

385500



P.- 46.303

Case B 223

MEMORIA DESCRIPTIVA

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

entidad británica

establecida en 183-193 Euston Road, Londres, Inglaterra

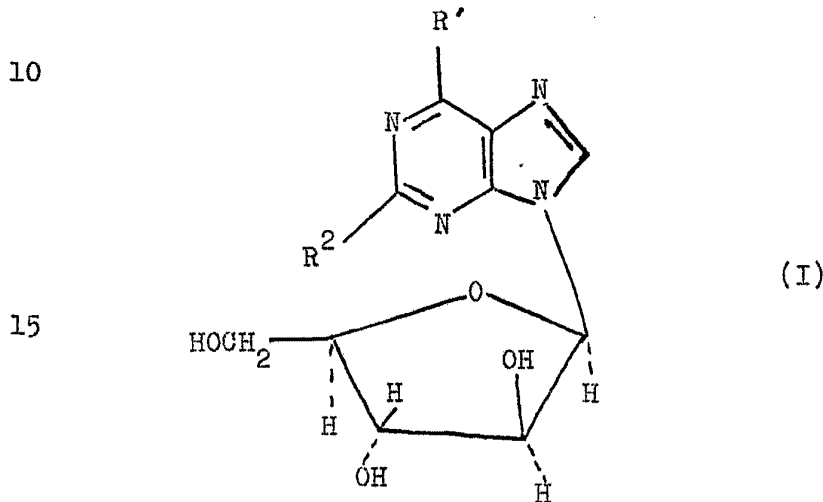
por: "UN METODO PARA PREPARAR DERIVADOS DE AZUCAR DE
PURINA" (Clase Internacional C07d)

385590



Esta invención se refiere a un método para preparar derivados purina-azúcar que son útiles como supresoras de la respuesta inmunológica y como agentes antivirales.

5 Según la presente Invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,



20 donde R^1 es un grupo amino o alcoholamino inferior y R^2 es un grupo amino o un átomo de hidrógeno, con tal de que siempre que R^1 sea un grupo amino o metilamino, R^2 sea un grupo amino. Estos compuestos tienen una configuración β , respecto al enlace entre la purina y el res-
25 to D-arabinofuranosilo. En particular, se prefiere un

385590



compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente, en el que R^2 es un grupo amínó.

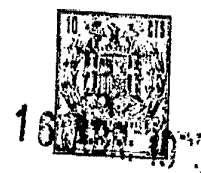
5 Tal y como se utiliza aquí y a lo largo de toda la Memoria descriptiva, la expresión "alcohilo inferior" indica 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono y, lo más preferible, 1 ó 2 átomos de carbono.

10 Las sales que son especialmente convenientes para su empleo terapéutico, son las sales de ácidos carboxílicos farmacéuticamente aceptables, tales como los ácidos láctico, acético, o málico, así como también las sales de ácidos minerales farmacéuticamente aceptables, tales como los ácidos clorhídrico o sulfúrico.

15 La actividad de cualquiera de las sales administradas reside en la base. Además de lo anterior, pueden prepararse también sales tóxicas y convertirse o bien en la base o en sales farmacéuticamente aceptables mediante métodos normales, por ejemplo, una reacción de metátesis.

20 Los compuestos de fórmula (I) son especialmente útiles en el tratamiento de infecciones virales que resultan de virus DNA, tales como el virus de la vacuna y el virus de la herpes. Otros empleos de estos compuestos residen en la supresión de la respuesta inmunológica
25 de un animal o un paciente humano, al transplante de cé-

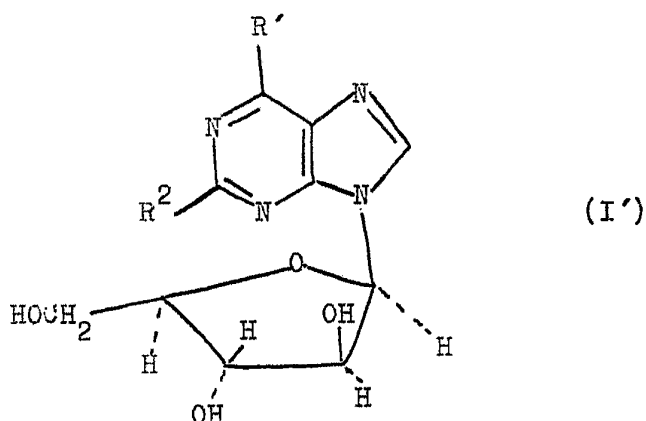
385590



lulas extrañas en el cuerpo, y en el tratamiento de enfermedades antiinmunitarias en mamíferos, tales como lupus eritematoso, anemia hemolítica, colitis ulcerosa y nefrosis.

5 En otro aspecto se proporciona una composición o preparación farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I') o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,

10



15

20 donde R^1 es un grupo amino o alcoholamino inferior y R^2 es un grupo amino o un átomo de hidrógeno, con tal de que siempre que R^1 sea un grupo amino, R^2 sea un grupo amino, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable para éste, o en una forma de administración unitaria efectiva. En un aspecto particular, la composición

25



anterior comprende un compuesto de Fórmula (I), según se ha definido anteriormente. De preferencia, el compuesto de Fórmula (I') ó (I) tienen como sustituyente R² un grupo amino.

5 Tal y como aquí se emplea, la expresión "administración unitaria efectiva", significa una cantidad antiviral, previamente determinada, suficiente para ser efectiva frente al organismo, in vivo. Los excipientes farmacéuticamente aceptables son sustancias recomendadas para el propósito de administrar el medicamento, y pueden ser sustancias líquidas, sólidas o gaseosas, que, por otra parte, son inertes o médicamente aceptables y compatibles con los ingredientes activos. Una solución acuosa de 6-metilamino-9-(β -D-arabinofuranosil)purina, distinta de una forma estéril presentada en un recipiente herméticamente cerrado, no está comprendida dentro de la extensión de la Invención, a este respecto.

10

15

Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía parenteral, por vía oral, emplearse como supositorios, aplicarse como soluciones oftálmicas, o emplearse típicamente como pomadas, cremas, polvos, etc, según que la preparación haya de utilizarse para tratar infecciones por virus, internas o externas, o que haya de utilizarse como supresor de la respuesta inmunológica o autoinmunológica.

20

25

385590



5 Para infecciones internas por virus, las composiciones se emplean oral o parenteralmente, a dosis, calculadas sobre la base, de unos 5 a 250 mg/kg, preferiblemente 20 a 100 mg/kg de peso de mamífero, y se utilizan en el hombre, preferentemente, en forma de administración unitaria unas pocas veces al día, en la cantidad de 10 a 250 mg por dosis unitaria.

10 Para su empleo como supresores inmunológicos, las composiciones se administran, internamente, unas pocas veces al día, preferentemente a dosis de unos 3 a 10 mg/kg de peso corporal del mamífero.

15 Para la administración oral, los polvos o gránulos pueden contener diluyentes, dispersantes y/o agentes tensioactivos, y pueden presentarse en una bebida, en agua o en un jarabe, en cápsulas o sellos en estado seco o en una suspensión no acuosa, en donde pueden incluirse agentes de suspensión, en tabletas, cuando pueden incluirse aglutinantes y lubricantes, o en suspensiones en agua o en un jarabe. En aquellos casos en que sea necesario pueden incluirse agentes saporíferos, preservadores, agentes de suspensión, espesantes o emulgentes. Se prefieren las tabletas y los gránulos, y pueden estar recubiertos.

20

25 Para la administración parenteral, los compuestos pueden presentarse en soluciones inyectables acuosas,

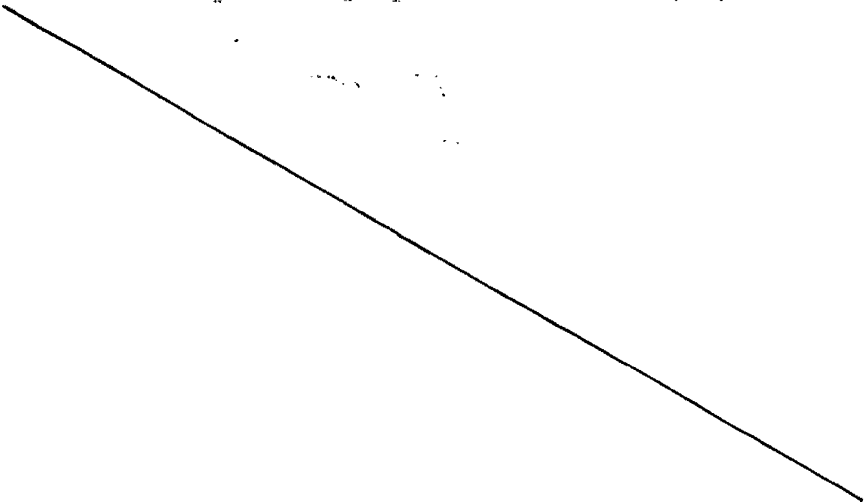


en concentraciones de 0,1 a 10%, preferentemente 1%, que pueden contener antioxidantes, tampones, etc.

5 Para infecciones por virus, de los ojos u otros tejidos externos, las composiciones se aplican, preferentemente, a la parte infectada del cuerpo del paciente como pomada tópica, a una dosis aproximadamente la mitad de la utilizada para uso interno, es decir, hasta 125 mg/kg, ó 5 a 125 mg por dosis unitaria.

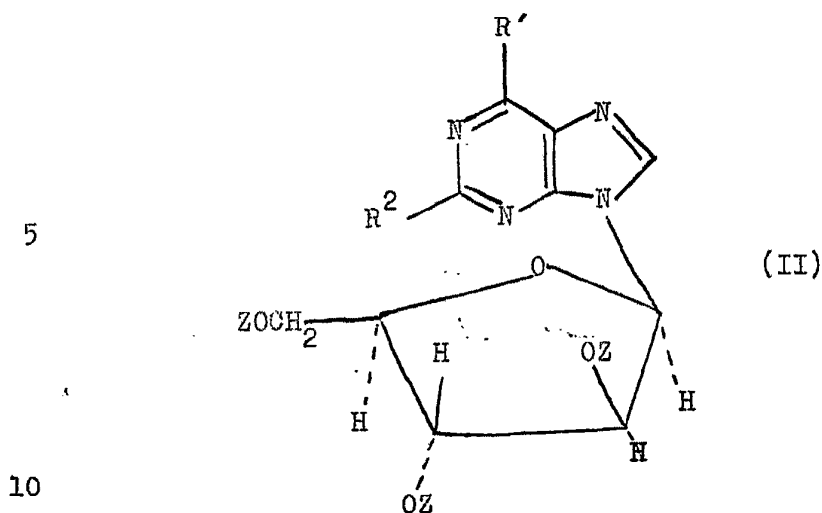
10 De los compuestos de Fórmula (I), el mas preferido es el compuesto 2,6-diamino-9-(β -D-arabinofurano sil)purina, especialmente por su actividad antiviral extremadamente alta, como, por ejemplo, frente al virus de la herpes. También se ha descubierto una actividad sustancial e inesperadamente alta, frente al virus de la vacuna, y se ha encontrado que es inesperadamente útil en
15 la supresión de la respuesta inmunológica a células transplantadas.

20 Los compuestos de fórmula (I') y en especial de fórmula (I) pueden prepararse convenientemente reduciendo un compuesto apropiado de fórmula (II)



385590

16



donde R^1 y R^2 son como se ha definido anteriormente, y Z es un grupo de bloqueo tal como un grupo alcohilo, preferentemente un grupo p-fenilbencilo, un grupo α - ó β -menanaftilo o, lo más preferible, un grupo bencilo. Z debe ser tal que

- 15
- (a) cuando esté unido al átomo de oxígeno, en la posición segunda del resto de azúcar, no haya interferencia con tratamientos en C(1) del azúcar;
- 20
- (b) pueda separarse, cuando se desée, bajo condiciones suaves.

Sin embargo, uno o dos de los tres grupos Z posibles, por ejemplo, en las posiciones tercera y cuarta, puede ser un átomo de hidrógeno.

25

La reducción puede efectuarse catalíticamente,

385590

16

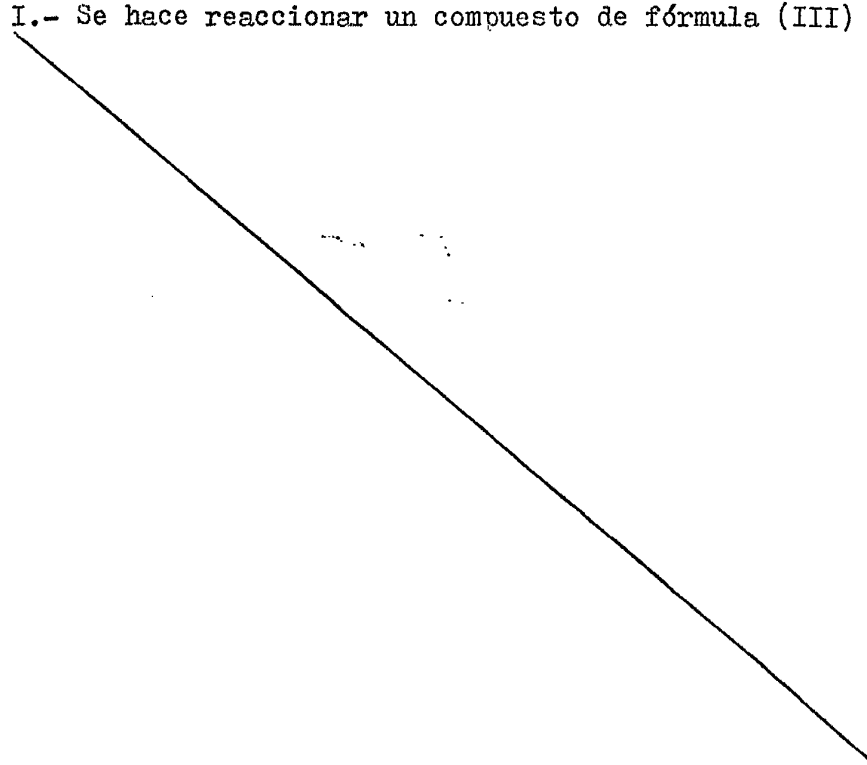


5 es decir, mediante el empleo de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, tal como paladio, carbono paladiado, negro de platino, o níquel Raney. Algunos de éstos son catalizadores mas débiles y puede ser necesario emplear presión o un periodo de hidrogenación largo, para que sean completamente efectivos. A este respecto, se ha encontrado que lo mas conveniente es el empleo de óxido de platino o negro de platino.

10 Alternativamente, el compuesto de Fórmula (II) puede hacerse reaccionar con un agente reductor, especialmente del tipo que produce átomos de hidrógeno in situ, tal como un metal alcalino, preferiblemente sodio, en amoniaco líquido.

15 El compuesto de fórmula (II) donde R^1 y R^2 son, cada uno, un grupo amino, pueden prepararse a su vez mediante uno de los caminos siguientes:

I.- Se hace reaccionar un compuesto de fórmula (III)

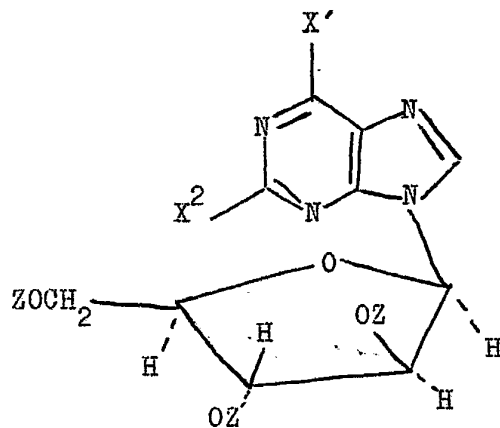


385590

16



5



(III)

10

donde X^1 y X^2 son, cada uno, un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo, y Z es un grupo de bloqueo, como se ha definido anteriormente, preferiblemente bencilo, con una azida de metal alcalino, preferiblemente azida de sodio. El derivado 2,6-diazida resultante se hidrogena catalíticamente a la 2,6-diamida de fórmula (II) con la formación adicional de una pequeña cantidad del correspondiente compuesto de fórmula (I).

15

La reducción posterior del compuesto de fórmula (II), bajo las condiciones antes descritas, es decir, mediante hidrogenación catalítica, o, preferentemente, utilizando un agente semejante al sodio en amoniaco líquido, produce entonces el deseado compuesto final de fórmula (I). En la práctica pudiera resultar ventajoso combinar las dos etapas en una, utilizando alguno de los ca

25

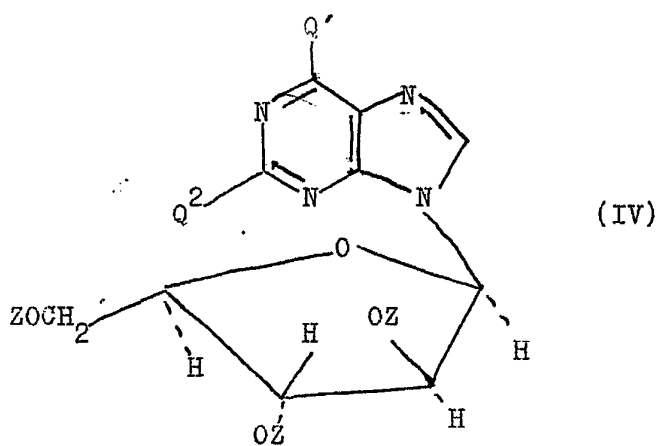


talizadores fuertes, más eficaces, tal como óxido de platino o negro de platino, preferiblemente bajo presión o con un tiempo de hidrogenación algo prolongado, para producir el intermedio de Fórmula (II) e inmediatamente reducir el mismo a un compuesto de fórmula (I).

5

II.- Se desacila un compuesto de fórmula (IV)

10



15

donde Q^1 y Q^2 son, cada uno, un grupo $YCONH$, siendo Y un grupo alcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente un grupo metilo, y Z es un grupo de bloqueo, como se ha definido anteriormente, preferiblemente bencilo, mediante hidrólisis bajo condiciones básicas. Esto puede efectuarse, por ejemplo, disolviendo el producto en un alcohol inferior, tal como metanol, y añadiendo a la solución un hidróxido de metal alcalino, tal

20...
25..

385590



como hidróxido sódico.

Para obtener el compuesto de fórmula (III) que
de condensarse una 2,6-dihalopurina, preferiblemente
2,6-dicloropurina, con un haluro de azúcar de arabinosa,
5 que tiene uno o mas de sus grupos hidroxilo bloqueados
con grupos de bloqueo Z separables, como se ha descrito
anteriormente, según el método indicado por Keller y
otros en J.Org.Chem. 32, 1644 (1967). El azúcar preferi-
do para este propósito es el cloruro de 2,3,5-tri-O-ben-
10 cil- α -D-arabinofuranosilo. La acilación de la 2,6-diami-
nopurina, preferiblemente con anhídrido acético, seguida
de una condensación de azúcar, análoga, produce el com-
puesto de fórmula (IV).

Los compuestos de fórmula (IV), según se han
15 descrito anteriormente, son nuevos y valiosos intermedios
para la obtención del producto final.

Los compuestos de fórmula (II), en que R^1 es un
grupo alcoholamino inferior y R^2 es un átomo de hidróge-
no, pueden prepararse disolviendo un azúcar de arabinosa
20 6-halo sustituida, protegida adecuadamente como se ha in-
dicado anteriormente, preferiblemente la 6-cloro-9-
-(2,3,5-tri-O-bencil- β -D-arabinofuranosil)purina, en un
disolvente tal como metanol, previamente saturado con la
alcoholamina requerida, seguido de la eliminación del di-
25 solvente en vacío.

385590



5 El azúcar de arabinosa 6-halo sustituida, puede obtenerse, a su vez, mediante condensación de la 6-halourina correspondiente con el haluro de azúcar de arabinosa apropiado adecuadamente protegido, en presencia de un disolvente, tal como cloruro de metileno, y tamices moleculares (Keller y otros Id.)

10 Los compuestos de fórmula (I') y en particular los de fórmula (I), que llevan un grupo alcoholamino inferior como sustituyente para R^1 , y un átomo de hidrógeno para R^2 , pueden prepararse también haciendo reaccionar el correspondiente 6-halo derivado, preferiblemente, el 6-cloro derivado, con la alcoholamina inferior apropiada, por ejemplo en un medio acuoso.

15 El 6-halo-derivado requerido puede obtenerse mediante halogenación del 6-tio-compuesto correspondiente, que puede prepararse partiendo del 6-amino-derivado, es decir, 9-(β -arabinofuranosil)adenina, mediante diazoación e hidrólisis, acilación subsiguiente del derivado de hipoxantina resultante, reacción con pentasulfuro de fósforo y, después, desacilación, como describen
20 Reist y otros en J.Org.Chem. 27, 3274 (1962).

25 Los compuestos de fórmula (I'), en que R^1 es un grupo amino o un grupo alcoholamino inferior y R^2 es un grupo amino o un átomo de hidrógeno, pueden prepararse partiendo de los xilósidos anoméricos, mediante los li-

385590

16



xósidos, según describen Reist y otros. Id. y Biochemistry, 3, 15-18, (1964).

5 La fase final en la formación de estos compuestos de fórmula (I') mediante este método, es la apertura del anillo del correspondiente 2,3-anhidro- β -D-lixofuranosil derivado, por tratamiento con acetato sódico en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida acuosa. El lixofuranosilo se obtiene, a su vez, por formación del epóxido del 9-(2-O-metanosulfonil- β -D-xilofuranosil) apropiado, con una solución adecuada de alcóxido alcohólico, tal como metóxido de sodio metanólico. El compuesto de xilofuranosilo de partida puede formarse según la sucesión siguiente.

15 La 9-(β -D-xilofuranosil)purina, apropiadamente sustituida en las posiciones 2 y 6, se hace reaccionar con acetona que contiene ácido etano sulfónico, obteniéndose el correspondiente 9-(3,5-O-isopropiliden- β -D-xilofuranosil)derivado. Este se hace reaccionar después con cloruro de metano sulfonilo obteniéndose el compuesto de 20 2-metano sulfonilo, que se hidroliza, por ejemplo en ácido acético acuoso, para separar el grupo protector isopropilideno. El 9-(2-O-metanosulfonil- β -D-xilofuranosil)-derivado se hace reaccionar después como se ha descrito anteriormente.

25 La xilofuranosil purina primeramente menciona-



da, puede obtenerse por condensación de la 1,2,3,5-tetra-
-O-acetil-D-xilofurano con la purina apropiada, que
tiene su grupo amino libre protegido por acilación, pre-
feriblemente acetilación. Por ejemplo, la 2-amino-6-eti-
5 lamina xilofuranosilpurina, puede prepararse por conden-
sación de la xilofurano con 2-acetamido-6-cloropurina,
seguida por adición de etilamina y la hidrólisis subsi-
guiente del grupo acetamido.

Así pues, la presente Invención proporciona
10 también los métodos indicados de preparación del compues-
to de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, o
una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Preferi-
blemente, el compuesto de fórmula (I) está sustituido
con R^2 como grupo amino, especialmente con R^1 limitado
15 a un grupo amino.

En otro aspecto se proporciona un método para
preparar un compuesto de fórmula (II) según se ha defi-
nido anteriormente, que comprende la desacilación de un
compuesto de fórmula (IV), como se ha definido anterior-
20 mente, bajo condiciones básicas.

Tedavía en otro aspecto, la presente Invención
proporciona un método para tratar infecciones causadas
por virus DNA en mamíferos (es decir, ~~ratones~~, ratas, pe-
rros, hombres, etc) administrando una cantidad eficaz,
25 no tóxica, antiviral de un compuesto de fórmula (I'),

385590

16



1973

como se ha indicado anteriormente, a un animal infectado
o a un animal que pueda estar expuesto a la infección.
En un aspecto particular, está el método, según se ha in-
dicado anteriormente, para tratar infecciones por virus,
5 administrando un compuesto de fórmula (I), como se ha des-
crito anteriormente, al animal.

Los ejemplos siguientes ilustran la Invención:

EJEMPLO I

2,6-Diazido-9-(2,3,5-tri-O-bencil-β-D-arabinofuranosil)pu-
rina

10

Una solución de 2ml g de 2,6-dicloro-9-(2,3,5-
-tri-O-bencil-β-D-arabinofuranosil)purina (III) en 8 ml
de metanol y 2 ml de acetona, se calentó con 440 mg (2
equivalentes moleculares) de azida de sodio, durante 6
15 horas, a reflujo. El cloruro sódico que precipitó se fil-
tró y el filtrado amarillo, que contenía la 2,6-diazido-
-9-(2,3,5-tri-O-bencil-β-D-arabinofuranosil)purina, mos-
traba máximos de absorción a 245,270 (mas acusado), y
300 mμ en etanol del 95%. El filtrado se utilizó directa-
20 mente para la reducción en la próxima etapa.

EJEMPLO II

2,6-Diamino-9-(2,3,5-tri-O-bencil-β-D-arabinofuranosil)pu-
rina (II)

El producto de reacción se redujo con un cata-
25 lizador de carbono-paladio al 5% e hidrógeno a 2 atmósfe



feras de presión, a 25°C. Después de 4 horas, se separó el catalizador y el filtrado se evaporó a sequedad, a presión reducida. El residuo (1,88 g) se recrystalizó en etanol del 95%, obteniéndose 1,0 g de producto en forma de cristales de color amarillo pálido, p.F. 158-159°C, que era homogéneo en la cromatografía en capa delgada. El análisis correspondía a la 2,6-diamino-9-(2,3,5-tri-O-bencil-β-D-arabinofuranosil)purina.

EJEMPLO III

10 2,6-diamino-9-(β-D-arabinofuranosil)purina(I)

A 1 g de producto (II) se añadieron 200 ml de amoníaco líquido. Se añadieron pequeños trozos de sodio hasta que el color azul persistía durante varios minutos. Se empleó un total de 350 mg de sodio. El color azul se eliminó con algunos cristales de cloruro amónico. El amoníaco se evaporó bajo una corriente de nitrógeno y el residuo se trituró con 50 ml de benceno. El residuo insoluble se tomó con unos pocos ml de agua y se neutralizó con ácido acético. El producto (500 mg) después de recrystalizar en agua, fundía a 257-259°, con descomposición. La 2,6-diamino-9-(β-D-arabinofuranosil)purina (I) mostraba una $\lambda_{\text{máx}} = 253,290$ a pH 1 y una $\lambda_{\text{máx}} = 257,279$ a pH 11.

385590

10



EJEMPLO IV

2,6-Diacetamidopurina

Una suspensión, bien agitada, de 10 g de 2,6-
-diaminopurina anhidra en 150 ml de anhídrido acético
5 nuevo, se calentó a 70-80°C. El sólido se aisló por fil-
tración en vacío, y se lavó totalmente, con éter. El só-
lido era una mezcla de producto di- y tri-acetilado,
p.f. 244-250° (descompone)

El producto anterior se añadió a 1 litro de me-
10 tanol absoluto que contenía 100 ml de hidróxido amónico
concentrado. El matraz se mantuvo a temperatura ambiente
durante quince minutos, agitando ocasionalmente. El sólido
insoluble se separó por filtración bajo vacío y se se-
co a 100°.

15 Rendimiento 10,6 g (68% global), p.f. 296-300°C.
La estructura se confirmó mediante espectroscopía de RMN.

EJEMPLO V

2,6-diamino-9-(2,3,5-tri-O-bencil-β-D-arabinofuranosil)pu-
rina (II)

20 Una suspensión de 16,0 g de 2,6-diacetamidopuri-
na y tamices moleculares, en cloruro de metileno seco que
contenía 20,6 g de cloruro de 2,3,5-tri-O-bencil-α-D-
-arabinofuranosilo, se agitó durante dos semanas a tempe-
ratura ambiente. La solución se filtró a través de un le-
25 cho de Celite y el disolvente se eliminó en vacío. Por



extracción del aceite crudo con ciclohexano se obtuvieron 10,3 g (47%) de 2,6-diacetamido-9-(2,3,5-tri-O-bencil- β -D-arabinofuranosil)purina, cruda.

5 Esta se desacetiló después, tratando una solución etanólica con (a) 2 equivalentes moleculares de NaOH acuosa 1 N, ó (b) con un gran exceso de base. La solución se agitó a 70-80° durante 0,5 horas.

(a) El producto se extrajo de la solución con cloroformo, se secó sobre sulfato magnésico y se eliminó el cloroformo, en vacío, obteniéndose (II) directamente, o por cristalización.

(b) Cuando hubo tenido lugar la desacetilación, (II) precipitó de la solución y se aisló por filtración en vacío.

15 Por recristalización en metanol se obtuvo la 2,6-diamino-9-(2,3,5-tri-O-bencil- β -D-arabinofuranosil)purina, p.f. 161-162°C.

EJEMPLO VI

20 Se hace reaccionar la 6-cloro-9- β -D-(arabinofuranosil)purina, obtenida según los métodos descritos por Reist, Id., con una solución acuosa concentrada de metilamina, mediante calentamiento a presión durante unas pocas horas. El residuo seco de la reacción se recristaliza en agua. P.f. 201-203°C.

385590

16 1973



EJEMPLO VII

6-Etilamino-9-(β -D-arabinofuranosil)purina

Una mezcla de 12 g de 6-cloropurina, 15,1 g de cloruro de 2,3,5-tri-O-bencil- α -D-arabinofuranosilo y 200 ml de cloruro de metileno, se agitó con tamices moleculares 4A, a temperatura ambiente, durante 12 días. Por filtración de la mezcla y eliminación del disolvente en vacío, se obtuvo la 6-cloro-9-(2,3,5-tri-O-bencil- β -D-arabinofuranosil)purina en forma de aceite. Rendimiento 15,2 g. $\lambda_{\text{máx}}$ 263 m μ en metanol.

El aceite crudo se disolvió en metanol, que se había saturado previamente con etilamina y se tapó el matraz. Después de una semana a temperatura ambiente, se abrió el matraz y se eliminó el disolvente en vacío. El aceite se purificó por cromatografía en columna, sobre gel de sílice, utilizando benceno-acetato de etilo como eluyente. Por evaporación del disolvente se obtuvo la 6-etilamino-9-(2,3,5-tri-O-bencil- β -D-arabinofuranosil)purina.

El desbloqueo de este compuesto se efectúa o bien mediante (A) reducción química, ó (B) reducción catalítica.

(A) el compuesto tribencílico se disuelve en éter y se añade a amoníaco líquido. Se añade sodio en pequeños trozos hasta alcanzar el pun



to final. La reacción se para con cloruro amónico sólido y se evapora el amoniaco. El residuo se tritura con éter y el residuo se toma en una pequeña cantidad de agua. Por neutralización se obtiene el producto.

5

(B) Una suspensión de PdCl_2 en metanol, se reduce previamente, en un aparato de Parr, y se añade una solución de 6-etilamino-9-(2,3,5-tri-O-bencil- β -D-arabinofuranosil)purina, en metanol. Después de la absorción teórica de hidrógeno, la solución se neutraliza con Dowex 1-(bicarbonato). La mezcla se filtra y el disolvente se evapora en vacío.

10

EJEMPLO VIII

15

2-Amino-6-etilamino-9-(β -D-arabinofuranosil)purina

Una suspensión de 22,3 g de 2-amino-6-cloropurina, 700 ml de Ac_2O nuevo y 2 ml de H_3PO_4 del 85%, se calentó y agitó a 95° durante 3,5 horas. Después de enfriar fue separado por filtración el residuo insoluble. El filtrado se llevó a sequedad, en vacío. El residuo se lavó completamente con éter:

20

El residuo se añadió a 1,5 l de metano que contenían 150 ml de NH_4OH concentrado. Después de 15 minutos se filtró el material insoluble y el filtrado se llevó a sequedad en vacío. El sólido se tomó con NaOH 1N,

25

385590

16



se trató con Darco, se filtró y neutralizó con HCl 2N, obteniéndose la 2-acetamido-6-cloropurina, p.f. 300°C.

5 1,2,3,5-tetra-O-acetil-D-xilofurana se condensa, en primer lugar, con 2-acetamido-6-cloropurina y después con etilamina, y se hidroliza, obteniéndose la 2-amino-6-etilamino-9-(β -D-xilofuranosil)purina, que se hace reaccionar con acetona que contiene ácido etano sulfónico, obteniéndose la 2-amino-6-etilamino-9-(3,5-O-isopropiliden- β -D-xilofuranosil)purina. El último compuesto se hace reaccionar entonces con cloruro de metanosulfonilo, obteniéndose la 2-amino-6-etilamino-9-(3,5-O-isopropiliden-2-metanosulfonil- β -D-xilofuranosil)purina. Este compuesto se hidroliza después en ácido acético acuoso, obteniéndose la 2-amino-6-etilamino-9-(2-O-metanosulfonil- β -D-xilofuranosil)purina, que se trata después con metóxido de sodio metanólico, obteniéndose la 2-amino-6-etilamino-9-(2,3-anhidro- β -D-xilofuranosil)purina. Este compuesto se transforma en 2-amino-6-etilamino-9-(β -D-arabinofuranosil)purina, por calentamiento con acetato sódico en dimetilformamida acuosa. La mezcla de reacción se evapora a sequedad, se disuelve el residuo en agua y se cristaliza en ésta.

EJEMPLO IX

Solución inyectable (dosis unitaria)

25 Ingrediente activo - 10 mg

385590



NaCl - 0,009 mg

Agua para inyección, c.s.p. 1 ml.

para proporcionar una solución acuosa estéril.

Tableta (peso total 200 mg)

5 Inгредиente activo - 10 mg
Lactosa - 134 mg
Polivinilpirrolidona - 5 mg
Almidón de maiz - 50 mg
Estearato magnésico - 1 mg

10 Cápsula (peso total del contenido, 200 mg)

Inгредиente activo - 10 mg
Lactosa - 50 mg
Almidón de maiz -138 mg
Estearato magnésico - 2 mg

15 (Cápsula de gelatina dura de 2 piezas (gelotubo))

Las tabletas y las cápsulas pueden tener un re
cubrimiento entérico para evitar la disgregación en el
estómago, y pueden estar, también, recubiertas de azú-
car.

20 Jarabe (dosis por cucharada de té, 5 ml)

Inгредиente activo - 10 mg
Sacarosa líquida - 3 mg
Glicerina - 1 mg
Aroma - 0,001 mg
25. Agua destilada c.s.p. 5 ml.

385590



Solución oftálmica

Ingrediente activo - 1 mg
Tamponado a pH 5,5 - 7
Agua destilada c.s.p. 10 ml.

5

Pomada tóxica

Ingrediente activo - 10 g
Vaselina - 90 g.

10

En lo anterior, el ingrediente activo es cualquiera de los compuestos de Fórmula I' y es preferentemente, la 2,6-diamino-9-(β -D-arabinofuranosil)purina.

15

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el 17 de noviembre de 1969, bajo el nº 877.443, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

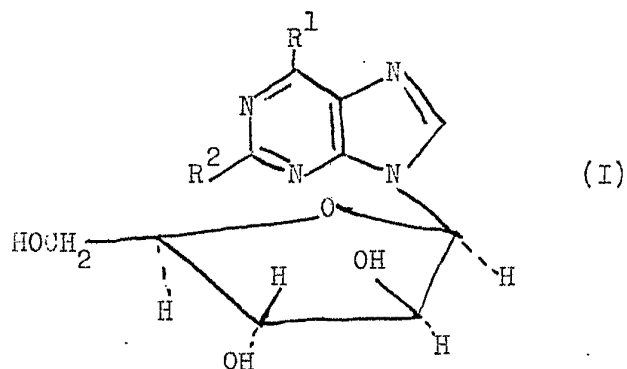
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un método para preparar derivados de azúcar de purina de fórmula (I)

15



20

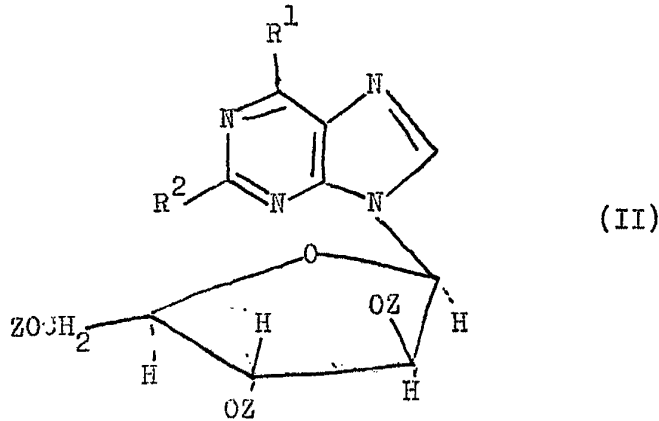
que comprende reducir un compuesto apropiada de fórmula (II).

mCe

385590



5



10

donde R^1 es un grupo amino o alcohol amino inferior y R^2 es un grupo amino o un átomo de hidrógeno, con tal de que siempre que R^1 sea un grupo amino o metil amino, R^2 sea un grupo amino, y Z es un grupo de bloqueo.

15

2ª.- Un método según la Reivindicación 1ª, en el que el grupo de bloqueo es un grupo bencilo.

20

3ª.- Un método según cualquiera de las Reivindicaciones 1ª y 2ª, en el que la reducción se lleva a cabo con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación.

4ª.- Un método según cualquiera de las Reivindicaciones 1ª y 2ª, en el que la reducción se lleva a cabo con un agente reductor.

25

5ª.- Un método según la Reivindicación 4ª, en el que el agente reductor comprende un metal alcalino en

ME

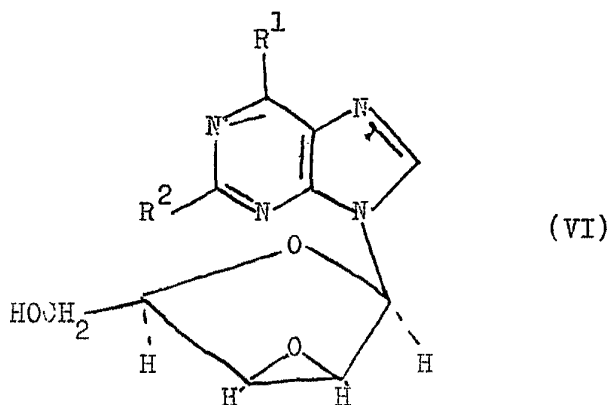


amoníaco líquido.

6ª.- Un método según la Reivindicación 5ª, en el que el metal alcalino es sodio.

7ª.- Un método según cualquier de las Reivindicaciones 1ª a 6ª, en el que R^1 y R^2 son grupos amino.

8ª.- Un método para preparar derivados de azúcar de purina de fórmula (I), como se define en la Reivindicación 1ª, que comprende la reacción de un derivado correspondiente de (2,3-anhidro- β -D-lixofuranosil)purina, de fórmula (VI)



20

con una base, tal como el acetato sódico, en un disolvente inerte, tal como la dimetilformamida.

9ª.- Un método según la Reivindicación 8ª, en el que la reacción se lleva a cabo a temperatura elevada.

25

MGE

385590



1473

5 10ª.- Un método para preparar derivados de azúcar de purina de fórmula (I) como se define en la Reivindicación 1ª, en que R^1 es un grupo alcohilo inferior y R^2 es un átomo de hidrógeno, que comprende la reacción del correspondiente 6-halo-derivado con la amina R^1NH_2 .

11ª.- Un método según la Reivindicación 10ª, en el que el halo-derivado es un 6-cloroderivado.

12ª.- UN METODO PARA PREPARAR DERIVADOS DE AZUCAR DE PURINA.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintiocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid,

16 ABR. 1973

P.A.

ME