



ESPAÑA

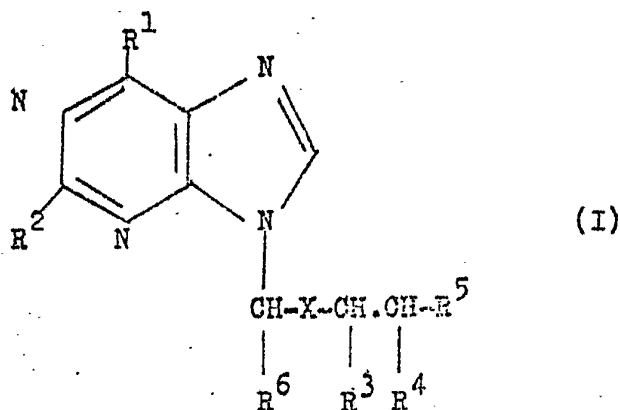
| | | |
|---------|---|---------|
| (10) ES | (11) NUMERO 455.979 | (10) A1 |
| | (22) FECHA DE PRESENTACION 16-2-1977 | |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|--|---|--|
| (30) PRIORIDADES: | | |
| (31) NUMERO 38278/74 provisional | (32) FECHA 2-9-1974 | (33) PAIS 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 (GHH/IA/B257 Spain METHOD (a) Div.II | | |
| 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 (P.-65.21C) | | |

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 purinas tales como adenina, guanina, tioguanina y 2,6-diaminopurina y a las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. En 1.971, Schaffer, y otros {J. Med. Chem., 14, 367 (1.971)} informaron acerca de las síntesis de varios nucleósidos acíclicos de purina en un estudio de la interacción entre la enzima adenosina desaminasa y un substrato. En particular, se informó acerca de la 9-(2-hidroxietoximetil)-adenina y se midió su actividad sobre un substrato con adenosina desaminasa.

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



en que X es oxígeno o azufre y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 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 activos contra citomegalovirus, adenovirus, en particular adenovirus 5, rinovirus, virus de Mengo y virus de Sindbis. Son especialmente activos contra virus de vacuna y virus de herpes, incluyendo zóster simple y varicela, en mamíferos, que provocan enfermedades tales como por ejemplo queratítis herpética en conejos y encefalitis herpética en ratones. Además, pueden ser útiles en el tratamiento de mononucleosis infeccioso.

De acuerdo con el presente invento se crea un tipo de compuestos de fórmula (I) en que X es azufre u oxígeno; R¹ es hidrógeno, alcoxi, azida, halógeno, hidroxilo, alcohilitio, amino, alcoholamino o dialcoholamino; R² es hidrógeno, halógeno, amino o azido; R³ es hidrógeno, alcohol de cadena recta o ramificada o alcohol cíclico, hidroxialcohol, bencilalcohol o fenilo; R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, o alcohol; R⁵ es hidroxilo; R⁶ es hidrógeno, alcohol, 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 hidroxilo, con la condición también de que cuando R² es hidrógeno, R¹ no es cloro; o una sal de los mismos, especialmente una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

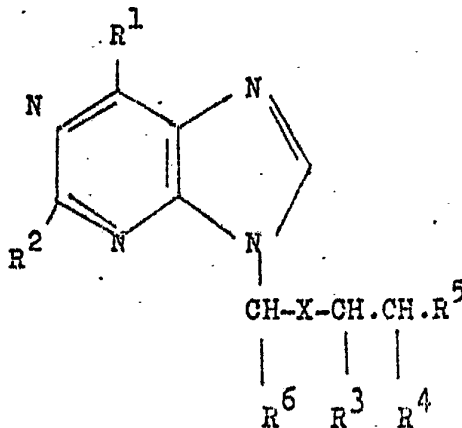
Se prefieren compuestos de fórmula (I) tal como arriba se definen, en que X es oxígeno; R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, tio, alcoholtilio, amino, alcoholamino, dialcoholamino o azido; R² es hidrógeno, halógeno, amino o azido; R³ es hidrógeno, alcohol de cadena recta o ramificada o alcohol cíclico, hidroxialcohol o fenilo; R⁴ es hidrógeno o hidroxilo; R⁵ es hidroxilo; R⁶ es hidrógeno, alcohol; con la condición de que R⁵ es hidroxilo solamente cuando R¹ es amino, hidroxilo, alcoholamino, alcoholtilio o dialcoholamino, y R² es amino y R⁶ es hidrógeno; excepto que cuando R⁵ es hidroxilo y R¹ es alcoholamino, entonces R² no es hidrógeno; con la condición también de que cuando R² es hidrógeno, R¹ no es cloro; o una sal de los mismos, especialmente una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En particular, compuestos de fórmula (I), tal como se define anteriormente, en que X es oxígeno, R¹ es halógeno, amino, hidroxilo o alcoholtilio; R² es amino; R⁵ es hidroxilo, son máximamente preferidos y se ha encontrado que son altamente activos.

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.

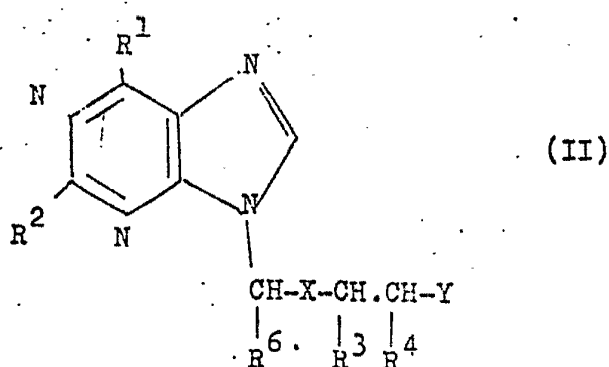
Sales que son especialmente convenientes para
 utilización terapéutica son sales de ácidos orgánicos farma
 céuticamente aceptables tales como los ácidos láctico, acé
 tico, málico o para-toluenosulfónico, así como sales de
 5 ácidos minerales farmacéuticamente aceptables tales como
 los ácidos clorhídrico,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

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



en que X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han defini
 do antes, con la condición de que cuando X es oxígeno y
 20 R², R³, R⁴ y R⁶ son hidrógeno, R¹ no es amino ni metilami
 no cuando R⁵ es hidroxilo, con la condición también de que
 cuando R² es hidrógeno, R¹ no es cloro; o una sal de la
 misma, especialmente una sal farmacéuticamente aceptable
 25 de la misma, caracterizado porque cuando en el compuesto

de fórmula (I) R^5 es hidroxí, se reemplaza un grupo protector Y en un compuesto de fórmula (II) por un grupo hidroxí;



15 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 (I), convertir opcionalmente dicha sal en su base o en otra sal del mismo.

20 En el caso del método del invento la cadena 9-éter es bloqueada terminalmente por un grupo protector y que puede ser éster por ejemplo un grupo aciloxi o un grupo arilmetoxi, por ejemplo benciloxi. En el primer caso el grupo acilo puede ser alifático, por ejemplo acetilo, o aromático por ejemplo benzoilo, siendo eliminados ambos tipos de grupos acilo mediante hidrólisis básica suave. En

25

general será suficiente un moderado calentamiento con metilamina acuosa para llevar a cabo el desbloqueo.

5 Grupos bloqueadores arilmetoxi, tales como benziloxi, son eliminados por hidrogenólisis, bien sea catalíticamente, por ejemplo con hidrógeno y níquel Raney o paladio sobre carbón vegetal, o por vía química, por ejemplo mediante sodio en amoníaco líquido. Cuando se utiliza sodio en amoníaco líquido, un exceso de amoníaco puede servir como disolvente. Para la hidrogenólisis catalítica, 10 un alcohol es el disolvente preferido, aunque pueden utilizarse un cierto número de disolventes inertes, por ejemplo disolventes que no tienen halógeno y disolventes que no contienen sulfuro ni mercapto, con la condición de que disuelvan el substrato bloqueado con acilo, por ejemplo disolventes tales como benceno, tetrahidrofurano o dioxano. 15

En otro método, el desbloqueo por solvólisis del método anteriormente expuesto 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 20 medio de la reacción con amoníaco líquido. En este caso el grupo separable en el núcleo de purina es reemplazado por amino al mismo tiempo que se desbloquea la cadena lateral.

En otro aspecto del invento se crea una composición o preparado farmacéutico que comprende un compuesto de fórmula (I), en que X es azufre u oxígeno; R¹ es halóge 25

no, hidroxilo, tio, alcoxi, azida, alcoholtio, amino, alcohol
amino o dialcoholamino; R² es hidrógeno, halógeno, amino o
azido; R³ es hidrógeno, alcohol de cadena recta o ramifi-
cada o alcohol cíclico, hidroxialcohol, benciloxialcohol
o fenilo; R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, o alcohol; R⁵ es
5 hidroxilo; R⁶ es hidrógeno, alcohol; en que cuando R⁶ es un
grupo alcohol tiene de 1 a 8 átomos de carbono y en todos
los otros casos cuando los sustituyentes tienen una porción
alcohol, ésta tiene de 1 a 4 átomos de carbono; o una sal
10 farmacéuticamente aceptable del mismo; juntamente con un
excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo. En
un aspecto particular, la composición farmacéutica compren-
de un compuesto de fórmula (I) en forma de dosificación
unitaria efectiva.

15 Tal como se utiliza aquí se pretende que el tér-
mino "dosificación unitaria efectiva" o "dosis unitaria
efectiva" signifique una cantidad antiviral previamente
determinada suficiente para ser eficaz contra los organis-
mos virales "in vivo". Excipientes farmacéuticamente acep-
20 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-
nalmente aceptables y son compatibles con los ingredientes
activos.

25 Estas composiciones farmacéuticas pueden ser ad

ministradas por vía parenteral, u oral, pueden ser utiliza-
das en forma de supositorio o de pesario; pueden ser apli-
cadas por vía tónica en forma de un unguento, crema, aere-
sol o polvo, o pueden ser administradas como gotas para
5 los ojos o para la nariz, dependiendo de que el preparado
se utilice para tratar infecciones virales internas o ex-
ternas.

Para infecciones internas, las composiciones
son administradas por vía oral o parenteral en niveles de
10 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 corporal de un mamífero, y son utilizadas en el
hombre en una forma de dosificación unitaria, administrada
unas pocas veces por día en la cantidad de 1 a 250 mg por
15 dosificación unitaria.

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
20 en el estado seco, o en una solución o suspensión no acuo-
sa en donde pueden incluirse agentes de suspensión; en ta-
bletas, en que se pueden incluir aglutinantes y lubrican-
tes; o en una suspensión en agua o un jarabe. Cuando es
deseable o necesario, se pueden incluir agentes saporífe-
25 ros, de conservación, de suspensión, espesantes o emulsifi

cantes. 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 aplicadas preferiblemente a la parte infectada del cuerpo del paciente en forma de un ungüento o una crema para vía tópica. Los compuestos pueden ser
15 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
20 1% en peso/volumen.

Entre los compuestos de fórmula (I) los más preferidos son la 9-(2-hidroxietoximetil)-guanina ($R^1 = OH$, $R^2 = NH_2$) y la 2-amino-9-(2-hidroxietoximetil)-adenina, particularmente a causa de su actividad antiviral extrema-
25 damente elevada contra virus de herpes. Adicionalmente,

la 2-amino-6-cloro-9- $\{(2\text{-benzoiloxietoxi})\text{-metil}\}$ purina, la 9(2-benzoiloxietoximetil)-guanina, la 9-(3-hidroxi-propoximetil)-guanina, la 2-amino-6-metiltio-9-(2-hidroxi-etoximetil)-purina, la 9- $\{2\text{-}(3\text{-carboxipropioniloxi})\text{etoximetil}\}$ -guanina, la 9-(2-acetoxietoximetil)-2,6-diamino-purina, la 6-cloro-9-etiltiometil-purina, la 9-etiltiometil-adenina, la 9-etiltiometil-6-metilamino-purina también muestran una elevada actividad contra virus de herpes y de vacuna.

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

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

Ejemplo 1.- 9-(2-hidroxi-etoximetil)adenina (I; $R^1 = \text{NH}_2$,
 $R^2 = \text{H}$)

Una solución de 6-cloro-9-(2-benzoiloxietoximetil)-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 disolvente fue evaporado bajo presión reducida a 50°C. El sólido

do resultante fue triturado primero con agua y luego, tras
secar, con cloroformo. El sólido, 9-(2-hidroxi-etoximetil)
adenina, fue retenido y el producto triturado acuoso fue
extraído varias veces con cloroformo. Los extractos acuo-
5 sos fueron tratados con una resina intercambiadora de iones
fuertemente básica y luego fueron evaporados hasta seque-
dad bajo presión reducida. El sólido remanente fue combi-
nado con el procedente de la operación de trituración y
fue recristalizado en isopropanol para dar 22 g (70% de
10 la teoría) de 9-(2-hidroxi-etoximetil)adenina blanca, p. f.
199,5-200°C.

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

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, se
condensó 2,6-dicloro-purina con 1-benzoiloxi-2-clorometoxie-
tano para dar un rendimiento de 41% de 2,6-dicloro-9-(2-
-benzoiloxi-etoximetil)-purina, p.f. 121-125°C. Esta fue
tratada de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1 para
proporcionar una amonólisis simultánea del grupo 6-cloro y
20 del grupo benzoiloxi, dando 2-cloro-9-(hidroxi-etoximetil)
adenina en un rendimiento de 94%, p.f. 188-190°C, después
de recristalización en isopropanol.

25

Ejemplo 3.- 9-(2-hidroxi-etoximetil)guanina (I; R¹ = OH,
R² = NH₂)

5 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 sililo. 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-benzoi-

10

15

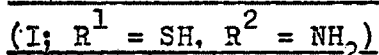
20

25

oxietoximetilo dió un rendimiento de 32% de 9-(2-benzoiloxietoximetil)guanina.

5 9-(benzoiloxietoximetil)guanina (0,58 g) y metanol (80 ml) saturados con amoníaco, fueron calentados en un tubo bomba a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue retirada del tubo bomba y el disolvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue lavado a fondo con éter y luego recristalizado en metanol para dar 9-(2-hidroxietoximetil) guanina (0,31 g, 75% de la teoría) p.f. 10 256,5-257°C.

Ejemplo 4.- 9-(2-hidroxietoximetil)tioguanina



15 Se añadió tiourea (0,28 g) a una solución de reflujo de 2-amino-6-cloro-9-(2-benzoiloxietoximetil) purina (1,27 g) en isopropanol (40 ml). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 1,5 horas y luego enfriada rápidamente. Se retiró por filtración 9-(2-benzoiloxietoximetil)-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 luego agitada durante la noche a la temperatura ambiente. El agua y el amoníaco fueron eliminados en vacío y el residuo fue triturado con acetona y luego con éter para 20 25 eliminar benzamida. El sólido remanente fue recristali

zado dos veces en agua para dar escamas de color amarillo de 9-(2-hidroxi-etoximetil)tioguanina (0,26 g, p.f. 251-254°C).

5 Ejemplo 5.- Preparación de 2-amino-9(2-hidroxi-etoximetil) adenina

2,6-dicloro-9-(2-benzoiloxi-etoximetil) purina (10 g), azida de sodio (3,5 g) y 54 ml de etanol-agua 1:1 (volumen/volumen) se calentaron a reflujo con agitación durante 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 agua y recristalizado en etanol. Rendimiento cuantitativo, p.f. 124-125°C. El compuesto es inestable en una base acuosa y sensible de la luz del sol.

1,2 g. de 2,6-diazido-9-(2-benzoiloxi-etoximetil) 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.

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

Una solución de bencilato de sodio en alcohol bencílico fue preparada a partir de sodio (2,58 g) y alcohol bencílico (28 ml). La solución fue calentada a 120°C, y se añadió en un período de 10 minutos 2-amino-6-cloro-9-(2-benzoilosietoximetil)purina (3,47 g). La mezcla de reacción fue calentada durante la noche con agitación a 120-130°C y luego fue vertida en 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 precipitado 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 dissociado por reducción, por ejemplo con hidrógeno y paladio/carbón vegetal en metanol, para dar 9-(2-hidroxi-etoximetil)-guanina.

5 Ejemplo 7.- 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-benzoiloxi-etoximetil) 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 solución 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 retirado 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.

10

15

20 Ejemplo 8.- 9-(2-hidroxi-etiltiometil)-adenina

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

25

Se utilizó 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 anhídrido de ácido acético, la mezcla de reacción fue calentada a 65°C durante una hora y dejada reposar a la temperatura ambiente durante la noche. Se añadió éter (500 ml) a la mezcla de reacción y la solución resultante fue lavada con 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 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-acetoxietil-clorometilo (18,5 g, p.eb. 82-87°C a 3 mm de Hg).

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). 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 fue 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).

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

Ejemplo 9.- 9-{2-(3-carboxipropioniloxi)etoximetil}-guanina

5 Una mezcla de 9-(2-hidroxietoximetil)-guanina (0,25 g), anhídrido de ácido succínico (0,55 g) y piridina (50 ml) fue calentada en condiciones anhidras sobre un baño de vapor durante la noche. El disolvente fue evaporado bajo presión reducida a menos de 40°C, siendo eliminado el último vestigio azeotrópicamente con tolueno. El residuo fue triturado con acetona y el producto fue retirado por filtración. La recristalización en metanol proporcionó 9-{2-(3-carboxipropioniloxi)etoximetil}-guanina, p. f. 203-207°C (sinterización 190°C), con un rendimiento de 44%.

10

Ejemplo 10.- 9-(3-hidroxiopropoximetil)guanina

15 Benzoato de sodio (96,32 g) en dimetilformamida (690 ml) se calentó a 80°C, y se añadió durante 15 minutos 1-cloro-3-hidroxiopropano (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 parcialmente evaporado a presión reducida a menos de 40°C. El producto filtrado concentrado fue vertido en hielo/agua y 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

20

25

do en una columna Vigreux para dar 3-benzoiloxi-1-propanol (85,2 g), p.eb. 124-132°C a 0,055 mm. de Hg.

5 Se hizo borbotear yoduro de hidrógeno anhidro dentro de una solución de 3-benzoiloxi-1-propanol (15,02 g) y para formaldehido (2,49 g) en diclorometano (35 ml), durante 1 hora a 0°C. El disolvente fue evaporado bajo presión reducida a menos de 40°C, dando un rendimiento de 92% de cloruro de 3-benzoiloxipropoximetilo bruto, que fue utilizado sin purificación.

10 Una solución de guaninatrimitilsililada en benceno (25 ml) preparada como en el ejemplo 6 (a partir de 2,0 g de guanina), que contenía trietilamina, fue calentada a reflujo y se añadió en un período de 3 horas cloruro de 3-benzoiloxipropoximetilo (2,96 g) disuelto en benceno 15 (15 ml). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. El disolvente fue eliminado bajo presión reducida, y se añadió al aceite residual 95% de etanol y metanol. La mezcla fue calentada sobre un baño de vapor durante varios minutos y el disolvente fue 20 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, fue filtrado (para eliminar cualquier cantidad de guanina presente) y fue precipitado de nuevo mediante adición de agua. La recristalización en metanol 25

(con tratamiento con carbón vegetal) dió 9-(3-benzoiloxi-propoximetil) guanina (0,94 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido, 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 presión reducida y el residuo fue recristalizado en etanol para dar 9-(3-hidroxi-propoximetil)guanina (0,24 g), p.f. 223°C (con nueva solidificación) en forma del hemihidrato.

Ejemplo 11.- 9-(2-hidroxi-etoximetil)-2-metiltioadenina

Sobre un baño de vapor con agitación ocasional se calentó durante una hora una mezcla de 2,20 g (6,12 mmol) de 9-(2-benzoiloxietoximetil)-2-metiltioadenina y 100 ml de metilamina acuosa al 40%. Se enfrió la solución y se evaporó por centrifugación en vacío. Se lixivió el aceite resultante con 5 porciones de 40 ml de éter caliente para dar un sólido; rendimiento, 1,31 g (84%), p.f. 174-176°C. La recristalización en etanol dió la muestra analítica de 9-(2-hidroxi-etoximetil)-2-metiltioadenina, p.f. 175-176°C; λ_{\max} ($\epsilon \times 10^{-3}$) (10% EtOH 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 $C_9H_{13}N_5O_2S$: C, 42,34; H, 5,13;
N, 27,43.

Encontrado: C, 42,66; H, 5,10; N, 27,39

5

Ejemplo 12.- 9-(2-hidroxi-etoximetil)-6-mercaptopurina

Se preparó 9-(2-hidroxi-etoximetil)-6-mercaptopurina de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 11 (descomposición).

10

Ejemplo 13.- 9-[1-(2-hidroxi-etoxi)etil]guanina

Se preparó 9-[1-(2-hidroxi-etoxi)etil]guanina de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 11 (p.j. > 260°C).

15

Ejemplo 14.- 9-(4-hidroxi-n-butoximetil)guanina

Se preparó 9-(4-hidroxi-n-butoximetil)guanina de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 11 (p.j. 234°C).

20

Ejemplo 15.- Clorhidrato de 6-dimetilamino-9-(2-hidroxi-propoxi)-metilpurina

Se preparó clorhidrato de 6-dimetilamino-9-(2-

25

19107

-hidroxipropoxi)-metilpurina de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 11 (p.f. 144-146°C).

Ejemplo 16.- Base para crema del tipo de aceite en agua

| | | |
|----|--------------------------------|---------------|
| 5 | 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 |
| 10 | Propilénglicol | 5,0 g |
| | Hidroxibenzoato de metilo | 0,1 g |
| | Agua purificada | hasta 100,0 g |

Ejemplo 17.- Base para unguento soluble en agua

| | | |
|----|--|--------|
| 15 | 2-amino-9-(2-hidroxietoximetil)adenina | 0,5 g |
| | Glicerina | 15,0 g |
| | Macragol 300 | 20,0 g |
| | Polietilenglicol 1.500 | 64,5 g |

20 Ejemplo 18.- Tableta (peso total 359 mg)

| | | |
|----|--------------------------------|--------|
| | 9-(2-hidroxietoximetil)guanina | 100 mg |
| | Lactosa | 200 mg |
| | Almidón | 50 mg |
| | Polivinilpirrolidona | 5 mg |
| 25 | Estearato de magnesio | 4 mg |

Ejemplo 19.- 9-(2-sulfamoiloxietoximetil)adenina

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

5 Ejemplo 20.- 9-[2-(p-fluorosulfonilbenzamido)etoximetil]
adenina.

10 Una mezcla de cloruro de p-(fluorosulfonil)benzoilo (2,5 g) en tetrahydrofurano (20 ml), 9-(2-aminoetoximetil)adenina (1,56 g) en tetrahydrofurano conteniendo 10% de agua (100 ml) y trietilamina (1,15 g) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se vertió en 200 ml de agua que se habían hecho ligeramente básicos con bicarbonato sódico al 5% y se extrajo (3 veces) con cloroformo conteniendo 10% de etanol. Los extractos combinados
15 se evaporaron, dando un sólido blanco que se recristalizó en etanol para dar 9-[2-(p-fluorosulfonilbenzamido)etoximetil]adenina (2,1 g), p. f. 201-202°C.

20 Ejemplo 21.- Hidrógeno-oxalado de 9-(2-bromoacetamidoeto
ximetil)adenina.

Se preparó hidrógeno-oxalado de 9-(2-bromoacetamidoetoximetil) adenina de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 20 (p.f. 132-133°C).

25

19107

Ejemplo 22.- 9-(2-N-carbobenzoxifenil-alanil-amido-etoxi-
metil)adenina

5 Se preparó 9-(2-N-carbobenzoxifenil-alanil-amido-etoxi-metil)adenina de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 20 (p. f. 208-210°C).

Ejemplo 23.- 9-[(2-N-carbobenzoxifenilalanilamido-1-ciclo-
pentiletoxi)metil]-6-dimetilaminopurina

10 Se preparó 9-[(2-N-carbobenzoxifenilalanilamido-1-ciclopentiletoxi)metil]-6-dimetilaminopurina de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 20 (p. f. 146-147°C).

Ejemplo 24.- 9-[(2-N-carbobenzoxifenilalanilamido-1-metil-
etoxi)metil]-6-dimetilaminopurina

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

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

20 Se preparó 9-[(2-fenilalanilamido-1-metiletoxi)metil]-6-dimetilaminopurina un-cuarto-hidratada de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 20 (p. f. 77-80°C).

25

Ejemplo 26.- 9-[(2-fenilalanilamido-1-feniletoksi)metil]-
-6-dimetilaminopurina un-cuarto-hidratada

Se preparó 9-[(2-fenilalanilamido-1-feniletoksi)metil]-6-dimetilaminopurina un-cuarto-hidratada de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 20 (sinterización ~ 135°C fusión 142-144°C).

5

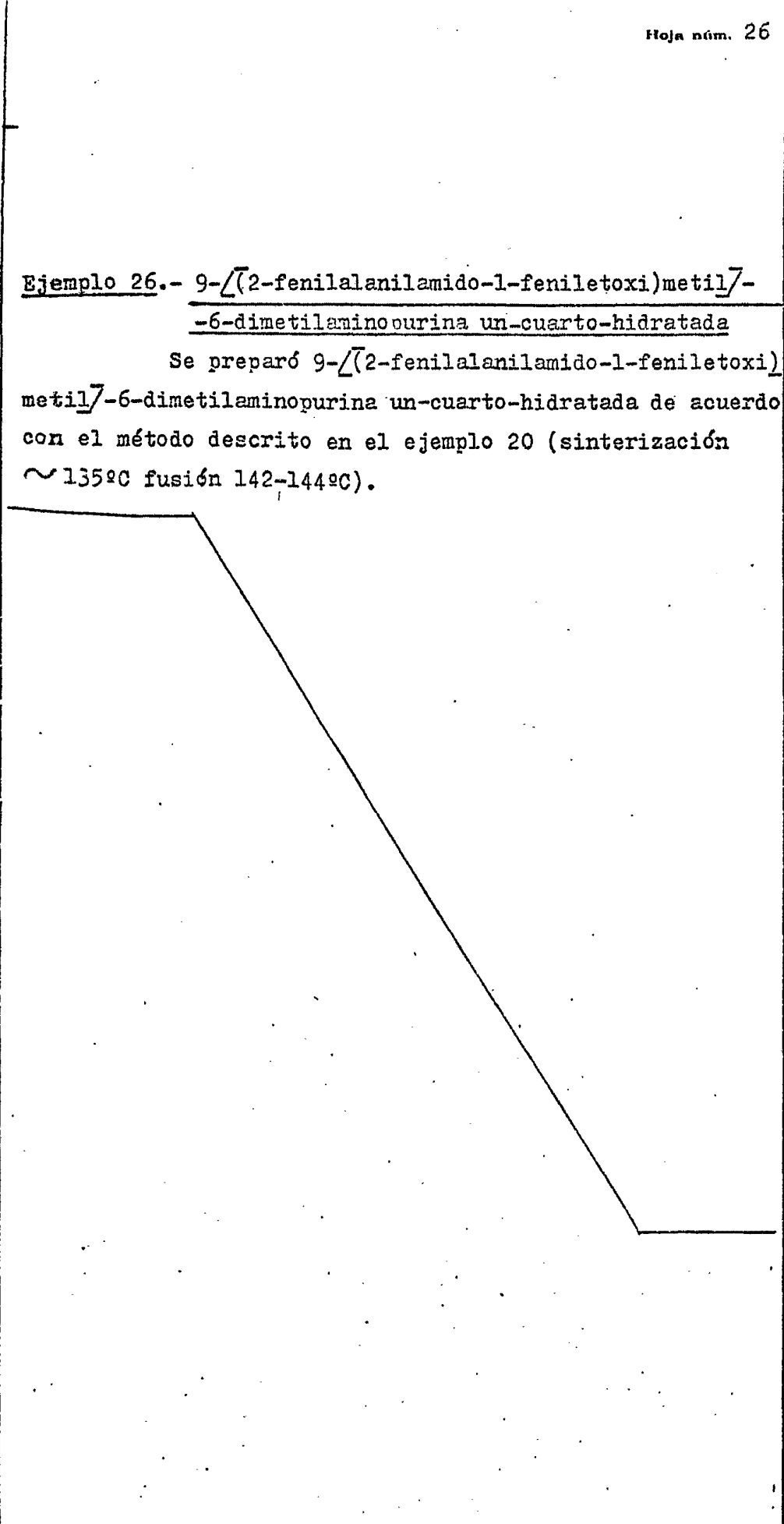
10

15

20

25

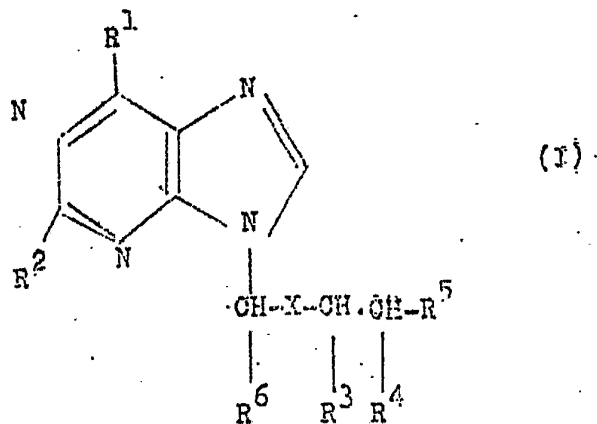
19107



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:

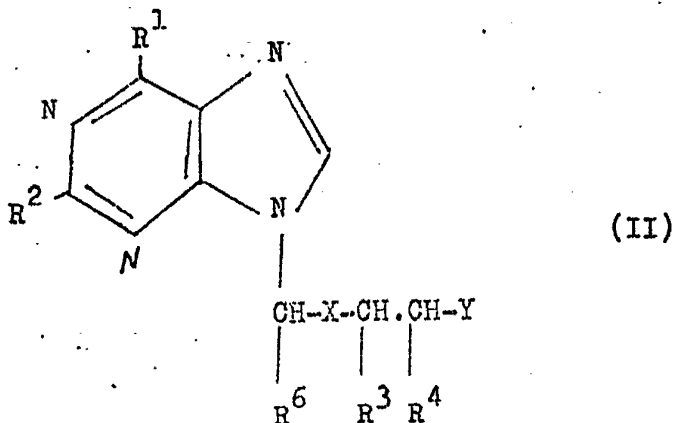
10 1ª.- Un procedimiento para preparar una purina sustituida de fórmula (I) o una sal por adición de ácido de la misma,



20 en que X es azufre u oxígeno; R¹ es halógeno, hidroxilo, alcoxi, hidrógeno, tio, alcoholtilio, amino, alcoholamino o dialcoholamino o azido; R² es hidrógeno, halógeno, amino o azido; R³ es hidrógeno, alcoholilo de cadena recta o ramificada o alcoholilo cíclico, hidroxialcoholilo, benciloxialcoholilo o fenilo; R⁴ es hidrógeno, hidroxilo o alcoholilo infe-

25

rior; R^5 es hidroxilo; R^6 es hidrógeno, alcoholo, con la con
dicción de que cuando X es oxígeno y R^2 , R^3 , R^4 y R^6 son hi
drógeno, R^1 no es amino ni metilamino cuando R^5 es hidroxilo
 5 con la condición también de que cuando R^2 es hidrógeno, R^1
 no es cloro; o una sal de la misma, especialmente una sal
 farmacéuticamente aceptable de la misma, caracterizado por
 que cuando en el compuesto de fórmula (I) R^5 es hidroxilo,
 un grupo protector Y es reemplazado en un compuesto de fórmu
 10 mula (II) por un grupo hidroxilo;



20 y se acila opcionalmente R^5 en el producto del método an-
 teriormente definido; y cuando el producto de dicha reac-
 ción es una base, se convierte 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 fórmu-
 25 la I se convierte opcionalmente dicha sal en su base o en

otra sal del mismo.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que en la purina sustituida X es oxígeno; R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tio, alcohilitio, amino, alcohilamino, dialcohilamino o azido; R² es hidrógeno, halógeno, amino o azido; R³ es hidrógeno, alcohilo de cadena recta o ramificada o alcohilo cíclico, hidroxialcohilo o fenilo; R⁴ es hidrógeno o hidroxilo; R⁵ es hidroxilo; R⁶ es hidrógeno, alcohilo; con la condición de que R⁵ es hidroxilo solamente cuando R¹ es amino, hidroxilo, alcohilamino, alcohilitio o dialcohilamino, y R² es amino y R⁶ es hidrógeno; excepto que cuando R⁵ es hidroxilo y R¹ es alcohilamino entonces R² es hidrógeno, con la condición también de que cuando R² es hidrógeno, R¹ no es cloro, y tanto R¹ como R² no son hidrógeno; o una sal de la misma, especialmente una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que en la purina sustituida X es oxígeno; R¹ es halógeno, amino, hidroxilo o alcohilitio; R² es amino; R⁵ es hidroxilo; y R³, R⁴ y R⁶ son, todos ellos, átomos de hidrógeno; o una sal de la misma, especialmente una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que en la purina sustituida X es oxígeno; R¹ es amino, tio o hidroxilo cuando R² es amino, R⁵ es hidroxilo y

R^3 , R^4 y R^6 son, cada uno de ellos hidrógeno, o una sal de la 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 oxígeno; R^1 y R^2 son ambos amino, R^5 es hidroxil y R^3 , R^4 y R^6 son cada uno de ellos hidrógeno.

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

15 7ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, en el que el grupo protector es reemplazado por hidrólisis, por reducción catalítica o por reducción química.

8ª.- Un procedimiento según la reivindicación 7ª, en el que el grupo protector Y es un grupo acilo alifático o aromático o un grupo arilmetoxi.

20 9ª.- Un procedimiento según la reivindicación 8ª, en el que el grupo acilo es eliminado por hidrólisis básica suave.

10ª.- Un procedimiento según la reivindicación 8ª, en el que el grupo arilmetoxi es eliminado por hidrogenólisis catalítica o química.

25 11ª.- Un procedimiento para preparar una purina

sustituída.

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

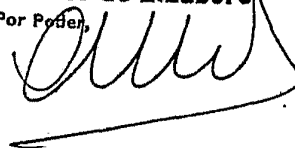
Esta Memoria consta de treinta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 27.OCT.1977

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder,



10

15

20

25

19107

MPB.-