

M
REGISTR.

INDUSTRIA
PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 440.631	10 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION 2-9-1975	

PATENTE DE INVENCION

P.- 61.161
Case B257
METHOD (b)

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
38278/74 provisional	2-9-74	Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D, A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA PURINA SUSTITUIDA"

71 SOLICITANTE (S) THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 183-193 Euston Road, Londres N.W.1, Inglaterra

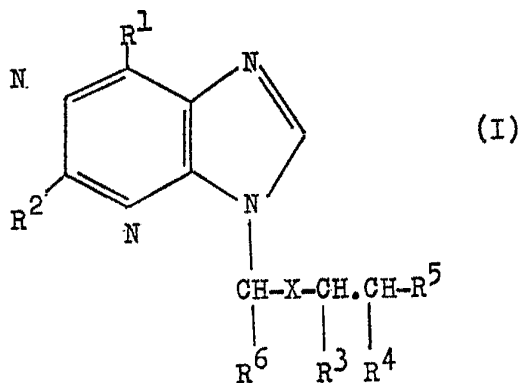
72 INVENTOR (ES) Howard John Schaeffer

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

1 Este invento se refiere a compuestos de purina
sustituídos y a sus sales farmacéuticamente aceptables y a
métodos para prepararlos. En particular, este invento se re-
fiere a los derivados de 9-2-hidroxi-etoximetilo de purinas
5 tales como adenina, guanina, tioguanina y 2,6-diaminopurina
y a las sales farmacéuticamente aceptables de estos compues-
tos. En 1.971, Schaeffer, y otros { J. Med. Chem., 14, 367
(1.971) } informaron acerca de las síntesis de varios nucleó-
sidos acíclicos de purina en un estudio de la interacción
10 entre la enzima adenosina desaminasa y un substrato. En par-
ticular, se informó acerca de la 9-(2-hidroxi-etoximetil)-
-adenina y se midió su actividad sobre un substrato con ade-
nosina desaminasa.

15 Se ha descubierto ahora que purinas sustituidas
de fórmula (I)



20
25
30 en que X es oxígeno o azufre y R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son
diversos sustituyentes, poseen actividad antiviral contra
diversas clases de virus de DNA y RNA en experimentos tanto
in vitro como in vivo. En particular, los compuestos son ac-

1 tivos contra citomegalovirus, adenovirus, en particular ade-
novirus 5, rinovirus, virus de Mengo y virus de Sindbis. Son
especialmente activos contra virus de vacuna y virus de her-
pes, incluyendo zóster simple y varicela, en mamíferos, que
5 provocan enfermedades tales como por ejemplo queratitis her-
pética en conejos y encefalitis herpética en ratones. Además,
pueden ser útiles en el tratamiento de mononucleosis infec-
ciosa.

De acuerdo con el presente invento se crea un
10 tipo de compuestos de fórmula (I), en que X es azufre u
oxígeno; R¹ es hidrógeno, alcoxi, azida, halógeno, hidroxio,
tio, alcoholtio, amino, alcoholamino o dialcoholamino; R²
es hidrógeno, halógeno, amino o azido; R³ es hidrógeno, al-
coholo de cadena recta o ramificada o alcoholo cíclico, hi-
droxialcoholo, benciloxialcoholo o fenilo; R⁴ es hidrógeno,
15 hidroxio, o alcoholo; R⁵ es hidrógeno, hidroxio, amino, al-
coholo, hidroxialcoholo, benzoiloxi, benzoiloximetilo, benci-
loxi, sulfamoiloxi, fosfato, carboxipropioniloxi, acetoxi o
un grupo carbamoilo sustituido de fórmula NH.CO-Z en que Z
es alcoholo, arilo o aralcoholo opcionalmente sustituido con
20 uno o más grupos tomados de sulfonilo, amino, carbamoilo,
halógeno; R⁶ es hidrógeno, alcoholo, con la condición de que
cuando X es oxígeno y R², R³, R⁴ y R⁶ son hidrógeno, R¹ no es
amino ni metilamino cuando R⁵ es hidroxio, hidrógeno o benci-
loxi, con la condición también de que cuando R² es hidrógeno,
25 R¹ no es cloro, o una sal de los mismos, especialmente una
sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se prefieren compuestos de fórmula (I) tal como
arriba se definen, en que X es oxígeno; R¹ es hidrógeno, ha-
lógeno, hidroxio, alcoxi, tio, alcoholtio, amino, alcoholami-
30

1 no o azido; R^2 es hidrógeno, halógeno, amino o azido; R^3 es
hidrógeno, alcoholo de cadena recta o ramificada o alcoholo
5 cíclico, hidroxialcoholo o fenilo; R^4 es hidrógeno o hidro-
xi; R^5 es hidrógeno, hidroxilo, benzoiloxi, hidroxialcoholo,
amino, carboxipropioniloxi, acetoxi, benciloxi, benzoiloxi-
metilo, fosfato, sulfamoiloxi, o un grupo carbamoilo susti-
tuido de fórmula $NH.CO-Z$ en que Z es alcoholo, arilo o aral-
10 alcoholo opcionalmente sustituido con uno o mas grupos tomados
de sulfonilo, amino, carbamoilo, halógeno; R^6 es hidrógeno,
alcoholo; con la condición de que R^5 es hidroxilo solamente
cuando R^1 es amino, hidroxilo, alcoholamino, alcoholitio o
dialcoholamino, y R^2 es amino y R^6 es hidrógeno; R^5 es al-
15coholhidroxilo solamente cuando R^1 es hidroxilo; R^5 es hidrógeno
solamente cuando R^1 es hidroxilo o halo; cuando R^5 es benzoil-
oxi R^2 no es halógeno; R^5 es acetoxi solamente cuando R^1 es
hidroxilo o amino y R^2 es amino, o tanto R^1 como R^2 son haló-
20geno; R^5 es un grupo carbamoilo sustituido de fórmula $NH.CO-Z$
en que Z es un grupo $CH(NH_2)CH_2C_6H_5$ solamente cuando R^1 es
dialcoholamino; excepto que cuando R^5 es hidroxilo y R^1 es al-
coholamino entonces R^2 no es hidrógeno; R^1 es cloro solamen-
te cuando R^2 no es hidrógeno; R^1 no es amino o alcoholamino
cuando R^5 es benciloxi y R^2, R^3 y R^6 son hidrógeno; o una
sal de los mismos, especialmente una sal farmacéuticamente
aceptable de los mismos.

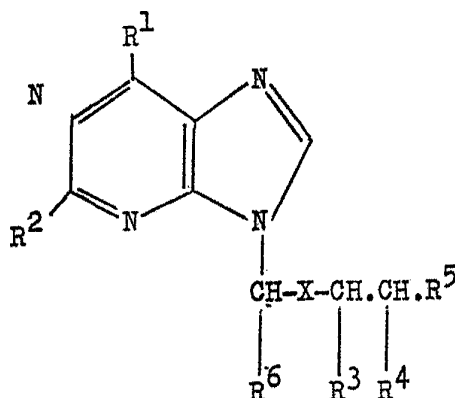
25 En particular, compuestos de fórmula (I), tal
como se define anteriormente, en que X es oxígeno, R^1 es
halógeno, amino, hidroxilo o alcoholitio; R^2 es amino; R^5 es
hidroxilo, benzoiloxi, carboxipropioniloxi, acetoxi o hidro-
30xialcoholo y R^3, R^4 y R^6 son hidrógeno, con la condición de
que R^5 es hidroxialcoholo solamente cuando R^1 es hidroxilo, y

1 R⁵ es acetoxi solamente cuando R¹ es amino, son máximamente
preferidos y se ha encontrado que con altamente activos. Tam
bién se ha encontrado que son altamente activos compuestos
5 en los que X es azufre, R¹ es halógeno, amino o alcoholami-
no y R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

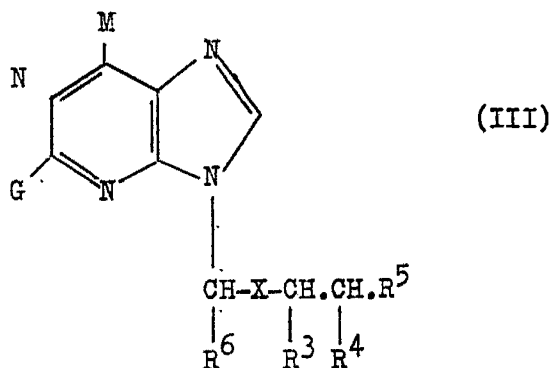
El sustituyente halógeno preferido es cloro. Tal
como se utiliza aquí y a lo largo de toda la memoria descrip
tiva, se pretende que el término alcohol signifique de 1 a
10 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 8 átomos de car
bono.

15 Sales que son especialmente convenientes para uso
terapéutico son las sales de ácidos orgánicos farmacéutica-
mente aceptables, tales como ácido láctico, ácido acético,
ácido málico o ácido p-toluensulfónico, así como las sales
de ácido minerales farmacéuticamente aceptables, tales como
ácido clorhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico.

20 En un segundo aspecto del presente invento, se crea
un método para preparar una purina sustituida de fórmula (I)
o de una sal por adición de ácido de la misma



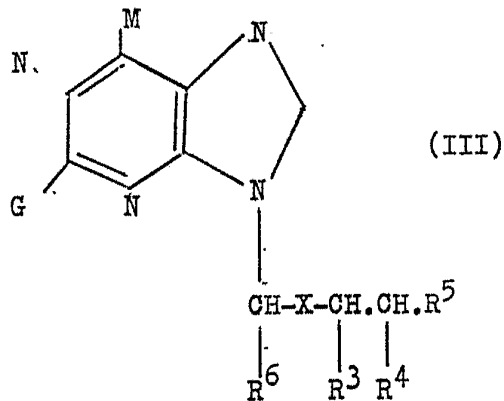
1 en que X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido
 anteriormente, con la condición de que cuando X es oxígeno
 y R², R³, R⁴ y R⁶ son hidrógeno, R¹ no es amino ni metila-
 5 mino cuando R⁵ es hidroxilo, hidrógeno o benciloxi, con la
 condición también de que cuando R² es hidrógeno, R¹ no es
 cloro; o una sal de la misma, especialmente una sal far-
 macéuticamente aceptable de la misma, caracterizada porque un
 compuesto de fórmula (III) en que uno u otro o ambos de M y
 G son precursores de grupos R¹ y R² respectivamente



20 es convertido en un compuesto de fórmula (I) en que R¹ y R²
 tienen los valores que arriba se definen; y cuando el pro-
 ducto de dicha reacción es una base, convertir opcionalmen-
 te un compuesto de fórmula (I) en una sal por adición de áci-
 25 do del mismo, o cuando el producto es una sal de un compues-
 to de fórmula (I), convertir opcionalmente dicha sal en su
 base o en otra sal del mismo.

La conversión de un compuesto de fórmula (III)

30



en un compuesto de fórmula (I), por el método (b), se puede lograr de numerosas maneras diferentes. Por ejemplo, uno o ambos de R^1 y R^2 pueden ser convertidos en un halógeno mediante halogenación; en hidróxido mediante hidrólisis; en amino o alcoholamino por aminólisis; en tio o alcoholtio mediante sulfuración; en hidrógeno mediante reducción o desulfuración; o mediante formación de la azida. Todos dichos métodos son bien conocidos y pueden encontrarse en "Heterocyclic compounds - Fused Pyrimide Part II Purines, editado por D.J. Brown (1971) y publicado por Wiley-Interscience".

Alternativamente, la conversión se puede llevar a cabo utilizando enzimas, por ejemplo la adenosina-desaminasa convierte eficazmente a un compuesto 2,6-diamínico en guanina ($R^1 = CH$; $R^2 = NH^2$) en una suspensión acuosa a aproximadamente $37^\circ C$ y un pH inicial de alrededor de 7,0.

Los compuestos que contienen precursores de grupos R^1 y R^2 y que pueden ser convertidos en compuestos de la fórmula (I) pueden ser considerados como compuestos intermedios en la síntesis de dichos compuestos.

1 En otro método, el desbloqueo por solvólisis de
R⁵ se puede efectuar al mismo tiempo que el reemplazamiento
de un grupo separable activo de un anillo de purina; por
ejemplo halógeno, tal como por medio de la reacción con
5 amoníaco líquido. En este caso el grupo separable en el nú-
cleo de purina es reemplazado por amino al mismo tiempo que
se desbloquea la cadena lateral.

 En otro aspecto del invento se crea una composi-
ción o preparado farmacéutico que comprende un compuesto de
10 fórmula (I), en que X es azufre u oxígeno; R¹ es halógeno,
hidroxi, tio, alcoxi, azida, alcoholitio, amino, alcoholamino
o dialcoholamino; R² es hidrógeno, halógeno, amino o azido;
R³ es hidrógeno, alcoholo de cadena recta o ramificada o al-
coholo cíclico, hidroxialcoholo, benzoiloxialcoholo o fenilo;
15 R⁴ es hidrógeno, hidroxi, o alcoholo; R⁵ es hidrógeno, hi-
droxi, amino, alcoholo, hidroxialcoholo, benzoiloxi, benzo-
iloximetilo, benciloxi, sulfamoiloxi, fosfato, carboxipropio-
niloxi, acetoxi o un grupo carbamoilo sustituido de fórmula
NH.CO-Z en que Z es alcoholo, arilo o aralcoholo opcional-
20 mente sustituido con uno o más grupos tomados de sulfonilo,
amino, carbamoilo, halógeno o hidrógeno; R⁶ es hidrógeno, al-
coholo, hidroxialcoholo; en que cuando R⁶ es un grupo alco-
hilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono y en todos los otros
casos cuando los sustituyentes tienen una porción alcoholo,
25 ésta tiene de 1 a 4 átomos de carbono; o una sal farmacéuti-
camente aceptable del mismo; juntamente con un excipiente
farmacéuticamente aceptable para el mismo. En un aspecto par-
ticular, la composición farmacéutica comprende un compuesto
de fórmula (I) en forma de dosificación unitaria efectiva.

30 Tal como se utiliza aquí se pretende que el tér-

1 mino "dosificación unitaria efectiva" o "dosis unitaria efec
tiva" signifique una cantidad antiviral previamente deter-
minada suficiente para ser eficaz contra los organismos vira
5 les "in vivo", Excipientes farmacéuticamente aceptables son
materiales útiles para la finalidad de administrar el medi-
camento, y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseo-
sos, que por lo demás son inertes y medicinalmente acepta-
bles y son compatibles con los ingredientes activos.

10 Estas composiciones farmacéuticas pueden ser ad-
ministradas por vía parenteral, u oral, pueden ser utiliza-
das en forma de supositorios o de pesario; pueden ser apli-
cadas por vía tópica en forma de unguento, crema, aerosol o
polvo, o pueden ser administradas como gotas para los ojos
o para la nariz, dependiendo de que el preparado se utilice
15 para tratar infecciones virales internas o externas.

Para infecciones internas, las composiciones son
administradas por vía oral o parenteral en niveles de dosis,
calculado como la base libre, de aproximadamente 0,1 a 250
mg por kg, preferiblemente de 1,0 a 50 mg por kg de peso cor
20 poral de un mamífero, y son utilizadas en el hombre en una
forma de dosificación unitaria, administrada unas pocas ve-
ces por día en la cantidad de 1 a 250 mg por dosificación
unitaria.

25 Para administración por vía oral, los polvos fi-
nos o los gránulos pueden contener agentes diluyentes, dis-
persantes y/o tensioactivos, y pueden estar presentes en una
poción, en agua o en un jarabe; en cápsulas o saquitos en el
estado seco, o en una solución o suspensión acuosa en donde
pueden incluirse agentes de suspensión; en tabletas, en que
30 se pueden incluir aglutinantes y lubricantes; o en una sus-

1 pensión en agua o un jarabe. Cuando es deseable o necesario, se pueden incluir agentes saporíferos, de conservación, de suspensión, espesantes o emulsificantes. Se prefieren tabletas y gránulos, y éstos pueden estar recubiertos.

5 Para administración por vía parenteral o para administración en forma de gotas, por ejemplo para infecciones oculares, los compuestos pueden estar presentes en solución acuosa en una concentración desde aproximadamente 0,1 a 10%, más preferiblemente de 0,1 a 1%, y del modo más preferible de 0,2% en peso volumen. La solución puede contener antioxidantes, tampones, etc.

10 Alternativamente, para infecciones de los ojos, o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las composiciones son aplicables preferiblemente a la parte infectada del cuerpo del paciente en forma de un ungüento o una crema para vía tópica. Los compuestos pueden ser presentados en un ungüento, por ejemplo con una base para ungüentos que sea soluble en agua, o en una crema, por ejemplo con una base para cremas del tipo de aceite en agua, en una concentración de aproximadamente 0,1 a 10%, preferiblemente de 0,3 a 3%, y del modo más preferible de 1% en peso/volumen.

15 Entre los compuestos de fórmula (I) los más preferidos son la 9-(2-hidroxi-etoximetil)-guanina ($R^1 = OH$, $R^2 = NH_2$) y la 2-amino-9-(2-hidroxi-etoximetil)-adenina, particularmente a causa de su actividad antiviral extremadamente elevada contra virus de herpes. Adicionalmente, la 2-amino-6-cloro-9-{(2-benzoiloxi-etoxi)-metil} purina, la 9(2-benzoiloxi-etoximetil)-guanina, la 9-(3-hidroxi-propoximetil)-guanina, la 2-amino-6-metiltio-9-(2-hidroxi-etoximetil)-purina,

20

25

30

1 la 9-{(2-(3-carboxipropioniloxi)etoximetil}-guanina, la 9-
-(2-acetoxietoximetil)-2,6-diamino-purina, la 6-cloro-9-etil-
tiometil-purina, la 9-etiltiometil-adenina, la 9-etiltiome-
5 til-6-metilamino-purina también muestran una elevada activi-
dad contra virus de herpes y de vacuna.

Todavía en otro aspecto del invento, se crea un mé-
todo de tratar infecciones virales en mamíferos, que compren-
de la administración de una cantidad antiviral efectiva, tal
como anteriormente se define, de una purina sustituida de
10 fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable de la
misma. La administración se efectúa preferiblemente por apli-
cación tópica o por la vía oral o parenteral.

El invento será ilustrado ahora con referencia a los
siguientes ejemplos.

15 Ejemplo 1 -9-(2-hidroxi-etoximetil)adenina (I; $R^1 = NH_2$,
 $R^2 = H$

Una solución de 6-cloro-9-(2-benzoiloxietoxime-
20 til)-purina (50 g) y amoníaco (31 g) en metanol (120 ml)
fue calentada en un tubo bomba a 95°C durante 18 horas. La
mezcla de reacción fue retirada del tubo bomba y el disol-
vente fue evaporado bajo presión reducida a 50°C. El sólido
resultante fue triturado primero con agua y luego, tras
25 secar, con cloroformo. El sólido, 9-(2-hidroxi-etoximetil)ade-
nina, fue retenido y el producto triturado acuoso fue extraí-
do varias veces con cloroformo. Los extractos acuosos fueron
tratados con una resina intercambiadora de iones fuertemen-
te básica y luego fueron evaporados hasta sequedad bajo
presión reducida. El sólido remanente fue combinado con el
30 precedente de la operación de trituración y fue recristali-

1 zado en isopropanol para dar 22 g (70% de la teoría) de 9-
-(2-hidroxi-etoximetil)adenina blanca, p. f. 199,5-200°C.

5 Ejemplo 2 - 2-cloro-9-(2-hidroxi-etoximetil)adenina

Se condensó 2,6-dicloro-purina con 1-benzoiloxi-2-
-clorometoxietano para dar un rendimiento de 41% de 2,6-di-
cloro-9-(2-benzoiloxi-etoximetil)-purina, p.f. 121-125°C. Es-
ta fue tratada de acuerdo con el procedimiento del ejemplo
1 para proporcionar una amonólisis simultánea del grupo 6-
10 -cloro y del grupo benzoiloxi, dando 2-cloro-9-(hidroxi-eto-
ximetil)adenina en un rendimiento de 94%, p. f. 188-190°C,
después de recristalización en isopropanol.

15 Ejemplo 3 - 2-amino-9-(2-hidroxi-etoximetil) adenina



2-cloro-9-(2-hidroxi-etoximetil) adenina (0,83 g)
fue añadida con agitación a hidrazina al 95% (11 ml) y la
solución resultante fue agitada durante 1 hora bajo nitró-
20 geno. La hidrazina en exceso fue eliminada por destilación
en un evaporador rotatorio a una temperatura del baño de
30°C, seguido por dos operaciones de evaporación conjunta
con acetato de etilo. El residuo fue triturado a fondo con
metanol para dar un rendimiento cuantitativo (0,8 g) de
25 2-hidrazino-9-(2-hidroxi-etoximetil)-adenina, de color blan-
co hasta crema coloreado, p.f. 220-222°C.

Una solución de este derivado de hidrazina (0,85
g) en ácido acético acuoso al 5% (30 ml) fue enfriada a
5-8°C, y se añadió en una sola porción una solución fría
30 (a 0°C) de nitrito de sodio (0,3 g) en agua (65 ml). La mez-

1 cla de reacción fue agitada en un baño de hielo durante
una hora y luego fue filtrada, lavada con agua fría y se-
cada a la temperatura ambiente para dar 2-azido-9-(2-hidro-
xietoximetil) adenina (0,86 g). La recristalización en agua
5 dió un producto de color malva claro, p.f. 191-192°C.

Una mezcla de 2-azido-9-(2-hidroxi-etoximetil) ade-
nina (0,41 g) y paladio al 10% sobre carbón vegetal (80 mg)
en etanol (41 ml) fue agitada bajo hidrógeno a 3,5 kg/cm²
durante 3,5 horas. El catalizador fue eliminado por filtra-
10 ción a través de una almohadilla de celite y fue lavado a
fondo con etanol y agua. El disolvente fue eliminado por
evaporación y reducida dando un rendimiento cuantitativo
(0,37 g) de 2-amino-9-(2-hidroxi-etoximetil) adenina casi
pura (una mancha en CCD[†]); p.f. 183-184°C después de re-
cristalización en n-propanol.

15 † CCD = cromatografía en capa delgada.

Ejemplo 4 - 9-(2-hidroxi-etoximetil)guanina; (I; R¹ = OH
R² = NH₂)

20 Nitrito de sodio sólido (0,97 g) fue añadido a la
temperatura ambiente, con agitación, durante un período
de una hora, a una solución de 2-cloro-9-(2-hidroxi-toxi-
metil) adenina (0,5 g) en ácido acético glacial (10 ml). La
mezcla de reacción fue agitada durante 4,5 horas más. El
25 sólido de color blanco fue retirado por filtración, lavado
con ácido acético frío y luego bien triturado con agua fría
para eliminar el acetato de sodio presente. El producto
sólido fue retenido. La combinación de producto filtrado
en ácido acético y de líquido de lavado fue evaporada a
30 presión reducida y a una temperatura del baño de 40°C, y el

1 aceite residual fue triturado con agua fría. El material
sólido resultante fue combinado con el sólido previamente
aislado y los sólidos combinados fueron secados y recris-
5 talizados en etanol para dar 2-cloro-9-(2-hidroxi-etoxime-
til)-hipoxantina (0,25 g) p.f. > 310°C. El análisis elemen-
tal y el espectro de RMN eran compatibles con esta estruc-
tura.

Una mezcla de 2-cloro-9-(2-hidroxi-etoximetil)-hi-
poxantina (0,375 g) y metanol (80 ml), saturada con amoníaco
10 anhidro fue calentada en un tubo bomba a 125°C durante
5 horas. El tubo bomba fue enfriado en un baño de hielo
y la mezcla de reacción fue retirada. El disolvente y el
amoníaco en exceso fueron eliminados bajo presión reduci-
15 da a 50°C. Después, el residuo fue triturado con agua fría
para eliminar el cloruro de amonio formado, el sólido rema-
nente fue secado y luego recristalizado en metanol para
dar 9-(2-hidroxi-etoximetil)guanina pura (0,24 g), p.f. 256,5-
257°C.

20 Ejemplo 5 - 2-amino-9-(2-hidroxi-etoximetil)adenina
(I; R¹ = R² = NH₂)

Una mezcla de 2-cloro-9-(2-hidroxi-etoximetil) ade-
nina (4,4 g) y amoníaco líquido (40 ml) fue calentada a 120
25 °C en un tubo bomba durante 19 horas. La mezcla de reacción
fue retirada del tubo bomba y el amoníaco en exceso fue ali-
mentado en vacío. El residuo fue repartido entre éter y agua
y la capa acuosa fue lavada dos veces más con éter y una vez
con cloroformo. Luego la solución acuosa fue tratada con un
30 exceso de una resina intercambiadora de iones fuertemente
básica para convertir el cloruro de amonio en amoníaco, y

1 fue evaporada hasta sequedad en vacío. El residuo fue disuel-
to en una cantidad mínima de etanol, se añadió Florisil (mar-
ca comercial registrada) (10 g), y la mezcla fue evaporada
5 hasta sequedad. El residuo fue transferido a una columna
preparada de Florisil en cloroformo, y fue eluido con 5%
de metanol/95% de cloroformo (volumen/volumen). Se recogie-
ron fracciones (de 30 ml) y se examinaron por CCD (placas
de gel de sílice reveladas en 10% de metanol/90% de cloro-
10 formo) en cuanto a la presencia de producto. Las primeras
40 fracciones contenían material de partida pero nada de
producto y fueron desechadas. Las siguientes fracciones, de
las que se encontró que contenían el producto deseado, fue-
ron combinadas y evaporadas hasta sequedad. El residuo fue
15 recristalizado en etanol (con tratamiento con carbón activa-
do) y en n-propanol para dar 2-amino-9-(2-hidroxi-etoximetil)
adenina (0,5 g, 12% de la teoría), p.f. 183-184°C.

Florisil es un silicato de magnesio activado, am-
pliamente utilizado en cromatografía en columna.

20 Ejemplo 6 - 9-(2-hidroxi-etoximetil)tioguanina

(I; $R^1 = SH$, $R^2 = NH_2$)

Se añadió tiourea (0,28 g) a una solución de re-
flujo de 2-amino-6-cloro-9-(2-benzoiloxi-etoximetil) purina
(1,27 g) en isopropanol (40 ml). La mezcla de reacción fue
25 calentada a reflujo durante 1,5 horas y luego enfriada rá-
pidamente. Se retiró por filtración 9-(2-benzoiloxi-etoxime-
til)-tioguanina (0,58 g, p.f. 199-202°C). Esta fue añadida
a 40 ml de amoníaco acuoso (alrededor de 7N) y la mezcla
fue calentada sobre un baño de vapor durante 10 minutos y
30 luego agitada durante la noche a la temperatura ambiente.

1 El agua y el amoníaco fueron eliminados en vacío y el re-
siduo fue triturado con acetona y luego con éter para eli-
minar benzamida. El sólido remanente fue recristalizado dos
5 veces en agua para dar escamas de color amarillo de 9-(2-
-hidroxietoximetil)tioguanina (0,26 g, p.f. 251-254°C).

Ejemplo 7 - 9-(2-hidroxietoximetil)guanina (I; R¹ = OH,
R² = NH₂)

10 A una solución de 2-amino-9-(2-hidroxietoximetil)
adenina (0,22 g) en agua (30 ml) se añadió una suspensión
de adenosina desaminasa en sulfato de amonio acuoso (0,44
ml, que contenían 4,4 mg de la enzima). La mezcla de reac-
ción, que inicialmente tenía un pH de 7,0, fue calentada
15 a 37°C durante 18 horas, al final de las cuales el pH era
8,5 y la CCD (placas de gel de sílice reveladas en 15% de
metanol/85% de cloroformo) indicó un único producto dife-
rente del material de partida. La mezcla de reacción fue
enfriada rápidamente a fondo en un baño de hielo y el sólido
20 blanco resultante fue retirado por filtración y lavado
a fondo con agua fría. El producto fue secado a 100°C/0,1
mm de Hg durante 16 horas para dar 0,20 g de 9-(2-hidroxie-
toximetil)guanina. 1/4 H₂O, cuya estructura fue confirmada
por el punto de fusión, por la CCD, por análisis de U.V. de
25 RMN y de espectroscopia de masas. La recristalización en me-
tanol dió la 9-(2-hidroxietoximetil)-guanina anhidra.

Ejemplo 8 - Preparación de 2-amino-9(2-hidroxietoximetil)
adenina

30 2,6-dicloro-9-(2-benzoiloxietoximetil) purina (10
g), azida de sodio (3,5 g) y 54 ml de etanol-agua 1:1 (vo-
lumen/volumen) se calentaron a reflujo con agitación duran-

1 te 3,5 horas a 110-120°C. La CCD de la mezcla de reacción
mostró una reacción completa. Al enfriar durante la noche,
el aceite solidificó y fue filtrado, lavado con etanol y con
5 agua y recristalizado en etanol. Rendimiento cuantitativo,
p.f. 124-125°C. El compuesto es inestable en una base acuosa
y sensible a la luz del sol.

1,2 g de 2,6-diazido-9-(2-benzoiloxietoximetil)purina fueron disueltos en 150 ml de metanol-tetrahidrofurano 1:1 y el disolvente fue colocado en el aparato de hidrogenación de Parr que contenía 33 mg de paladio al 10% sobre carbón vegetal, que había sido humedecido con agua y agitado bajo 3,5 kg/cm² de hidrógeno durante 4,5 horas. El catalizador fue filtrado y bien lavado con agua y con metanol. La CCD mostró una reducción completa. La solución fue evaporada hasta sequedad, dando un rendimiento de 87% de compuesto 2,6-diamínico intermedio.

El residuo fue disuelto en una cantidad mínima de metilamina acuosa al 40% y fue calentado durante 0,5 horas sobre un baño de vapor, y luego fue enfriado y extraído 3 veces con un volumen igual de éter. Los extractos en éter fueron lavados de nuevo con agua y la fase acuosa combinada fue evaporada hasta sequedad. El residuo fue recristalizado en etanol para dar rendimiento de 89% del compuesto 2-amino-9-(2-hidroxi-etoximetil) adenina, p.f. 182-183,5°C.

25 Ejemplo 9 - 2-amino-6-benciloxi-9-(2-hidroxi-etoximetil)
purina

Una solución de bencilato de sodio en alcohol bencilico fue preparada a partir de sodio (2,58 g) y alcohol bencilico (28 ml). La solución fue calentada a 120°C, y se

añadió en un período de 10 minutos 2-amino-6-cloro-9-(2-ben-
zoiloxietoximetil)purina (3,47 g). La mezcla de reacción
fue calentada durante la noche con agitación a 120-130°C y
luego fue vertida de una mezcla de hielo y agua. La mezcla
resultante fue extraída a fondo con cloroformo. La fase
acuosa fue neutralizada con ácido acético, dando un preci-
pitado de color blanco que fue recristalizado en metanol y
luego en agua para dar 2-amino-6-benciloxi-9-(2-hidroxi-
etoximetil)purina analíticamente pura, p.f. 291-292°C (con
descomposición con un rendimiento de 50%).

Este compuesto fue disociado por reducción, por
ejemplo con hidrógeno y paladio/carbón vegetal en metanol,
para dar 9-(2-hidroxi-etoximetil)-guanina.

Ejemplo 10 - 9-(2-hidroxi-etoximetil)guanina

2-mercaptoetanol (0,75 ml) disuelto en metilato de
sodio metanólico 1 M (7,5 ml) fue añadido a 2-amino-6-cloro-
-9-(2-benziloxietoximetil) purina (0,89 g) en metanol (150
ml). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante
3 horas bajo nitrógeno. El disolvente fue evaporado bajo
presión reducida y el residuo fue disuelto en agua. La so-
lución acuosa fue calentada sobre un baño de vapor durante
2 horas, enfriada rápidamente, y acidificada a pH 5,0 con
ácido acético. El sólido de color blanco resultante fue re-
tirado por filtración, fue bien lavado con agua enfriada
con hielo y con éter, y luego fue recristalizado en metanol
para dar un rendimiento de 45% de 9-(2-hidroxi-etoximetil)
guanina.

Ejemplo 11 - 9-etiltiotimetiladenina

1 Una mezcla de reacción que contenía sulfuro de
clorometil-etilo (5,53 g), 6-cloropurina (7,73 g) y tri-
etilamina (5,57 g) en dimetilformamida (50 ml) fue dejada
5 reposar a la temperatura ambiente durante tres días. Fue
filtrada y el producto filtrado fue evaporado. El residuo
semisólido fue disuelto en cloroformo (aproximadamente 80
ml), fue colocado sobre una columna de Florisil (silicato
de magnesio activado) (360 g) en cloroformo, y fue eluido
con cloroformo. El eluato inicial (aproximadamente 500 ml)
10 fue desechado; los siguientes 2,8 litros fueron recogidos
y evaporados. Se añadió ligroína (aproximadamente 50 ml)
al aceite residual, la mezcla fue enfriada rápidamente, y
los cristales blancuzcos resultantes de 6-cloro-9-etiltio-
metil-purina fueron recogidos por filtración y lavados con
15 ligroína; rendimiento 3,3 g (p.f. 78-81°C). La recrista-
lización en éter-ligroína dió agujas de color blanco, p.f.
81-82,5°C.

6-cloro-9-etiltiometilpurina (1,5 g) y amoniaco
líquido (20 ml) fueron colocados en un tubo bomba y calen-
20 tados a 60°C durante la noche. La evaporación del amoniaco
dió un residuo que fue tratado con agua fría, filtrado y
lavado con agua fría. Esto dió 9-etiltiometiladenina (1,17g)
en forma de un sólido de color blanco, p.f. 140-142°C. La
recristalización en etanol dió placas de color blanco, p.f.
25 142-143°C.

Ejemplo 12 - 9-(2-hidroxi-etiltiometil)-adenina

Se preparó 2-acetoxietanotiol de acuerdo con el
30 método de Miles y Owen, J. Chem. Soc., 817 (1952). Se aña-
dió, a lo largo de 1,25 horas, anhídrido de ácido acético

1 (102,1 g) a una mezcla de 2-mercaptoetanol (78,1 g) y una
solución al 10% de ácido sulfúrico en ácido acético (3 ml).
Se utilizó enfriamiento externo durante la adición, para man
5 tener la temperatura de reacción por debajo de aproximadamen
te 40°C. Después de que estuvo completa la adición de anhí-
drido de ácido acético, la mezcla de reacción fue calenta-
da a 65°C durante una hora y dejada reposar a la temperatu-
ra ambiente durante la noche. Se añadió éter (500 ml) a la
mezcla de reacción y la solución resultante fue lavada con
10 agua (3 x 100 ml) y con salmuera (1 x 100 ml). La solución
en éter fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y sobre
bicarbonato de sodio. La destilación dió 2-acetoxietanotiol
(77,5 g, p.eb. 57-67°C a 10 mm de Hg).

Se introdujo cloruro de hidrógeno gaseoso en una
15 mezcla de 2-acetoxietanotiol (24,0 g) y paraformaldehido
(6,0 g) a una velocidad moderada, con enfriamiento externo,
durante 3 horas. Se añadió cloruro de calcio (25 g) y la
mezcla de reacción fue dejada reposar en un baño de hielo
y sal durante 4 horas. Se añadió cloruro de metileno (200
20 ml), la mezcla de reacción fue filtrada y el disolvente fue
evaporado con rigurosa exclusión de humedad. El aceite re-
sidual fue destilado para dar sulfuro de 2-acetiloxietil-
-clorometilo (18,5 g, p.eb. 82-87°C a 3 mm de Hg).

Siguiendo el procedimiento de Schaeffer y otros,
25 J. Med. Chem. 14, 367 (1971) se añadió sulfuro de 2-aceto-
xietil-clorometilo (3,37 g) a una mezcla de 6-cloropurina
(3,09 g), trietilamina (2,23 g) y dimetilformamida (20 ml).
La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente
durante 90 horas y luego el disolvente fue eliminado bajo
30 presión reducida. El aceite residual fue disuelto en clo-

1 roformo (30 ml) y fue colocado sobre una columna de Flori-
sil (200 g) en cloroformo. La elución con cloroformo dió
como resultado el producto deseado en 2,1 litros de eluato
5 (después de desechar los 300 ml iniciales recogidos). El
disolvente fué evaporado para dar un aceite residual. Se
añadieron éter y éter de petróleo, y la mezcla fue enfria-
da rápidamente para dar 9-(2-acetoxietiltiometil)-6-cloro-
purina (1,4 g, p.f. 82-87°C). La recristalización en éter
dió prismas de color blanco (p.f. 89-91°C).

1 10 9-(2-acetoxietiltiometil)-6-cloropurina (1,1 g)
y amoníaco (20 ml) fueron colocados en un tubo bomba y ca-
lentados a 60°C durante 24 horas. La mezcla de reacción fue
retirada del tubo bomba y se dejó evaporar el amoníaco. El
residuo fue triturado con agua fría, luego filtrado y lava-
15 do con agua fría adicional. La 9-(2-hidroxietiltiometil)
adenina bruta resultante (0,73 g) fundía a 166-169,5°C. La
recristalización en etanol dió placas de color blanco, p.f.
170-172°C.

20 Ejemplo 13 - 9-{2-(3-carboxipropioniloxi)etoximetil}-gua-
nina

Una mezcla de 9-(2-hidroxietoximetil)-guanina
25 (0,25 g), anhídrido de ácido succínico (0,55 g) y piridi-
na (50 ml) fue calentada en condiciones anhidras sobre un
baño de vapor durante la noche. El disolvente fue evapo-
rado bajo presión reducida a menos de 40°C, siendo elimina-
do el último vestigio azeotrópicamente con tolueno. El re-
siduo fue triturado con acetona y el producto fue retirado
por filtración. La recristalización en metanol proporcionó
30 9-{2-(3-carboxipropioniloxi)etoximetil}-guanina, p.f. 203-

1 -207°C (sinterización 190°C), con un rendimiento de 44%.

Ejemplo 14 - 9-etiltiometil-N-6-metiladenina

5 6-cloro-9-etiltiometilpurina (1,2 g) y metilamina (20, ml) fueron colocados en un tubo bomba y calentados a 60°C durante 24 horas. La metilamina en exceso fue luego dejada evaporarse a la temperatura ambiente. El residuo fue triturado con hielo/agua (10 ml) y filtrado. La recristalización del sólido de color tostado en éter, efectuando tratamiento con carbón vegetal (Darco 60), dió 9-etiltiometil-N-6-metiladenina (0,64 g), p.f. 111,5-113°C.

10

Ejemplo 15 - 2,6-diamino-9-(2-acetoxietoximetil)-purina

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 8, se convirtió 2,6-dicloro-9-(2-acetiloxietoximetil) purina en 2,6-diazido-9-(2-acetiloxietoximetil) purina, p.f. 69-70°C (en etanol/agua), con un rendimiento de 83%. Luego esta fue reducida catalíticamente con 3,5 kg/cm² de hidrógeno sobre paladio al 10% sobre carbón vegetal en metanol para dar

20 2,6-diamino-9-(2-acetoxietoximetil) purina, p.f. 158-159°C (en etanol), con un rendimiento de 88%.

Ejemplo 16 - 2-amino-6-metiltio-9-(2-hidroxi-etoximetil)-purina

25 Una mezcla de 9-(2-hidroxi-etoximetil)tioguanina (0,7 g), yoduro de metilo (0,2 ml), resina Dowex HCO₃ (1,7 g) y metanol (200 ml) fue agitada durante la noche a la temperatura ambiente. La resina fue retirada por filtración, lavada con metanol, el producto de filtración combinado

30 fue evaporado, y el residuo recristalizó en isopropanol y

1 luego en acetona para dar 2-amino-6-metiltio-9-(2-hidroxi-
toximetil)purina, p.f. 188-191°C con un rendimiento de 38%.

Ejemplo 17 - 9-(2-hidroxi-etoximetil)-2-metiltioadenina

5 Una mezcla de 2,20 g (6,12 milimoles) de 9-(2-ben-
zoiloxietoximetil)-2-metiltioadenina y 100 ml de metilamina
acuosa al 40% se calentó en un baño de vapor con agitación
ocasional durante una hora. La solución se enfrió y se eva-
poró por centrifugado en vacío. El aceite resultante se li-
xivió con cinco porciones de 40 ml de éter caliente para
10 dar un sólido; rendimiento, 1,31 g (84%) p de f 174-176°. La
recristalización en etanol dió la muestra analítica de
9-(2-hidroxi-etoximetil)-2-metiltioadenina, p de f 175-176°;
15 $\lambda_{\text{máx}}$ ($\epsilon \times 10^{-3}$) (EtOH al 10% en disolvente) pH 1-270 (16,7),
291 (sh) (11,9), H₂O y pH 13-276 (15,2) nm; rnm (DMSO-d₆),
2,49 (3H, S), 3,55 (4H, S), 4,65 (1H, br S), 5,55 (2H, S),
7,31 (2H, S), 8,15 (1H, S) δ .

Análisis: Calculado para C₉H₁₃N₅O₂S: C, 42,34;
H, 5,13;
N, 27,43.
20 Encontrado: C, 42,66; H, 5,10;
N, 27,39

Ejemplo 18 - 9-(2-hidroxi-etoximetil)-2-metiltiohipoxantina

25 A una solución agitada de 0,50 g (1,96 milimoles)
de 9-(2-hidroxi-etoximetil)-2-metiltioadenina en 10 ml de
AcOH se añadieron 0,83 g (12,0 milimoles) de NaNO₂ en por-
ciones durante un periodo de 1 hora. La mezcla de reacción
se agitó durante la noche, y se separaron los sólidos blan-
cos por filtración y se lavaron con unos pocos mililitros de
30

1 AcOH. Los productos de filtrado y de lavado combinados se
 evaporaron por centrifugación en vacío para dar un sólido
 soluble en agua que se disolvió en 40 ml de H₂O. Esta so-
 5 lución se aplicó a una columna de Amberlite XAD-2/23 cm x
 3 cm⁷, que se eluyó con 1000 ml de H₂O para eliminar conta-
 minantes. La elución con EtOH al 30% en H₂O separó el pro-
 ducto, que se aisló mediante evaporación por centrifugación
 y recristalización en EtOH; rendimiento, 0,245 g (48%) de
 1. 10 9-(2-hidroxi-etoximetil)-2-metiltiohipoxantina, p. de f 190-
 193°; $\lambda_{\text{máx}}$ ($\epsilon \times 10^{-3}$) (EtOH al 10% en disolvente) pH
 1-268 (16,2), H₂O 262 (15,2), 284 (sh) (11,5), pH 13 -272
 (15,2) nm; rnm (DMSO-d₆), 2,58 (3H,s), 3,57 (4H,s), 4,67
 (1H, br s), 5,56 (2H,s), 8,14 (1H,s), 12,52 (1H, br s) δ .
 Análisis: Calculado para C₉H₁₂N₄O₃S: C, 42,17; H, 4,72;
 15 N, 21,86.
 Encontrado: C, 42,36; H, 4,72;
 N, 21,57.

20 Ejemplo 19 - 9- β -(2-hidroxi-etoxi)octil β adenina

Se preparó 9- β -(2-hidroxi-etoxi)octil β adenina de
 acuerdo con el método descrito en el ejemplo 11 (p de f
 121-123°C)

25 Ejemplo 20 - 6-dimetilamino-9- β -(2-hidroxi-etoxi)etil β purinas

Se preparó 6-dimetilamino-9- β -(2-hidroxi-etoxi)etil β
 purina de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 18
 (p de f 86-88°C).

30 Ejemplo 21 - 9-(2-hidroxi-propoxi)metiladenina

Se preparó 9-(2-hidroxi-propoxi)metiladenina de

1 acuerdo con el método descrito en el ejemplo 18 (p de f 164-167°C).

5 Ejemplo 22 - 9-(1,3-dibenciloxi-2-propoximetil)adenina

Se preparó 9-(1,3-dibenciloxi-2-propoximetil)adenina de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 18 (p de f 120,5-122,5°C).

10 Ejemplo 23 - 9-(1,3-dibenciloxi-2-propoximetil-6-mercaptopurina monohidratada

Se preparó 9-(1,3-dibenciloxi-2-propoximetil-6-mercaptopurina monohidratada de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 9 (p de f 162-164°C).

15 Ejemplo 24 - 2-amino-6-dimetilamino-9- β -(2-hidroxietoxi)etil/purinahemihidratada

Se preparó 2-amino-6-dimetilamino-9- β -(2-hidroxietoxi)etil/purinahemihidratada de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 4 (p de f 92-94°C).

20 Ejemplo 25 - 2-amino-9-(2-benzoiloxietoximetil)purina

Se preparó 2-amino-9-(2-bencixolixietoximetil)purina de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 18 (p de f 149-154°C).

25 Ejemplo 26 - 9-(2-benzoiloxietoximetil)-2,6-diazidopurina

Se preparó 9-(2-benzoiloxietoximetil)-2,6-diazidopurina de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 13 (p de f 124,5-125,0°C).

30

1 Ejemplo 27 - Diclorhidrato de 9-(2-amino-1-metiletoksi)metil-
-adenina

5 Se preparó diclorhidrato de 9-(2-amino-1-metiletoksi)metil-adenina de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 18 (p de f 181-182°C ef.)

10 Ejemplo 28 - Diclorhidrato de 9-[(2-amino-1-ciclopentiletoksi)metil]-6-dimetilaminopurina

Se preparó diclorhidrato de 9-[(2-amino-1-ciclopentiletoksi)metil]-6-dimetilaminopurina de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 21 (p de f 153-154°C descomp.).

15 Ejemplo 29 - Clorhidrato de 9-[(2-amino-1-metiletoksi)metil]-6-dimetilaminopurina

Se preparó 9-[(2-amino-1-metiletoksi)metil]-6-dimetilaminopurina de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 21 (p de f 201-203°C).

20 Ejemplo 30 - Base para crema del tipo de aceite en agua

9-(2-hidroxietoximetil)guanina	5,0 g
Lanolina, anhidra	20,0 g
Polysorbate 60	4,0 g
Monopalmitato de sorbitán	2,0 g
Parafina líquida ligera	4,0 g
25 Propilénglicol	5,0 g
Hidroxibenzoato de metilo	0,1 g
Agua purificada	hasta 100,0 g

30 Ejemplo 31 - Base para unguento soluble en agua

2-amino-9-(2-hidroxietoximetil)adenina	0,5 g
--	-------

1	Glicerina	15,0 g
	Macrogol 300	20,0 g
	Polietilenglicol 1.500	64,5 g

5 Ejemplo 32 - Tableta (peso total 359 mg)

	9-(2-hidroxi-etoximetil)guanina	100 mg
	Lactosa	200 mg
	Almidón	50 mg
	Polivinilpirrolidona	5 mg
10	Estearato de magnesio	4 mg

Ejemplo 33 - 9-(2-sulfamoi-loxi-etoximetil)adenina

15 Se preparó 9-(2-sulfamoi-loxi-etoximetil)adenina de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 13 (p de f 172-173,5°C).

Ejemplo 34 - 9- $\sqrt{2}$ -(p-fluorosulfonilbenzamido)etoximetil/adenina

20 Una mezcla de cloruro de p-(fluorosulfonil)benzoi-lo (2,5 g) de tetrahydrofurano (20 ml), 9-(2-aminoetoxime-til)adenina (1,56 g) en tetrahydrofurano conteniendo 10% de agua (100 ml) y trietilamina (1,15 g) se agitó a temperatu-
 25 ra ambiente durante una hora. La mezcla se vertió en 200 ml de agua que se había hecho ligeramente básica con bicarbona-to sódico al 5% y se extrajo (3 veces) con cloroformo conte-niendo 10% de etanol. Los extractos combinados se evaporaron, dando un sólido blando que se recristalizó en etanol para dar 9- $\sqrt{2}$ -(p-fluorosulfonilbenzamido)etoximetil/adenina (2,1 g), p de f 201-202°C.

30

1 Ejemplo 35 - Hidrógeno-oxalato de 9-(2-bromoacetamidoetoxi-
metil)adenina

5 Se preparó hidrógeno-oxalato de 9-(2-bromoacetami-
doetoximetil)adenina de acuerdo con el método descrito en el
ejemplo 34 (p de f 132-133°C).

Ejemplo 36 - 9-(2-N-carbobenzoxifenil-alanil-amido-etoxi-
-metil)adenina

10 Se preparó 9-(2-N-carbobenzoxifenil-alanil-amido-
-etoxi-metil)adenina de acuerdo con el método descrito en el
ejemplo 34 (p de f 208-210°C).

Ejemplo 37 - 9-[(2-N-carbobenzoxifenilalanilamido-1-ciclo-
pentiletoksi)metil]-6-dimetilaminopurina

15 Se preparó 9-[(2-N-carbobenzoxifenilalanilamido-1-
-ciclopentiletoksi)metil]-6-dimetilaminopurina de acuerdo con
el método descrito en el ejemplo 34 (p de f 146-147°C).

Ejemplo 38 - 9-[(2-N-carbobenzoxifenilalanilamido-1-metile-
toxi)metil]-6-dimetilaminopurina

20 Se preparó 9-[(2-N-carbobenzoxifenilalanilamido-1-
-metiletoksi)metil]-6-dimetilaminopurina de acuerdo con el
método descrito en el ejemplo 34 (p de f 149-152°C).

25 Ejemplo 39 - 9-[(2-fenilalanilamido-1-metiletoksi)metil]-6-
-dimetilaminopurina un-cuarto-hidratada

30 Se preparó 9-[(2-fenilalanilamido-1-metiletoksi)me-
til]-6-dimetilaminopurina un-cuarto-hidratada de acuerdo con
el método descrito en el ejemplo 34 (p de f 77-80°C).

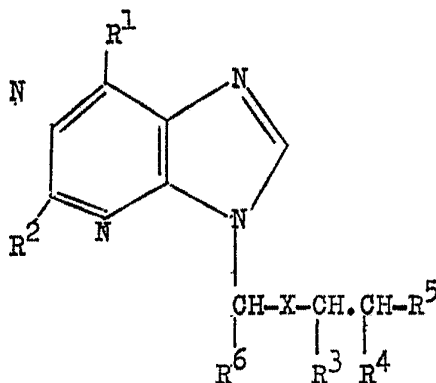
1 Ejemplo 40 - 9-[(2-fenilalanilamido-1-feniletoksi)metil]-6-
dimetilaminopurina un-cuarto-hidratada

5 Se preparó 9-[(2-fenilalanilamido-1-feniletoksi)me-
til]-6-dimetilaminopurina un-cuarto-hidratada de acuerdo con
el método descrito en el ejemplo 34 (sinterización ~135°C
fusión 142-144°C).

10 REIVINDICACIONES

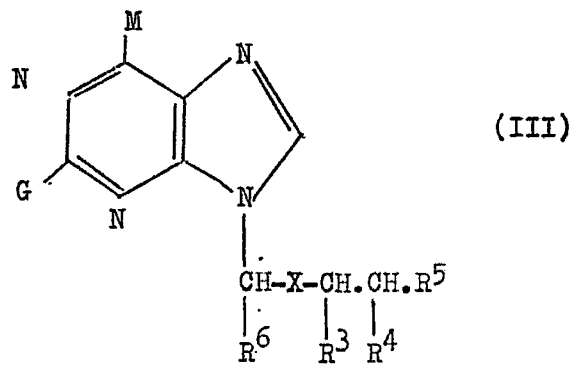
15 Los puntos de invención propia y nueva, que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
de Invención, en España, por VEINTE años, son los que se
recogen en las reivindicaciones siguientes:

20 1ª.- Un procedimiento para preparar una purina sus-
tituida de fórmula (I) o una sal por adición de ácido de la
misma



(I)

1 en que X es azufre u oxígeno; R¹ es halógeno, hidroxilo, al-
 coxi, hidrógeno, tio, alcoholtio, amino, alcoholamino o
 dialcoholamino o azido; R² es hidrógeno, halógeno, amino o
 5 azido; R³ es hidrógeno, alcohol de cadena recta o ramifica-
 da o alcohol cíclico, hidroxialcohol, benciloxialcohol o
 fenilo; R⁴ es hidrógeno, hidroxilo o alcohol inferior; R⁵ es
 hidrógeno, hidroxilo, amino, alcohol, hidroxialcohol, ben-
 zoiloxi, benzoiloximetilo, benciloxi, sulfamoiloxi, fosfa-
 10 to, carboxipropioniloxi, acetoxi o un grupo carbamoilo sus-
 tituído de fórmula NH.CO-Z en que Z es alcohol, arilo o
 aralcohol opcionalmente sustituído con uno o más grupos to-
 mados de sulfonilo, amino, carbamoilo o halógeno; R⁶ es hi-
 drógeno, alcohol, con la condición de que cuando X es oxí-
 geno y R², R³, R⁴ y R⁶ son hidrógeno, R¹ no es amino ni me-
 15 tilamino cuando R⁵ es hidroxilo, hidrógeno o benciloxi, con
 la condición de que cuando R² es hidrógeno, R¹ no es cloro;
 o una sal de la misma, especialmente una sal farmacéutica-
 mente aceptable de la misma, caracterizado porque un com-
 puesto de fórmula (III) en que uno u otro o ambos de M y G
 20 son precursores de grupos R¹ y R² respectivamente



~~MM~~

1 es convertido en un compuesto de fórmula (I) en que R^1 y R^2
tienen los significados que arriba se definen; y cuando R^5
5 en el producto de dicho método es hidroxilo, se acila opcio-
nalmente el grupo hidroxilo en dicho compuesto; y cuando el
producto de dicha reacción es una base, se convierte opcio-
nalmente un compuesto de fórmula (I) en una sal por adición
de ácido del mismo, o cuando el producto es una sal de un
compuesto de fórmula I se convierte opcionalmente dicha sal
en su base o en otra sal del mismo.


10 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,
en el que uno de M y G es hidrógeno o uno o ambos de M y G
son halógeno, hidrazina, azido, tio, aralcoxi, hidroxilo o
amino, y dichos sustituyente(s) es o son convertido(s) en
15 cualquiera de los sustituyentes hidrógeno, halógeno, hidro-
xi, tio, alcoholitio, amino, alcoholamino, azido o dialcoholi-
lamino.

20 3ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las
reivindicaciones 1ª ó 2ª, en el que en la purina sustituida
X es oxígeno; R^1 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tio, al-
coholitio, amino, alcoholamino, dialcoholamino o azido; R^2
es hidrógeno, halógeno, amino o azido; R^3 es hidrógeno, al-
coholo de cadena recta o ramificada o alcoholo cíclico, hi-
droxialcoholo o fenilo; R^4 es hidrógeno o hidroxilo; R^5 es
25 hidrógeno, hidroxilo, benzoiloxi, hidroxialcoholo, amino, car-
boxipropioniloxi, acetoxi, benciloxi, benzoiloxialcoholo,
fosfato, sulfamoiloxi, carbamoilo sustituido de fórmula
NH.CO-Z en que Z es alcoholo, arilo o aralcoholo opcional-
mente sustituido por uno o más grupos tomados de sulfonilo,
amino, carbamoilo o halógeno; R^6 es hidrógeno, alcoholo; con
30 la condición de que R^5 es hidroxilo solamente cuando R^1 es

1 amino, hidroxí, alcoholamino, alcoholtio o dialcoholamino,
y R² es amino y R⁶ es hidrógeno; R⁵ es alcoholhidroxí so-
lamente cuando R¹ es hidroxí; R⁵ es hidrógeno solamente
cuando R¹ es hidroxí o halo; R⁵ es benziloxi solamente
5 cuando R² no es halógeno; R⁵ es acetoxi solamente cuando
R¹ es hidroxí o amino y R² es amino, o tanto R¹ como R² son
halógeno; R⁵ es un grupo carbamoilo sustituido de fórmula
NH.CO-Z en que Z es un grupo CH(NH₂)CH₂C₆H₅ solamente cuan-
do R¹ es dialcoholamino excepto que cuando R⁵ es hidroxí y
10 R¹ es alcoholamino, entonces R² no es hidrógeno; R¹ es clo-
ro solamente cuando R² no es hidrógeno; R¹ no es amino ni
alcoholamino cuando R⁵ es benziloxi y R², R³ y R⁶ son hidró-
geno; o una sal de la misma, especialmente una sal farma-
céuticamente aceptable de la misma.

15 4ª.- Un procedimiento según una cualquiera de
las reivindicaciones 1ª ó 2ª, en el que en la purina sus-
tituída X es oxígeno; R¹ es halógeno, amino, hidroxí o al-
coholtio; R² es amino; R⁵ es hidroxí, benziloxi, carboxi-
propioniloxi, acetoxi o hidroxialcoholo y R³, R⁴ y R⁶ son,
20 todos ellos, átomos de hidrógeno, con la condición de que
R⁵ es hidroxialcoholo solamente cuando R¹ es hidroxí y R⁵
es acetoxi solamente cuando R¹ es amino; o una sal de la
misma, especialmente una sal farmacéuticamente aceptable de
la misma.

25 5ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las
reivindicaciones 1ª ó 2ª, en el que en la purina sustituí-
da X es oxígeno; R¹ es amino, tio o hidroxí cuando R² es
amino, R⁵ es hidroxí y R³, R⁴ y R⁶ son, cada uno de ellos
hidrógeno, o una sal de la misma, especialmente una sal far-
30 macéuticamente aceptable de la misma.



1

6ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª ó 2ª, en el que en la purina sustituida X es azufre; R¹ es halógeno, amino o alcohilamino cuando R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son, cada uno de ellos, hidrógeno; o

5

una sal de la misma, especialmente una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10

7ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª ó 2ª, en el que en la purina sustituida X es oxígeno; R¹ y R² son ambos amino, R⁵ es hidroxilo y R³, R⁴ y R⁶ son cada uno de ellos hidrógeno.

15

8ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª ó 2ª, en el que en la purina sustituida X es oxígeno; R² es amino; R¹ y R⁵ son ambos hidroxilo, y R³, R⁴ y R⁶ son cada uno de ellos hidrógeno.

20

9ª.- Un procedimiento para preparar una purina sustituida.

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

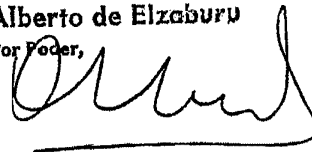
Esta Memoria consta de TREINTA Y TRES hojas escritas a máquina por una sola cara.

25

Madrid, 16. FEB. 1977

P.A.

30

Alberto de Elzaburu
Por Poder,

VAL.-

