



10 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	455.978	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		16-2-77	

PATENTE DE INVENCION

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

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	No 440.631

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

71 SOLICITANTE (S)	(GHH/LA/B257 Spain) Div. I
THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED	

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

72 INVENTOR (ES)
Howard John Schaeffer.

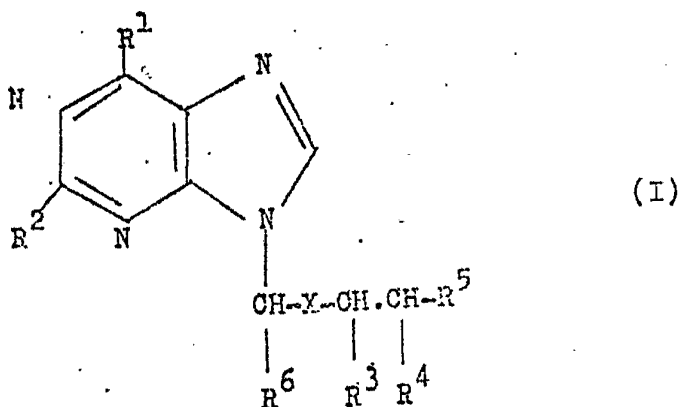
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE	(P.- 65.209)
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	

lfg

1 Este invento se refiere a compuestos de purina  
 sustituidos y a sus sales farmacéuticamente aceptables y  
 a métodos para prepararlos. En particular, este invento se  
 refiere a los derivados de 9-2-hidroxietoximetilo de puri-  
 5 nas tales como adenina, guanina, tioguanina y 2,6-diamino  
 purina y a las sales farmacéuticamente aceptables de estos  
 compuestos. En 1.971, Schaeffer, y otros {J. Med. Chem.,  
 14, 367 (1.971)} informaron acerca de las síntesis de va-  
 rios nucleósidos acíclicos de purina en un estudio de la  
 interacción entre la enzima adenosina desaminasa y un subs-  
 10 trato. En particular, se informó acerca de la 9-(2-hidro-  
 xietoximetil)-adenina y se midió su actividad sobre un  
 substrato con adenosina desaminasa.

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



25 en que X es oxígeno o azufre y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>  
 son diversos sustituyentes, poseen actividad antiviral  
 contra diversas clases de virus de DNA y RNA en experimen-  
 tos tanto in vitro como in vivo. En particular, los com-  
 puestos son activos contra citomegalovirus, adenovirus,  
 en particular adenovirus 5, rinovirus, virus de Mengo y  
 30 virus de Sindbis. Son especialmente activos contra virus

1 de vacuna y virus de herpes, incluyendo zóster simple y varicela, en mamíferos, que provoquen enfermedades tales como por ejemplo queratitis herpética en conejos y encefalitis herpética en ratones. Además, pueden ser útiles en el tratamiento de mononucleosis infecciosa.

5 De acuerdo con el presente invento se crea un tipo de compuestos de fórmula (I) en que X es azufre u oxígeno; R<sup>1</sup> es hidrógeno, alcoxi, azida, halógeno, hidroxilo, tio, alcoholilo, amino, alcoholilamino o dialcoholilamino; R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, amino o azido; R<sup>3</sup> es hidrógeno, alcoholilo de cadena recta o ramificada o alcoholilo cíclico, hidroxialcoholilo, benciloxialcoholilo o fenilo; R<sup>4</sup> es hidrógeno, hidroxilo, o alcoholilo; R<sup>5</sup> es hidrógeno, amino, alcoholilo, hidroxialcoholilo, benziloxi, benziloximetilo, benciloxi, sulfamiloxi, fosfato, carboxipropioniloxi, acetoxi  
10 o un grupo carbamoilo sustituido de fórmula NH.CO-Z en que Z es alcoholilo, arilo o aralcoholilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos tomados de sulfonilo, amino, carbamoilo, halógeno; R<sup>6</sup> es hidrógeno, alcoholilo, con la condición de que cuando X es oxígeno y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno, R<sup>1</sup> no es amino ni metilamino cuando R<sup>5</sup> es hidrógeno o bencilosi, con la condición también de que cuando R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>1</sup> no es cloro, o una sal de los mismos, especialmente una sal farmacéuticamente aceptable de los  
15 mismos.

25 Se prefieren compuestos de fórmula (I) tal como arriba se definen, en que X es oxígeno; R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, tio, alcoholilo, amino, alcoholilamino, dialcoholilamino o azido; R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, amino o azido; R<sup>3</sup> es hidrógeno, alcoholilo de cadena  
30

1 recta o ramificada o alcoholo cíclico, hidroxialcoholo o  
 fenilo;  $R^4$  es hidrógeno o hidroxilo;  $R^5$  es hidrógeno, benzoiloxi,  
 hidroxialcoholo, amino, carboxipropioniloxi, acetoxi,  
 benciloxi, benzoiloximetilo, fosfato, sulfamoiloxi, o un  
 grupo carbamoilo sustituido de fórmula  $NH.CO-Z$  en que  $Z$   
 5 es alcoholo, arilo o aralcoholo opcionalmente sustituido  
 con uno o mas grupos tomados de sulfonilo, amino, carba-  
 moilo, halógeno;  $R^6$  es hidrógeno, alcoholo; con la condi-  
 ción de que  $R^5$  es alcoholhidroxilo solamente cuando  $R^1$  es  
 hidroxilo;  $R^5$  es hidrógeno solamente cuando  $R^1$  es hidroxilo o  
 10 halo; cuando  $R^5$  es benzoiloxi  $R^2$  no es halógeno;  $R^5$  es  
 acetoxi solamente cuando  $R^1$  es hidroxilo o amino y  $R^2$  es ami-  
 no o tanto  $R^1$  como  $R^2$  son halógeno;  $R^5$  es un grupo carba-  
 moilo 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; ex-  
 15 cepto que cuando  $R^5$  es hidroxilo y  $R^1$  es alcoholamino enton-  
 ces  $R^2$  no es hidrógeno, con la condición también de que  
 cuando  $R^2$  es hidrógeno,  $R^1$  no es cloro; o una sal de los  
 mismos, especialmente una sal farmacéuticamente aceptable  
 de los mismos.

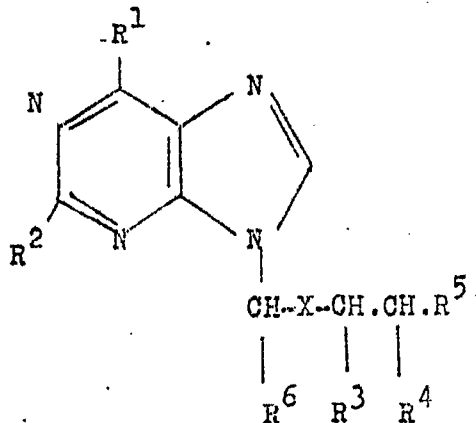
20 En particular, compuestos de fórmula (I), tal como  
 se define anteriormente, en que  $X$  es oxígeno,  $R^1$  es halóge-  
 no, amino, hidroxilo o alcoholilitio;  $R^2$  es amino;  $R^5$  es benzoil-  
 loxi, carboxipropioniloxi, acetoxi o hidroxialcoholo y  $R^3$ ,  
 $R^4$  y  $R^6$  son hidrógeno, con la condición de que  $R^5$  es hidro-  
 25 xialcoholo solamente cuando  $R^1$  es hidroxilo, y  $R^5$  es acetoxi  
 solamente cuando  $R^1$  es amino, son máximamente preferidos y  
 se ha encontrado que son altamente activos. También se ha  
 encontrado que son altamente activos compuestos en los que  
 30  $X$  es azufre,  $R^1$  es halógeno, amino o alcoholamino y  $R^2$ ,  $R^3$ .

1  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son hidrógeno.

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

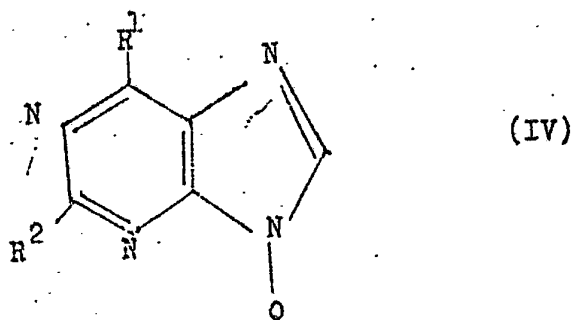
5 Sales que son especialmente convenientes para utilización terapéutica son sales de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como los ácidos láctico, acético, málico o para-toluenosulfónico, así como sales de ácidos minerales farmacéuticamente aceptables tales como los ácidos clorhídrico, fosfórico o sulfúrico.

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

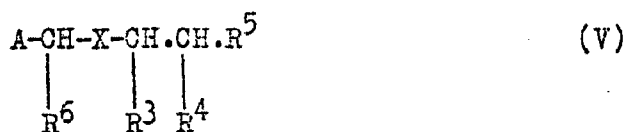


25 en que X,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son como se han definido antes, con la condición de que cuando X es oxígeno y  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^6$  son hidrógeno,  $R^1$  no es amino ni metilamino cuando  $R^5$  es hidroxilo, hidrógeno o benciloxi, con la condición también de que cuando  $R^2$  es hidrógeno,  $R^1$  no es cloro

1 ro; o una sal de la misma, especialmente una sal farmacéu-  
 5 ticamente aceptable de la misma, caracterizado porque un  
 compuesto de fórmula (IV)



10 es hecho reaccionar con un compuesto de fórmula (V)



15 en donde A es un grupo separable activo y Q es hidrógeno  
 o un grupo separable activo; y cuando el producto de dicha  
 reacción es una base, convertir opcionalmente 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  
 20 (I), convertir opcionalmente dicha sal en su base o en otra  
 sal del mismo.

25 En el método del invento, el grupo separable acti-  
 vo A es un radical reactivo de un ácido orgánico o inorgá-  
 nico, y por lo tanto pueden ser halógeno, sulfonato o car-  
 boxilato, y Q es hidrógeno, acilo o un metal. El método  
 30 preferido comprende la condensación de una purina que tie-  
 ne la deseada sustitución en posiciones 2 y 6 con un 2-halo  
 alcoxi-etanol bloqueado con acilo o con aralcoholo, por  
 ejemplo cloruro de 2-benzoiloxietoximetilo, en un disolven

1 te fuertemente polar tal como dimetilformamida, y en la  
presencia de una base tal como trietilamina o carbonato de  
potasio. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a la  
temperatura ambiente durante un período de tiempo extenso;  
5 a saber, pueden requerirse varios días para proporcionar  
rendimientos razonables.

Alternativamente se puede llevar a cabo una conden-  
sación térmica, por ejemplo, una reacción de fusionamien-  
to, para proporcionar directamente el producto. Para esta  
10 reacción una purina apropiadamente sustituida es calenta-  
da junto con un carboxilato de aciloxialcoximetilo, por  
ejemplo diacetato de 2-oxa-1,4-butanodiol, en la presencia  
de una cantidad catalítica de un ácido fuerte tal como áci-  
do sulfúrico. Generalmente se requieren temperaturas por  
15 encima de 100°C, pero preferiblemente éstas no deberán ser  
mayores de alrededor de 200°C con el fin de hacer mínima  
la descomposición. La temperatura deberá seleccionarse de  
modo tal que se fusione, a saber funda, la mezcla de reac-  
cionantes, antes de que éstos experimenten descomposición.

20 La reacción de fusionamiento se puede llevar a  
cabo sustancialmente en las mismas condiciones que ante-  
riormente, con temperaturas posiblemente algo menores, en-  
tre una 9-acilpurina y un carboxilato o halogenuro de al-  
coximetilo. Alternativamente, la reacción de fusionamiento  
se puede llevar a cabo utilizando un diéster, por ejemplo  
25 acetato de 2-acetoxietoximetilo.

Alternativamente, la sal de cloruro mercúrico de  
una purina puede ser preparada en presencia de un álcali  
y luego condensada con un haloéter en un disolvente del  
30 tipo orgánico aromático. No obstante, antes de la prepa-

1 ración de la sal, todos los sustituyentes reactivos de la  
purina deben ser bloqueados, y por lo tanto la última eta-  
pa en este método es el desbloqueo de los sustituyentes  
bloqueados.

5 En otro aspecto del invento se crea una composi-  
ción o preparado farmacéutico que comprende un compuesto  
de fórmula (I), en que X es azufre u oxígeno; R<sup>1</sup> es haló-  
geno, hidroxilo, tio, alcoxi, azida, alcoholilo, amino, al-  
coholilamino o dialcoholilamino; R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno,  
amino o azido; R<sup>3</sup> es hidrógeno, alcoholilo de cadena recta  
10 o ramificada o alcoholilo cíclico, hidroxialcoholilo, bencilo-  
xialcoholilo o fenilo; R<sup>4</sup> es hidrógeno, hidroxilo, o alcoholilo;  
R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoholilo, hidroxialcoholi-  
lo, benzoiloxi, benzoiloximetilo, benciloxi, sulfamoiloxi,  
fosfato, carboxipropioniloxi, acetoxi o un grupo carbamoí-  
lo sustituido de fórmula NH.CO-Z en que Z es alcoholilo, ari-  
15 lo o aralcoholilo opcionalmente sustituido con uno o más  
grupos tomados de sulfonilo, amino, carbamoilo, halógeno  
o hidrógeno; R<sup>6</sup> es hidrógeno, alcoholilo; en que cuando R<sup>6</sup>  
es un grupo alcoholilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono y  
20 en todos los otros casos cuando los sustituyentes tienen  
una porción alcoholilo, ésta tiene de 1 a 4 átomos de carbo-  
no; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; jun-  
tamente con un excipiente farmacéuticamente aceptable pa-  
ra el mismo. En un aspecto particular, la composición far-  
25 macéutica comprende un compuesto de fórmula (I) en forma  
de dosificación unitaria efectiva.

Tal como se utiliza aquí se pretende que el térmi-  
no "dosificación unitaria efectiva" o "dosis unitaria  
30 efectiva" signifique una cantidad antiviral previamente

1 determinada suficiente para ser eficaz contra los organis-  
mos virales "in vivo". Excipientes farmacéuticamente acep-  
tables son materiales útiles para la finalidad de adminis-  
trar el medicamento, y pueden ser materiales sólidos, lí-  
quidos o gaseosos, que por lo demás son inertes y medici-  
5 nalmente aceptables y son compatibles con los ingredientes  
activos.

Estas composiciones farmacéuticas pueden ser admi-  
nistradas por vía parenteral, u oral, pueden ser utilizadas  
en forma de supositorio o de pesario; pueden ser aplicadas  
10 por vía tópica en forma de un unguento, crema, aerosol o  
polvo, o pueden ser administradas como gotas para los ojos  
o para la nariz, dependiendo de que el preparado se utili-  
ce para tratar infecciones virales internas o externas.

Para infecciones internas, las composiciones son  
15 administradas por vía oral o parenteral en niveles de do-  
sis, 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 corporal de un mamífero, y son utilizadas en el hombre  
en una forma de dosificación unitaria, administrada unas po  
20 cas veces por día en la cantidad de 1 a 250 mg por dosifi-  
cación unitaria.

Para administración por vía oral, los polvos finos  
o los gránulos pueden contener agentes diluyentes, disper-  
santes y/o tensioactivos, y pueden estar presentes en una  
25 poción, en agua o en un jarabe; en cápsulas o saquitos en  
el estado seco, o en una solución o suspensión no acuosa  
en donde pueden incluirse agentes de suspensión; en table-  
tas, en que se pueden incluir aglutinantes y lubricantes;  
30 o en una suspensión en agua o un jarabe. Cuando es deseable

1 o necesario, se pueden incluir agentes saporíferos, de con-  
servación, de suspensión, espesantes o emulsificantes. Se  
prefieren tabletas y gránulos, y éstos pueden estar recu-  
biertos.

5 Para administración por vía parenteral o para admi-  
nistración 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 prefe-  
rible de 0,2% en peso volumen. La solución puede contener  
10 antioxidantes, tampones, etc.

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

Entre los compuestos de fórmula (I) los más prefe-  
ridos son la 9-(2-hidroxi-etoximetil)-guanina ( $R^1 = OH$ ,  
 $R^2 = NH_2$ ) y la 2-amino-9-(2-hidroxi-etoximetil)-adenina,  
25 particularmente a causa de su actividad antiviral extrema-  
damente 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-propoxi-  
metil)-guanina, la 2-amino-6-metil-tio-9-(2-hidroxi-etoxime-  
30

1 til)-purina, la 9- {2-(3-carboxipropioniloxi)etoximetil}-  
-guanina, la 9-(2-acetoxietoximetil)-2,6-diamino-purina,  
la 6-cloro-9-etiltiometil-purina, la 9-etiltiometil-adeni  
na, la 9-etiltiometil-6-metilamino-purina también muestran  
una elevada actividad contra virus de herpes y de vacuna.

5 Todavía en otro aspecto del invento, se crea un mé  
todo de tratar infecciones virales en mamíferos, que com-  
prende la administración de una cantidad antiviral efecti-  
va, tal como anteriormente se define, de una purina susti-  
tuída de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente acepta  
10 ble de la misma. La administración se efectúa preferible-  
mente por aplicación tópica o por la vía oral o parenteral.

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

15 Ejemplo 1 - 6-cloro-9-(2-benzoiloxietoximetil)purina

Una solución de benzonitrilo (103 g) en etilén-gli-  
col (310 g) fue calentada a reflujo en condiciones sustan-  
cialmente anhidras durante 3 días. La mezcla de reacción  
20 fue enfriada y agregada a una mezcla de hielo y agua (apro-  
ximadamente 300 ml). La mezcla resultante fue extraída con  
éter (3 x 300 ml) y los extractos en éter combinados fue-  
ron retrolavados con agua (2 x 300 ml) y luego con una so-  
lución saturada de cloruro de sodio (300 ml). La solución  
25 en éter fue secada sobre sulfato de sodio anhidro. El éter  
fue evaporado y el aceite residual fue destilado para dar  
108 g (65% de la teoría) de monobenzoato de etilén-glicol,  
p. eb. 132-135°C/1,5 mm de Hg.

30 Una mezcla fría (a 0°C) de monobenzoato de etilén-  
glicol (166 g) y paraformaldehído (30 g) en dicloroetano

1 seco fue saturada con HCl seco con agitación durante 3 ho-  
ras. El líquido rojo rosáceo fue secado sobre cloruro de  
calcio y los componentes volátiles fueron eliminados en  
un evaporador rotatorio a 30°C para dar 1-benzoiloxi-2-  
-clorometoxi-etano (215 g). El espectro de infrarrojos in-  
5 dicó la ausencia de un grupo hidroxilo.

    Siguiendo sustancialmente el procedimiento de  
Schaeffer y otros supra, pero con modificaciones secunda-  
rias, se añadió con agitación 1-benzoiloxi-2-clorometoxie-  
tano (4,4 g) a una solución seca de 6-cloropurina (3,1 g)  
10 y trietilamina (6,5 ml) en dimetilformamida (50 ml). La  
reacción fue exotérmica, precipitando inmediatamente cloz-  
hidrato de trietilamina. La mezcla de reacción fue agitada  
a la temperatura ambiente: durante 24 horas y filtrada. El  
producto filtrado fue evaporado en un evaporador rotatorio  
15 a 70°C. El aceite espeso de colorambar, remanente, fue di-  
suelto en la cantidad mínima de benceno y fue purificado  
por cromatografía en columna utilizando una columna de gel  
de sílice. La elución con benceno eliminó unos vestigios  
de un material no identificado. La elución con éter retiró  
20 primero una pequeña cantidad de monobenzoato de etilengli-  
col y luego la 6-cloro-9-(2-benzoiloxietoximetil)purina.  
La recristalización en éster dió un material blanco, p.f.,  
108,5-111°C.

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

    Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, se con-  
densó 2,6-dicloro-purina con 1-benzoiloxi-2-clorometoxie-  
tano para dar un rendimiento de 41% de 2,6-dicloro-9-(2-  
30 -benzoiloxietoximetil)-purina, p.f. 121-125°C. Esta fue

1 tratada para proporcionar una amonólisis simultánea del grupo 6-cloro y del grupo benzoiloxi, dando 2-cloro-9-(hidroxietoximetil)adonina en un rendimiento de 94%, p. f. 188-190°C, después de recristalización en isopropanol.

5 Ejemplo 3 - 9-(2-hidroxietoximetil)guanina (I;  $R^1 = OH$ ,  
 $R^2 = NH_2$ )

Una mezcla de guanina (2,0 g), sulfato de amonio (1,5 g), y hexametildisilazano (126 g) fue calentada a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. El exceso de hexametildisilazano fue eliminado por destilación a presión reducida. Se añadió benceno seco (10 ml) al aceite residual y cualquier cantidad de sulfato de amonio remanente fue eliminada por filtración. A esta solución se añadió trietilamina (4 ml) y una solución de cloruro de 2-benzoiloxietoximetilo (2,8 g) en benceno seco (15 ml), y la mezcla fue calentada a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. El disolvente fue evaporado en un evaporador rotatorio a presión reducida y el residuo fue disuelto en etanol al 95%. La solución fue calentada moderadamente en un baño de vapor durante 1/2 hora para efectuar la hidrólisis de los grupos sili-  
lo. Luego el etanol fue evaporado y el sólido residual fue lavado a fondo con agua, filtrado y secado. La recristalización en metanol y luego en agua (la guanina residual era insoluble en los disolventes calientes y fue eliminada por filtración) proporcionó 9-(2-benzoiloxietoximetil) guanina (0,58 g, 14% de la teoría) p.f. 222-226°C. Una posterior condensación de la tris-(trimetilsilil) guanina con un exceso de 60% de cloruro de 2-benzoiloxietoximetilo dió un  
rendimiento de 32% de 9-(2-benzoiloxietoximetil)guanina.



1 -zoiloxietoximetil) purina (120 g, p.f. 130-133,5°C).

Ejemplo 5 - Preparación de 2,6-dicloro-9-(2-acetiloxietoxi-  
metil)purina

5 2,6-dicloro-purina (5,5 g) y diacetato de 2-oxa-  
-1,4-butanodiol (513 g) fueron colocados en un matraz y  
puestos parcialmente en vacío y luego calentados a 138°C;  
inicialmente la mezcla era demasiado espesa para agitarla,  
pero gradualmente se fue fundiendo para dar una masa, que  
10 fue agitada, y después de 20 minutos se fundió completamen-  
te, y la mezcla de reacción se calentó durante 10 minutos  
más (tiempo de calentamiento total = 30 minutos). Luego la  
mezcla fue enfriada a la temperatura ambiente y se añadió  
ácido paratoluenosulfónico (150 mg), se volvió a aplicar  
15 el vacío y se reanudó el calentamiento con agitación. Tras  
calentar durante 20 minutos se observó un vigoroso borbo-  
teo, se enfrió a la temperatura ambiente, se añadió cloro-  
formo y la solución se extrajo una vez con bicarbonato de  
sodio acuoso saturado y una vez con agua. La fase de cloro-  
20 formo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó.  
El aceite residual se disolvió en benceno y se aplicó so-  
bre una columna de 200 g de gel de sílice en benceno. La  
elución con benceno eliminó subproducto de acetato. La elu-  
ción con éter dió un rendimiento de isómero 9 de 64%. La  
25 recristalización en benceno dió escamas brillantes de co-  
lor blanco p.f. 96-99°C.

Ejemplo 6 - 2,6-diamino-9-(2-benzoiloxietoximetil) purina

30 Una mezcla de 2,6-diaminopurina monohidratada  
(2,0 g), sulfato de amonio (1,32 g), y hexametildisilazano

1 (100 g) fue calentada a reflujo bajo nitrógeno durante 18  
horas. El disolvente fue evaporado bajo presión reducida y  
el aceite residual fue disuelto en una cantidad mínima de  
benceno. A la solución de benceno se añadió cloruro de 2-  
-benzoiloxietoximetilo (2,56 g), trietilamina (2 ml) y ben  
5 ceno (55 ml). Esta mezcla de reacción fue calentada a re-  
flujo bajo nitrógeno durante 18 horas. Se añadieron canti-  
dades adicionales de cloruro de 2-benzoiloxietoximetilo  
(2,56 g) y de trietilamina (2 ml), y se continuó el calen-  
tamiento a reflujo durante 6 horas más. El disolvente fue  
10 evaporado bajo presión reducida y el residuo fue digerido  
sobre un baño de vapor durante 30 minutos en etanol al 95%  
(40 ml). El disolvente fue evaporado y el residuo gomoso se  
recristalizó en etanol, dos veces en metanol y finalmente  
en agua, para dar 2,6-diamino-9-(2-benzoiloxietoximetil)  
15 purina como un sólido de color amarillo, p.f. 205°C, con  
un rendimiento de 7,5%.

#### Ejemplo 7 - 9-etiltiometiladenina

20 Una mezcla de reacción que contenía sulfuro de clo-  
rometil-etilo (5,53 g), 6-cloropurina (7,73 g) y trietilami-  
na (5,57 g) en dimetilformamida (50 ml) fue dejada reposar  
a la temperatura ambiente durante tres días. Fue filtrada  
y el producto filtrado fue evaporado. El residuo semisólido  
25 fue disuelto en cloroformo (aproximadamente 80 ml), fue  
colocado sobre una columna de Florisil (silicato de magne-  
sio activado) (360 g) en cloroformo, y fue eluido con clo-  
roformo. El eluato inicial (aproximadamente 500 ml) fue de-  
sechado; los siguientes 2,8 litros fueron recogidos y eva-  
porados. Se añadió ligroína (aproximadamente 50 ml) al  
30

1 aceite residual, la mezcla fue enfriada rápidamente, y los  
cristales blancuzcos resultantes de 6-cloro-9-etiltiometil-  
-purina fueron recogidos por filtración y lavados con lin-  
groína; rendimiento 3,3 g (p.f. 78-81°C). La recristaliza-  
ción en éter-ligroína dió agujas de color blanco, p.f.  
5 81-82,5°C.

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

15 Ejemplo 8 - 9-(2-hidroxi-etiltiometil)-adenina

Se preparó 2-acetoxietanotiol de acuerdo con el mé-  
todo de Miles y Own, J. Chem. Soc., 817 (1952). Se añadió,  
a lo largo de 1,25 horas, anhídrido de ácido acético (102,1  
20 g) a una mezcla de 2-mercaptoetanol (78,1 g) y una solución  
al 10% de ácido sulfúrico en ácido acético (3 ml). Se utili-  
zó enfriamiento externo durante la adición, para mantener  
la temperatura de reacción por debajo de aproximadamente  
40°C. Después de que estuvo completa la adición de anhídri-  
do de ácido acético, la mezcla de reacción fue calentada a  
25 65°C durante una hora y dejada reposar a la temperatura am-  
biente durante la noche. Se añadió éter (500 ml) a la mez-  
cla de reacción y la solución resultante fue lavada con  
agua (3 x 100 ml) y con salmuera (1 x 100 ml). La solución  
30 en éter fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y sobre

1 bicarbonato de sodio. La destilación dió 2-acetoxietanotiol (77,5 g, p.eb. 57-67°C a 10 mm de Hg).

5 Se introdujo cloruro de hidrógeno gaseoso en una mezcla de 2-acetoxietanotiol (24,0 g) y paraformaldehído (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 ml), la mezcla de reacción fue filtrada y el disolvente fue evaporado con rigurosa exclusión de humedad. El aceite residual fue destilado para dar sulfuro de 2-acetiloxietil-clorometilo (18,5 g, p.eb. 82-87°C a 3 mm de Hg).

10 Siguiendo el procedimiento de Schaeffer y otros, J. Med. Chem. 14, 367 (1971) se añadió sulfuro de 2-acetoxietil-clorometilo (3,37 g) a una mezcla de 6-cloropurina (3,09 g), trietilamina (2,23 g) y dimetilformamida (20 ml).  
15 La mezcla de reacción fue agitada a la temperatura ambiente durante 90 horas y luego el disolvente fue eliminado bajo presión reducida. El aceite residual fue disuelto en cloroformo (30 ml) y fue colocado sobre una columna de Florisil (200 g) en cloroformo. La elución con cloroformo dió como resultado el producto deseado en 2,1 litros de eluato (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 enfriada rápidamente para dar 9-(2-acetoxietiltiometil)-6-cloropurina (1,4 g, p.f. 82-87°C). La recrystalización en éter dió prismas de color blanco (p.f. 89-91°C).

25  
30 9-(2-acetoxietiltiometil)-6-cloropurina (1,1 g) y amoníaco (20 ml) fueron colocados en un tubo bomba y calen

1 tados 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  
do con agua fría adicional. La 9-(2-hidroxiethylmetil)  
adenina bruta resultante (0,73 g) fundía a 166-169,5°C. La  
5 recristalización en etanol dió placas de color blanco p.f.  
170-172°C.

Ejemplo 9 - 9-(2-aminoetoximetil)adenina

10 A una dispersión agitada, enfriada con baño de hie  
lo, de hidruro de sodio (4,0 g de una dispersión al 60% en  
aceite mineral) en dimetilformamida (500 ml) se añadió ade  
nina (13,5 g). Después de una hora, se retiró el baño de  
hielo y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente du  
15 rante 3 horas más. Se añadió gota a gota durante 0,5 horas  
una solución de N-(2-clorometoxietil)ftalimida (23,9 g) en  
dimetilformamida (100 ml). La mezcla de reacción fue agita  
da a la temperatura ambiente durante 18 horas y luego ver  
tida con agitación sobre hielo/agua (2 litros). El sólido  
20 resultante fue recristalizado en 2-metoxietanol y luego en  
dimetilformamida para dar 9-(2-ftalimidoetoximetil)adenina  
(15,0 g), p.f. 256-258°C.

Una mezcla de 9-(ftalimidoetoximetil)adenina (3,38  
g), hidrato de hidrazina (1,0 ml de una solución acuosa al  
25 85%) y etanol (150 ml), fue calentada a reflujo durante 2  
horas. Se añadió 2-metoxietanol (50 ml) y se continuó la  
puesta a reflujo durante 2 horas más. El disolvente fue  
eliminado bajo presión reducida y se añadió ácido clorhí  
drico 1N (50 ml). La mezcla fue agitada a la temperatura  
30

1 ambiente durante 30 minutos y dejada reposar a 0°C durante  
la noche. La solución fue filtrada y el producto filtrado  
fue diluido con agua (100 ml) y agitado con un exceso de re-  
sina intercambiadora de iones básica en exceso Rexyn 201  
(OH) hasta que se obtuvo un resultado negativo en el ensa-  
5 yo con nitrato de plata. Luego se filtró y la mayor parte  
del agua se eliminó bajo presión reducida. La solución acuosa  
fue enfriada y el sólido resultante fue eliminado por  
filtración. Este fue recristalizado en isopropanol para  
dar 9-(2-aminoetoximetil)adenina (1,0 g) p.f. 170-171°C.

10

Ejemplo 10 - 9-(3-hidroxi-propoximetil)guanina

Benzoato de sodio (96,32 g) en dimetilformamida  
(690 ml) se calentó a 80°C, y se añadió durante 15 minutos  
15 1-cloro-3-hidroxi-propano (63,06 g). La temperatura subió a  
135°C, y la mezcla de reacción fue calentada a 135-175°C  
durante 3 horas. La filtración retiró 38 g de cloruro de  
sodio (97% de la teoría). El producto filtrado fue parcial-  
mente evaporado a presión reducida a menos de 40°C. El pro-  
ducto filtrado concentrado fue vertido en hielo/agua y  
20 bien extraído con éter. Los extractos en éter combinados  
fueron lavados con agua, secados sobre sulfato de sodio  
anhidro y evaporados. El aceite residual fue destilado en  
una columna Vigreux para dar 3-benzoiloxi-1-propanol (85,2  
g), p.eb. 124-132°C a 0,055 mm. de Hg.

25

Se hizo borbotear yoduro de hidrógeno anhidro den-  
tro de una solución de 3-benzoiloxi-1-propanol (15,02 g) y  
paraformaldehído (2,49 g) en diclorometano (35 ml), duran-  
te 1 hora a 0°C. El disolvente fue evaporado bajo presión  
30 reducida a menos de 40°C, dando un rendimiento de 92% de

1 cloruro de 3-benzoiloxipropoximetilo bruto, que fue utilizado sin purificación.

Una solución de guaninatrietililada en benceno (25 ml) preparada como en el ejemplo 6 (a partir de 2,0 g de guanina), que contenía trietilamina, fue calentada a 5 reflujo y se añadió en un período de 3 horas cloruro de 3-benzoiloxipropoximetilo (2,96 g) disuelto en benceno (15 ml). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo bajo ni trógeno durante la noche. El disolvente fue eliminado bajo presión reducida, y se añadió al aceite residual 95% de 10 etanol y metanol. La mezcla fue calentada sobre un baño de vapor durante varios minutos y el disolvente fue evaporado luego bajo presión reducida. Se añadió cloroformo (200 ml) y el sólido resultante se eliminó por filtración. El sólido fue disuelto en una cantidad mínima de dimetilformamida 15 fue filtrado (para eliminar cualquier cantidad de guanina presente) y fue precipitado de nuevo mediante adición de agua. La recristalización en metanol (con tratamiento con carbón vegetal) dió 9-(3-benzoiloxipropoximetil) guanina (0,94 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido, 20 p.f. 198-201°C.

Una mezcla de 9-(3-benzoiloxipropoximetil) guanina (0,5 g) y metilamina acuosa al 45% (10 ml) fue agitada durante la noche a la temperatura ambiente. La metilamina en exceso y el agua fueron evaporadas a menos de 30°C bajo 25 presión reducida y el residuo fue recristalizado en etanol para dar 9-(3-hidroxipropoximetil)guanina (0,24 g), p.f. 223°C (con nueva solidificación) en forma del hemihidrato.

1 Ejemplo 11 - 9-(3-benzoilpropoximetil)guanina ( $R^1 = OH$ ,  
 $R^2 = NH_2$ )

5 Se preparó 9-(3-benzoilpropoximetil) guanina de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 4 (p. f. 198-201°C).

Ejemplo 12 - 9-etoximetil-guanina

10 Se preparó 9-etoximetil-guanina de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 4 (p. f. 275-280°C [descomp.]).

Ejemplo 13 - 6-dietilamino-9-[1-(2-benzoiloxietoxi)etil]pu-  
rina

15 Se preparó 6-dietilamino-9-[1-(2-benzoiloxietoxi)etil]purina de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1 (p.f. 83-86°C).

Ejemplo 14 - 2-amino-6-cloro-9-[1-(2-benzoiloxietoxi)  
etil]purina

20 Se preparó 2-amino-6-cloro-9-[1-(2-benzoiloxietoxi)etil]purina de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 4 (p.f. 125-130°C).

Ejemplo 15 - 2-amino-6-cloro-9-(4-benzoiloxibutoximetil)  
purina

25 Se preparó 2-amino-6-cloro-9-(4 benzoiloxibutoximetil) purina de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 4 (p.f. 119-121°C).

1 Ejemplo 16 - Preparación de 9-(2-benzoiloxietoximetil)-  
-2-6-diamino-purina

5 Se preparó una solución anhidra de 2-6-diamino-pu-  
rina en dimetilformamida calentando 3,45 g del monohidrato  
en 250 ml del disolvente sobre un baño de vapor hasta diso-  
lución, enfriando y dejando reposar sobre tamices monecula-  
res durante 18 horas.

10 Se añadió a esta mezcla una dispersión de hidruro  
de sodio al 5% (0,95 g) en aceite mineral. Después de agi-  
tar la suspensión durante la noche se añadió gota a gota  
cloruro de 2-benzoiloxietoximetilo (4,66 g) a la suspensión  
blanca y se agitó la mezcla de reacción a la temperatura  
ambiente durante la noche. Aparece un color amarillo ver-  
doso en la parte que sobrenada.

15 Después de separar por filtración los tamices y un  
sólido gomoso blanco, se evaporaron súbitamente a 1 mm de  
Hg (temperatura del baño = 60°C) las aguas madres, combi-  
nadas con lavaduras de cloroformo del sólido.

20 El aceite amarillo verdoso resultante se extrajo  
con benceno hirviendo, dejando el producto crudo insoluble.  
La recristalización en etanol y agua dio 9-(2-benzoiloxye-  
toximetil)-2-6-diaminopurina (0,9 g), p.f. 184-6°C. Rendi-  
miento = 15%. Los espectros de IR y u.v. fueron compati-  
bles con los valores deseados.

25

20-10-7<sup>30</sup>

1 Ejemplo 17 - Base para crema del tipo de aceite en agua

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

10 Ejemplo 18 - Base para unguento soluble en agua

	2-amino-9-(2-hidroxi-etoximetil)adenina	0,5 g
	Glicerina	15,0 g
	Macrogol 300	20,0 g
15	Poli-etilén-glicol 1.500	64,5 g

Ejemplo 19 - Tableta (peso total 359 mg)

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

25

30

1

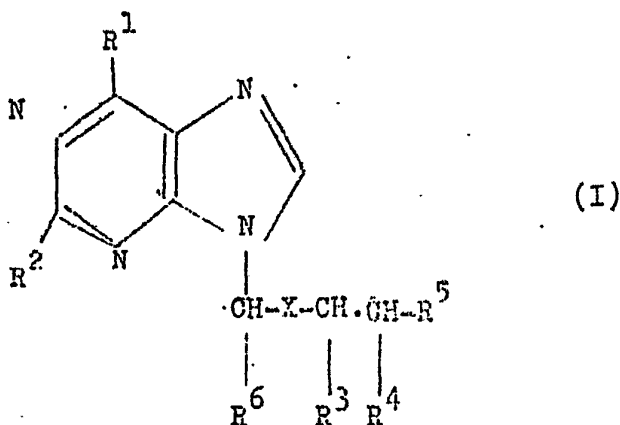
REIVINDICACIONES

5

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

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

10



15

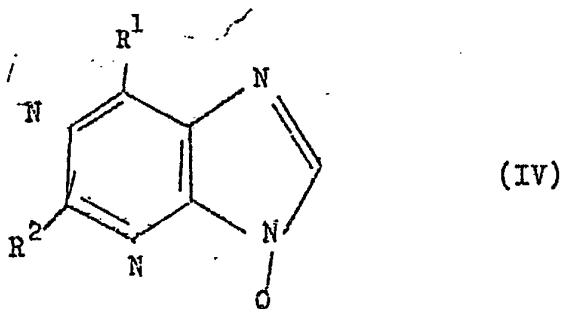
20

25

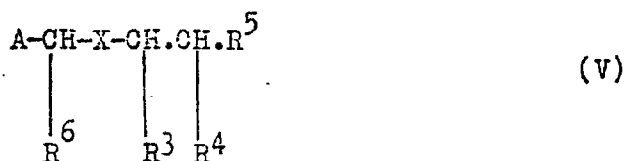
30

en que X es azufre u oxígeno; R<sup>1</sup> es halógeno, hidroxilo, alcoxilo, hidrógeno, tio, alcohilitio, amino, alcohilamino o dialcohilamino o azido; R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, amino o azido; R<sup>3</sup> es hidrógeno, alcoholo de cadena recta o ramificada o alcoholo cíclico, hidroxialcoholo, benciloxialcoholo o fenilo; R<sup>4</sup> es hidrógeno, hidroxilo o alcoholo inferior; R<sup>5</sup> es hidrógeno, amino, alcoholo, hidroxialcoholo, benziloilo, benziloilometilo, benciloxi, sulfamiloilo, fosfato, carboxipropioniloilo, acetoxi o un grupo carbamoilo sustituido de fórmula NH.CO-Z en que Z es alcoholo, arilo o aralcoholo opcionalmente sustituido con uno o más grupos tomados de sulfonilo, amino, carbamoilo o halógeno; R<sup>6</sup> es hidrógeno, alcoholo, con la condición de que cuando X es oxígeno y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno, R<sup>1</sup> no es amino ni

1 metilamino cuando  $R^5$  es hidrógeno o benciloxi, con la con-  
 5 dición de que cuando  $R^2$  es hidrógeno,  $R^1$  no es cloro; o  
 una sal de la misma, especialmente una sal farmacéuticamen-  
 te aceptable de la misma, caracterizado porque un compues-  
 to de fórmula IV



10 es hecho reaccionar con un compuesto de fórmula (V)



15 en que A es un grupo separable activo y Q es hidrógeno o  
 un grupo separable activo; y cuando el producto de dicha  
 reacción es una base, se convierte opcionalmente un com-  
 puesto de fórmula (I) en una sal por adición de ácido del  
 20 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.

25 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,  
 en el que en la purina sustituida X es oxígeno;  $R^1$  es hi-  
 drógeno, halógeno, hidroxilo, tio, alcohiltio, amino, alcohil-  
 lamino, dialcohilamino o azido;  $R^2$  es hidrógeno, halógeno,  
 amino o azido;  $R^3$  es hidrógeno, alcoholilo de cadena recta  
 o ramificada o alcoholilo cíclico, hidroxialcoholilo o fenilo;  
 $R^4$  es hidrógeno o hidroxilo;  $R^5$  es hidrógeno, benciloxi,

1 hidroxialcoholo, amino, carboxipropioniloxi, acetoxi, benciloxi, benzoiloximetilo, fosfato, sulfamoiloxi, carbamoilo sustituido de fórmula  $NH.CO-Z$  en que Z es alcoholo, ari-  
 5 lo o aralcoholo opcionalmente sustituido por uno o más gru-  
 pos tomados de sulfonilo, amino, carbamoilo o halógeno;  $R^6$   
 es hidrógeno, alcoholo; con la condición de que  $R^5$  es alco-  
 hilhidroxi solamente cuando  $R^1$  es hidroxi;  $R^5$  es hidrógeno  
 solamente cuando  $R^1$  es hidroxi o halo;  $R^5$  es benzoiloxi so-  
 lamente cuando  $R^2$  no es halógeno;  $R^5$  es acetoxi solamente  
 cuando  $R^1$  es hidroxi o amino y  $R^2$  es amino, o tanto  $R^1$  co-  
 10 mo  $R^2$  son halógeno;  $R^5$  es un grupo carbamoilo sustituido  
 de fórmula  $NH.CO-Z$  en que Z es un grupo  $CH(NH_2)CH_2C_6H_5$  so-  
 lamente cuando  $R_1$  es dialcoholamino; tanto  $R^1$  como  $R^2$  no  
 son hidrógeno;  $R^1$  es cloro solamente cuando  $R^2$  no es hidró-  
 geno;  $R^1$  no es amino ni alcoholamino cuando  $R^5$  es benciloxi  
 15 y  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^6$  son hidrógeno; o una sal de la misma especial-  
 mente una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,  
 en el que en la purina sustituida X es oxígeno;  $R^1$  es haló-  
 geno, amino, hidroxi o alcoholtio;  $R^2$  es amino;  $R^5$  es hidro-  
 20 xi, benciloxi, carboxipropioniloxi, acetoxi o hidroxialco-  
 hilo y  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^6$  son, todos ellos, átomos de hidrógeno,  
 con la condición de que  $R^5$  es hidroxialcoholo solamente  
 cuando  $R^1$  es hidroxi y  $R^5$  es acetoxi solamente cuando  $R^1$   
 es amino; o una sal de la misma, especialmente una sal far-  
 25 macéuticamente aceptable de la misma.

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,  
 en el que en la purina sustituida X es oxígeno;  $R^1$  es ami-  
 no, tio o hidroxi cuando  $R^2$  es amino,  $R^5$  es hidroxi y  $R^3$ ,  
 30  $R^4$  y  $R^6$  son, cada uno de ellos hidrógeno, o una sal de la

1 misma especialmente una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que en la purina sustituida X es azufre; R<sup>1</sup> es halógeno, amino o alcoholamino cuando R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son, cada uno de ellos, hidrógeno; o una sal de la misma, especialmente una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que en la purina sustituida X es oxígeno; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos amino, R<sup>5</sup> es hidroxil y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno de ellos hidrógeno.

7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que en la purina sustituida X es oxígeno; R<sup>2</sup> es amino; R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son ambos hidroxil, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno de ellos hidrógeno.

15 8ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª y 2ª a 7ª, en el que el grupo separable activo A es un radical reactivo de un ácido orgánico o inorgánico y Q es hidrógeno, sililo, acilo o un metal.

20 9ª.- Un procedimiento según la reivindicación 8ª, en el que A es halógeno, carboxilato o sulfonato.

10ª.- Un procedimiento según la reivindicación 9ª, en el que cuando A es halógeno y Q es hidrógeno, se lleva a cabo una condensación en la presencia de una base.

25 11ª.- Un procedimiento según la reivindicación 9ª, en el que cuando A es carboxilato y Q es hidrógeno o A es carboxilato o halógeno y Q es acilo, se lleva a cabo una condensación térmica o fusión en la presencia de una cantidad catalítica de un ácido fuerte.

30 12ª.- Un procedimiento para preparar una purina

1 sustituida.

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

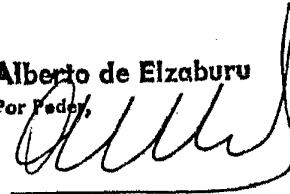
Esta Memoria consta de veintiocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 26.OCT.1977

P.A.

**Alberto de Elzaburu**  
Por Fedes,



10

15

20

25

30