais como cápsulas, comprimidos ou pastilhas contendo cada um deles uma quantidade pré-determinada de ingrediente activo; sob a forma de pó ou de grânulos; sob a forma de uma solução ou de uma suspensão num líquido aquoso ou não aquoso; ou sob a forma de uma emulsão de tipo óleo-em-água ou de uma emulsão líquida de tipo água-em-óleo. O ingrediente activo também pode ser apresentado sob a forma de ampola grande, electuário ou pasta. É possível preparar uma pastilha por compressão ou por moldagem, facultativamente com um ou vários ingredientes acessórios. As pastilhas obtidas por compressão podem ser preparadas comprimindo numa máquina adequada o ingrediente activo, numa forma que flua livremente tal como um pó ou os grânulos, misturados facultativamente com um agente ligante (por exemplo, povidona, gelatina, hidroxipropilmetilcelulose), um agente lubrificante, um diluente inerte, um conservante, um agente desintegrador (por exemplo, o glicolato do amido de sódio, povidona reticulada, carboximetilcelulose de sódio reticulada) um agente tensio-activo ou um agente dispersante. As pastilhas obtidas por moldagem podem ser preparadas moldando numa máquina adequada uma mistura pulverulenta do composto humedecida com um diluente líquido inerte. As pastilhas podem ser facultativamente revestidas ou drageificadas e podem



ser formuladas de modo a proporcionar a libertação lenta ou controlada do ingrediente activo nelas contido utilizando, por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose em proporções variáveis de modo a proporcionar o perfil de libertação desejado.

Para infecções dos olhos ou de outros tecidos externos, por exemplo, boca e pele, as formulações são aplicadas preferencialmente sob a forma de um unguento ou creme tópicos que contêm ingrediente activo numa quantidade compreendida, por exemplo, entre 0,075 e 20% p/p, de preferência entre 0,2 e 15% p/p e mais preferencialmente entre 0,5 e 10% p/p. Quando a formulação é sob a forma de um unguento, os ingredientes activos podem ser utilizados com uma base parafínica ou com uma base para unguentos miscível com água. Em alternativa, os ingredientes activos podem ser formulados em creme utilizando uma base para creme de tipo óleo-em-água.

Se desejado a fase aquosa do creme podem conter, por exemplo, pelo menos 30% p/p de um álcool poli-hídrico, isto é, um álcool que possua dois ou vários grupos hidroxilo tal como o propileno-glicol, o butano-1,3-diol, o manitol, o sorbitol, o glicerol e o polietileno-glicol e suas misturas. As formulações para aplicação tópica podem conter desejavelmente um composto que aumente a absorção ou a penetração do ingrediente activo através da pele ou através de outras áreas afectadas. Como exemplos desses agentes que melhoram a penetração dermal refere-se o dimetilsulfóxido e compostos análogos.

A fase oleosa das emulsões da presente invenção pode ser constituída a partir de ingredientes conhecidos por um processo conhecido. Apesar de a fase poder incorporar apenas um agente emulsionante (também conhecido como emoliente), incorporará desejavelmente uma mistura de pelo menos um agente emulsionante com uma gordura ou com um óleo ou simultaneamente com uma gordura e com um óleo. De preferência incorpora-se um emulsionante hidrofílico em conjunto com um emulsionante lipofílico o qual actua como agente estabilizador. Também é preferível incorporar simultanea-

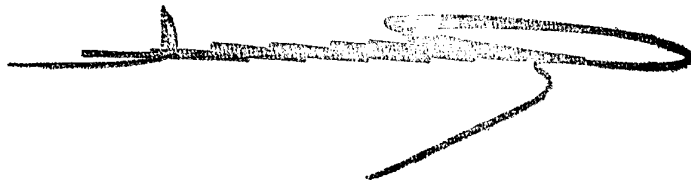


mente um óleo e uma gordura. Em conjunto, os emulsionantes com ou sem estabilizadores constituem a designada cera emulsionante, e essa cera em conjunto com o óleo e/ou gordura constituem a designada base de unguento emulsionante a qual forma da fase dispersa oleosa das formulações para cremes.

Os emolientes e os estabilizadores de emulsões adequados para utilização nas formulações da presente invenção englobam "Tween 60", "Span 80", álcool cetostearílico, álcool miristílico, mono-estearato de glicerilo e lauril-sulfato de sódio.

A escolha de óleos ou gorduras adequados para a formulação baseia-se na intenção de conseguir as propriedades cosméticas desejadas, uma vez que a solubilidade do composto activo na maior parte dos óleos eventualmente utilizados em formulações de emulsões farmacêuticas é muito baixa. Deste modo, o creme deverá ser preferencialmente não gorduroso, não deverá provocar manchas e deverá ser um produto lavável com uma consistência adequada para evitar o derramamento a partir de tubo ou de outros recipientes. É possível utilizar ésteres alquílicos mono- ou di-básicos de cadeia linear ou ramificada tais como os di-isoadipatos, o estearato de isocetilo, o diéster de propileno-glicol com ácidos gordos de côco, o miristato de isopropilo, o oleato de decilo, o palmitato de isopropilo, o estearato de butilo, o palmitato de 2-etil-hexilo ou ainda uma mistura de ésteres de cadeia ramificada conhecidos pela designação "Crodamol CAP", sendo preferíveis os últimos três ésteres. Estes adjuvantes podem ser utilizados individualmente ou combinados, consoante as propriedades pretendidas. Em alternativa, é possível utilizar lípidos de elevado ponto de fusão tais como a parafina macia branca e/ou a parafina líquida ou outros óleos de origem mineral.

As formulações adequadas para administração tópica nos olhos englobam também as gotas oculares em que o ingrediente activo é dissolvido ou colocado em suspensão num veículo adequado, especialmente um solvente aquoso para o ingrediente activo.



Preferencialmente o ingrediente activo encontra-se presente nessas formulações numa concentração compreendida entre 0,5 e 20% vantajosamente entre 0,5 e 10% sendo particularmente cerca de 1,5% p/p.

As formulações adequadas para administração tópica na boca englobam os lozangos que incorporam o ingrediente activo numa base aromatizada, normalmente a sacarose e a goma de acácia ou a goma alcantira; as pastilhas que incorporam o ingrediente activo numa base inerte tal como a gelatina e a glicerina, ou a sacarose e a goma de acácia; e os líquidos para bochechar que incorporam o ingrediente activo num veículo líquido adequado.

As formulações para administração rectal podem ser apresentadas sob a forma de supositórios com uma base adequada constituida, por exemplo, por manteiga de cacau ou por um salicilato.

As formulações adequadas para administração nasal em que o veículo é um sólido englobam os pós grossos que possuem partículas cujas dimensões variam, por exemplo, entre 20 e 500 micra, os quais são administrados pelo processo da aspiração, isto é, por rápida inalação através da passagem nasal a partir de um recipiente onde está contido o pó que é colocado próximo do nariz. As formulações adequadas em que o veículo é um líquido, por exemplo para administração sob a forma de uma aspersão nasal ou gotas nasais, englobam as soluções aquosas ou oleosas do ingrediente activo.

As formulações adequadas para administração vaginal podem ser apresentadas sob a forma de pessários, tampões, cremes, geles, pastas, espumas ou formulações em aspersão contendo para além do ingrediente activo os veículos de tipo conhecido na especialidade, conforme fôr adequado.

As formulações adequadas para administração parenteral englobam as soluções para injeção estéreis de tipo aquoso ou não aquoso as quais podem conter agentes anti-oxidantes, tampões, bacteriostátos e solutos que podem tornar a formulação isotónica com o sangue do paciente



visado; e as suspensões estéreis de tipo aquoso ou não aquoso que podem conter agentes de suspensão e agentes espessantes. As formulações podem ser apresentadas em recipientes de dose unitária ou em recipientes de dose múltipla, por exemplo, ampôlas ou frascos vedados, e podem ser armazenadas em condições de secagem a seco (liofilizadas) que apenas exijam a adição de um veículo líquido estéril, por exemplo, água para injeções, imediatamente antes da sua utilização. As soluções e suspensões para injeção extemporânea podem ser preparadas a partir de pós, grânulos e pastilhas estéreis do tipo anteriormente descrito.

As formulações de dosagem unitária preferenciais são aquelas que contêm uma dose diária ou uma sub-dose unitária diária de ingrediente activo, conforme descrito antes, ou uma sua fracção adequada.

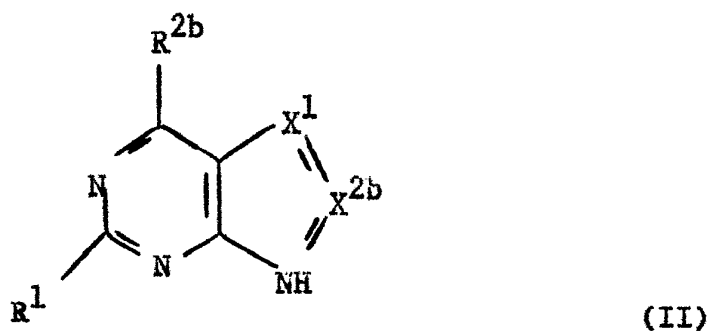
Faz-se observar que para além dos ingredientes particularmente referidos antes, as formulações da presente invenção podem conter outros agentes convencionais utilizados na especialidade tendo em consideração o tipo de formulação em questão, por exemplo, os agentes adequados para administração oral podem conter agentes aromatizantes.

A presente invenção proporciona também um processo para a preparação de um composto de fórmula I, ou de um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitáveis, caracterizado por:

a) No caso de X^3 representar azoto, se fazer reagir um composto de fórmula LCH_2R^3 , em que o radical

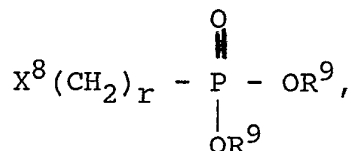
R^3 possui as significações definidas antes, sendo os grupos hidroxí protegidos e

L um grupo removível, com um composto de fórmula (II):

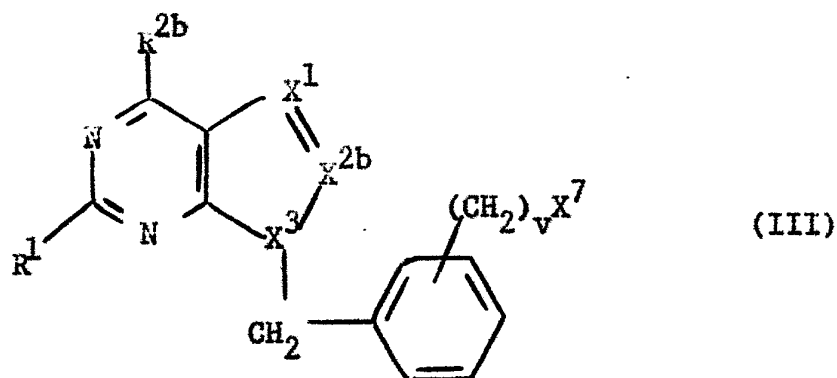


em que
 R^1 e X^1 possuem as significações definidas antes e
 R^{2b} e X^{2b} representam grupos R^2 e X^2 conforme anteriormente definido ou esses mesmos grupos substituídos por um grupo de protecção adequado, e se fazer depois facultativamente a remoção de quaisquer grupos de protecção presentes.

- b) No caso de
 X^4 ou X^5 conterem átomos de enxofre ou de oxigénio ou um grupo de fórmula NR^8 , se fazer reagir um composto de fórmula



com um composto de fórmula (III):



em que os símbolos

R^1 , R^{2b} , X^1 , e X^{2b} possuem as significações anteriormente definidas,

R^9 representa um grupo alquilo (C_1-C_6) ou aralquilo (C_7-C_8), e

o símbolo

r representa o inteiro 1, 2, 3 ou 4,

um dos símbolos

X^7 e X^8 representa um grupo $S(O)_tH$, OH ou NR^8H

em que o símbolo

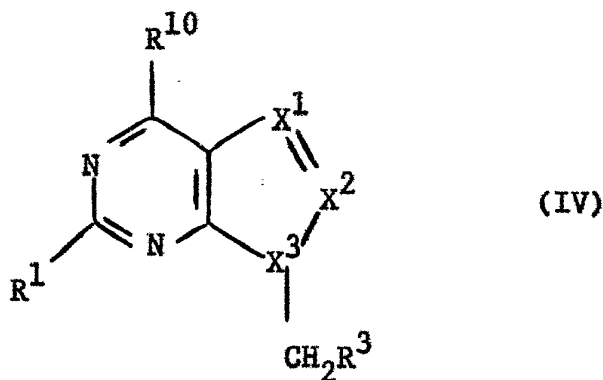
t e o radical R^8 possuem as significações anteriormente definidas e

o símbolo

v representa o inteiro 0, 1, 2 ou 3, sendo a soma de r e v correspondente a 1, 2 ou 3 no caso de X^4 e correspondente a 2, 3 ou 4 no caso de X^5 , e depois se remover facultativamente quaisquer grupos de protecção presentes.

- c) Se fazer a conversão de um composto de fórmula (I) a partir de outro composto de fórmula (I), por exemplo, quando o radical

R^2 representa um grupo hidroxil, se fazer a hidrólise de um composto da fórmula (IV):



em que os símbolos


 R^1 , R^3 , X^1 , X^2 e X^3 possuem as significações definidas antes e

R^{10} representa um átomo do grupo halo.

O processo (a) é realizado adequadamente a uma temperatura não extrema, isto é, a uma temperatura entre 0°C e 120°C e convenientemente a uma temperatura entre 50°C e 90°C, num solvente aprótico dipolar tal como a dimetil-formamida em presença de uma base tal como o carbonato de césio. O grupo removível é convenientemente um átomo do grupo halo ou um grupo sulfonil-oxi substituído, por exemplo, um grupo metano-sulfonil-oxi.

No caso de o radical

R^2 representar um grupo hidroxil ou tiol e o radical

R^4 representar um grupo hidroxil, esses grupos são adequadamente protegidos por um grupo alcoxi-alquilo, por exemplo, um grupo metoxi-etilo.

Os grupos de protecção do éster fosfonato são adequadamente removidos por reacção como bromo-trimetil-silano a uma temperatura reduzida, por exemplo, a uma temperatura entre -100°C e 0°C.

Esta reacção ocorre convenientemente num solvente tal como a dimetil-formamida, a uma temperatura inicial compreendida entre -80°C e -60°C, deixando-se depois aquecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente.

O processo (b) realiza-se convenientemente a uma temperatura não extrema, isto é, a uma temperatura compreendida entre 0°C e 120°C num solvente aprótico dipolar, tal como a dimetil-formamida, facultativamente em presença de uma base forte. Os grupos removíveis adequados são os mesmos anteriormente descritos para o processo (a).

No caso de o símbolo

X^8 representar $S(O)_T H$, OH ou $NR^8 H$ a base forte convenientemente forma um sal, por exemplo, um sal de um metal

alcalino tal como o sal de sódio, in situ, com o composto de fórmula $X^8(CH_2)_rP(O)(OR^9)_2$.

De acordo com o processo (c) efectua-se adequadamente a conversão de um grupo R^{10} num grupo hidroxil na presença de um ácido, por exemplo, ácido clorídrico 1N ou concentrado, a uma temperatura não extrema, isto é, compreendida entre 0°C e 120°C e adequadamente compreendida entre 70°C e 100°C.

Os intermediários de fórmula (III) e (IV) podem ser preparados convenientemente por um processo análogo ao processo (a).

Os exemplos que se seguem têm como objectivo ilustrar a presente invenção.

Exemplo 1

Preparação de ácido (2-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)-fenoxi)metil-fosfónico

(Composto 1)

A) Preparação de Hidroximetil-fosfonato de di-isopropilo

Preparou-se este composto por um processo análogo ao utilizado para a preparação de hidroximetil-fosfonato de dietilo conforme descrito por A.F. Kluge, Organic Syntheses 64, 80 (1985). O composto em epígrafe está referenciado na literatura: Tr. Khim. Met. Inst., Akad. Nauk. Kaz. SSR 1969, 5, 50-8 (Russian); CA reg [24630-68-0]. Preparou-se uma mistura de paraformaldeído (15,0 g, 0,500 moles) (MC&B), de fosfito de di-isopropilo (83,1 g, 0,500 moles) (TCI/Tokyo) e de trietil-amina (5,06 g, 0,050 moles) (Eastman) e agitou-se magneticamente sob uma atmosfera de azoto e depois aqueceu-se a uma temperatura entre 125°C e 130°C durante três horas. Arrefeceu-se a mistura de reacção e removeu-se o excesso de trietil-amina por evaporação rotativa sob pressão reduzida. Destilou-se o líquido residual num alambique molecular horizontal sob vácuo intenso. Recolheu-se uma fracção de líquido a uma temperatura entre 90°C e 100°C.

Após o arrefecimento para a temperatura ambiente obteve-se 64,9 g (65%) de hidroximetil-fosfonato de diisopropilo sob a forma de cristais liquescentes, p.f. 22,5-24,5°C;

rmn(CDCl₃): δ 4,74 (m, 2H, 2 x OCH), 3,82 (d, 2H, J=6,08 Hz, CH₂P), 3,78 (s, largo 1H, OH), 1,32 (d, 12H, 4 x CH₃); em:m/e 197 (MH⁺), 155 (MH-C₃H₆)⁺, 113 (MH-2 x (C₃H₆))⁺.

B) Preparação de 4-tolueno-sulfonato de (di-isopropil-fosfono)metilo

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito por A. Holy e I. Rosenberg, Coll.Czech.Chem. Comm. 47, 3447-63 (1982), para a preparação de 4-tolueno-sulfonato (dietil-fosfono)metilo. Dissolveu-se cloreto de p-tolueno-sulfonilo (13,1 g, 68,7 mmoles) (Aldrich), purificado pelo método de S.W. Pelletier, Chem, Ind., 1034 (1953), em éter dietílico (100 ml) (Mallinckrodt). Adicionou-se a solução resultante lentamente, durante uma hora, a uma mistura agitada de hidroximetil-fosfonato de diisopropilo (32U90) (13,2 g, 67,3 mmoles), de trietil-amina (9,60 ml, 68,9 mmoles) (Eastman) e de éter dietílico (100 ml) arrefecida para a temperatura de -70°C, sob uma atmosfera de azoto. Deixou-se a mistura de reacção arrefecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante 18 horas. Filtrou-se a mistura por sucção e procedeu-se à lavagem dos sólidos com éter dietílico (200 ml). Os filtrados combinados foram concentrados sob pressão reduzida para proporcionar um óleo que foi dissolvido em dicloro-metano (20 ml). Filtrou-se a solução por sucção através de Gel de Sílica 60 (5 cm) num funil de vidro sinterizado e lavou-se a almofada com dicloro-metano (600 ml). Os filtrados combinados foram concentrados sob pressão reduzida para proporcionar um óleo com o peso de 18,6 g. Aplicou-se este óleo a uma coluna de Gel de Sílica 60 humedecida com uma mistura de acetato de etilo de etilo/hexano (1:1). Efectuou-



-se a eluição da coluna com a mistura de acetato de etilo/hexano (1:1) (2 l) e procedeu-se à recolha de fracções de 100 ml. Efectuou-se a combinação apenas das fracções que continham o produto (material com um valor R_f inferior) e evaporou-se rotativamente in vacuo para proporcionar 13,1 g (56%) de 4-tolueno-sulfonato de (di-isopropilo-fosfono)metilo;

ccf, dicloro metano metanol (19:1);

rmn ($CDCl_3$): δ 7,56 (quarteto AB, 4H, ArH), 4,73 (m, 2H, 2 x OCH), 4,10 (d, 2H, $J=10,1$ Hz, CH_2P), 2,44 (s, 3H, ArCH₃), 1,29 (pseudo triplete, 12H, 4 x CH₃); em : m/e 351 (MH^+), 309 ($MH-C_3H_6$)⁺, 267 ($MH-2 \times C_3H_6$)⁺, 197 ($MH-C_7H_7SO_2$)⁺.

C) Preparação de (2-(hidroxi-metil)fenoxi)metil-fosfonato de di-iso-propilo

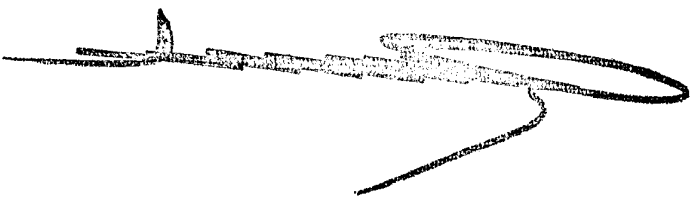
A uma dispersão agitada de hidreto de sódio lavado com pentano (dispersão a 60% em óleo mineral) (1,06g, 26,6 mmoles) em dimetil-formamida seca (20 ml) arrefecida para a temperatura de 0°C adicionou-se uma solução de álcool 2-hidroxi-benzílico (3,00 g, 24,2 mmoles) (Aldrich) em dimetil-formamida seca (20 ml) sob uma atmosfera de azoto. Agitou-se a reacção durante 1,5 horas à temperatura ambiente e depois transferiu-se com uma seringa para um funil de adição. Gota a gota, durante 0,5 horas, adicionou-se a solução de fenóxido de sódio/dimetil-formamida a uma solução de 4-tolueno-sulfonato de (di-isopropil-fosfono)metilo (8,47 g, 24,2 mmoles) em dimetil-formamida (30 ml) arrefecida para a temperatura de 0°C. Agitou-se a mistura de reacção à temperatura de 40°C durante 18 horas. Lentamente adicionou-se água (25 ml) à mistura de reacção arrefecida e evaporou-se os produtos voláteis rotativamente sob vacuo intenso. Tratou-se o resíduo com acetato de etilo (300 ml) e efectuou-se a remoção dos sólidos filtrando-os por sucção. Efectuou-se a lavagem dos sólidos com acetato de etilo (25 ml) e depois lavou-se os filtrados com-



binados utilizando uma solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 20 ml) e secou-se sobre sulfato de sódio. Filtrou-se a mistura e procedeu-se à remoção dos produtos voláteis sob pressão reduzida, por evaporação rotativa e filtrou-se novamente sob vacuo intenso para proporcionar 6,65 g de um óleo impuro. Aplicou-se esse óleo a uma coluna de Gel de Sílica 60 humedecida com uma mistura de acetato de etilo/hexano (1:1). Efectuou-se a eluição da coluna com uma mistura de acetato de etilo/hexano (1:1) (2,5 l), tendo sido recolhidas fracções de 100 ml. Procedeu-se à combinação das fracções que continham o produto (material com o menor valor R_f) e evaporou-se rotativamente in vacuo para proporcionar 1,92 g (25% de rendimento) de (2-hidroxi-metil)fenoxi)metil-fosfonato de di-isopropilo com o aspecto de um óleo amarelo claro o qual se verificou por rmn ser constituído por 95% de produto (41U90) e por 5% de acetato de etilo; ccf, dicloro-metanol/metanol (19:1), $R_f = 0,44$; rmn ($CDCl_3$): δ 6,87-7,31 (m, 4H, Ar), 4,82 (m, 2H, 2 x OCH), 4,68 (s, 2H, CH_2), 4,26 (d, 2H, $J=9,8$ Hz, CH_2P), 2,98 (s, largo 1H, OH), 1,34 (pseudo-triplete, 12H, 4 x CH_3); em : m/e 303 (MH^+), 285 ($M-OH$)⁺, 243 ($M-OC_3H_7$)⁺.

D) Preparação de (2-(cloro-metil)fenoxi)metil-fosfonato de di-isopropilo

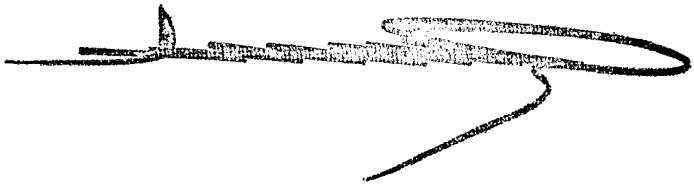
Preparou-se uma solução de cloreto de tionilo (0,438 ml, 6,00 mmoles) (EM Science) em dicloro-metano (5 ml) e adicionou-se gota a gota a uma solução arrefecida com gelo constituída por (2-(hidroxi-metil)-fenoxi)metil-fosfonato de di-isopropilo (1,65 g, 5,46 mmoles) em dicloro-metano (25 ml). Depois de se completar a adição manteve-se a reacção ao refluxo durante 1,5 horas e agitou-se à temperatura ambiente durante 18 horas. Procedeu-se à remoção dos produtos voláteis por evaporação rotativa in vacuo e depois co-evaporou-se o óleo residual conjuntamente com diclo-



ro-metano (2 x 50 ml) para proporcionarem 1,56 g (89%) de (2-(cloro-metil)fenoxi)metil-fosfonato de di-isopropilo com o aspecto de um óleo amarelo claro; ccf, dicloro-metano, $R_f = 0,24$;
rmn ($CDCl_3$): δ 6,92-7,37 (m, 4H, ArH), 4,84 (m, 2H, 2 x OCH), 4,68 (s, 2H, CH_2Cl), 4,28 (d, 2H, $J = 10,1$ Hz, CH_2P), 1,37 (pseudo-triplete, 12H, 4 x CH_3); em:m/e 321 (MH^+), 285 ($M-Cl$)⁺, 243 ($M-(Cl+C_3H_6)$)⁺, 201 ($M-(Cl + 2 \times C_3H_6)$)⁺.

E) Preparação de (2-((2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-metil)fenoxi)metil-fosfonato de di-isopropilo

Preparou-se uma solução de (2-(cloro-metil)fenoxi)-metil-fosfonato de di-isopropilo (1,55 g, 4,83 mmoles) em dimetil-formamida (5 ml) (Aldrich) e adicionou-se uma mistura agitada de 2-amino-6-cloro-9H-purina 0,745 g, 4,39 mmoles) (Aldrich) de carbonato de cézio (1,57 g, 4,83 mmoles) (Aldrich) e de dimetil-formamida (10 ml). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 64 horas e depois verteu-se em água (50 ml). Extraiu-se a mistura aquosa com acetato de etilo (4 x 100 ml) e depois submeteu-se os extractos orgânicos combinados a uma lavagem com água (2 x 50 ml) com uma solução salina saturada (25 ml), e depois secou-se com sulfato de sódio durante 18 horas. Filtrou-se a mistura e concentrou-se o filtrado por evaporação rotativa in vacuo utilizando um aspirador, submetendo-se depois a vácuo intenso para remoção dos vestígios de dimetil-formamida. Dissolveu-se o óleo impuro côr de âmbar em dicloro-metano (65 ml) e aplicou-se a solução a uma coluna de Gel de Sílica 60 humedecida com dicloro-metano. Efectuou-se a eluição da coluna com 500 ml de dicloro-metano, 1 litro de metanol/dicloro-metano (3:97), e 500 ml de metanol/dicloro-metano (1:19), tendo sido recolhidas fracções de 50 ml. Efectuou-se a combinação das fracções que continham o produto limpo (mancha principal de valor R_f mais elevado) e



evaporou-se rotativamente in vacuo para proporcionar 1,91 g (88%) de (2-((2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-metil)fenoxi)metil-fosfonato de di-isopropilo ((92% de pureza) no estado sólido de côr branco sujo, contaminado com 7,3% de (2-(hidroxi-metil)-fenoxi)metil-fosfonato de di-isopropilo e com 0,89% de dimetil-formamida;

p.f. 104-107°C; ccf, dicloro metano metanol (9:1),

$R_f = 0,63$;

rmn (DMSO- d_6): δ 8,12 (s, 1H, H-8 da purina), 6,9-7,4 (m, 4H, ArH), 6,90 (s, 2H, NH_2), 5,18 (s, 2H, CH_2), 4,72 (m, 2H, 2 x OCH), 4,42 (d, 2H, J = 9,92 Hz, CH_2P), 1,26 (pseudo triplete, 12H, 4 x CH_3); em:m/e 454 (MH^+), 418 ($M-Cl$)⁺, 285 ($MH-C_5H_4CIN_5$)⁺, 243 ($C_{11}H_{16}O_4P$)⁺, 201 ($C_8H_{10}O_4P$)⁺.

F) Preparação de ácido (2-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil)fenoxi)metil-fosfônico

Gota a gota adicionou-se bromo-trimetil-silano (2,55 ml, 19,3 mmoles) (Aldrich) a uma solução agitada de (2-((2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)metil)fenoxi)metil-fosfonato de di-isopropilo (1,46 g, 3,22 mmoles) em dimetil-formamida (20 ml) (Aldrich) arrefecida para a temperatura de -75°C, sob uma atmosfera de azoto. Aqueceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e agitou-se durante mais 20 horas. Procedeu-se à remoção dos produtos voláteis primeiro com um aspirador e depois sob vácuo tenso ($\approx 0,1$ mm de Hg) (banho-maria : T = 75°C) durante 2 horas, para proporcionar uma espuma com o peso de 1,96 g. Adicionou-se a essa espuma ácido clorídrico 1N (50 ml, 50 mmoles) (Fisher) e manteve-se a mistura ao refluxo suavemente durante 18 horas. Evaporou-se a água rotativamente sob pressão reduzida para proporcionar um sólido bege. O tratamento do sólido com bicarbonato de amónio 1M (200 ml)_seguido por evaporação rotativa in vacuo proporcionou um sólido de côr branco-sujo



com o peso de 2,11 g. Dissolveu-se este sólido em água destilada/desionizada (250 ml) e aplicou-se a solução a uma coluna de permuta iônica carregada com Sephadex DEAE (sob a forma de bicarbonato) (Pharmacia). Efectuou-se a eluição da coluna em gradiente linear (0, a 1M) de bicarbonato de amónio. Procedeu-se à recolha das fracções (22 ml cada uma) e efectuou-se a análise por CLER para verificação da sua pureza. (Hamilton PRP-1,5; coluna eluída com dihidrogenofosfato de amónio 0,1N/metanol (9:1)). As fracções límpidas correspondentes ao componente principal isolado a partir da coluna de permuta iônica foram combinadas e depois procedeu-se à remoção dos produtos voláteis por evaporação rotativa in vacuo. Tratou-se o resíduo sólido com acetona (250 ml) e depois recolheu-se os sólidos filtrando-se por sucção e efectuou-se a secagem no vácuo à temperatura de 60°C para proporcionar 1,04 g, (81% sob a forma de sal de mono-amónio) de sal de mono-amónio com o ácido (2-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)fenoxi)metil-fosfónico, contaminado com água (4,5%) e com bicarbonato de amónio (3,0%),
p.f. 220°C (amacia); >300°C (dec);
uv (ácido clorídrico 0,1N);

$\lambda_{\max}$ 256 (E9900), 279 (E8500);

$\lambda_{\min}$ 233 (E4000), 268 (E8000);

(Tampão de pH 7):

$\lambda_{\max}$ 255 (E10900), 273 (E9900);

$\lambda_{\min}$ 235 (E6000), 266 (E9500);

(hidróxido de sódio 0,1 N):

$\lambda_{\max}$ 272 (E11100);

$\lambda_{\min}$ 237 (E5100).

rmn-¹H (D₂O): $\int$ 7.94 (s, 1H, H-8 da purina), 6,8-7,4

(m, 4H, ArH), 5,28 (s, 2H, CH₂), 4,12

(d, 2H, J=9,8 Hz, CH₂P); rmn¹³C (D₂O):

: 158,68 (C-6), 156,74 (d, ³J=13,3 Hz,

C-3'), 153,50 (C-4), 151,25 (C-2),

140,52 (C-8), 129,63 e 128,54 (C-5' e

C-7'), 123,72 (C-2'), 120,67 (C-6'),
115,47 (C-5), 111,54 (C-4'), 64,78 (d,
 $^1J=156$ Hz, C-P), 42,05 (C-1'); $\text{rmn-}^{31}\text{P}$
(D_2O): δ 13,935; em : m/e 352 (MH^+),
241 ($\text{M-CH}_3\text{O}_4\text{P}^+$), 202 ($\text{MH- C}_5\text{H}_4\text{N}_5\text{O}^+$),
185 (202-OH^+)

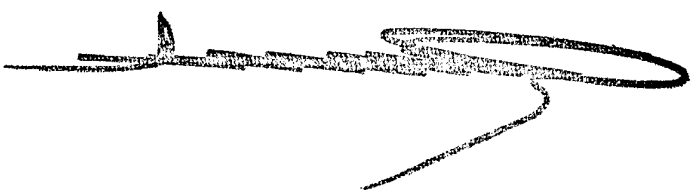
Exemplo 2

Preparação de ácido ((3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-pu- rin-9-il)metil)-benzil)oxi)metil-fosfónico (composto 2)

Preparou-se este composto por um processo análogo ao do Exem-
plo I. O composto ((3-(cloro-metil)benzil)oxi)metil-fosfo-
nato de di-isopropilo pretendido foi preparado num só passo
a partir de α, α' -dicloro-m-xileno e de hidroximetil-fos-
fonato de di-isopropilo (ver o Exemplo 1A) conforme adiante
descrito.

A) Preparação de ((3-(cloro-metil)benzil)oxi-fosfonato de di-isopropilo

Preparou-se uma solução de hidroximetil-fosfonato de
di-isopropilo (5.00g, 25,5 mmoles) em dimetil-for-
mamida (20 ml) (Aldrich) e adicionou-se durante uma
hora, a uma mistura arrefecida com gelo constituída
por hidreto de sódio lavado com pentano (dispersão a
60% em óleo mineral) (1.22 g, 30,6 mmoles) (Aldrich)
e por dimetil-formamida (30 ml), com agitação sob uma
atmosfera de azoto. Aqueceu-se a mistura de reacção
à temperatura ambiente e agitou-se durante uma hora,
e depois tranferiu-se o conteúdo da mistura de reac-
ção com uma seringa para um funil de adição. Adi-
cionou-se a solução em diversas porções (1-2 ml)
durante 30 minutos a uma solução agitada de α, α' -di-
cloro-m-xileno (13,4 g, 76,5 mmoles) (Aldrich) em di-
metil-formamida (50 ml) arrefecida para a temperatura
de 0°C. Aqueceu-se a mistura de reacção à temperatura
ambiente e agitou-se durante 20 horas e depois ver-
teu-se em água (100 ml). Extraiu-se a mistura aquosa
utilizando éter dietílico (4 x 100 ml) (Mallinckro-
dt). Os extractos orgânicos combinados foram lavados
com água (4 x 50 ml), uma solução salina saturada (50



ml), e depois procedeu-se à secagem sobre sulfato de sódio. Filtrou-se a mistura e concentrou-se para proporcionar um óleo por evaporação rotativa in vacuo. Dissolveu-se esse óleo em dicloro-metano (50 ml) e aplicou-se a solução a uma coluna de Gel de Sílica 60 humedecida com dicloro-metano. Efectuou-se a eluição da coluna com dicloro-metano (700 ml); depois com dicloro-metano/metanol (19:1), (1 l); e depois com dicloro-metano/metanol (93:7), (500 ml); tendo-se recolhido fracções de 50 ml. Efectuou-se a combinação das fracções que continham o material de menor valor R_f e evaporou-se rotativamente in vacuo para proporcionar 3,38 g (38%) de ((3-(cloro-metil)benzil)oxi)-metil-fosfonato de di-isopropilo com o aspecto de um óleo côr de âmbar claro, contendo 4% de metanol como contaminante;

ccf, dicloro-metano/metanol (19:1)

$R_f = 0,60$;

rmn ($CDCl_3$): δ 7,3-7,4 (m, 4H, ArH), 4,76 (m, 2H, 2 x OCH), 4,65 (s, 2H, OCH_2Ar), 4,58 (s, 2H, CH_2Cl), 3,72 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, CH_2P), 1,33 (pseudo-triplete, 12H, 4 x CH_3);
em : m/e 335 (MH^+), 299 ($M-Cl$) $^+$, 293 ($MH-C_3H_6$) $^+$, 139 (C_8H_8Cl) $^+$.

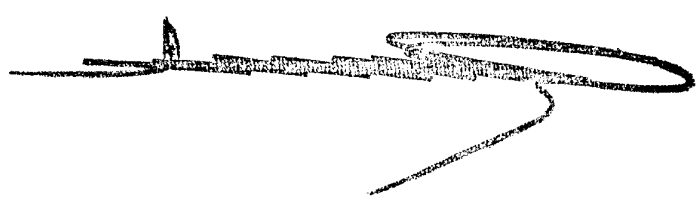
B) Preparação de ((3-((2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-l-metil)benzil)oxi)metil-fosfonato de di-isopropilo

Preparou-se este composto por um processo análogo do descrito no Exemplo 1E. As fracções cromatográficas que continham o produto límpido foram combinadas e submetidas a evaporação rotativa in vacuo para proporcionar 3,84 g (64%) de ((3-((2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)metil)benzil)oxi)metil-fosfonato de di-isopropilo com o aspecto de um óleo amarelo claro, contendo 5,5% de metanol, 3,5% de dimetil-formamida, e 1% de dicloro-metano como contaminantes ;

ccf, dicloro-metano/metanol (9:1),

$R_f = 0,58$;

rmn ($DMSO-d_6$): δ 8,20 (s, 1H, H-8 da purina), 7,1-7,4



(m, 4H, ArH), 6,93 (s, 2H, NH₂), 5,28 (s, 2H, NCH₂), 4,55 (m, 2H, 2 x OCH), 4,51 (s, 2H, CH₂Ar), 3,70 (d, 2H, J = 8,6 Hz, CH₂P), 1,17 (pseudo triplete, 12H, 4 x CH₃); em : m/e 468 (MH⁺), 299 (M- C₅H₃CIN₅)⁺, 147 (C₆H₅N₅)⁺.

C) Preparação de ácido ((3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)benzil)oxi)metil-fosfónico

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1F. Efectuou-se a combinação das fracções adequadas provenientes da coluna de permuta iónica e submeteu-se a evaporação rotativa in vacuo. Recolheu-se o sólido residual filtrando-o por sucção utilizando acetona e secou-se para proporcionar 2,40 g (90%) de ácido ((3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)benzil)oxi)metil-fosfónico sob a forma de sal de mono-amónio.

p.f. 170°C (amacia), >235°C (dec.);

uv (ácido clorídrico 0,1N):

$\lambda_{\max}$ 255 (ε 11300), 279 (ε 7600);

$\lambda_{\min}$ 231 (ε 3800), 274 (ε 7500);

(Tampão a pH 7):

$\lambda_{\max}$ 255 (ε 12100);

$\lambda_{\min}$ 229 (ε 4300);

sh 272 (ε 9200);

(hidróxido de sódio 0,1N):

$\lambda_{\max}$ 270 (ε 10600);

$\lambda_{\min}$ 234 (ε 4800);

rmn-¹H (D₂O): δ 7,79 (s, 1H, H-8 da purina), 7,1-7,4 (m, 4H, ArH), 5,16 (s, 2H, NCH₂), 4,57 (s, 2H, OCH₂Ar), 3,61 (d, 2H, J = 8,6 Hz, CH₂P);

rmn-¹³C (D₂O): δ 158,54 (C-6), 153,49 (C-4), 151,13 (C-2), 139,63 (C-8), 138,01 (C-4'), 135,74 (C-2'), 128,89, 127,75, 127,03, 126,64 (C-3', C-5', C-6', C-7'), 115,70 (C-5), 74,06 (d, ³J=11,9 Hz, C-P), 66,55



(d, $^1J=156$ Hz, C-P), 46,54 (C-1');
rmn- ^{31}P (D_2O): δ 16,29; em : m/e 366 (MH^+), 255 ($M-CH_3O_4P^+$), 202 ($MH-C_6H_6N_5O^+$), 185 ($C_8H_{10}O_3P^+$), 152 ($C_5H_6N_5O^+$), 110 ($CH_3O_4P^+$).

Exemplo 3

Preparação de ácido ((2-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)-benzil)oxi)metil-fosfónico (Composto 3)

A) Preparação de ((2-(cloro-metil)benzil)oxi)metil-fosfonato de di-isopropilo

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 2A fazendo-se a substituição do α, α' -dicloro-m-xileno no Exemplo 2A por α, α' -dicloro-o-xileno (Aldrich). Após a cromatografia combinou-se as fracções adequadas e procedeu-se à evaporação rotativa e in vacuo para proporcionar 5,13 g (58%) de ((2-(cloro-metil)benzil)oxi)metil-fosfonato de di-isopropilo com aspecto de um óleo claro (96% de pureza), contendo metanol como contaminante; ccf, dicloro-metano/metanol (19:1),

$R_f=0,58$;

rmn ($CDCl_3$): δ 7,3-7,5 (m, 4H, ArH), 4,78 (s, 2H, OCH_2), 4,75 (m, 2H, 2x OCH), 4,72 (s, 2H, CH_2Cl), 3,73 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, CH_2P), 1,32 (pseudo tripleto, 12H, 4 x CH_3); em : m/e 335 (MH^+), 299 ($M-Cl^+$), 293 ($MH-C_3H_6^+$), 251 ($MH-2 \times C_3H_6^+$).

B) Preparação de ((2-((2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-metil)benzil)oxi)metil-fosfonato de di-isopropilo

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1E. Combinou-se as fracções cromatográficas que continham o produto límpido e evaporou-se rotativamente in vacuo para proporcionar 5,07 g (78%) de ((2-((2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-metil)-benzil)oxi)metil-fosfonato de di-isopropilo com o aspecto de um óleo amarelo claro, contendo 1,3% de água e 0,46% de dimetil-formamida como contaminantes desprezáveis;

ccf, dicloro-metano/metanol (9:1),

$R_f = 0,62$;

rmn (DMSO- d_6): δ 8,16 (s, 1H, H-8 da purina), 6,85-7,45 (m, 4H, ArH), 6,92 (s br, 2H, NH_2), 5,34 (s, 2H, NCH_2), 4,79 (s, 2H, OCH_2Ar), 4,62 (m, 2H, 2 x OCH), 3,84 (d, 2H, CH_2P), 1,26 (pseudo triplete, 12H, 4 x CH_3); em : m/e 468 (MH^+), 432 ($M-Cl$)⁺, 426 ($MH-C_3H_6$)⁺, 299 ($M-C_5H_3-ClN_5$)⁺.

C) Preparação do ácido ((2-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil)benzil)oxi)metil-fosfônico

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1F. Procedeu-se à combinação das fracções adequadas provenientes à da coluna de permuta iônica e depois liofilizou-se durante 72 horas para proporcionar 1,80g (46%) de ácido ((2-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil-benzil)oxi)-metil-fosfônico sob a forma de um sal de mono-amônio, p.f. 160-165°C (amacia), 275°C (dec.);

u.v. (ácido clorídrico a 0,1N):

λ_{max} 256 (ϵ 12200);

λ_{min} 230 (ϵ 4100);

sh 280 (ϵ 8200);

(tampão a pH 7) :

λ_{max} 254 (ϵ 13100);

λ_{min} 229 (ϵ 4800);

sh 272 (ϵ 9800);

(hidróxido de sódio 0,1N):

λ_{max} 271 (ϵ 11500);

λ_{min} 233 (ϵ 5300);

rmn- 1H (D_2O + NaOD):

δ 7,67 (s, 1H, H-8 da purina), 7,20-7,55

(m, 3H, ArH), 6,76-6,79 (m, 1H, ArH), 5,38

(s, 2H, NCH_2), 4,70 (s, 2H, OCH_2Ar), 3,53

(d, 2H, J = 8,8 Hz, CH_2P);

rmn- ^{13}C (D_2O + NaOD):

δ 168,34 (C4 ou C-6), 161,29 (C-6 ou C-

-4), 151,67 (C-2), 138,76 (C-8), 135,39 (C-2' ou C-3'), 135,14 (C3' ou C-2'), 130,08, 128,80, 127,96, 126,78 (C-4'/C-5'/C-6'/C-7'), 117,49 (C-5), 72,26 (d, $^3J=11,5$ Hz, (C-8')-P), 68,65 (d, $^1J=150$ Hz, (C-10')-P), 43,87 (C-1');

rmn- ^{31}P (D_2O + NaOD):

$\int$ 14,10; em : m/e 366 (MH^+), 202 ($MH-C_6H_6N_5O^+$), 185 ($C_8H_{10}O_3P^+$), 152 ($C_5H_5N_5O^+$), 110 ($CH_3O_4P^+$).

Exemplo 4

Preparação do ácido ((3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)-fenoxi)metil-fosfônico (Composto 4)

A) Preparação de (3-(hidroxi-metil)fenoxi)metil-fosfonato de dietilo

Preparou-se uma solução de trifluoro-metil-sulfonato (dietoxi-fosforil)metilo e S.S.Andrew, Tet.Lett. 27 (13) 1477-80 (1986) (7,26 g. 24,2 mmoles) em dimetil-formamida (5 ml) e adicionou-se a uma mistura agitada de álcool 3-hidroxi-benzílico (2,00 g, 16,1 mmoles) (Aldrich), de carbonato de cézio (7,88 g, 24,2 mmoles) (Aldrich) e de dimetil-formamida (20 ml). Depois de se ter agitado à temperatura ambiente durante uma hora, verteu-se a mistura de reacção em água (50 ml) e extraiu-se com éter dietílico (3 x 100 ml). Procedeu-se à combinação das fases orgânicas e à sua lavagem com água (50 ml), e com uma solução salina saturada (50 ml) e depois secou-se com sulfato de sódio durante várias horas. Evaporou-se a fase orgânica rotativamente in vacuo para proporcionar um óleo cõr de âmbar claro. Obteve-se mais produto por concentração da fase aquosa praticamente até à secagem e extraíndo o resíduo com acetato de etilo (100 ml). Filtrou-se a mistura e concentrou-se o filtrado até à secagem. Extraíu-se o resíduo semi-sólido utilizando dicloro-metano (50 ml) e depois filtrou-se a mistura. Combinou-se o filtrado com um óleo obtido proveniente da ex-



tracção com éter e concentrou-se a mistura para proporcionar um óleo sob pressão reduzida originando finalmente um óleo côr de âmbar (5,45 g). Dissolveu-se esse óleo em dicloro-metano (25 ml) e adicionou-se a solução a uma coluna intermitente (50 mm de diâmetro) carregada com Gel de Sílica 60 (40-63 μ) humedecida de dicloro-metano. Efectou-se a eluição da coluna primeiro com dicloro-metano (500 ml); e depois com metanol/dicloro-metano (1:99) (500 ml); a seguir com metanol/dicloro-metano (2:98) (500 ml); e depois com metanol/dicloro-metano (3:97) (500 ml), recolhendo-se fracções de 25 ml. Recolheu-se o material de valor R_f intermédio constituído por uma mistura de dois componentes. Combinou-se esse material com o produto que havia sido preparado de modo idêntico para se obter uma produção combinada de 4,19 g de um óleo côr de âmbar. Dissolveu-se esse óleo em dicloro-metano (50 ml) e efectuou-se uma cromatografia antes de se fazer a eluição utilizando primeiro dicloro-metano (500 ml); e depois metanol/dicloro-metano (2:98) (500 ml); e finalmente com metanol/dicloro-metano (5:95) (500 ml). Recolheu-se o material de valor R_f mais elevado, efectuou-se a combinação das fracções e procedeu-se à evaporação rotativa in vacuo para proporcionar 1,42 g (17%) de (3-(hidroxi-metil)fenoxi)metil-fosfonato de dietilo com aspecto de um óleo com uma coloração ligeira contendo 1,6% de água;

ccf, dicloro-metano/metanol (19:1),

$R_f = 0,36$;

rmn ($CDCl_3$): δ 6,85-7,32 (m, 4H, ArH), 4,67 (s, 2H, CH_2Ar), 4,15-4,30 (m, 6H, $CH_2P + 2 \times OCH_2$), 1,36 (t, 6H, $2 \times CH_3$); em:m/e 275 (MH^+), 257 ($M-OH$) $^+$, 107 (C_7H_7O) $^+$.

B) Preparação de (3-(cloro-metil)fenoxi)metil-fosfonato de dietilo

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1D. Após o processamento e a co-evaporação com dicloro-metano obteve-se 1,30 g

(100%) de (3-(cloro-metil)fenoxi)metil-fosfonato de dietilo com o aspecto de um óleo ligeiramente dourado;

ccf dicloro-metono/metanol (19:1),

$R_f = 0,51$;

rmn (CDCl_3): δ 6,88-7,35 (m, 4H, ArH), 4,55 (s, 2H, CH_2Cl), 4,15-4,33 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{P} + 2 \times \text{OCH}_2$), 1,36 (t, 6H, $2 \times \text{CH}_3$); em: m/e 293 (MH^+), 257 (M-Cl^+), 107 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$).

C) Preparação de (3-((2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)metil)-fenoxi)metil-fosfonato de dietilo

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1E. Efectuou-se a combinação das fracções cromatográficas que continham o produto limpo e efectuou-se a evaporação rotativa in vacuo para proporcionar 1,28 g (60%) de (3-((2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)metil)-fenoxi)metil-fosfonato de dietilo com o aspecto de um óleo amarelo claro, contendo como contaminantes 19% de éter bis-(dietil-fosfonometílico) e 6,0% de dimetil-formamida;

ccf, dicloro-metono/metanol (19:1),

$R_f = 0,30$;

rmn (DMSO-d_6): δ 8,24 (s, 1H, H-8 da purina), 6,8-7,4 (m, 4H, ArH), 6,96 (s br, 2H, NH_2), 5,25 (s, 2H, CH_2Ar), 4,40 (d, 2H, $^1J=9,9$ -Hz, CH_2P), 4,10 (q, 4H, $2 \times \text{OCH}_2$), 1,23 (t, 6H, $2 \times \text{CH}_3$); em: m/e 426 (MH^+), 390 (M-Cl^+), 275 ($\text{MH-C}_5\text{H}_{12}\text{O}_3\text{P}^+$), 257 ($\text{M-C}_5\text{H}_3\text{N}_5\text{Cl}^+$).

D) Preparação do ácido (3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)-fenoxi)metil-fosfónico

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1F. Efectuou-se a combinação das fracções adequadas provenientes da coluna de permuta iónica e depois liofilizou-se durante 48 horas para proporcionar 0,410 g (40%) de ácido (3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)-fenoxi)metil-fosfónico sob a forma de um sal de amónio parcial,

p.f. = 295-300°C (dec.);

uv (ácido clorídrico 0,1N):

$\lambda_{\max}$ 255 (ϵ 11500);

$\lambda_{\min}$ 234 (ϵ 5900);

sh 279 (ϵ 9100);

(tampão a pH 7):

$\lambda_{\max}$ 254 (ϵ 11600);

$\lambda_{\min}$ 236 (ϵ 7200);

sh 273 (ϵ 10100);

(hidróxido de sódio 0,1N):

$\lambda_{\max}$ 272 (ϵ 11300);

$\lambda_{\min}$ 238 (ϵ 5700);

sh 259 (ϵ 9800)

rmn- ^1H (D_2O):

δ 7,81 (s br, 1H, H-8 da purina), 6,78-7,30 (m, 4H, ArH), 5,18 (s, 2H, CH_2Ar), 4,06 (d, 2H, $^1\text{J} = 9,6$ Hz, CH_2P);

rmn- ^{13}C (D_2O):

δ 159,31, 159,14, 158,84 (C-6/C-4/C-4'), 153,65 (C-2), 137,32 (C-8), 130,06 (C-3' e C-5'), 119,84 (C2' e C-6'), 113,99, 113,58 (C-5/C-7'), 64,04 (d, $^1\text{J} = 158$ Hz, C-8'), 46,58 (C-1');

rmn- ^{31}P (D_2O):

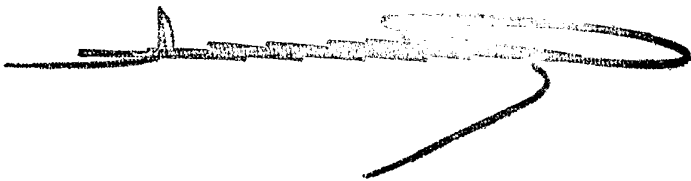
δ 14,94; em : m/e 352 (MH^+).

Exemplo 5

Preparação do ácido (4-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)-fenoxi)metil-fosfónico (composto 5)

A) Preparação de (4-hidroxi-metil)fenoxi)metil-fosfonato de dietilo

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1C com substituição do composto-4-tolueno-sulfonato de (di-isopropil-fosfono)metilo no Exemplo 1B por 4-toluenosulfonato de (dietil-fosfono)metilo A. Holy e I. Rosenberg, Coll. Czech. Chem. Comm. 47, 3447-63 (1982)), e depois agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente em vez de se ter agitado à temperatura de 40°C. As fracções



cromatográficas foram submetidas a evaporação rotativa in vacuo para proporcionar 2,18 g (28%) de (4-(hidroxi-metil)-fenoxi)metil-fosfonato de dietilo com o aspecto de um óleo claro, contaminado com 16% de 4-tolueno-sulfonato de (dietil-fosfono)metilo;

ccf, dicloro-metano/metanol (19:1),

$R_f = 0,31$;

rmn ($CDCl_3$): δ 7,10 (quarteto AB, 4H, ArH), 4,62 (s, 2H, CH_2Ar), 4,15-4,35 (multipletos sobrepostos, 7H, $CH_2P/2 \times OCH_2/OH$), 1,32 (t, 6H, 2 x CH_3); em:m/e 275 (MH^+), 257 ($M-OH$)⁺, 245 ($M-Et$)⁺.

B) Preparação de (4-cloro-metil)fenoxi)metil-fosfonato de dietilo

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1D. Após o processamento e a co-evaporação com dicloro-metano (2 x 50 ml), obteve-se 2,49 g (104%) de (4-cloro-metil)fenoxi)metil-fosfonato de dietilo com aspecto de um óleo amarelo claro, contendo como contaminante 14% de 4-tolueno-sulfonato de (dietil-fosfono)metilo;

ccf, dicloro-metano/metanol (19:1)

$R_f = 0,74$;

rmn ($CDCl_3$): δ 7,12 (quarteto AB, 4H, ArH), 4,55 (s, 2H, CH_2Ar), 4,1-4,3 (multipletos sobrepostos, 6H, $CH_2P/2 \times OCH_2$), 1,32 (t, 6H, 2 x CH_3); em : m/e 293 (MH^+), 257 ($M-Cl$)⁺, 107 (C_7H_7O)⁺.

C) Preparação de (4-((2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-metil)-fenoxi)metil-fosfonato de dietilo

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1E. Efectuou-se a combinação das fracções cromatográficas adequadas e procedeu-se à evaporação rotativa in vacuo para proporcionar 1,24 g (37%) de (4-((2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)metil)fenoxi)metil-fosfonato de dietilo com o aspecto de um óleo claro contaminado com 1,3% de dimetil-formamida,

2,5% de acetona, 18% de dicloro-metano, e 1,3% de água;

ccf, dicloro-metano/metanol (19:1)

$R_f = 0,32$;

rmn (DMSO- d_6): δ 8,18 (s, 1H, H-8 da purina), 7,11 (quarteto AB, 4H, ArH), 6,92 (s, 2H, NH_2), 5,19 (s, 2H, CH_2Ar), 4,36 (d, 2H, $J=9,8$ Hz, CH_2P), 4,10 (m, 4H , $2 \times OCH_2$), 1,21 (t, 6H, $2 \times CH_3$).

D) Preparação do ácido (4-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil-fenoxi)metil-fosfônico

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1F. Efectuou-se a combinação das fracções adequadas provenientes da coluna de permuta iónica e fez-se a liofilização durante 96 horas para proporcionar 0,645 g (79%) de ácido (4-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)fenoxi)metil-fosfônico sob a forma de um sal de mono-amónio, p.f. 280-285°C (dec).

uv (ácido clorídrico a 0,1N):

λ_{max} 254 (ϵ 9600);
 λ_{min} 238 (ϵ 6900);
sh 278 (ϵ 6700);

(tampão a pH 7):

λ_{max} 252 (ϵ 9900);
 λ_{min} 241 (ϵ 8200);
sh 271 (ϵ 8000);

(hidróxido de sódio 0,1N):

λ_{max} 270 (ϵ 9100);
 λ_{min} 242 (ϵ 6000);
sh 259 (ϵ 8200)

rmn- 1H (D_2O):

δ 7,80 (s br, 1H, H-8 da purina), 7,10 (quarteto AB, 4H, ArH), 5,14 (s, 2H, CH_2Ar), 4,10 (d, 2H, $J = 9,9$ Hz, CH_2P);

rmn- ^{13}C (D_2O):

δ 158,90/158,64/153,73 (C-6/C-4/C-2),
135,15 (C-5'), 128,87 (C-8 & C-4' e

C-6'), 128,51 (C-2'), 114,87 (C-5 e C-3' e C-7'), 64,15 (d, J = 158 Hz, C-9'), 46,37 (C-1');

rmn- ^{31}P (D_2O):

δ 15,081; em : m/e 352 (MH^+), 257 ($\text{MH}-\text{CH}_4\text{O}_3\text{P}^+$).

Exemplo 6

Preparação do ácido ((4-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)-benzil)oxi)metil-fosfônico (Composto 6)

A) Preparação de (4-(cloro-metil)benzil)oxi)metil-fosfonato de di-isopropilo

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 2A. Efectuou-se a combinação das fracções adequadas provenientes da cromatografia em coluna e realizou-se a evaporação rotativa in vacuo para proporcionar 4,06 g (39%) de ((4-(cloro-metil)-benzil)oxi)metil-fosfonato de di-isopropilo com o aspecto de um óleo amarelo fluorescente, contaminado com 17% de bis-4-di-isopropil(((fosfono)metoxi)metil)benzeno;

ccf, dicloro-metano/metanol (19:1)

$R_f = 0,63$;

rmn (CDCl_3): δ 7,3-7,4 (quarteto AB, 4H, ArH), 4,77 (m, 2H, 2xOCH), 4,64 (s, 2H, OCH_2), 4,57 (s, 2H, CH_2Cl), 3,70 (d, 2H, J=8,7 Hz, CH_2P), 1,33 (d, 6H, 2 x CH_3), 131 (d, 6H, 2 x CH_3).

B) Preparação de ((4-((2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)metil)benzil)oxi)metil-fosfonato de di-isopropilo

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1E. Efectuou-se a combinação das fracções adequadas provenientes da cromatografia em coluna e realizou-se a evaporação rotativa in vacuo para proporcionar 3,09 g (60%) de ((4-((2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)metil)benzil)-oxi)metil-fosfonato de di-isopropilo com o aspecto de um sólido amarelo esverdeado,

p.f. 103-106°C;

ccf, dicloro-metano/metanol (9:1

$R_f = 0,66$;

rmn (DMSO- d_6): δ 8,21 (s, 1H, H-8 da purina), 7,26 (quarteto AB, 4H, ArH), 6,92 (s br, 2H, NH_2), 5,27 (s, 2H, NCH_2), 4,54 (d, 2H, 2 x OCH), 4,52 (s, 2H, CH_2Ar), 3,70 (d, 2H, $J=8,4$ Hz, CH_2P), 1,21 (d, 6H, 2x CH_3), 1,19 (d, 6H, 2x CH_3); em: m/e 468 (MH^+), 432 ($M-Cl$) $^+$, 426 ($MH-C_3H_6$) $^+$.

C) Preparação de ((4-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil)benzil)oxi)metil-fosfónico

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1F, com a excepção de se ter efectuado uma tentativa infrutífera de purificação por permuta iónica com "Q Sepharose" antes de se terem bons resultados utilizando "Sephadex DEAE". Efectuou-se a combinação das fracções adequadas provenientes da coluna de permuta iónica e depois fez-se a liofilização durante 48 horas e a seguir secou-se no vácuo à temperatura de 70°C durante 18 horas para proporcionar 0,329 g (15%) de ácido ((4-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)benzil)-oxi)-metil-fosfónico sob a forma de um sal parcial de amónio,

p.f. 160°C (amacia), >260°C (dec.);

uv (ácido clorídrico 0,1N):

λ_{max} 253,5 (ϵ 11800), 278 (ϵ 7700)

λ_{min} 230,05 (ϵ 4000);

(tampão a pH 7):

λ_{max} 252 (ϵ 12800);

λ_{min} 229,5 (ϵ 4600);

sh 273 (ϵ 9200);

(hidróxido de sódio 0,1N):

λ_{max} 267 (ϵ 11400);

λ_{min} 227,5 (ϵ 2100);

sh 256 (ϵ 10500)

rmn- 1H (D_2O + NaOD):

δ 7,73 (s, 1H, H-8 da purina), 7,21

(quarteto AB, 4H, ArH), 5,10 (s, 2H, NCH₂), 4,55 (s, 2H, CH₂Ar), 3,54 (d, 2H, J = 8,6 Hz, CH₂P);

rmn-¹³C (D₂O + NaOD):

∫ 158,88 (C-6), 153,85 (C-4), 151,12 (C-2), 139,58 (C-8), 137,79 (C-5'), 134,98 (C-2'), 128,42 e 127,17 (C-3/C-4', C-6'/C-7'), 115,81 (C-5), 73,94 (d, ³J=11,5 Hz, C-8'), 68,43 (d, ¹J = 151 Hz, (C-10')), 46,43 (C-1');

rmn-³¹P (D₂O + NaOD):

∫ 14,11; em : m/e 366 (MH⁺)

Exemplo 7

Preparação do ácido 2-((3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)-benzil)oxi)etil-fosfônico (Composto 7)

A) Preparação de 2-((3(hidroxi-metil)benzil)oxi)etil-fosfonato de dietilo

Adicionou-se vinil-fosfonato de dietilo (6,18 ml, 39,0 mmoles) (Aldrich) a uma mistura agitada magneticamente constituída por 1,3-benzeno-dimetanol (5,00g, 35,5 mmoles) (Aldrich) e por carbonato de potássio (0,491 g, 3,55 mmoles) (Mallinckrodt). Aqueceu-se a mistura de reacção a uma temperatura entre 110 e 120°C durante 20 horas, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e depois extraiu-se com éter dietílico (200 ml). Decantou-se a fase líquida e lavou-se com água (2 x 25 ml) e depois secou-se com sulfato de sódio durante 18 horas. Filtrou-se a mistura e concentrou-se o filtrado por evaporação rotativa in vacuo utilizando um aspirador para proporcionar um óleo. Dissolveu-se esse óleo em acetato de etilo (75 ml) e depois aplicou-se a solução a uma coluna de Gel de Sílica 60 humedecida com acetato de etilo. Fez-se a eluição da coluna utilizando 1 litro de acetato de etilo, 1 l de metanol/acetato de etilo (1:49), 1 l de metanol/acetato de etilo (1:24), 1 l de metanol/acetato de etilo (1:19) e 2 l de metanol/acetato de etilo (1:9) tendo-se recolhido fracções de 50 ml.

Efectuou-se a combinação das fracções que continham o produto límpido (mancha principal com o valor R_f mais elevado) e evaporou-se por rotação in vacuo para proporcionar 1,98 g (18%) de 2-((3-(hidroxi-metil)-benzil)oxi)etil-fosfonato de dietilo com o aspecto de um óleo claro contaminado com 2,1% de água;

ccf, acetato de etilo/metanol (19:1)

$R_f = 0,62$;

rmn ($CDCl_3$): δ 7,2-7,4 (m, 4H, ArH), 4,68 (s, 2H, OCH_2), 4,52 (s, 2H, OCH_2), 4,08 (m, 4H, 2 x CH_2), 3,72, (m, 2H, OCH_2), 2,4 (s br, 1H, OH), 2,12 (m, 2H, CH_2P); 1,29 (m, 6H, 2 x CH_3); em: m/e 303 (MH^+), 285 ($M-OH$)⁺, 211 ($C_{10}H_{12}O_3P$)⁺.

B) Preparação de 2-((3-(cloro-metil)benzil)oxi)etil-fosfonato de dietilo

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1D. Após o processamento obteve-se 2,44 g (102%) de 2-((3-(cloro-metil)benzil)oxi)etil-fosfonato de dietilo (98% de pureza verificado por rmn), com o aspecto de um óleo;

ccf, dicloro-metano/metanol (19:1)

$R_f = 0,33$;

rmn ($CDCl_3$): δ 7,2-7,4 (m, 4H, ArH), 4,59 (s, 2H, CH_2Cl), 4,53 (s, 2H, OCH_2), 4,10 (m, 4H, 2 x CH_2), 3,76, (m, 2H, OCH_2), 2,16 (m, 2H, CH_2P), 1,31 (m, 6H, 2x CH_3); em: m/e 321 (MH^+), 285 ($M-Cl$)⁺, 166 ($C_6H_{15}O_3P$)⁺, 139 (C_8H_8Cl)⁺.

C) Preparação de 2-((3-((2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-metil)benzil)oxi)etil-fosfonato de dietilo

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1E. Efectuou-se a combinação de fracções cromatográficas que continham um produto límpido e evaporou-se por rotação in vacuo para proporcionar 2,07 g (68%) de 2-((3-((2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)(metil)benzil)oxi)etil-fosfonato de dietilo com o aspecto de um óleo contaminado com 0,9% de

dimetil-formamida, 0,9% de dicloro-metano e 1% de água;

ccf, dicloro-metano/metanol (9:1);

$R_f = 0,57$;

rmn (DMSO- d_6): δ 8,24 (s, 1H, H-8 da purina), 7,1- 7,4 (m, 4H, ArH), 6,96 (s, 2H, NH_2), 5,31 (s, 2H, CH_2), 4,46 (s, 2H, OCH_2), 3,97 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 3,61 (m, 2H, OCH_2), 2,10 (m, 2H, CH_2P), 1,22 (m, 6H, $2 \times CH_3$); em: m/e 454 (MH^+), 418 ($M-Cl$) $^+$, 285 ($C_{14}H_{22}O_4P$) $^+$.

D) Preparação do ácido 2-((3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)benzil)oxi)etil-fosfónico

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1F. Efectuou-se a combinação das fracções adequadas provenientes da coluna de permuta iónica tendo sido efectuada uma lavagem com acetona e depois evaporou-se por rotação *in vacuo*. Dissolveu-se o sólido residual em água destilada desionizada (150 ml) e depois adicionou-se à mistura hidróxido de amónio concentrado (1 ml). Liofilizou-se a solução para proporcionar 1,34 g (77%) de ácido 2-((3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil)benzil)oxi)-etil-fosfónico sob a forma de sal de mono-amónio, p.f. 100°C (amacia), >160°C (dec).

uv (ácido clorídrico a 0,1N):

λ_{max}	255	(ϵ 13200);
λ_{min}	230	(ϵ 4500);
sh	278	(ϵ 8900);

(tampão a pH 7):

λ_{max}	254	(ϵ 13500);
λ_{min}	227	(ϵ 100);
sh	270	(ϵ 10500);

(hidróxido de sódio 0,1N):

λ_{max}	269	(ϵ 12600);
λ_{min}	232	(ϵ 5600);
sh	257	(ϵ 11700)

rmn- 1H (DMSO- d_6):

δ 7,78 (s, 1H, H-8 da purina), 7,0-7,4 (m, 4H, ArH), 6,73 (s br, 2H, NH₂), 5,18 (s, 2H, CH₂), 4,40 (s, 2H, OCH₂), 3,59 (m, 2H, OCH₂), 1,75 (m, 2H, J = 9 Hz, CH₂P);

rmn-¹³C (DMSO-d₆):

δ 157,10 (C-6), 153,94 (C-4), 151,26 (C-2), 139,13 (C-4'), 137,40 (C-8), 137,21 (C-2'), 128,46, 126,60, 126,15, 125,82 (C-3', C-5', C-6', C-7'), 116,36 (C-5), 71,16 (C-8'), 66,60 (C-10'), 45,66 (C-1'), 30,54 (d, ¹J = 126 Hz, (C-P);

rmn-³¹P (DMSO-d₆):

δ 7,51; em : m/e 380 (MH⁺), 254 (MH-C₂H₆O₄P)⁺.

Exemplo 8

Preparação do ácido ((3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)-benzil)tio)metil-fosfônico (Composto 8)

A) Preparação de 2-amino-6-(2-metoxi-etoxi)-9H-purina

Preparou-se este composto em conformidade com o método descrito por J. Kjellberg e N.G. Johansson, Nucleosides & Nucleotides 8 (2), 225-256 (1989).

B) Preparação de 2-amino-9-(3-(cloro-metil)benzil)-6-(2-metoxi-etoxi)-9H-purina

Adicionou-se δ , δ' -dicloro-m-xileno (0,250 g, 1,43 mmoles) (Aldrich) a uma mistura agitada magneticamente constituída por 2-amino-6-(2-metoxi-etoxi)-9H-purina (0,100 g 0,478 mmoles) por carbonato de césio anidro (0,171 g, 0,526 mmoles) (Aldrich) e por dimetil-formamida (2 ml) (Aldrich) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto e durante 18 horas. Filtrou-se a mistura de reacção através de uma almofada de Gel de Sílica 60 e depois lavou-se essa almofada com dicloro-metano (2 x 75 ml). Submeteu-se os filtrados combinados a evaporação rotativa in vacuo utilizando um aspirador e depois submeteu-se a vácuo intenso para proporcionar um óleo cõr de âmbar. Dissolveu-se

esse óleo em dicloro-metano (5 ml) e aplicou-se a solução a uma coluna de Gel de Sílica 60 humedecida com dicloro-metano. Efectuou-se a eluição da coluna com 100 ml de dicloro-metano e com 150 ml de metanol/dicloro-metano, (1:19), recolhendo-se fracções de 20 ml. Efectuou-se a combinação das fracções que continham o produto líquido (mancha com o valor R_f intermédio) e submeteu-se a evaporação rotativa in vacuo proporcionar 0,041 g (23%) de 2-amino-9-(3-(clorometil)-benzil)-6-(2-metoxi-etoxi)-9H-purina no estado sólido e de cor branca com o aspecto semelhante ao do vidro, contaminado com 10% de α, α' -dicloro-m-xileno e 3% de metanol,

p.f. 123-125°C;

ccf, dicloro-metano/metanol (19:1)

$R_f = 0,25$;

rmn (DMSO- d_6): δ 7,98 (s, 1H, H-8 da purina), 7,1-7,4 (m, 4H, ArH), 6,45 (s br, 2H, NH_2), 5,27 (s, 2H, NCH_2), 4,73 (s, 2H, CH_2Cl), 4,53 (m, 2H, OCH_2), 3,70 (m, 2H, OCH_2), 3,31 (s, 3H, OCH_3); em: m/e 348 (MH^+), 312 ($M-Cl$)⁺, 139 (C_8H_8Cl)⁺.

C) Preparação de (acetil-tio)metil-fosfonato de di-isopropilo

Adicionou-se fosfito de tri-isopropilo (15,7 ml, 60,3 mmoles) (Aldrich) a uma quantidade de acetil-sulfeto de bromo-metilo (10,2 g, 60,3 mmoles) cuja preparação foi feita em dois passos a partir de ácido tio-acético e de paraformaldeído em conformidade com o método descrito por G.K. Farrington, A. Kumar e F.C Wedler, Org. Prep. Proced. Int. 21 (3), 390-392 (1989).

Agitou-se a mistura magneticamente e aqueceu-se à temperatura de 130°C durante 3 horas utilizando um sifão de Dean-Stark para remoção do sub-produto 2-bromo-propano. Depois destilou-se a mistura em diversas fracções. Procedeu-se à recolha das duas fracções mais límpidas tendo-se obtido uma quantidade de 8,9 g de produto. Dessas fracções aquela que possuía o ponto

de ebulição superior proporcionou 2,7 g (18%) de (acetil-tio)metil-fosfonato de di-isopropilo no estado líquido e incolor;

p.e. 115-125°C (0,65 mm Hg);

rmn (CDCl₃): δ 4,71 (m, 2H, 2 x OCH), 3,18 (d, 2H, CH₂P), 2,37 (s, 3H, CH₃), 1,31 (m, 12H, 4 x CH₂); em: m/e 255 (MH⁺), 213 (MH-C₃H₆)⁺, 171 (MH-2 x C₃H₆)⁺.

D) Preparação de ((3-((2-amino-6-(2-metoxi-etoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzil)tio)metil-fosfonato de di-isopropilo

Dissolveu-se sódio metálico (0,089 g, 3,9 mmoles) (Aldrich), sob aquecimento, numa mistura de 2-propanol/etanol (2 ml/0,5 ml). A esta solução adicionou-se gota a gota (acetil-tio)metil-fosfonato de di-isopropilo (0,989 g, 3,89 mmoles). Decorridos 15 minutos adicionou-se esta solução a uma outra solução de 2-amino-9-(3-(cloro-metil)benzil)-6-(2-metoxi-etoxi)-9H-purina (1,23 g, 3,01 moles) e de dimetil-formamida seca (20 ml) (Aldrich) à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura magneticamente durante 18 horas à temperatura ambiente e depois verteu-se em água (100 ml). Extraíu-se a mistura aquosa com dicloro-metano (3 x 125 ml), utilizando uma solução salina saturada para desfazer a emulsão. O extracto orgânico foi submetido a lavagem com água (2 x 50 ml), e com uma solução salina e depois secou-se com sulfato de sódio durante 2 horas. Concentrou-se a mistura filtrada para proporcionar um óleo por evaporação rotativa in vacuo utilizando um aspirador e depois sob vácuo intenso. Dissolveu-se esse óleo em 25 ml de uma mistura de metanol/dicloro-metano (1:19) e depois aplicou-se a solução a uma coluna de Gel de Sílica 60 humedecida com uma mistura de metanol/dicloro-metano (1:19). Fez-se a eluição da coluna com 500 ml de metanol/dicloro-metano (1:19), 500 ml de metanol/dicloro-metano (7:93) e 500 ml de metanol/dicloro-metano (1:9), recolhendo-se fracções de 50 ml. Procedeu-se à combi-

nação das fracções que continham a mancha principal de valor R_f mais elevado e evaporou-se por rotação in vacuo à temperatura de 65°C sob vácuo intenso durante 0,5 horas para proporcionar 0,36 g (21%) de ((3-((2-amino-6-(2-metoxi-etoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzil)-tio)-metil-fosfonato de di-isopropilo com o aspecto de um óleo amarelo claro contaminado com 6% de metanol;

ccf, dicloro-metano/metanol (9:1)

$R_f = 0,50$;

uv (CH_3OH):

λ_{max} 283, 248:

λ_{min} 262, 233;

rmn (DMSO-d_6):

δ 7,96 (s, 1H, H-8 da purina), 7,1-7,4 (m, 4H, ArH), 6,44 (s br, 2H, NH_2), 5,26 (s, 2H, NCH_2), 4,56 (m, 4H, $2 \times \text{OCH} + \text{OCH}_2$), 3,88 (s, 2H, SCH_2), 3,70 (m, 2H, OCH_2), 2,67 (d, 2H, CH_2P), 1,24 (m, 12H, 4 x CH_3); em: m/e 524 (MH^+), 492 ($\text{M} - \text{OCH}_3$)⁺, 213 ($\text{C}_7\text{H}_{18}\text{O}_3\text{PS}$)⁺, 171 ($\text{C}_4\text{H}_{12}\text{O}_3\text{PS}$)⁺, 129 ($\text{CH}_6\text{O}_3\text{PS}$)⁺.

E) Preparação do ácido ((3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil)benzil)tio)metil-fosfónico

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1E. Procedeu-se à combinação das fracções indicadas provenientes da coluna de permuta iónica efectuando uma lavagem com acetona e depois evaporou-se por rotação in vacuo. Dissolveu-se o sólido branco em água destilada e desionizada (50 ml) e depois liofilizou-se a solução. Secou-se o sólido no vácuo à temperatura de 90°C durante 6 horas para proporcionar 0,141 g (49%) de ácido ((3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)benzil)tio)-metil-fosfónico sob a forma de mono-hidrato de sal de amónio parcial,

p.f. 154-160°C (amacia), $\geq 200^\circ\text{C}$ (dec.);

uv (ácido clorídrico a 0,1N):

$\lambda_{\max}$ 254 (ϵ 12500);
 $\lambda_{\min}$ 232 (ϵ 6700);
sh 279 (ϵ 8300);

(tampão a pH 7):

$\lambda_{\max}$ 255 (ϵ 11900);
 $\lambda_{\min}$ 230 (ϵ 8600);
sh 271 (ϵ 9700);

(hidróxido de sódio 0,1N):

$\lambda_{\max}$ 269 (ϵ 11800);
 $\lambda_{\min}$ 235 (ϵ 7300);
sh 256 (ϵ 11100)

rmn- ^1H (DMSO- d_6):

δ 10,8 (s br, 1H, NH), 7,80 (s, 1H, H-8 da purina), 7,0-7,4 (m, 4H, ArH), 6,65 (s br, 2H, NH_2), 5,17 (s, 2H, NCH_2), 3,82 (s, 2H, SCH_2), 2,39 (d, $J = 13$ Hz, 2H, CH_2P);

rmn- ^{13}C (DMSO- d_6):

δ 157,27 (C-6), 154,12 (C-4), 151,58 (C-2), 139,41 (C-2' ou C-4'), 137,79 (C-8), 137,57 (C-4' ou C-2'), 128,92, 128,58, 128,30, 125,65 (C-3', C-5', C-6', C-7'), 116,75 (C-5), 45,98 (C-1'), 36,02 (C-8'), 27,26 (d, $^1J = 138$ Hz, (C-P);

rmn- ^{31}P (DMSO- d_6):

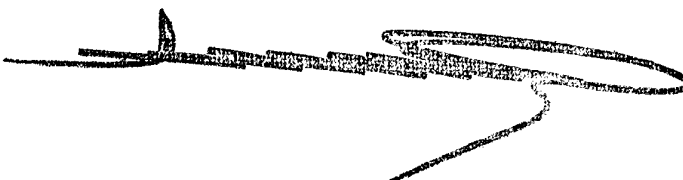
δ 17,74; em : m/e 382 (MH^+), 255 ($\text{MH}-\text{CH}_4\text{O}_3\text{PS}$) $^+$.

Exemplo 9

Preparação do ácido (E)-3-(3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil)fenil)-2-propenil-fosfónico (Composto 9)

A) Preparação de 2-propenil-fosfonato de di-isopropilo

Durante 3 horas aqueceu-se à temperatura de 120°C uma mistura magneticamente agitada constituída por brometo de alilo (10,0ml, 0,0116 mmoles) (Aldrich) e por fosfito de tri-isopropilo (30,1 ml, 0,116 moles) (Aldrich). Com um sifão de Dean-Stark recolheu-se o sub-produto 2-bromo-propano. Destilou-se a mistura de



reação sob vácuo intenso para proporcionar diversas frações. Apenas a fração final recolhida estava isenta de fosfito de tri-isopropilo, tendo proporcionado 8,6 g (36%) de 2-propenil-fosfonato de di-isopropilo no estado líquido e incolor,

p.e. 51-56°C (0,5-0,6 mm Hg);

rmn (CDCl₃): δ 5,78 (m, 1H, H de vinilo), 5,17 (m, 2H, CH₂ do vinilo), 4,68 (m, 2H, 2xOCH), 2,55 (m, 2H, CH₂P), 1,30 (m, 12H, 4 x CH₃).

B) Preparação de (3-(3-(hidroxi-metil)fenil-2-propenil)-fosfonato de (E)-di-isopropilo

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito por Y. Xu, X. Jin, G. Huang, e Y. Huang, *Synthesis* 7, 556-558 (1983), para a preparação de 2-aril-eteno-fosfonatos de dietilo a partir de brometos de arilo e de vinil-fosfonato de dietilo. Neste exemplo fez-se o acoplamento do álcool 3-iodo-benzílico ao vinil-fosfonato de dietilo. Após um processamento adequado dissolveu-se o óleo impuro (10,8 g) em 100 ml do dicloro-metano e depois aplicou-se a solução a uma coluna de Gel de Sílica 60 humedecida com dicloro-metano. Fez-se a eluição da coluna com 500 ml de dicloro-metano, 500 ml de metanol/dicloro-metano (1:99), 500 ml de metanol/dicloro-metano (1:49), 500 ml de metanol/dicloro-metano (3:97), 500 ml de metanol/dicloro-metano (1:24) e 1 l metanol/dicloro-metano (1:19), recolhendo-se frações de 50 ml. Procedeu-se à combinação das frações que continham a marcha principal e evaporou-se por rotação in vacuo para proporcionar 9,64 g (67%) de (3-(3-(hidroxi-metil)-fenil)-2-propenil)-fosfonato de (E)-di-isopropilo com o aspecto de um óleo dourado contaminado com 7% de 2-propenil-fosfonato de di-isopropilo;

ccf, dicloro-metano/metanol (19:1)

R_f = 0,23;

rmn (CDCl₃): δ 7,2-7,4 (m, 4H, ArH), 6,50 (m, 1H, H do vinilo), 6,18 (m, 1H, H do vinilo), 4,68 (m, 4H, OCH₂+2xOCH), 2,71, (m, 2H,


 CH_2P^+ , 2,05 (s br, 1H, OH), 1,30 (m, 12H, 4 x CH_3); em: m/e 313 (MH^+), 295 (M-OH^+), 271 ($\text{MH-C}_3\text{H}_6^+$), 207 ($\text{C}_9\text{H}_{20}\text{-O}_3\text{P}^+$), 165 ($\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_3\text{P}^+$), 123 ($\text{C}_3\text{H}_8\text{-O}_3\text{P}^+$).

C) Preparação de 3-(3-cloro-metil)fenil-2-propenil)fosfonato de (E)-di-isopropilo

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1D. Fez-se uma tentativa infrutífera de purificar o óleo impuro proveniente do processamento, em coluna de Gel de Silica 60, utilizando como solvente de eluição uma mistura de dicloro-metano/metanol. Procedeu-se à combinação das fracções adequadas que continham o produto e depois evaporou-se por rotação in vacuo. Dissolveu-se o óleo residual em acetato de etilo (100 ml) e depois filtrou-se a solução por sucção através de uma almofada de 5 cm de Gel de Sílica 60 recorrendo a lavagens sucessivas com acetato de etilo, (3 x 250 ml). Efectuou-se a combinação dos filtrados de acetato de etilo e depois evaporou-se por rotação in vacuo para proporcionar 2,57 g (79%) de 3-(3-(cloro-metil)-fenil)-2-propenil-fosfonato de (E)-di-isopropilo com aspecto de um óleo amarelo claro contaminado com 1,3% de acetato de etilo e 1,3% de água;

ccf, dicloro-metano/metanol (19:1)

$R_f = 0,52$;

rmn (CDCl_3): δ 7,2-7,4 (m, 4H, ArH), 6,50 (m, 1H, H do vinilo), 6,19 (m, 1H, H de vinilo), 4,72 (m, 2H, 2 x OCH), 4,57, (s, 2H, CH_2C^1), 2,72 (m, 2H, CH_2P), 1,32 (m, 12H, 4 x CH_3); em: m/e 331 (MH^+), 295 (M-Cl^+), 289 ($\text{MH-C}_3\text{H}_6^+$), 247 ($\text{MH-2 x C}_3\text{H}_6^+$).

D) Preparação de 3-(3-((2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-metil)fenil)-2-propenil-fosfonato de (E)-di-isopropilo

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1E. Efectuou-se a combinação das

fracções cromatográficas que continham o produto límpido e evaporou-se por rotação à temperatura de 70°C durante 0,5 horas sob vácuo para proporcionar 2,18 g (68%) de 3-(3-((2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)metil)fenil)-2-propenil-fosfonato de (E)-di-isopropilo com aspecto de um vidro incolor contaminado com 2% de água,

p.f. 35-42°C;

ccf, dicloro-metano/metanol (9:1)

R_f = 0,55;

rmn (DMSO-d₆): δ 8,26 (s, 1H, H-8 da purina), 7,1-7,4 (m, 4H, ArH), 6,97 (s br, 2H, NH₂), 6,53 (m, 1H, H de vinilo), 6,09 (m, 1H, H de vinilo), 5,31 (s, 2H, NCH₂), 4,56 (m, 2H, 2 x OCH), 2,75 (m, 2H, CH₂P); 1,22 (m, 12H, 4xCH₃); em: m/e 464 (MH⁺), 428 (M-Cl)⁺, 422 (MH-C₃H₆)⁺.

E) Preparação do ácido (E)-3-(3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)fenil)-2-propenil-fosfónico

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1F. Efectuou-se a combinação das fracções adequadas provenientes da coluna de permuta iónica e depois evaporou-se por rotação in vacuo. Dissolveu-se o sólido residual em água destilada e desionizada (150 ml) e adicionou-se à mistura uma quantidade de 1 ml de hidróxido de amónio concentrada para efectuar a dissolução. Liofilizou-se a solução durante 72 horas para proporcionar 1,08 g (62%) 1,5 hidrato do ácido (E)-3-(3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)fenil)-2-propenil-fosfónico sob a forma de sal de mono-amónio,

p.f. 180°C (amacia), >200°C (dec.);

uv (ácido clorídrico a 0,1N):

λ_{max} 254 (ε 31100);

λ_{min} 229 (ε 11600);

sh 283 (ε 10600);

(tampão de pH 7):



$\lambda_{\max}$ 255 (ϵ 32700);
 $\lambda_{\min}$ 229 (ϵ 8200);
(hidróxido de sódio 0,1N);

$\lambda_{\max}$ 259 (ϵ 31400);
 $\lambda_{\min}$ 232 (ϵ 11700)
rmn- ^1H (DMSO- d_6):

δ 7,77 (s, 1H, H-8 da purina), 6,9-7,4
(m, 4H, ArH), 6,74 (s br, 2H, NH_2), 6,29
(m, 2H, 2 x H de vinilo), 5,11 (s, 2H,
 NCH_2), 2,40 (m, 2H, CH_2P);

rmn- ^{13}C (DMSO- d_6):

δ 157,16 (C-6), 153,92 (C-4), 151,21 (C-
-2), 137,95 (C-2' ou C-4'), 137,37 (C-
-8), 137,26 (C-4' ou C-2), 129,85 (d,
 $^3\text{J}=13$ Hz, P-C-8'), 126,46 (d, $^2\text{J}=10$
Hz, P-C-9'), 128,65, 125,13, 124,86,
124,59 (C-3', C-5', C-6', C-7'), 116,33
(C-5), 45,70 (C-1'), 35,02 (d, $^1\text{J}=132$
Hz, C-P);

rmn- ^{31}P (DMSO- d_6):

δ 17,85; em : m/e 362 (MH^+), 282 ($\text{MH}-$
 $-\text{HO}_3\text{P}$) $^+$.

Exemplo 10

Preparação do ácido 2-(3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-
-purin-9-il)metil)anilino)-2-oxo-etil-fosfônico (Composto
10)

A) Preparação de 2-cloro-acetato de 3-(2-cloro-acetamido)benzilo

Gota a gota adicionou-se uma solução de cloreto de cloro-acetilo (6,47 ml, 82,7 mmoles) (Aldrich) em di-cloro-metano (50 ml) a uma mistura agitada magneticamente constituída por álcool 3-amino-benzílico (5,00 g, 39,4 mmoles) (Aldrich), por 4-dimetil-amino-piridina (0,486 g, 3,94 mmoles) (Aldrich) por trietil-amina (11,5 ml, 82,7 mmoles) (Eastman) e por di-cloro-metano (50 ml) à temperatura de 5°C. Depois de se ter completado a adição (45 minutos) agitou-se a mistura de reacção durante 72 horas à temperatura ambi-



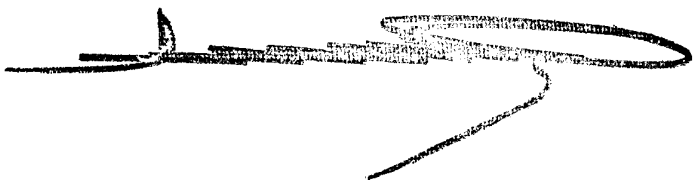
ente. Verteu-se a mistura de reacção numa massa de gelo/água (150 ml) e depois extraiu-se a mistura com dicloro-metano (150 ml). Lavou-se o extracto de dicloro-metano utilizando ácido clorídrico 0,1N (3 x 100 ml). Extraíu-se novamente a fase aquosa combinada utilizando dicloro-metano (100 ml) e depois evaporou-se a fase orgânica combinada submetendo-a a rotação in vacuo. Dissolveu-se o óleo residual em dicloro-metano (100 ml) e aplicou-se a solução a uma coluna de Gel de Sílica 60 humedecida com dicloro-metano. Fez -se a eluição da coluna com 500 ml de dicloro-metano, 500 ml de metanol/dicloro-metano (1:99), 500 ml de metanol/dicloro-metano (1:49), e 1 l metanol/dicloro-metano (3:97), recolhendo-se fracções de 50 ml. Procedeu-se à combinação das fracções que continham o produto límpido (mancha principal de valor R_f mais elevado) e depois fez-se a evaporação por rotação in vacuo para proporcionar 5,87 g de um sólido amarelo claro. Uma porção deste sólido (0,138 g) recristalizou a partir de hexano/acetato de etilo (20 ml; 10 ml), seguindo-se depois a diluição com hexano (10 ml). Após o arrefecimento sobre gelo recolheu-se o produto sólido por filtração e secou-se no vácuo à temperatura de 50°C para proporcionar 0,0931 g (67%) de 2-cloro-acetato de 3-(2-cloro-acetamido)benzilo, p.f. 84-85°C;

ccf, dicloro-metano/metanol (19:1)

$R_f = 0,65$;

rmn ($CDCl_3$): δ 8,26 (s br, 1H, NH), 7,15-7,65 (m, 4H, ArH) 5,22 (s, 2H, OCH_2), 4,20 (s, 2H, $O(CO)-CH_2$), 4,12, (s, 2H, $N(CO)CH_2$); em: m/e 275 (M^+), 183 ($M-C_2H_3ClNO$)⁺, 182 ($M-C_2H_2ClO_2$)⁺.

- B) Preparação de 2-(di-isopropoxi-fosforoil)acetato de -3-(2-(di-isopropoxi-fosforoil))acetamido)-benzilo
Preparou-se uma mistura de fosfito de tri-isopropilo (10,5 ml, 42,5 mmoles) (Aldrich) e de 2-cloro-acetato



de 3-(2-cloro-acetamido)benzilo (5,59 g, 20,2 mmoles) e aqueceu-se a uma temperatura entre 110 e 120°C durante 4 horas em balão aberto. Dissolveu-se a mistura de reacção em dicloro-metano (100 ml) e depois aplicou-se a solução a uma coluna carregada com Gel de Sílica 60 humedecida com dicloro-metano. Fez-se uma tentativa infrutífera de efectuar a resolução dos produtos da mistura utilizando como eluente uma mistura de metanol/dicloro-metano. Efectuou-se a combinação das fracções que continham o produto e evaporou-se por rotação in vacuo e depois dissolveu-se o óleo residual em acetato de etilo (100 ml). Aplicou-se a solução a uma coluna de Gel de Sílica 60 humedecida com acetato de etilo. Fez-se a eluição da coluna com 2 l de acetato de etilo, 500 ml de metanol/acetato de etilo (1:49), 500 ml de metanol/acetato de etilo (3:97), 500 ml de metanol/acetato de etilo (1:24), e 1 l metanol/acetato de etilo (1:19), recolhendo-se fracções de 50 ml. Efectuou-se a combinação das fracções que continham o produto límpido (mancha principal de valor R_f inferior) e depois evaporou-se por rotação in vacuo para proporcionar 5,32 g (47%) de 2-(di-isopropoxi-fosforoil)-acetato de 3-(2-di-isopropoxi-fosforoil)acetamido)benzilo com aspecto de um óleo côm-de-laranja claro contaminado com 3% de acetato de etilo e 2% de água;

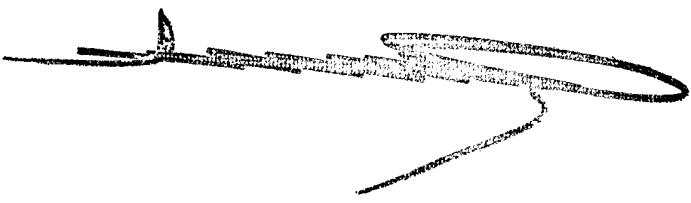
ccf, dicloro-metano/metanol (19:1)

$R_f = 0,2$;

rmn ($CDCl_3$): δ 9,05 (s br, 1H, NH), 7,1-7,6 (m, 4H, ArH), 5,13 (s, 2H, OCH_2), 4,73 (m, 2H, 2xOCH), 2,98, (d, 2H, CH_2P), 2,96 (d, 2H, CH_2P), 1,32 (m, 24H, 8 x CH_3); em: m/e 536 (MH^+), 494 ($MH-C_3H_6$)⁺, 452 ($MH-2xC_3H_6$)⁺.

C) Preparação de 2-(3-hidroxi-metil)anilino)-2-oxo-etil-fosfonato de di-isopropilo

Dissolveu-se sódio metálico (0,197g, 8,55mmoles) (Aldrich) em etanol absoluto (25 ml). Preparou-se uma solução de 2-(di-isopropoxi-fosforoil)-acetato de 3-(2-



-di-isopropoxi-fosforoil)acetamido) benzilo (4,16 g, 7,77 nnoles) em etanol absoluto (25 ml) e adicionou-se gota a gota, durante 5 minutos, a uma solução agitada magneticamente constituída por etóxido de sódio/etanol. Após 3 horas de agitação à temperatura ambiente adicionou-se à mistura de reacção, gota a gota, ácido clorídrico 1N (8,55 ml). Evaporou-se a mistura de reacção por rotação in vacuo e triturou-se o resíduo e extraiu-se com éter dietílico (2 x 150 ml). O extracto orgânico combinado foi submetido a evaporação por rotação in vacuo para proporcionar um óleo amarelo. Dissolveu-se esse óleo em acetato de etilo (100 ml) e depois aplicou-se a solução a uma coluna Gel de Sílica 60 humedecida com acetato de etilo. Fez-se a eluição da coluna com 1 l de acetato de etilo e com 1,5 l de metanol/acetato de etilo (1:19), recolhendo-se fracções de 50 ml. Efectuou-se a combinação das fracções que continham o produto límpido (mancha principal de valor R_f inferior) e depois evaporou-se por rotação in vacuo utilizando um aspirador e depois sob vácuo intenso à temperatura de 60°C para proporcionar 2,12 g (77%) de 2-(3-hidroxi-metil)anilino)-2-oxo-etil-fosfonato de di-isopropilo com aspecto de um óleo amarelo claro, contaminado com 4% de acetato de etilo e 2,5% de água;

ccf, dicloro-metano/metanol (19:1)

$R_f = 0,18$;

rmn ($CDCl_3$): δ 9,17 (s br, 1H, NH), 7,0-7,5 (m, 4H, ArH), 4,76 (m, 2H, 2xOCH), 4,62 (m, 2H, OCH₂), 2,99, (d, 2H, CH₂P), 1,8 (s br, 1H, OH), 1,36 (m, 12H, 4 x CH₃); em: m/e 330 (MH⁺), 312 (M-OH)⁺, 288 (MH-C₃H₆)⁺, 246 (MH-2 x C₃H₆)⁺.

D) Preparação de 2-(3-(cloro-metil)anilino)-2-oxo-etil-fosfonato de di-isopropilo

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1D. Dissolveu-se em acetato de etilo (75 ml) o óleo residual proveniente do processa



mento e depois aplicou-se a solução a uma coluna de Gel de Sílica 60 humedecida com acetato de etilo. Fez-se a eluição da coluna com 2 l de acetato de etilo, tendo sido recolhidas primeiro fracções de 50 ml (# 1-8) e depois fracções de 25 ml. Procedeu-se à combinação das fracções que continham o produto límpido (mancha principal do valor R_f superior) e depois evaporou-se por rotação in vacuo para proporcionar 1,71 g de um sólido branco. Uma porção deste sólido (0,100 g) recristalizou a partir de hexano (20 ml), e depois arrefeceu-se a solução sobre gelo. Recolheu-se o sólido por filtração e secou-se no vácuo à temperatura de 50°C durante 18 horas para proporcionar 0,0738 g (74%) de 2-(3-cloro-metil)-anilino)-2-oxo-etil-fosfonato de di-isopropilo no estado sólido e de cor branca,

p.f. 106-108°C;

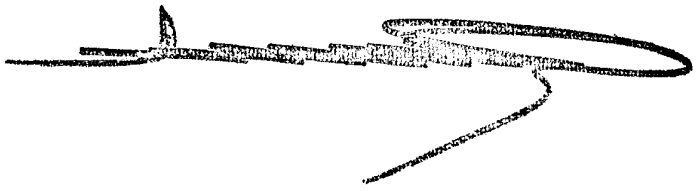
ccf, dicloro-metano/metanol (19:1)

$R_f = 0,23$;

rmn ($CDCl_3$): δ 9,02 (s br, 1H, NH), 7,1-7,7 (m, 4H, ArH), 4,76 (m, 2H, 2xOCH), 4,56 (s, 2H, CH_2Cl), 2,97 (d, 2H, CH_2P), 1,36 (m, 12H, 4 x CH_3); em: m/e 348 (MH^+), 312 ($M-Cl$)⁺, 306 ($MH-C_3H_6$)⁺, 264 ($MH-2 \times C_3H_6$)⁺, 141 (C_7H_8ClN)⁺.

E) Preparação de 2-(3-((2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-metil)anilino)-2-oxo-etil-fosfonato de di-isopropilo

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1E. Dissolveu-se em acetato de etilo (100 ml) o óleo obtido a partir do processamento e depois aplicou-se a solução a uma coluna de Gel de Sílica 60 humedecida com metanol/acetato de etilo (1:19). Fez-se a eluição da coluna com 1 l de metanol/acetato de etilo (1:19) e com 2 l de metanol/acetato de etilo (1:9), recolhendo-se fracções de 50 ml. Procedeu-se à combinação das fracções que continham o produto límpido (mancha principal do valor R_f mais elevado) e depois evaporou-se por rotação



in vacuo para proporcionar 1,43 g (66%) de uma espuma branca. Uma porção deste sólido (0,120 g) recristalizou a partir de acetato de etilo/hexano/metanol e depois arrefeceu-se a solução sobre gelo. Procedeu-se à recolha dos sólidos por filtração e à sua secagem no vácuo à temperatura de 70°C durante 18 horas para proporcionar 0,0914 g (76%) de 2-(3-((2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)metil)anilino)-2-oxo-etil-fosfonato de di-isopropilo no estado sólido e de côr branca, contaminado com 1,8% de acetato de etilo,
p.f. 194-195°C;

ccf, dicloro-metano/metanol (9:1),

$R_f = 0,36$;

rmn (DMSO- d_6): δ 10,03 (s br, 1H, NH), 8,25 (s, 1H, H-8 da purina), 6,9-7,6 (m, 4H, ArH), 6,98 (s br, 2H, NH_2), 5,33 (s, 2H, CH_2), 4,63 (m, 2H, 2 x OCH), 2,99 (d, 2H, CH_2P); 1,24 (m, 12H, 4x CH_3); em: m/e 481 (MH^+), 445 ($M-Cl$) $^+$, 439 ($M-C_3H_6$) $^+$.

F) Preparação do ácido 2-(3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)anilino)-2-oxo-etil-fosfônico

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1F. Efectuou-se a combinação das fracções adequadas provenientes da coluna de permuta iónica e depois fez-se a evaporação por rotação in vacuo. O sólido residual foi submetido a co-evaporação com etanol (2 x 50 ml) até à secagem e depois dissolveu-se em água destilada e desionizada (50 ml). Adicionou-se à mistura hidróxido de amónio concentrado (0,5 ml) para efectuar a dissolução e depois liofilizou-se a solução durante 18 horas para proporcionar 0,258 g (24%) de di-hidrato do ácido 2-(3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)anilino)-2-oxo-etil-fosfónico sob a forma de um sal parcial de amónio (0,75),
p.f. 205-225°C (dec.);
uv (ácido clorídrico 0,1N):

$\lambda_{\max}$ 249 (ϵ 22300);
 $\lambda_{\min}$ 226 (ϵ 11300);
sh 278 (ϵ 9700);

(tampão de pH 7):

$\lambda_{\max}$ 249 (ϵ 24000);
 $\lambda_{\min}$ 224 (ϵ 6300);
sh 274 (ϵ 15000);

(hidróxido de sódio 0,1 N):

$\lambda_{\max}$ 249 (ϵ 28100);
 $\lambda_{\min}$ 228 (ϵ 13200);
sh 269 (ϵ 1500);

rmn- ^1H (DMSO- d_6):

δ 10,73 (s br, 1H, H-8 da purina), 7,75 (s, 1H, H-8 da purina), 6,7-7,6 (m, 4H, ArH), 6,60 (s br, 2H, NH_2), 5,14 (s, 2H, CH_2), 2,57 (d, $^2J=20$ Hz, 2H, CH_2P).

rmn- ^{13}C (DMSO- d_6):

δ 167,35 (d, $^2J=4$ Hz, C-8' amida), 157,14 (C-6), 153,90 (C-4), 151,37 (C-2), 139,93 (C-2' ou C-4'), 137,64 (C-8), 137,60 (C-4' ou C-2'), 128,90, 120,95, 118,02, 117,48, (C-3', C-5', C-6', C-7'), 116,46 (C-5), 45,82 (C-1'), 40,32 (d, $J=117$ Hz, C-9');

rmn- ^{31}P (DMSO- d_6):

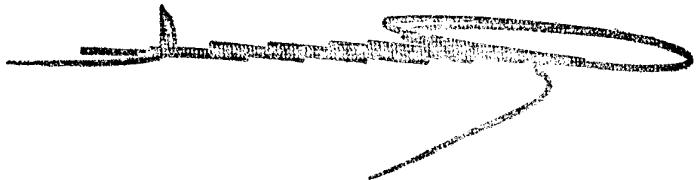
δ 11,61; em : m/e 379 (MH^+).

Exemplo 11

Preparação do ácido 3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)-benzil-fosfónico (Composto 11)

A) Preparação de 3-cloro-metil)benzil-fosfonato de di-isopropilo

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito para preparação de 3-(cloro-metil)benzil-fosfonato de dietilo em conformidade com C.F. Bigge et al., J.Med.Chem. 32, 1580 (1989). Durante 2 horas aqueceu-se à temperatura de 130°C uma mistura de α, α' -dicloro-m-xileno (10,4 g, 59,4 mmoles) (Aldrich) e de fosfito de tri-isopropilo (4,89 ml, 19,8 mmoles)



(Aldrich). Deixou-se volatilizar o sub-produto 2-cloro-propano libertando-o do recipiente de reacção. Adicionou-se à mistura de reacção dicloro-metano (50 ml) após o primeiro arrefecimento até à temperatura ambiente e depois aplicou-se a solução a uma coluna de Gel de Sílica 60 humedecida com dicloro-metano. Fez-se a eluição da coluna com 500 ml de dicloro-metano e com 1 l de metanol/dicloro-metano (5:95), recolhendo-se fracções de 50 ml. Procedeu-se à combinação das fracções que continham o produto (mancha principal de valor R_f intermédio) e depois evaporou-se por rotação in vacuo para proporcionar 5,59 g (89%) de 3-(cloro-metil)benzil-fosfonato de di-isopropilo com o aspecto de um óleo amarelo claro contaminado com 3% de água e com 0,4% de metanol;
ccf, dicloro-metano/metanol (19:1)

$R_f = 0,6$;

rmn ($CDCl_3$): δ 7,2-7,4 (m, 4H, ArH), 4,59 (m, 2H, $2 \times OCOH$), 4,56 (s, 2H, CH_2Cl), 3,10 (d, $J=22$ Hz, 2H, CH_2P), 1,21 (m, 12H, $4 \times CH_3$); em:
m/e 305 (MH^+), 269 ($M-Cl$)⁺, 263 ($MH-C_3H_6$)⁺, 221 ($MH-2 \times C_3-H_6$)⁺.

B) Preparação de 3-((2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)metil)benzil-fosfonato de di-isopropilo

Preparou-se este composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1E. Efectuou-se a combinação das fracções cromatográficas que continham o produto limpo e depois evaporou-se por rotação in vacuo para proporcionar 5,33 g de um óleo amarelo o qual não possuía pureza suficiente. Dissolveu-se uma porção desse óleo (3,8 g) em acetato de etilo (100 ml) e depois aplicou-se a solução a uma coluna de Gel Sílica 60 humedecida com acetato de etilo. Fez-se a eluição da coluna com 500 ml de acetato de etilo, 500 ml de metanol/acetato de etilo (1:49), 500 ml de metanol/acetato de etilo (3:97), 500 ml de metanol/acetato de etilo (1:24), 500 ml de metanol/acetato de etilo (1:19), 500 ml de metanol/acetato de etilo

(3:47) e 500 ml de metanol/acetato de etilo (7:93) recolhendo-se fracções de 50 ml. Procedeu-se à combinação das fracções que continham o produto límpido e depois evaporou-se por rotação in vacuo para proporcionar 3,08 g (49%) de um óleo que cristalizou lentamente. Uma porção deste sólido (3 g) recristalizou a partir de acetato de etilo/pentano (75 ml:250 ml). Arrefeceu-se a solução com gelo e decorridas 2 horas procedeu-se à recolha dos sólidos por filtração e à sua secagem à temperatura de 50°C no vácuo durante 3 horas para proporcionar 250g de 3-((2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)metil)-benzil-fosfonato de di-isopropilo no estado sólido e de cor branca, p.f. 99-101°C;

ccf, dicloro-metano/metanol (19:1),

$R_f = 0,22$;

uv (ácido clorídrico 0,1N):

λ_{max}	312	(ϵ 7500);
λ_{min}	268	(ϵ 1500);
sh	245	(ϵ 6100);

(tampão a pH 7):

λ_{max}	309	(ϵ 7600);
λ_{min}	266	(ϵ 1200);
sh	247	(ϵ 5400);

(hidróxido de sódio 0,1 N):

λ_{max}	309	(ϵ 7400);
λ_{min}	266	(ϵ 1100);
sh	247	(ϵ 5300);

rmn (DMSO- d_6):

δ 8,18 (s, 1H, H-8 da purina), 7,0-7,4 (m, 4H, ArH), 6,90 (s, 2H, NH_2), 5,25 (s, 2H, CH_2), 4,38 (m, 2H, 2 x OCH), 3,09 (d, $J=22$ Hz, 2H, CH_2P), 1,05 (m, 12H, 4 x CH_3); em m/e: 438 (MH^+), 404 (MH_2-Cl)⁺.

C) Preparação do ácido 3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil)benzil-fosfónico

Preparou-se este composto por um processo análogo do descrito no Exemplo 1F. Procedeu-se à combinação das fracções adequadas provenientes da coluna de permuta iónica e depois evaporou-se por rotação in vacuo. Dissolveu-se o sólido residual em água destilada e desionizada (80 ml) e depois liofilizou-se a solução durante 48 horas. Procedeu-se à secagem dos sólidos à temperatura de 50°C no vácuo para proporcionar 0,859 g (66%) de hidrato parcial (1,6) do ácido 3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)benzil-fosfónico sob a forma de um sal parcial de amónio (0,75) p.f. 230°C (amacia), 265-300°C (dec.);

uv (ácido clorídrico 0,1N):

$\lambda_{\max}$	254	(ϵ 6900);
$\lambda_{\min}$	230	(ϵ 2500);
sh	278	(ϵ 4700);

(tampão de pH 7):

$\lambda_{\max}$	253	(ϵ 7500);
$\lambda_{\min}$	231	(ϵ 3300);
sh	270	(ϵ 5700);

(hidróxido de sódio 0,1 N):

$\lambda_{\max}$	268	(ϵ 6800);
$\lambda_{\min}$	236	(ϵ 3400);
sh	256	(ϵ 6300);

rmn- ^1H (D_2O):

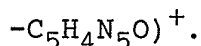
δ 7,71 (s, 1H, H-8 da purina), 7,2-7,3 (m, 3H, ArH), 6,88 (s br, 1H, ArH), 5,19 (s, 2H, CH_2), 2,81 (d, $J = 20$ Hz, 2H, CH_2P).

rmn- ^{13}C (D_2O):

δ 168,18 (C-6), 161,16 (C-4), 151,38 (C-2), 139,10 (d, $^2J=8$ Hz, C-4'), 138,52 (C-8), 135,96 (C-2'), 129,02, 128,50, 128,32, 123,36, (C-3', C-5', C-6', C-7'), 117,41 (C-5), 46,54 (C-1'), 37,12 (d, $^1J=122$ Hz, C-P);

rmn- ^{31}P (D_2O): F 101 d1

δ 7,93; em : m/e 336 (MH^+), 186 ($\text{MH}-$)

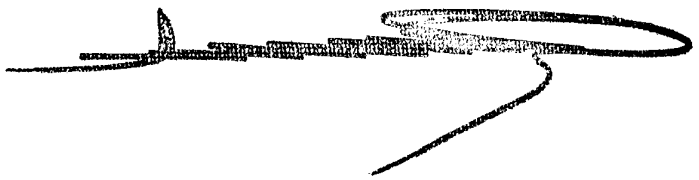


Exemplo 12

Preparação do ácido ((3-((2-amino-8-bromo-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)benzil)oxi)metil-fosfónico (Composto 12)

- A) Preparação do ácido ((3-((2-amino-8-bromo-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)oxi)metil-fosfónico
Gota a gota adicionou-se a uma solução aquosa saturada de bromo (17 ml) e uma solução agitada magneticamente constituída por sal de mono-amónio com o ácido ((3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)benzil)-oxi)metil-fosfónico (0,88 g, 2,30 mmoles e por água (100 ml) à temperatura ambiente. Formou-se um precipitado e depois concentrou-se a mistura até ao volume de 25 ml por evaporação rotativa in vacuo. Arrefeceu-se a mistura sob gelo durante 30 minutos e efectuou-se a recolha dos sólidos por filtração. Permaneceu uma goma amarela sobre a almofada e evaporou-se o filtrado por rotação in vacuo para proporcionar 1,36 g de um sólido amarelo claro. Esse sólido foi parcialmente dissolvido em água destilada e desionizada (500 ml) e depois adicionou-se hidróxido de amónio concentrado (0,5 ml) à mistura para efectuar a dissolução. Submeteu-se a solução a cromatografia por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1F. Efectuou-se a combinação das fracções adequadas provenientes da coluna de permuta iónica e depois evaporou-se por rotação in vacuo. Dissolveu-se o sólido residual em água destilada e desionizada (50 ml) e depois liofilizou-se a solução durante 64 horas para proporcionar 0,369 g (34%) de mono-hidrato do ácido ((3-((2-amino-8-bromo-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)benzil)oxi)-metil-fosfónico sob a forma de sal de mono-amónio,
p.f. >192°C (dec.);
uv (ácido clorídrico 0,1N):

$$\begin{array}{ll} \lambda_{\max} & 259 \quad (\epsilon 14500); \\ \lambda_{\min} & 228 \quad (\epsilon 5100); \end{array}$$


 λ_{sh} 277 (ϵ 10400);

(tampão de pH 7):

λ_{max} 259 (ϵ 14700);

λ_{min} 227 (ϵ 1800);

λ_{sh} 276 (ϵ 11000);

(hidróxido de sódio 0,1 N):

λ_{max} 273 (ϵ 12400);

λ_{min} 234 (ϵ 5500);

λ_{sh} 263 (ϵ 11500);

rmn- 1H (DMSO- d_6):

δ 7,2-7,4 (m, 3H, ArH), 6,97 (s br, 3H, NH_2 + ArH), 5,13 (s, 2H, CH_2), 4,50 (s, 2H, CH_2O), 3,37 (d, $^1J = 8$ Hz, 2H, CH_2P);

rmn- ^{13}C (DMSO- d_6):

δ 155,96, 154,53, 152,75, (C-2, C-4, C-6), 139,41 (C-4'), 135,88 (C-2'), 128,48, 126,82, 126,48, 125,37 (C-3', C-5', C-6', C-7'), 120,68 (C-8), 116,72 (C-5), 72,78 (d, $^3J = 10$ Hz, C-8'), 66,76 (d, $^1J = 171$ Hz, C-P), 46,41 (C-1'); em : m/e 444 (^{79}Br), 446 (^{81}Br), (MH) $^+$.

Exemplo 13

Preparação de ((3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)benzil)oxi)metil-fosfonato de di-isopropilo (Composto 13)

A) Preparação de ((3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)benzil)oxi)metil-fosfonato de di-isopropilo

Adicionou-se 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (0,886 g, 7,66 mmoles) (Aldrich) a uma solução agitada magneticamente constituída por ((3-((2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)metil)benzil)oxi)metil-fosfonato de di-isopropilo (1,71 g, 3,65 mmoles) e por dicloro-metano seco (25 ml) à temperatura ambiente. Decorridas quatro horas adicionou-se mais 1,4-diazabicyclo[2.2.2]-octano (0,443 g, 3,83 mmoles). Depois de se ter agi-



tado durante 1 hora, adicionou-se à mistura o composto 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,601 ml, 4,02 mmoles) (Aldrich) e manteve-se a agitação durante 18 horas. Os produtos voláteis foram libertados por evaporação rotativa in vacuo e depois submeteu-se o resíduo a co-evaporação com acetona/água (50 ml:5 ml), acetona (30 ml) e dicloro-metano (2 x 30 ml). Dissolveu-se o óleo amarelo residual em dicloro-metano (50 ml) e depois adicionou-se a mistura a uma coluna Gel de Sílica 60 humedecida com dicloro-metano. Fez-se a eluição da coluna com 500 ml de dicloro-metano, 500 ml de metanol/dicloro-metano (1:99), 500 ml de metanol/dicloro-metano (1:49), 1 l de metanol/dicloro-metano (1:19), 500 ml de metanol/dicloro-metano (7:93), e 1 l metanol/dicloro-metano (1:9), recolhendo-se fracções de 50 ml. As fracções que continham o produto (mancha principal do valor R_f mais elevado) estavam contaminadas com cloridrato de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Efectuou-se a combinação das fracções que continham o produto e evaporou-se por rotação in vacuo para proporcionar 1,7 g de óleo amarelo claro. Tratou-se esse óleo com água/acetona (35 ml:5 ml) e depois arrefeceu-se a mistura sobre gelo durante 10 minutos. Recolheu-se por filtração produtos sólidos de cor branca e lavou-se a almofada com água fria (15 ml). Após secagem por sucção durante 18 horas deixou-se o produto sólido recristalizar a partir de acetona/metanol (50 ml:2 ml) e filtrou-se a solução quente. Adicionou-se água ao filtrado e reduziu-se o volume da solução para 10 ml por evaporação por rotação in vacuo. Adicionou-se isopropanol (5 ml) à solução e reduziu-se novamente o volume para 5 ml por evaporação por rotação in vacuo. Tratou-se a mistura com tolueno (25 ml) e submeteu-se a evaporação rotativa in vacuo até se obter um resíduo sólido humedecido. Triturou-se o sólido com éter dietílico (100 ml), recolheu-se por filtração e secou-se à temperatura de 70°C no vácuo durante 18

horas para proporcionar 0,389 g (23%) de ((3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)benzil)oxi)metil-fosfonato de di-isopropilo no estado sólido e de côr branca contaminado com 2% de água,

p.f. 80-84°C (amacia), 90-100°C;

ccf, diclorometano/metanol (9:1),

$R_f = 0,28$;

uv (ácido clorídrico 0,1N):

$\lambda_{\max}$	255	(ϵ 12700);
$\lambda_{\min}$	230	(ϵ 5100);
sh	279	(ϵ 8600);

(tampão a pH 7):

$\lambda_{\max}$	254	(ϵ 14300);
$\lambda_{\min}$	227	(ϵ 2800);
sh	271	(ϵ 11000);

(hidróxido de sódio 0,1 N):

$\lambda_{\max}$	268	(ϵ 11300);
$\lambda_{\min}$	237	(ϵ 6400);
sh	257	(ϵ 10600);

rmn- ^1H (DMSO- d_6):

δ 10,56 (s br, 1H, NH), 7,75 (s, 1H, H-8), 7,1-7,4 (m, 4H, ArH), 6,45 (s br, 2H, NH_2), 5,19 (s, 2H, CH_2), 4,59 (m, 2H, 2 x OCH), 4,54 (s, 2H, OCH_2), 3,74 (d, $^1J = 8$ Hz, 2H, CH_2P), 1,22 (m, 12H, 4 x CH_3);

rmn- ^{13}C (DMSO- d_6):

δ 156,77 (C-6), 153,63 (C-4), 151,20 (C-2), 137,92 (C-8), 137,40 (d, $^4J = 2$ Hz, C-4'), 128,67, 126,96, 126,48, 126,19 (C-2', C-3', C-5', C-6', C-7'), 116,50 (C-5), 73,69, (d, $^3J = 13$ Hz, C-8'), 70,17 (d, $^2J = 6$ Hz, 2 x C-13'), 64,12 (d, $^1J = 165$ Hz, C-10'), 45,60 (C-1'), 23,72 (4 x C-14');

rmn- ^{31}P (DMSO- d_6):

δ 20,19; em: m/e 450 (MH^+), 408 ($\text{MH}-\text{C}_3-\text{H}_6$) $^+$, 194 ($\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_4\text{P}$) $^+$, 153 ($\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_4\text{P}$) $^+$.

Exemplo 14

Preparação do ácido 3-(3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)fenil)-propil-fosfónico

A) Preparação do ácido 3-(3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)fenil)-propil-fosfónico

Preparou-se uma mistura de sal de monoamónio do ácido (E) 3-(3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)-metil)fenil)-2-propenil-fosfónico (0,488 g, 1,35 mmol) de hidrato de óxido de platina (0,200 g) (EM Science) e de uma solução aquosa de etanol a 50% (50 ml) e agitou-se numa garrafa de vidro de paredes espessas num aparelho de hidrogenação de Parr em atmosfera de hidrogénio à pressão de 3 atmosferas durante 20 horas. Filtrou-se a mistura de reacção através de uma almofada de celite com a espessura de 2,5 cm e lavou-se com etanol absoluto (50 ml). Adicionou-se hidróxido de amónio concentrado (0,1 ml) aos filtrados combinados e evaporou-se a solução rotativamente no vácuo. Evaporou-se o resíduo conjuntamente com etanol absoluto (1 x 25 ml) para proporcionar um sólido branco que foi dissolvido em água destilada desionizada (50 ml). Adicionou-se hidróxido de amónio (0,1 ml) à mistura e depois aqueceu-se a mistura para efectuar a dissolução. Filtrou-se a solução através de papel de filtro canelado e depois liofilizou-se o filtrado durante 18 horas para proporcionar 0,353 g (72%) do ácido 3-(3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)fenil)-propil-fosfónico como hidrato (1,95 moles) de sal parcial de amónio (0,5 moles), p.f. 165-175°C (amacia), >240°C (decomposição); uv (ácido clorídrico 0,1N):

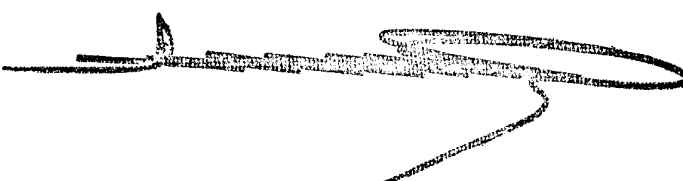
$$\begin{array}{ll} \lambda_{\max} 255 & (\epsilon 12000); \\ \lambda_{\min} 230 & (\epsilon 4400); \end{array}$$

(tampão a pH 7):

$$\begin{array}{ll} \lambda_{\max} 254 & (\epsilon 12200); \\ \lambda_{\min} 228 & (\epsilon 2000); \end{array}$$

(hidróxido de sódio 0,1 N):

$$\lambda_{\max} 269 \quad (\epsilon 10900);$$



$\lambda_{\min} 232 \quad (4600);$

rmn- ^1H (DMSO- d_6):
 δ 7,75 (s, 1H, H-8 da purina), 6,9-7,2 (m, 4H, ArH), 6,75 (s br, 2H, NH_2), 5,11 (s, 2H, NCH_2), 2,54 (t, 2H, CH_2Ar), 1,70 (m, 2H, CH_2P), 1,35 (m, 2H, CH_2);

rmn- ^{13}C (DMSO- d_6):
 δ 157,49 (C-6), 154,29 (C-4), 151,65 (C-2), 142,96 (C-2' ou C-4'), 137,72 (C-8), 137,34 (C-4' ou C-2'), 128,77, 127,95, 127,82, 124,62 (C-3', C-5', C-6', C-7'), 116,72 (C-5), 46,06, (C-1'), 36,40 (d, $J = 15 \text{ Hz}$, C-8'), 28,80 (d, $^1J = 136 \text{ Hz}$, C-P), 25,77 (d, $J = 2,4 \text{ Hz}$, C-9'),

rmn- ^{31}P (DMSO- d_6):
 δ 22,843; em: m/e 364 (MH^+).

Enzimologia

Efectuou-se a purificação de fosforilase dos nucleósidos da purina (PNPase) a partir de eritrocitos humanos recorrendo ao procedimento de Agarwal et al. (1). Antes da utilização dessalificou-se a PNPase e a oxidase da xantina (2). As preparações da enzima dessalificada apresentaram-se estáveis pelos menos durante seis meses quando armazenadas a uma temperatura de -70°C em tampão Tris-HCl 10mM, pH 7,5. Submeteu-se a PNPase a um ensaio espectrofotométrico conforme anteriormente descrito (2). Para além da PNPase, as misturas de reacção continham inosina 0,1 M, fosfato de potássio 1mM, tampão Tris=HCl 100 mM (pH 7,5) e oxidase da xantina na proporção de 0,2 U/ml. Efectuou-se a medição da fosforilase da inosina a 293 nm ($A_{\Sigma} = 12,5 \text{ nM}^{-1}; \text{cm}^{-1}$). Mediu-se a percentagem de inibição (%I) da PNP com uma concentração única de inibidor (3). Adicionou-se a quantidade suficiente de inibidor à mistura de reacção com o objectivo de proporcionar uma percentagem de inibição de aproximadamente 50% sempre que possível. A constante de inibição aparente (K_i), foi calculada a partir da percentagem de inibição assumindo uma inibição competitiva (4), tal

como foi observado para o aciclovir e seus análogos e seus derivados fosforilados (2).

1. Agarwal, R.P., Agarwal, K.C. and Parks, R. E., Jr. (1978) Methods Enzymol. 51, 581-586.
2. Tuttle J.V and Krenitsky, T.A. (1984) J. Biol. Chem 259, 4065-4069

$$3. \quad \%I = 100 \frac{[I]}{1 + ([S]/K_m')} \quad ; \quad \text{em que } [I] = \text{concentração do inibidor}$$

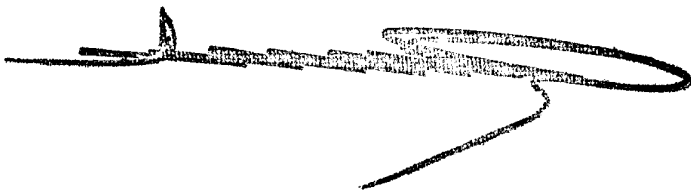
$[S] = \text{inosina}$

concentração = 0,1mM, e $K_m' = K_m$ aparente para a inosina=0,04 mM.

Inibição da fosforilase dos nucleosidos da purina

Composto Nº.	Ki (μM)
Composto 1	0,013
Composto 3	0,22
Composto 4	0,90
Composto 2	0,006
Composto 5	68
Composto 6	5,8
Composto 7	0,091
Composto 8	0,0011
Composto 9	0,073
Composto 10	0,150
Composto 11	0,460
Composto 12	0,0046
Composto 13	1,4

Os exemplos que se seguem ilustram formulações farmacêuticas de acordo com a presente invenção.



Solução injectável

É possível preparar uma solução para injeção intramuscular misturando:

Composto de fórmula (I)	9,5	partes em peso
Dimetil-sulfóxido	19,0	partes em peso
mono-oleato de sorbitano	4,5	partes em peso
óleo de milho	67,0	partes em peso
	100,0	

Solução injectável

Composto de fórmula (I)	5	partes em peso
N-metil-pirrolidona	48,3	partes em peso
Tween 80	2	partes em peso
Span 80	4,7	partes em peso
Miglyol 812	40	partes em peso
	100,0	

Comprimido

Composto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactose BP	48,5 mg
Celulose microcristalina BP	10,0 mg
("Avicel pH 101")	
Hidroxi-propil-celulose substituída inferior BP	
("LHPC LH-11")	10,0 mg
Glicolato de amido de sódio BP	3,0 mg
("Explotab")	
Povidona BP ("K30")	3,0 mg
Esterarato de magnésio BP	0,5 mg
	100,0 mg

Suspensão oral



Composto de fórmula (I)	50	mg
Avicel RC 591	75	mg
Xarope de sacarose	3,5	ml
Hidroxi-benzoato de metilo	5	mg
Corante	0,01%	w/v
Aroma de cereja	0,1	% v/v
Tween 80	0,2	% v/v
Água	até 5	ml

Suspensão injectável

Composto de fórmula (I)	100	mg
Polivinil-pirrolidona (PVP)	170	mg
Tween 80	0,2%	v/v
Hidroxi-benzoato de metilo	0,1%	v/v
Água para injeções	até 3	ml

Cápsula

Composto de fórmula (I)	100	mg
Amido 1500	150	mg
Estearato de magnésio	2,5	mg
em cápsulas de gelatina rígida		

Suspensão para nebulização

Composto de fórmula (I)	1,0	mg
esteril		
Água para injeções	até 10,0	ml

Dispersou-se o composto de fórmula (I) em água para injeções previamente esterilizada num recipiente estéril. Procedeu-se ao enchimento de âmpolas de vidro estéreis, numa quantidade de 10 ml / âmpola sob condições asépticas e depois vedou-se cada ampola fundindo o vidro.

Formulação para aerossol

Composto de fórmula (I),		
micronizado	1,0	mg
Propulsor para aerossol	até 5,0	ml



Com o composto de fórmula (I) micronizado preparou-se uma suspensão no propulsor para um aerossol. Com esta suspensão procedeu-se ao enchimento de recipientes para aerossóis, na quantidade de 5 ml/ recipiente sob pressão, através do orifício da válvula.

Pó para inalação

Composto de fórmula (I),	
micronizado	1,0 mg
Lactose	29,0 mg

Triturou-se e misturou-se o composto de fórmula (I) micronizado conjuntamente com a lactose. Com a mistura pulverulenta resultante procedeu-se ao enchimento de cápsulas de gelatina rígida, na quantidade de 30 mg por cápsula.

Gotas nasais

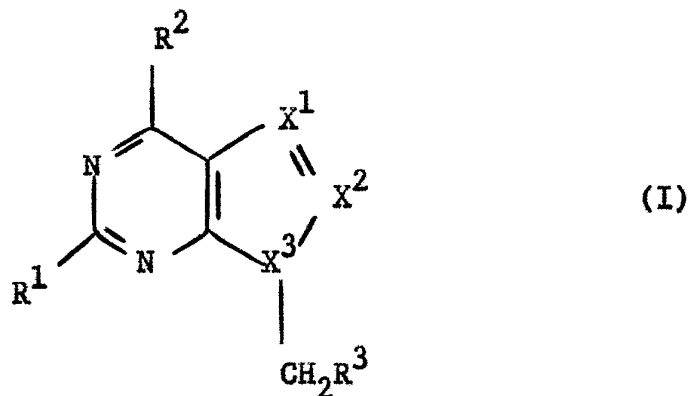
Composto de fórmula (I)	100,0 mg
Hidroxibenzoato de metilo	10,0 mg
Água para injeções	até 10,0 ml

Preparou-se uma dispersão do composto de fórmula (I) e de hidroxibenzoato de metilo em água para injeções. Com esta suspensão procedeu-se ao enchimento de frascos conta-gotas adequados, na quantidade de 10 ml/frasco, e fechou-se cada frasco resguardando o bocal de gotejamento e a tampa do frasco.

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de um composto de fórmula geral (I)



ou de um seu sal ou um seu éster farmacêuticamente aceitáveis,

em que os símbolos

X¹ e X³ os quais são iguais ou diferentes, e representam individualmente o átomo de azoto ou um grupo CH e o símbolo

X² representa o átomo de azoto ou grupos CR⁴, em que o radical

R⁴ representa hidrogénio, hidroxí, halo ou um grupo NHR⁵ em que o radical

R⁵ representa um átomo de hidrogénio, ou um grupo alquilo(C₁-C₄) ou alquil(C₁-C₄)-carbonilo, representando pelo menos um dos símbolos X¹, X² e X³ o átomo de azoto;

o radical

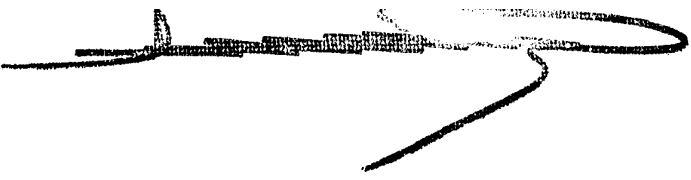
R¹ representa um grupo amino ou o átomo de hidrogénio;

o radical

R² representa hidrogénio, halo, SH, um grupo NHR⁶ em que o radical

R⁶ representa o átomo de hidrogénio, ou um grupo alquilo(C₁-C₄) ou alquil(C₁-C₄)-carbonilo ou o

radical


 R^2 representa um grupo OR^7 em que o radical R^7 representa o átomo de hidrogênio, ou um grupo alquilo (C_1-C_4); alcoxi-alquilo (C_1-C_6) ou benzilo;

o radical

R^3 representa um grupo fenilo substituído na posição orto por um grupo $X^4PO_3H_2$ em que o símbolo

X^4 representa uma cadeia alquilenos possuindo entre 1 e 3 átomos de carbono contendo opcionalmente uma ligação dupla e facultativamente substituído por um grupo oxo ou o símbolo

X^4 representa uma cadeia contendo um ou dois grupos metileno opcionalmente substituído por um grupo oxo e contendo um átomo de oxigênio, um grupo $S(O)t$ em que o símbolo

t representa 0, 1 ou 2 ou um grupo NR^8 em que o radical

R^8 representa o átomo hidrogênio ou um grupo alquilo(C_1-C_4) ou benzilo ou substituído na posição meta por grupo $X^5PO_3H_2$ em que o símbolo

X^5 representa uma cadeia alquilenos contendo entre 2 e 4 átomos de carbono contendo opcionalmente uma ligação dupla e facultativamente substituído por um grupo oxo ou o símbolo

X^5 representa uma cadeia contendo dois ou três grupos metileno opcionalmente substituído por um grupo oxo e contendo um átomo de oxigênio, um grupo $S(O)t$ em que o símbolo

t representa 0, 1 ou 2 ou um grupo NR^8 conforme anteriormente referido, sendo o grupo fenilo opcionalmente substituído por um a quatro átomos de halogênio, por um grupo alquilo (C_1-C_4) ou halo-alquilo(C_1-C_4) ou por uma cadeia $-CH=CH-CH=CH-$ formando um grupo naftilo;

ou o radical

R^3 representa um grupo tienilo opcionalmente substituído na posição orto ou meta por um grupo $X^4PO_3H_2$ ou $X^5PO_3H_2$ respectivamente

em que

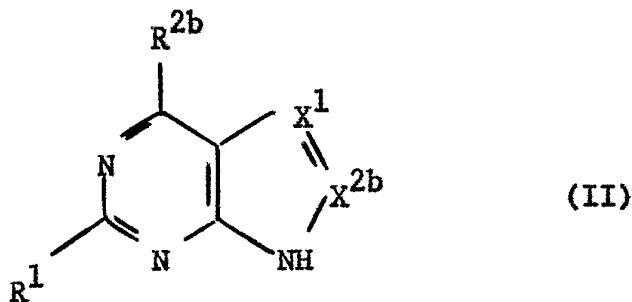
os símbolos

X^4 e X^5 possuem as significações anteriormente definidas, caracterizado por

- a) no caso de o símbolo X^3 representa o átomo de azoto, se fazer reagir um composto de fórmula LCH_2R^3 , em que o radical

R^3 possui as significações anteriormente definidas, no qual os grupos hidroxí são protegidos e

L representa um grupo removível, com um composto de fórmula (II)



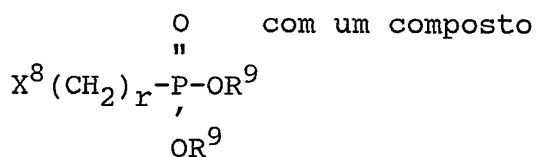
em que os símbolos

R^1 e X^1 possuem as significações anteriormente definidas e

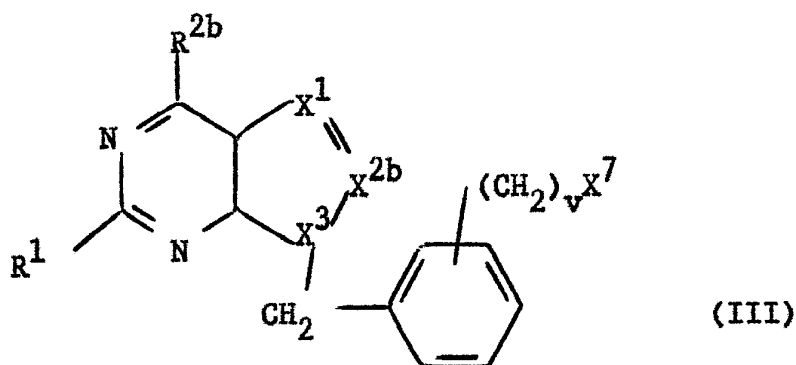
os símbolos

R^{2b} e X^{2b} são grupos R^2 e X^2 tal como anteriormente definido ou correspondem a esses grupos substituídos por um grupo de protecção adequado, e depois se remover facultativamente quaisquer grupos de protecção presentes:

- b) no caso dos radicais X^4 ou X^5 conterem átomos de enxofre ou oxigénio ou um grupo NR^8 , se fazer reagir um composto de fórmula



de fórmula (III):



em que os símbolos

R^1 , R^{2b} , X^1 e X^{2b} possuem as significações anteriormente definidas e

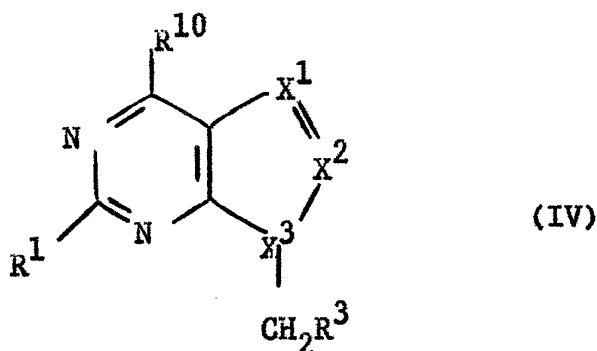
R^9 representa um grupo alquilo (C_7-C_6) ou aralquilo (C_7-C_8) e o símbolo r representa o inteiro 1, 2, 3 ou 4,

um dos símbolos

X^7 e X^8 representam um grupo de fórmula $S(O)_tH$, OH ou NR^8H em que o símbolo t e o radical R^8 possuem as significações anteriormente definidas e o símbolo v representa o inteiro 0, 1, 2 ou 3, sendo a soma de r e v correspondente a 1, 2 ou 3, no caso de

X^4 e sendo correspondente a 2, 3 ou 4 no caso de X^5 , após o que se pode fazer remover facultativamente quaisquer grupos de protecção;

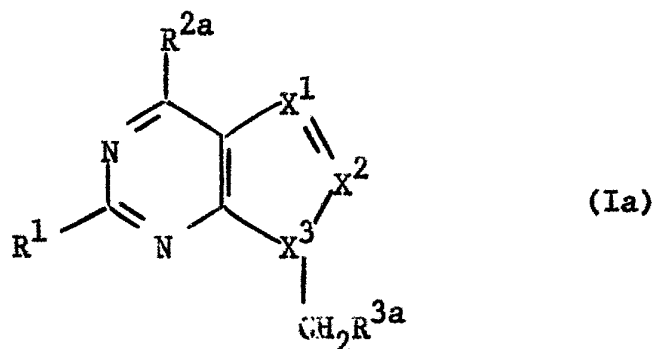
- c) se fazer a conversão de um composto de fórmula (I) a partir de outro composto de fórmula (I), por exemplo no caso de o radical R^2 representar o grupo hidroxí, ou se fazer a hidrólise de um composto de fórmula (IV);



em que os símbolos
 R^1 , R^3 , X^1 , X^2 e X^3 possuem as significações
 anteriormente definidas e o
 radical
 R^{10} representa halo.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindica
 ção 1 para a preparação de um composto de fórmula (Ia):



ou de um seu sal farmacologicamente aceitável, caracterizado
 pelo facto de

X^1 e X^3 serem iguais ou diferentes e representarem indivi-
 dualmente o átomo de azoto ou um grupo CH e
 X^2 representar o átomo de azoto ou um grupo CR^4 em que
 o radical

R^4 representa hidrogénio, hidroxil, halo ou um grupo
 NHR^5

em que o radical

R^5 representa o átomo de hidrogénio ou um grupo al-
 quilo(C_1-C_4) ou alquil(C_1-C_4)-carbonilo, repre-
 sentando pelo menos um dos símbolos X^1 , X^2 e X^3
 o átomo de azoto;

R^1 representar o grupo amino ou o átomo de hidrogénio;

R^{2a} representar hidrogénio, halo, SH, um grupo de fórmula
 NHR^6

em que o radical

R^6 representa o átomo de hidrogénio ou um grupo al-
 quilo(C_1-C_4) ou alquil(C_1-C_4)-carbonilo ou

R^{2a} representa um grupo OR^{7a}

em que o radical

- 
- R^{7a} representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_4) ou benzilo;
- R^{3a} representar um grupo fenilo substituído na posição orto por um grupo de fórmula $X^{4a}PO_3H_2$ em que
- X^{4a} representa uma cadeia alquilenos contendo entre 1 e 3 átomos de carbono opcionalmente substituído por um grupo oxo ou
- X^{4a} representa uma cadeia contendo um ou dois grupos metileno opcionalmente substituído por um grupo oxo e contendo um átomo de enxofre ou de oxigénio ou um grupo NR^8 que o radical
- R^8 representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_4) ou benzilo ou substituído na posição meta por um grupo $X^{5a}PO_3H_2$ em que
- X^{5a} representa uma cadeia alquilenos contendo entre 2 e 4 átomos de carbono opcionalmente substituído por um grupo oxo ou,
- X^{5a} representa uma cadeia contendo dois ou três grupos metileno opcionalmente substituído por um grupo oxo e contendo um átomo de enxofre ou de oxigénio ou um grupo NR^8 conforme anteriormente definido, sendo ainda o grupo fenilo opcionalmente substituído por um a quatro átomos de halogénio, por um grupo alquilo (C_1-C_4) ou halo-alquilo (C_1-C_4) ou por uma cadeia $-CH=CH-CH=CH-$ formando um grupo naftilo; ou
- R^3 representar um grupo tienilo facultativamente substituído na posição orto ou meta por um grupo de fórmula $X^{4a}PO_3H_2$ ou $X^{5a}PO_3H_2$ em que respectivamente
- X^{4a} e X^{5a} possuem as significações anteriormente definidas.

- 3ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de X^1 e X^3 representarem o átomo de azoto.



- 4ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de X^2 representar o grupo CH.

- 5ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de R^1 representar o grupo NH_2 .

- 6ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de R^2 e R^{2a} representarem o grupo hidroxil.

- 7ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 3 a 6 caracterizado pelo facto de R^3 representar um grupo fenilo substituído na posição orto por um grupo de fórmula $X^6PO_3H_2$ ou na posição meta por um grupo de fórmula $X^7PO_3H_2$ em que X^6 e X^7 contêm individualmente um átomo de oxigénio ou um grupo $S(O)_t$ tal como anteriormente definido e um ou dois grupos metileno.

- 8ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado por se preparar o ácido ((3-((2-amino-1,6-di-hidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metil)benzil)metil-fosfónico.

- 9ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um composto quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações anteriores em conjunto com um veículo farmacêuticamente aceitável.

A requerente reivindica a prioridade do pedido de patente britânico apresentado em 26 de Setembro de 1990, sob o Nº. 9020931.3.

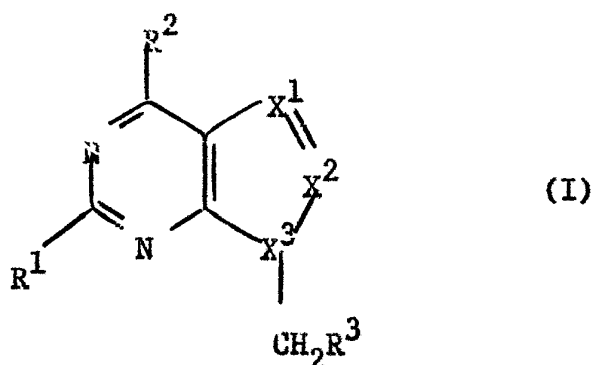
Lisboa, 25 de Setembro de 1991

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.

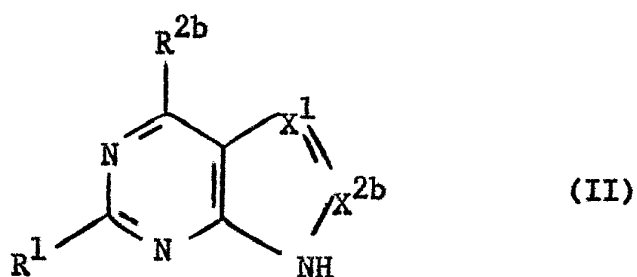
R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PURINAS SUBSTITUIDAS E DE
COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto de fórmula geral (I)



ou de um seu sal ou um seu ester farmacêuticamente aceitáveis, que compreende nomeadamente no caso de o símbolo X³ representar o átomo de azoto, fazer-se reagir um composto de fórmula LCH₂R³, com um composto de fórmula (II)



e depois remover-se facultativamente quaisquer grupos de protecção presentes