



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

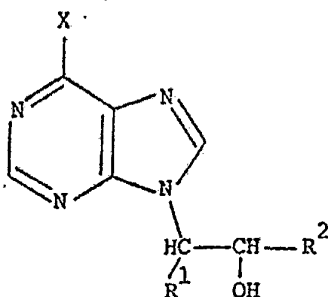
|                       |         |
|-----------------------|---------|
| NUMERO                | 484.168 |
| FECHA DE PRESENTACION | 14-9-79 |

PATENTE DE INVENCION

|  |                                |                                      |
|--|--------------------------------|--------------------------------------|
| 60 PRIORIDADES:  |                                |                                      |
| 61 NUMERO  | 62 FECHA                       | 63 PAIS                              |
| 942.804  | 15-9-78                        | E.U.A.                               |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD   | 61 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|  | C07D 473/00 / A61K 31/52       |                                      |
| 64 TITULO DE LA INVENCION  |                                |                                      |
| "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 9-(HIDROXIALCOHIL)-PURINAS"  |                                |                                      |
| 67 SOLICITANTE (S)   |                                |                                      |
| NEWPORT PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL, INC., y 2) SLOAN-KETTERING INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (Dochet (Newport) 9-S) |                                |                                      |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE  |                                |                                      |
| 1) 1590 Monrovia Boulevard, Newport Beach, California, E.U.A. y<br>2) 1275 York Avenue, Nueva York, Nueva York, E.U.A. |                                |                                      |
| 68 INVENTOR (ES)   |                                |                                      |
| ALFREDO GINER-SCROLLA.   |                                |                                      |
| 69 TITULAR (ES)  |                                |                                      |
|  |                                |                                      |
| 74 REPRESENTANTE   |                                |                                      |
| DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-72.656).   |                                |                                      |

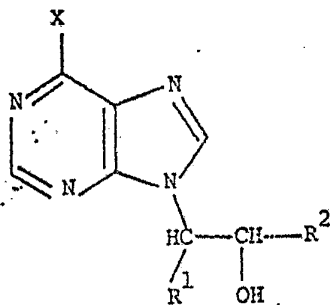
BCP/.

El presente invento se dirige a compuestos de la fórmula



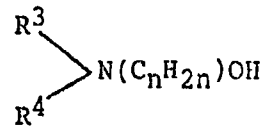
10 en donde X es OH, R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub> y R<sup>1</sup> es alcoholo de 1 a 8 átomos de carbono. Los compuestos son inmunomoduladores, tienen actividad antivírica y actividad antitumoral, y también son inhibidores de enzimas. Pueden ser hechos reaccionar también con sales amínicas de ácido para-acetamidobenzoico para formar complejos que en algunos casos acrecientan las actividades antes mencionadas. Los complejos

15 tienen la fórmula



25

Y es la sal de una amina de la fórmula



5

en donde  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son alcoholos inferior, por ejemplo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo o isobutilo, n es un número entero de 2 a 4 con ácido para-acetamidobenzoico, y en donde z es un número de 1 a 10.

10

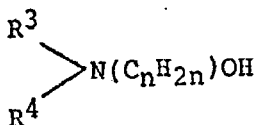
La actividad inmunoreguladora aparece como acrecentada al aumentar la longitud de cadena para  $\text{R}^1$ , al menos desde metilo hasta hexilo. Preferiblemente  $\text{R}^1$  es n-alcoholo, es decir metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-amilo, n-hexilo, n-heptilo o n-octilo. Ejemplos típicos de aminas para formar las sales de ácido acetamidobenzoico incluyen dimetilaminoetanol, dimetilaminoisopropanol, dietilaminoetanol, dietilaminoisobutanol, dietilaminoisopropanol, metiletilaminoetanol, diisobutilamino-N-butanol, dimetilaminopropanol, dimetilamino-N-butanol, diisobutilaminoetanol, dimetilaminobutanol, dibutilamino-N-butanol, dibutilaminoetanol, dipropilaminoetanol, y diisopropilaminoetanol. La amina actualmente preferida es dimetilaminoisopropanol. Cuando Y está presente, es decir z es 1 a 10, preferiblemente z es 3. No obstante z puede también ser 1, 2, 4, 5, 6,

25

17089

7, 8, 9 ó 10.

También, en lugar de los compuestos en donde Y es la sal de la amina



con ácido para-acetamidobenzoico se pueden preparar también sales de la fórmula Y<sup>1</sup> en donde la amina es como se acaba de definir y el ácido es un ácido farmacéuticamente aceptable distinto de ácido para-acetamidobenzoico, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido malónico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido para-toluenosulfónico, ácido adípico, ácido maleico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico.

Al describir los compuestos siguientes, cuando Y está presente, la abreviatura DIP.PAcBA representa para-acetamidobenzoato de dimetilamino-2-propanol. A menos que un número entre paréntesis, por ejemplo, (10), siga a esta abreviatura, Y es 3. Si un número entre paréntesis sigue a la abreviatura DIP.PAcBA, allí el número indica el número de moles de grupos Y presente por 1 mol de la 9-(hidroxialcohol)-purina.

En la tabla 1 siguiente se considera que los compuestos son puros, exceptuando el compuesto 15.443, que se cree contiene también una sal además del compuesto del invento.

5 Un inmunomodulador es un compuesto que regula la respuesta de inmunidad. Así, cubre tanto la inmunoestimulación (inmunopotenciación) como la inmunoinhibición. Desde luego, la inmunoestimulación es útil para formar inmunidad. La inmunoinhibición tiene también utilidad en un cierto número de sectores. Por ejemplo, es útil en trasplantes de órganos, por ejemplo trasplantes de riñones o de corazón, para evitar el rechazo de órganos.

10

15

En las tablas que muestran las propiedades inmunopotenciadoras de los compuestos, un más (+) indica propiedades inmunopotenciadoras y un menos (-) indica propiedades inmunoinhibidoras. El número 0 indica que el compuesto no tiene ni actividad inmunopotenciadora ni actividad inmunoinhibidora.

20

25

En algunas de las tablas se incluyen también un cierto número de compuestos en donde las variaciones de  $X$  y  $R^2$  no están dentro de los compuestos reivindicados. Las utilizaciones de estos compuestos no reivindicados así como de los compuestos reivindicados en calidad de inmunoreguladores, agentes antivíricos y antitumorales son expuestas en la solicitud presentada por el presente solicitante

17089

en la misma fecha titulada "inmunomoduladores y antiviricos".

Un mitógeno es una sustancia que induce la proliferación de células que ocurre durante la inmunización.

5

La tabla 1 muestra los compuestos del invento así como compuestos relacionados que difieren en las definiciones de X, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>.

10

Los métodos de síntesis A hasta L mencionados en la tabla 1 se describen subsiguientemente con mayor detalle.

15

Las composiciones del invento son útiles para tratar a mamíferos (y células de mamíferos) incluyendo seres humanos, cerdos, perros, gatos, reses de ganado vacuno, caballos, corderos, cabras, ratones, conejos, ratas, cobayas, hamsters, monos, etc.

A menos que se indique otra cosa, todas las partes y porcentajes están en peso.

20

Todas las temperaturas están en grados centígrados, a menos que se indique otra cosa.

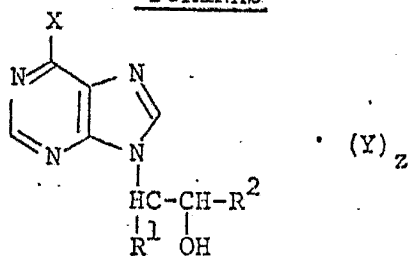
Las composiciones pueden comprender, consistir esencialmente, o consistir exclusivamente en los materiales expuestos y los procedimientos pueden comprender, consistir esencialmente o consistir exclusivamente en las etapas expuestas con dichos materiales.

25

Las composiciones pueden ser administradas a los

mamíferos por técnicas convencionales, por ejemplo por vía oral, nasal, rectal, vaginal o parenteral. Pueden ser empleadas como soluciones inyectables, por ejemplo en agua, o como tabletas, píldoras, cápsulas, etc.

TABLA 1  
RESUMEN DE PROPIEDADES QUIMICAS DE 9--(HIDROXIALCOHIL)--  
-PURINAS



| No.   | Compuesto                      |                 |                 |           | Método de síntesis |
|-------|--------------------------------|-----------------|-----------------|-----------|--------------------|
|       | R <sup>1</sup>                 | R <sup>2</sup>  | X               | Y         |                    |
| 15425 | H                              | H               | OH              | -         | D                  |
| 15428 | H                              | H               | OH              | DIP·PACBA | L                  |
| 15435 | H                              | H               | SH              | -         | C                  |
| 15437 | H                              | H               | SH              | DIP·PACBA | L                  |
| 15446 | H                              | CH <sub>3</sub> | OH              | -         | A                  |
| 15447 | H                              | CH <sub>3</sub> | OH              | DIP·PACBA | L                  |
| 15431 | H                              | CH <sub>3</sub> | NH <sub>2</sub> | -         | B                  |
| 15432 | H                              | CH <sub>3</sub> | NH <sub>2</sub> | DIP·PACBA | L                  |
| 15427 | CH <sub>3</sub>                | H               | I               | -         | E                  |
| 15423 | CH <sub>3</sub>                | H               | Cl              | -         | F                  |
| 15433 | CH <sub>3</sub>                | H               | NH <sub>2</sub> | -         | G                  |
| 15434 | CH <sub>3</sub>                | H               | NH <sub>2</sub> | DIP·PACBA | L                  |
| 15443 | CH <sub>3</sub>                | H               | OH              | -         | H                  |
| 15444 | CH <sub>3</sub>                | H               | OH              | DIP·PACBA | L                  |
| 15417 | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | H               | OH              | -         | I                  |
| 15418 | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | H               | OH              | DIP·PACBA | L                  |
| 15392 | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | CH <sub>3</sub> | OH              | -         | J                  |
| 15410 | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | CH <sub>3</sub> | OH              | DIP·PACBA | L                  |
| 15426 | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | CH <sub>3</sub> | NH <sub>2</sub> | HCl Salt  | K                  |

| No.   | Espectros de UV |                     |                       |                                      |              | Análisis elemental     |              |                |
|-------|-----------------|---------------------|-----------------------|--------------------------------------|--------------|------------------------|--------------|----------------|
|       | P.f. °C         | λMax                | λMin                  | Con <sub>3</sub><br>10 <sup>-3</sup> | pH           | C                      | H            | N              |
| 15425 | 274°            | 250<br>254          | 222,5<br>219<br>221,5 | 11,93<br>11,0<br>12,53               | 7<br>1<br>10 |                        |              |                |
| 15428 |                 |                     |                       |                                      |              |                        |              |                |
| 15435 | 278-80          | 323<br>323          | 251<br>252<br>251     | 23,0<br>19,9<br>19,9                 | 7<br>1<br>10 |                        |              |                |
| 15437 |                 |                     |                       |                                      |              |                        |              |                |
| 15446 | 244-5           | 250<br>254          | 223,5<br>220<br>223,5 | 11,0<br>10,6<br>12,1                 | 7<br>1<br>10 |                        |              |                |
| 15447 |                 |                     |                       |                                      |              |                        |              |                |
| 15431 | 188°            | 261<br>259<br>261   | 228<br>231<br>225     | 15,8<br>15,4<br>15,7                 | 7<br>1<br>10 | Cal 49,73<br>Enc 49,56 | 5,74<br>5,62 | 36,25<br>36,22 |
| 15432 |                 |                     |                       |                                      |              |                        |              |                |
| 15427 | 178°            | 276<br>276<br>276   | 237<br>237<br>237     | 10,9<br>10,9<br>10,9                 | 7<br>1<br>10 | Cal 31,60<br>Enc 31,53 | 2,98<br>2,96 | 18,43<br>18,18 |
| 15423 | 200-204         | 265<br>265<br>265   | 228<br>228<br>228     | 9,1<br>9,1<br>9,1                    | 7<br>1<br>10 | Cal 45,20<br>Enc 45,11 | 4,26<br>4,27 | 26,36<br>26,25 |
| 15433 | 215-16          | 261,5<br>259<br>261 | 228<br>231<br>224,5   | 13,56<br>13,26<br>13,80              | 7<br>1<br>10 |                        |              |                |
| 15434 |                 |                     |                       |                                      |              |                        |              |                |
| 15443 | 198-199         | 250<br>250<br>255   | 223<br>218<br>225,5   | 7,52<br>6,91<br>7,91                 | 7<br>1<br>10 |                        |              |                |
| 15444 |                 |                     |                       |                                      |              |                        |              |                |
| 15417 | 226°C           | 250<br>250<br>255   | 224<br>220<br>223     | 11,09<br>10,37<br>11,96              | 7<br>1<br>10 | Cal 59,07<br>Enc 59,01 | 7,65<br>7,55 | 21,16<br>21,24 |
| 15418 |                 |                     |                       |                                      |              |                        |              |                |
| 15392 | 202°C           | 250<br>248<br>254   | 224<br>222<br>220     | 12,1<br>13,3<br>14,1                 | 7<br>1<br>10 | Cal 60,41<br>Enc 60,47 | 7,97<br>7,86 | 20,13<br>20,08 |
| 15410 |                 |                     |                       |                                      |              |                        |              |                |
| 15426 | 176-9°C         | 261<br>259<br>251   | 230<br>233<br>235     | 9,77<br>9,60<br>9,77                 | 7<br>1<br>10 | Cal 53,58<br>Enc 53,56 | 7,71<br>7,67 | 22,32<br>22,34 |

Otros compuestos dentro del invento y sales de ácido para-acetamidobenzoico relacionadas, se exponen en la tabla 1 a siguiente, en donde la fórmula básica es la misma que en la tabla 1. En las tablas 1 y 1 a, los grupos alcoholo para R<sup>1</sup> son todos ellos n-alcoholos.

TABLA 1 a

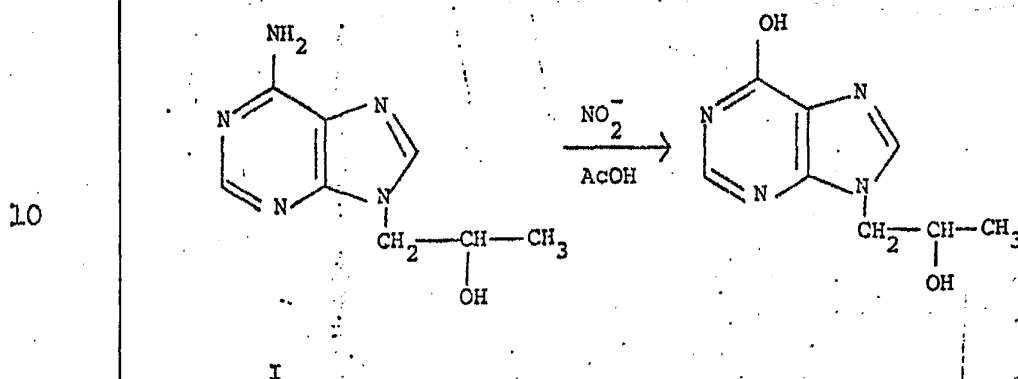
COMPUESTO

| R <sup>1</sup>                 | R <sup>2</sup>  | X  | Y.            |
|--------------------------------|-----------------|----|---------------|
| C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | CH <sub>3</sub> | OH | DIP·PACBA(10) |
| C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | CH <sub>3</sub> | OH | DIP·PACBA(1)  |
| CH <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub> | OH | -             |
| CH <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub> | OH | DIP·PACBA     |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | CH <sub>3</sub> | OH | -             |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | CH <sub>3</sub> | OH | DIP·PACBA     |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | CH <sub>3</sub> | OH | -             |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | CH <sub>3</sub> | OH | DIP·PACBA     |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | CH <sub>3</sub> | OH | -             |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | CH <sub>3</sub> | OH | DIP·PACBA     |
| C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> | CH <sub>3</sub> | OH | DIP·PACBA     |
| C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> | CH <sub>3</sub> | OH | -             |
| C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> | H               | OH | -             |
| C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> | CH <sub>3</sub> | OH | DIP·PACBA     |
| C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | CH <sub>3</sub> | OH | -             |
| C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> | CH <sub>3</sub> | OH | DIP·PACBA     |

Descripción de las formas de realización y de los métodos preferidos de preparar y utilizar compuestos del invento y otros relacionados.

METODO A

5 9-(2-hidroxi-1-propil)-hipoxantina (NPT 15446)



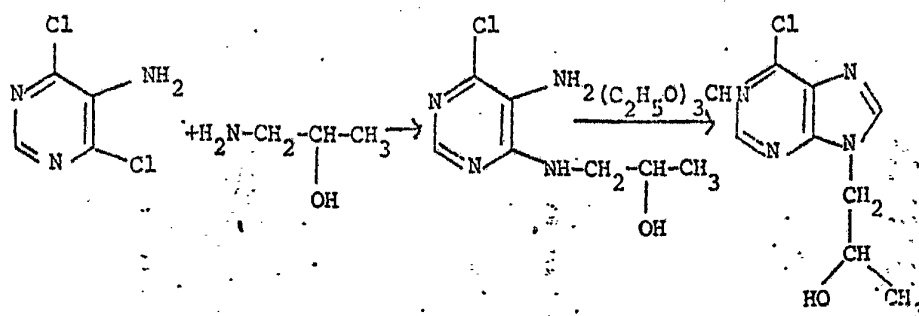
15 Se suspendió 9-(2-hidroxi-1-propil)-adenina (I, 4,0 g, 20,7 milimoles) en ácido acético al 50% (20 ml) y se añadió lentamente nitrito de sodio (4 g, 58 milimoles). La mezcla fué agitada a 25° durante 3 horas. La solución resultante fué evaporada hasta sequedad y se añadió iso-

20 propanol; esta operación fué repetida una vez. El residuo sólido fué hervido en isopropanol y filtrado. El filtrado fué evaporado y cristalizado por adición de acetona. Se hizo la recristalización en isopropanol/metanol (98:2); se obtuvo un producto cristalino incoloro. Rendimiento 3,3 g

25 (82%), p.f. 244-250°, uv (H<sub>2</sub>O; pH 5,5)  $\lambda$  max 250 nm.

METODO B

9-(2-hidroxi-1-propil)-6-cloropurina



Se emplearon los métodos de Shaeffer, H.J. Vogel, D. y Vince, R., J. Med. Chem. 8, 502 (1965); y Schaeffer, H.J. y Vince, R., J. Med. Chem 10, 689 (1967).

15 Una solución de 5-amino-4,6-dicloropirimidina (I, 20 g, 0,12 moles) en solución etanólica al 11% de isopropanolamina (200 ml) fué puesta a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción fué evaporada para formar un jarabe, se añadió etanol y se evaporó de nuevo; esta operación fué repetida una vez. El jarabe resultante fué ver-

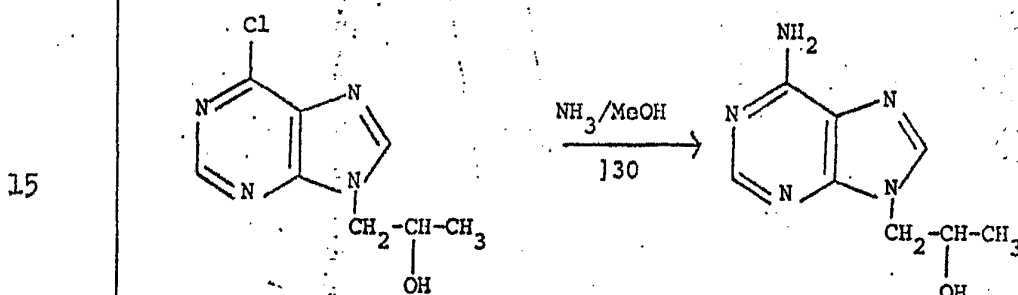
20 tido en agua (300 ml) dando una masa cristalina. Este fué recogido por filtración, lavado con agua y secado para dar 19 g de 9-(2-hidroxi-1-propilamino)-5-amino-6-cloropirimidina (II) bruta.

25 El compuesto II bruto fué suspendido en ortofor-

miato trietilico (120 ml) al que se añadió ácido etanosulfónico (5 gotas). Después de 15 minutos se disolvió todo el sólido y la solución fue mantenida a 25° durante la noche. La evaporación en vacío dió un jarabe espeso que fué sometido a evaporación en alto vacío para eliminar el exceso de isopropanolamina. Después de recristalización con xileno se obtuvieron 5 g de material bruto.

METODO B

10 9-(2-hidroxi-1-propil)-adenina (NPT 15.431)



20 Se disolvió 9-(2-hidroxi-1-propil)-6-cloropurina (I, 9 g, 42,5 milimoles) en amoníaco metanólico saturado y cloruro de amonio (50 mg). La mezcla fué calentada a 130° en un tubo-bomba durante 6 horas. La solución resultante fué evaporada hasta sequedad y recristalizada en etanol/acetona. Rendimiento = 6,68 g de un producto cristalino inco-

25

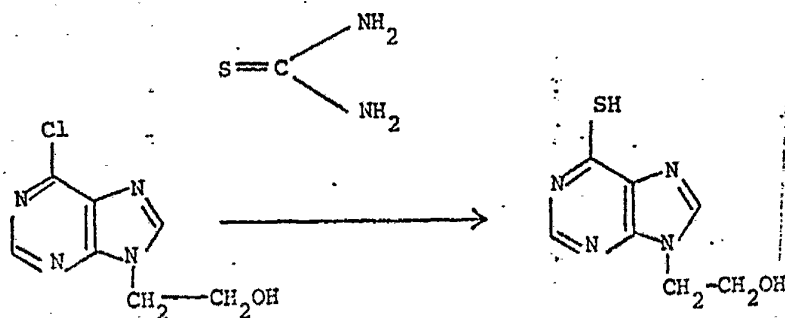
loro (81%) p.f. 193-194° uv (H<sub>2</sub>O; pH 5,5)  $\lambda_{\text{max}}$  260 nm  
 CCD<sup>x</sup> en CHCl<sub>3</sub>:MeOH (5:1) R<sub>f</sub> 0,44.

<sup>x</sup>CCD = cromatografía en capa delgada

Anal. Calc. para C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O: C, 49,73; H, 5,74;  
 5 N, 36,25; Encontrado: C, 49,56; H, 5,62; N, 36,22.

METODO C

9-(1-hidroxietyl)-6-mercaptopurina (NPT 15.435)



Se empleó el método de Schaeffer y Bhargava,  
 Biochemistry 4, 71 (1965).

20 Se disolvieron 9-(1-hidroxietyl)-6-cloropurina  
 (I, 2 g, 0,01 moles) y tiourea (0,76 g, 0,01 moles) en  
 etanol (15 ml) y se pusieron a reflujo durante 30 minutos.  
 El precipitado resultante fué recogido por filtración y  
 suspendido en agua para formar una suspensión. La neutrali-  
 25 zación con acetato de sodio dió cristales incoloros. Ren-

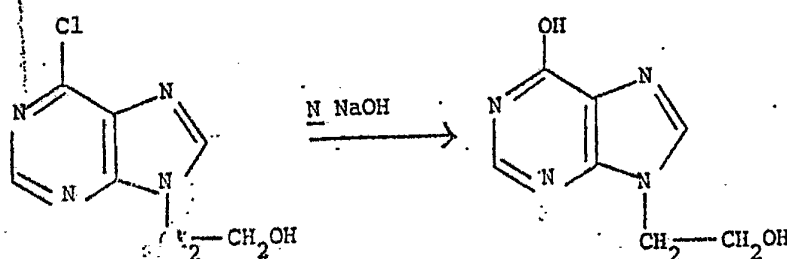
dimiento 1,5 g (76%).

p.f. 278-280°; uv (H<sub>2</sub>O, pH 5,5)  $\lambda$  max 320,  
230 nm.

17089

METODO D

9-hidroxi-etil-hipoxantina (NPT 15.425)

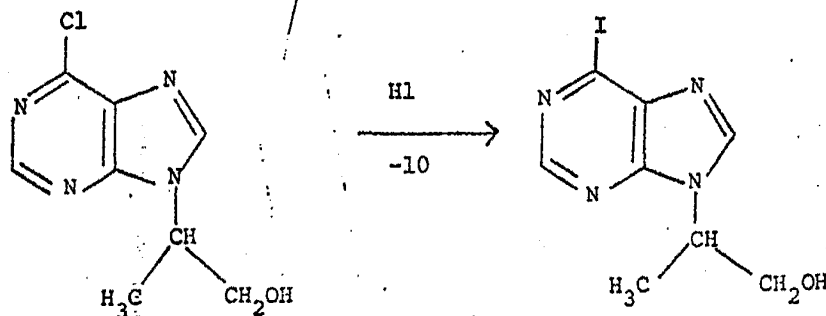


Se utilizó el método de Schaeffer, H.J. y Bhargava, P.S., Biochemistry 4, 71 (1965).

Se añadió lentamente 6-cloro-9-hidroxi-etil-purina, III (4 g), a NaOH N (30 ml) moderadamente caliente y se puso a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción es enfriada en hielo y neutralizada con ácido acético glacial. Después de filtración, se eliminan porciones de III no reaccionada. El producto es recristalizado en metanol y lavado con acetona. Cristales incoloros. Rendimiento, 1 g. (28%); p.f. 274°; uv (H<sub>2</sub>O, pH 5,5), λ<sub>max</sub> 250 nm.

METODO E

9-(1-hidroxi-2-propil)-6-yodopurina (NPT 15.427)



15

Se añadió 9-(1-hidroxi-2-propil)-6-cloropurina (I, 15 g, 7 milimoles) a ácido yodhídrico (15 ml) a  $-10^{\circ}$  con agitación durante 45 minutos. El precipitado fué filtrado, neutralizado con acetato de sodio anhidro a  $5^{\circ}$ , y lavado con un poco de agua fría (3 veces). La recristalización en etanol/ $H_2O$ , dió cristales incoloros. Rendimiento = 0,9 g (42%) p.f. =  $193-194^{\circ}$  uv  $\lambda$  max 276 nm ( $H_2O$ , pH 5,5).

20

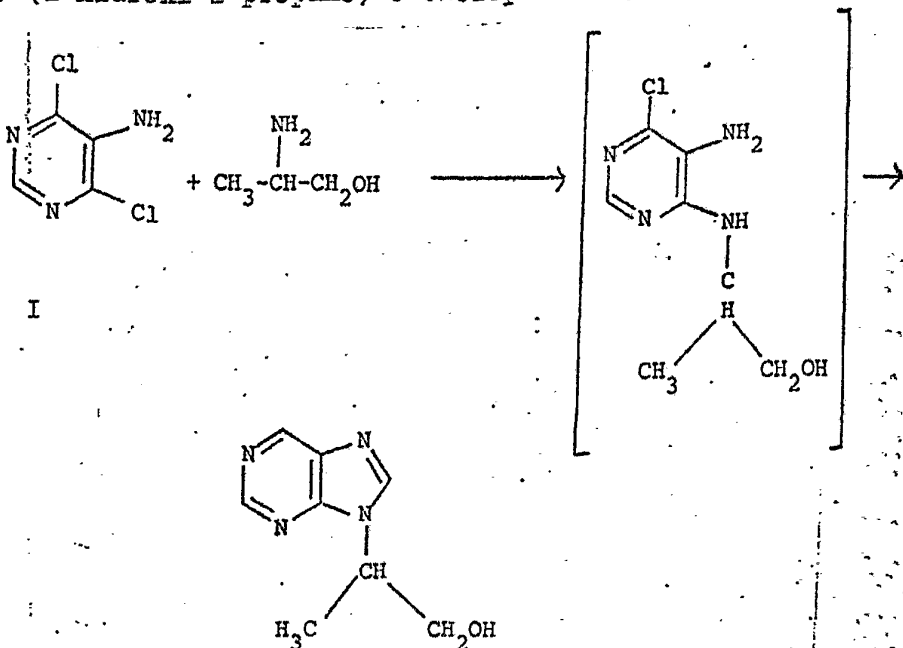
Anal. Calc. para  $C_8H_9N_4OI$  Peso molecular = 304,1. C, 31,60; H, 2,98; N, 18,43; I, 41,73. Encontrado: C, 31,53; H, 2,96; N, 18,18; I, 41,70.

25

17089

METODO F

9-(1-hidroxi-2-propano)-6-cloropurina (NPT 15.423)



Se utilizó el método de Schaeffer, H.J. y Schwender, C.F., J. Med. Chem. 17, 6 (1974).

Una solución de 5-amino-4,6-dicloropirimidina (I, 6,56 g, 40 milimoles) y 2-amino-1-propanol (II, 3,3 g, 44 milimoles) se puso a reflujo en n-pentanol (288 ml) y ter.-butilamina (96 ml) durante 45 horas bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La solución fué evaporada para formar un jarabe y se añadió etanol 4 veces y se evaporó. El jarabe resultante fue suspendido en ortoformiato trietílico (150 ml) y ácido etanosulfónico (10 gotas). La suspensión fué agitada vigorosamente durante la noche, luego evaporada hasta sequedad, se añadió etanol, y esta operación fué repetida tres

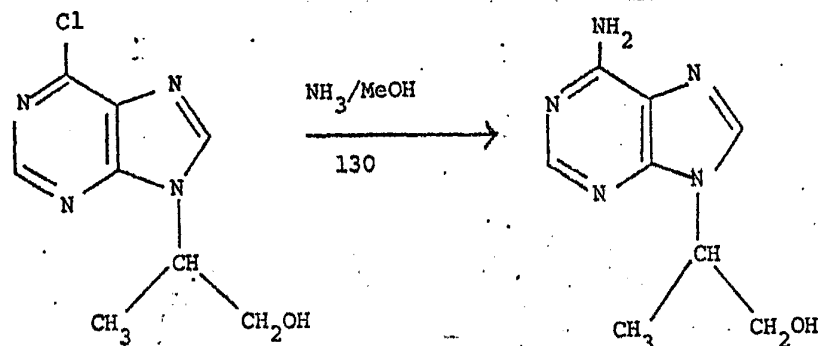
veces. Una cristalización de un producto incoloro se produce durante la evaporación. Los cristales fueron filtrados, y el filtrado fué evaporado, se añadió etanol y esta operación se repitió tres veces para dar un material bruto (3,6 g).

Se recrystalizó en etanol acuoso al 98%.  $\lambda_{uv}$  ( $H_2O$ , pH 5,5)  $\lambda_{max}$  265 nm; p.f. 201-203°; rendimiento, 2,79 g. (32%).

Anal.  $C_8H_9N_4OCl$ . Calc. C, 45,20; H, 4,26; N, 26,36; Cl, 16,68. Enc.: C, 45,11; H, 4,27; N, 26,25; Cl, 16,71.

#### METODO G

9-(1-hidroxi-2-propil)-adenina (NPT 15.433)



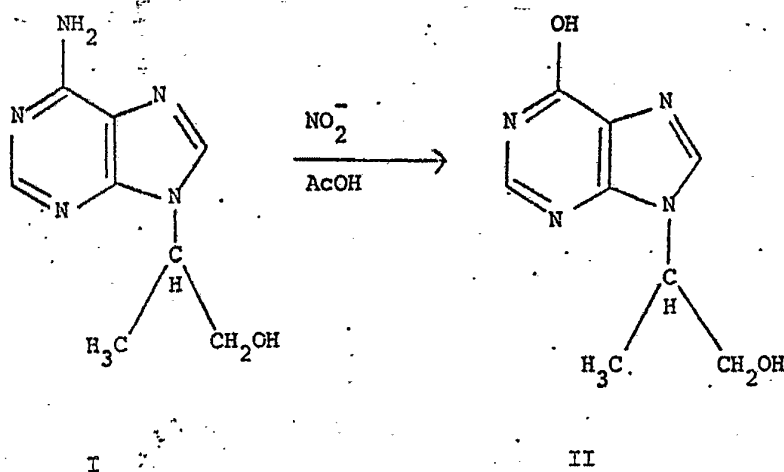
Se utilizó el método de Schaeffer, H. y Schwen-  
der, C., J. Pharm. Sci., 60, 1204 (1971). También Schaeffer

Y otros., J. Med. Chem. 15, 456 (1972).

Se suspendió 9-(1-hidroxi-2-propil)-6-cloropurina (I, 2,0 g, 9,4 milimoles) en metanol/amoníaco (30 ml), se añadió cloruro de amonio (50 mg) como un catalizador y se calentó la mezcla a 130° durante 4,5 horas; la solución fué evaporada hasta sequedad. La recristalización en etanol del producto bruto obtenido dió agujas incoloras. Rendimiento 1,15 g (63%) p.f. = 215-216° uv (H<sub>2</sub>O, pH 5,5)  
 $\lambda$  max 260 nm

#### METODO H

9-(1-hidroxi-2-propil)-hipoxantina (NPT 15.443)



Se disolvió 9-(1-hidroxi-2-propil)-adenina (I, 4 g, 21 milimoles) en ácido acético al 50% (20 ml), se añadió nitrito de sodio (4 g, 58 milimoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 3½ horas. La solución fué evaporada

dos veces hasta sequedad con isopropanol. El residuo fué recogido en isopropanol y filtrado, el precipitado fué desechado, y el filtrado fué evaporado para formar un gel que solidificó, después de la adición de acetona. Rendimiento = 3,65 g (90%) de cristales incoloros. Se recrystalizó en isopropanol/metanol (98:2). p.f. = 202-207° CGD en CHCl<sub>3</sub>: MeOH (5:1) 1 mancha R<sub>f</sub> - 0,30 uv (H<sub>2</sub>O, pH 5,5) =  $\lambda$  max 250 nm.

10

METODO I

Compuesto NPT 15.417

Se utilizó el método de Schaeffer y otros, Journal of Pharmaceutical Sciences 16:1204-1210, método F.

El producto es el compuesto XI en la tabla III de Schaeffer y otros.

15

METODO J

Eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)hipoxantina (NPT 15.392)

Un bosquejo de la sucesión de síntesis para la preparación de eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)hipoxantina (nonilhipoxantina, VIII) se muestra en los esquemas de flujo 1 y 2. Se indican las mejoras con respecto al método de H.J.Schaeffer y C.F. Schwender, J. Med. Chem. 17, 6 (1974) en la sucesión de reacciones que conduce a la eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)-6-cloropurina. La última etapa, la hidró-

25

17089

lisis del derivado de 6-cloropurina (VII), para rendir nonilhipoxantina (VIII) es una adaptación del método del que informaron A. Giner-Sonolla, C. Gryte, A. Bendich y G.G. Brown, J. Org. Chem. 34, 2157 (1969) para la hidrólisis de halogenopurinas.

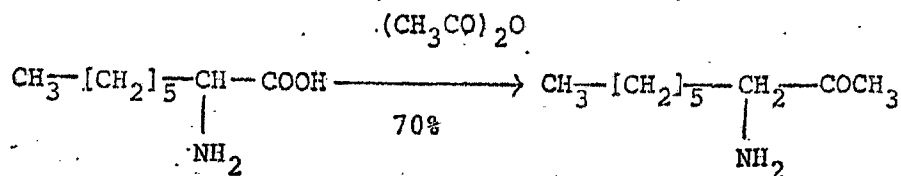
La vía alternativa, es decir la nitrosación de eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)-adenina (EHNA) (IX), para rendir nonilhipoxantina (VIII) (mostrado en el esquema de flujo 2) consiste en la previa conversión por amonólisis del derivado clorado (VII) en la aminopurina (IX, EHNA) seguido por su nitrosación para rendir nonilhipoxantina (VIII).

#### ESQUEMA DE FLUJO 1

Bosquejo de la síntesis de eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)-hipoxantina (VIII).

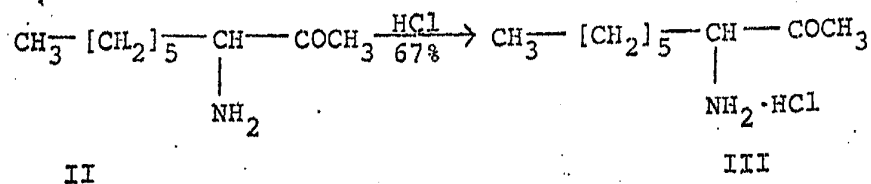
Etapa 1 Acetamidononan-2-ona (II)

Acilación de ácido 2-amino-octanoico



Etapa 2 Clorhidrato de acetamidononan-2-ona (III)

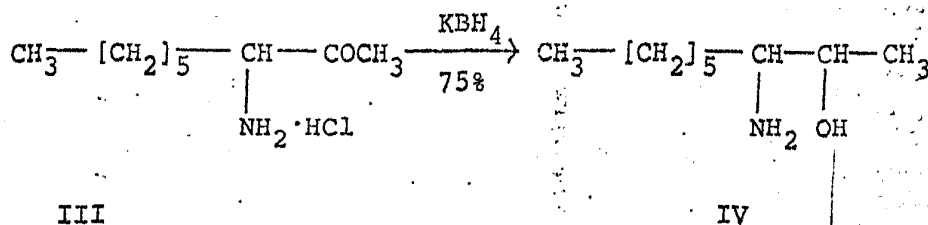
Formación del clorhidrato de acetamidononan-2-ona



5

Etapa 3 Eritro-3-amino-2-nonanol (IV)

Reducción del clorhidrato de acetamidononan-2-ona.



10

15

(los datos por debajo de las flechas se refieren a % de rendimiento)

Etapa 4 Eritro-5-amino-4-cloro-6-(2-hidroxi-3-nonilamino)pirimidina (VI).

Condensación de eritro-3-amino-2-nonanol con 5-amino-4,6-dicloropirimidina.

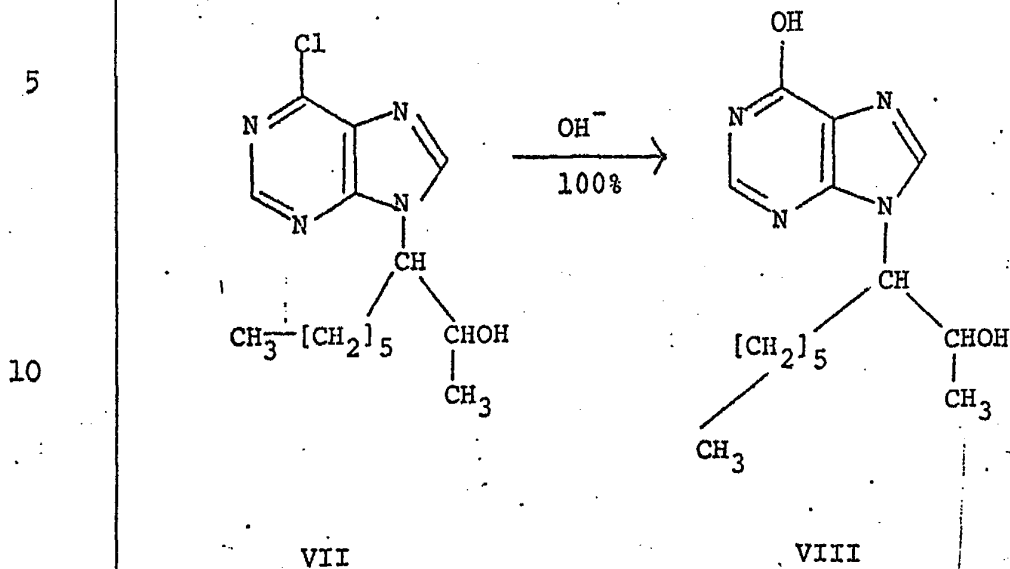
20

25

17089



Etapa 6 Eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)hipoxantina (XIII)  
(Por hidrólisis del derivado de 6-cloropurina)



15 ESQUEMA DE FLUJO 2

Vía alternativa para la preparación de eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)-hipoxantina (VIII)

Etapa 1 a. Eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina (IX)

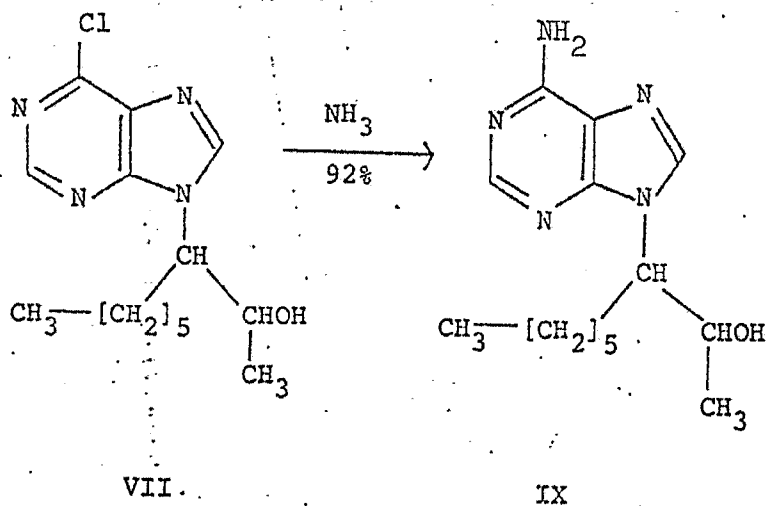
Amonólisis de eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)-6-cloropurina (VII)

20

25

17089.

5

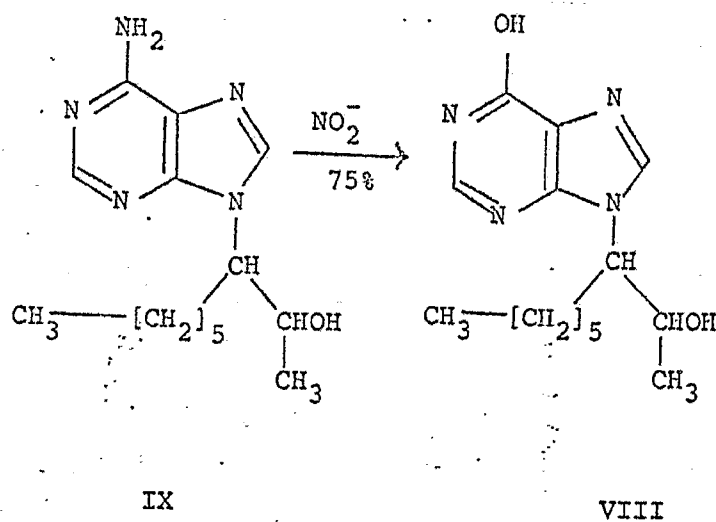


10

Etapas 2b. Eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)hipoxantina (VIII)

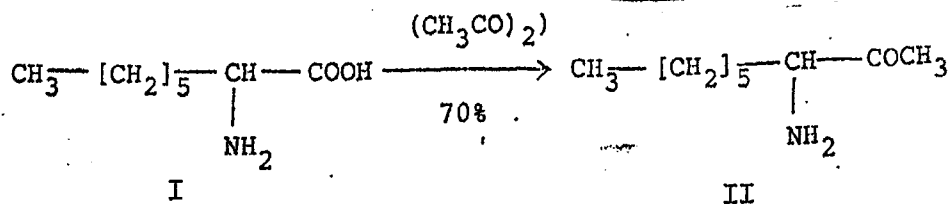
Nitrosación de eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina (IX)

15



20

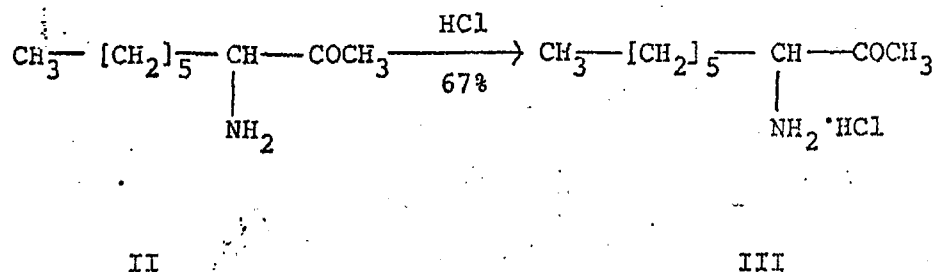
25

3-ACETAMIDONONAN-2-ONA (II)

5

Una mezcla de ácido 2-amino-1-octanoico (I, 200 g, 1,26 moles) en anhídrido de ácido acético (960 ml) y piridina (640 ml) fué calentada sobre un baño de agua hirviendo durante 4 horas. La mezcla de reacción fué evaporada en vacío y el residuo fué repartido 6-8 veces entre solución acuosa al 5% de  $\text{NaHCO}_3$  (400 ml) y éter (400 ml). Los extractos etéreos combinados fueron secados con  $\text{MgSO}_4$  anhidro y evaporados hasta sequedad para dar 3-acetamidononan-2-ona bruta, 154 g (70%).

15

CLORHIDRATO DE 3-AMINO-2-NONANONA (III)

20

El producto bruto (II) obtenido en la operación precedente (154 g) fué disuelto en HCl acuoso concentrado (1.540 ml) y puesto a reflujo durante 2 horas y luego evaporado hasta sequedad en vacío. El sólido resultante fué

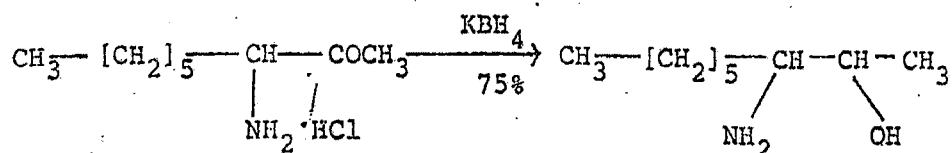
25

17089

recristalizado en una solución moderadamente caliente en EtOH (etanol) (200 ml) y luego enfriado a 25°. A esta solución se añadió éter (600 ml). Aparece un precipitado cristalino blanco; la suspensión es mantenida a 5° durante la noche. El precipitado es recogido y lavado con éter (una vez con 100 ml) para dar 125 g (67%) de producto cristalino blanco, p.f. 112°, descomposición.

Si el material cristalino no fuese blanco o tuviera un punto de fusión más bajo, debería ser recristalizado con carbón orgánico en tetrahidrofurano. En una repetición de este método se utilizaron 150 ml de tetrahidrofurano por 100 g del clorhidrato (III) bruto.

ERITRO-3-AMINO-2-NONANOL (IV)



III

IV

Se disolvió clorhidrato de 3-amino-2-nonanol (43,8 g, 0,226 moles) en metanol absoluto (150 ml) y se enfrió a -10° en un baño de hielo y sal. 1/ Se añadió borohidruro de potasio (24,4 g, 0,45 moles) 2/ en pequeñas porciones durante un período de 2-3 horas. Luego la mezcla fué man-

tenida a  $-10$  hasta  $-15^{\circ}$  durante 3 horas 3,4/ y se dejó llegar lentamente a temperatura ambiente ( $22^{\circ}$ ), luego se agitó durante la noche (20 horas) a temperatura ambiente. Luego la mezcla fué evaporada hasta sequedad (jarabe) en vacío y repartida entre  $H_2O$  (150 ml) y cloroformo (150 ml). La capa en  $H_2O$  fué extraída adicionalmente (3 veces) con cloroformo (100 ml cada vez). La capa en cloroformo fué secada con  $MgSO_4$  y evaporada en vacío para dar un producto oleoso, ligeramente amarillento. Este líquido fué destilado en alto vacío a  $95-100^{\circ}$  (0,15 mm de Hg) para dar eritro-3-amino-2-nonanol puro, 26,4 g, rendimiento 75%, p.f.  $81-86^{\circ}$ .

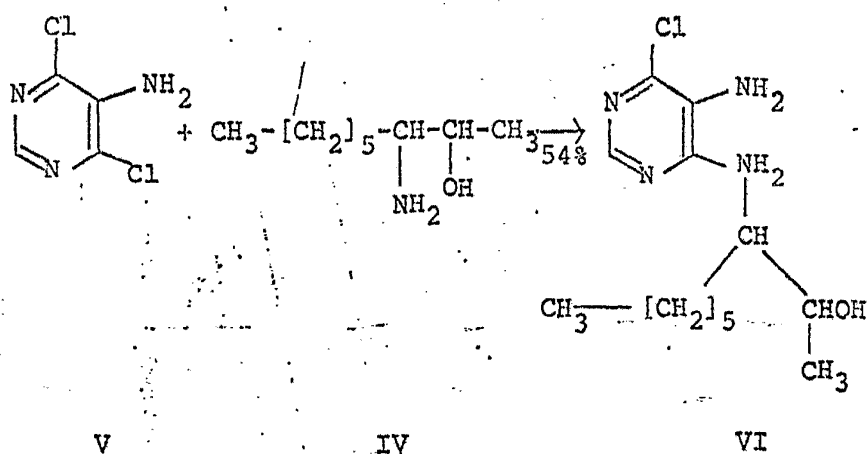
1.- Después de enfriar la solución de III, precipita algo de material; esto no tiene ningún efecto sobre el resultado de la reacción.

2.- En este punto, el presente método difiere del método de Schaeffer y otros. Schaeffer añade ácido acético al mismo tiempo que borohidruro potásico ( $=KBH_4$ ), manteniendo el pH a 5-6. Se ha encontrado que la neutralización implica pérdida de  $KBH_4$  y que se tolera un pH por encima de 5. Más importante es el hecho de que la simultánea adición de ácido acético y  $KBH_4$  (tal como propone Schaeffer) hace muy difícil de controlar la reacción. La temperatura sube considerablemente y se producen pérdidas de rendimiento y/o calidad del producto.

3.- Se recomienda utilizar una agitación eficaz para asegurar la reacción apropiada, que estará completada cuando hayan desaparecido todos los pequeños terrones y porciones de borohidruro de potasio.

4.- El enfriamiento a 0°, tal como describen Schaeffer y otros (método D, línea 4 y siguientes) es insuficiente. Constituye una mejora el mantener la reacción bien por debajo de 0°; lo mejor es mantenerla por debajo de -10° en todo momento. Si se deja que la temperatura pase por encima de -10°, puede resultar una pérdida sustancial de rendimiento.

ERITRO-5-AMINO-4-CLORO-6-(2-HIDROXI-  
-3-NONILAMINO)PIRIMIDINA (VI)



Se preparó con agitación a 25° una mezcla de 4,6-dicloro-5-aminopirimidina (V, 24,6 g, 0,15 moles) y eritro-3-amino-2-nonanol (IV, 26,2 g, 0,164 moles) en 1-pentanol (1.080 ml) y tributilamina (350 ml). La suspensión resultante fué calentada a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 28 horas (tuvo lugar disolución en aproximadamente  $\frac{1}{2}$  hora). En este momento, una muestra del producto de reacción manifestó un  $\lambda_{\max}$  267 y 297 nm (H<sub>2</sub>O, pH 5,5).

La solución resultante fué concentrada en un baño de agua caliente a una presión de 10 mm Hg para formar un jarabe y luego evaporada adicionalmente en un baño de aceite a 0,1 m y 100° para rendir un líquido viscoso al que se añadió n-hexano (450 ml). La mezcla fué puesta a reflujo durante 1 hora, y la porción sobrenadante en hexano, amarillenta y caliente, fué separada del líquido en el fondo del matraz de fondo redondo.

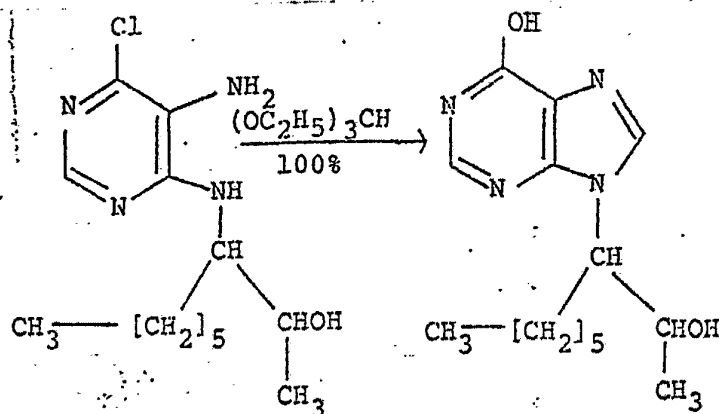
El aceite de color pardo claro resultante, del que se eliminó cualquier cantidad de hexano residual, fué evaporado en vacío y disuelto en cloroformo (150 ml). Esta solución en cloroformo fué extraída 8 veces con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (250 ml cada vez). La capa en cloroformo fué luego separada, secada (con sulfato de sodio o magnesio) y evaporada bajo alto vacío (0,1 mm Hg) a 40° (baño de agua) para dar un aceite de color pardo claro que solidificó al enfriar. Este material puede ser utiliza

do directamente en la siguiente etapa o purificado como si  
 gue: el aceite resultante fué disuelto en 75-100 ml de clo  
 roformo y se añadió n-hexano (aproximadamente 300 ml) para  
 separar por precipitación un sólido cristalino blanco que  
 5 fué filtrado desde la solución enfriada. (La extracción se  
 lleva a cabo 4-8 veces, hasta que ya no se desprende dióxi  
 do de carbono). Este tratamiento fué repetido dos veces  
 más. Rendimiento: 23,3 g (54%) uv  $\lambda_{\max}$  267, 297 (H<sub>2</sub>O,  
 pH 5,5) p.f. 113-116°.

10

ERITRO-9-(2-HIDROXI-3-NONIL)-  
-6-CLOROPURINA (VII)

15



20

VI

VII

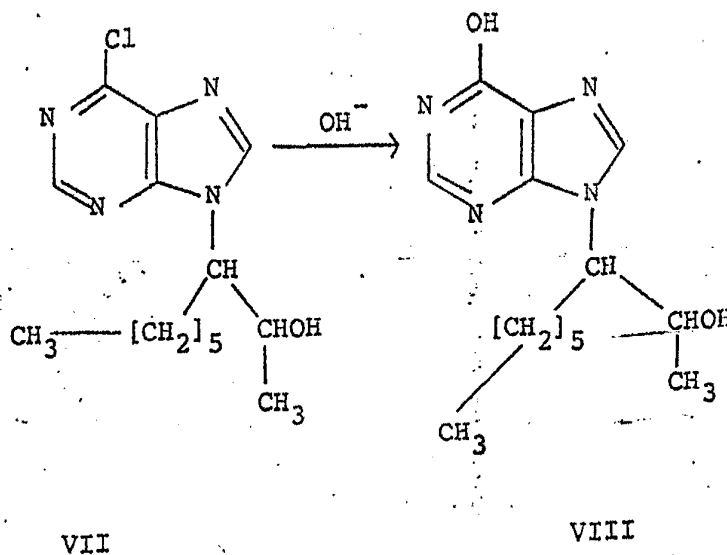
25

El jarabe bruto procedente de la operación precedente, que consiste en eritro-5-amino-4-cloro-6-(2-hidroxi-3-nonilamino)pirimidina (11,48 g, 40 milimoles) fué disuelto en ortoformiato trietílico (106 ml) y se añadió cloroformo (34 ml) y ácido etanosulfónico (10 gotas) para efectuar disolución. Después de reposar durante la noche a 25°, la solución fué evaporada en vacío para formar un jarabe. Rendimiento 11,7 g (cuantitativo). Este jarabe, que consistía en eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)-6-cloropurina (VII) bruta fué utilizado en la siguiente etapa.  $\lambda_{\text{max}}$  264 nm.

ERITRO-9-(2-HIDROXI-3-NONIL)-

HIPOXANTINA (VIII)

(Por hidrólisis del derivado de 6-cloropurina)



Una suspensión de eritro-6-cloro-9-(2-hidroxi-3-nonil)purina (VII, 4,0 g, 13,4 milimoles) en NaOH 0,5 N (40 ml) fué puesta a reflujo durante 2 horas y enfriada. La neutralización con ácido acético glacial y el enfriamiento dieron un precipitado cristalino de eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)hipoxantina (VIII) que fué filtrado y secado. Rendimiento: 3,8 g (cuantitativo), p.f. 196<sup>o</sup>.  
uv.  $\lambda_{\max}$  (pH 5,5) 251 nm.

El producto bruto (VIII) obtenido de este modo era homogéneo por cromatografía en papel (3 disolventes) y dió resultado negativo en el ensayo en cuanto a Cl<sup>-</sup> (alambre de cobre y llama; fusión de sodio, acidificación y nitrato de plata).

La recristalización de una muestra del material bruto, efectuada 3 veces en etanol acuoso (véase purificación) dió cristales incoloros. p.f. 202<sup>o</sup>. Calc. para C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (VIII): C, 60,41; H, 7,97; N, 20,13. Encontrado: C, 60,47; H, 7,86; N, 20,08.

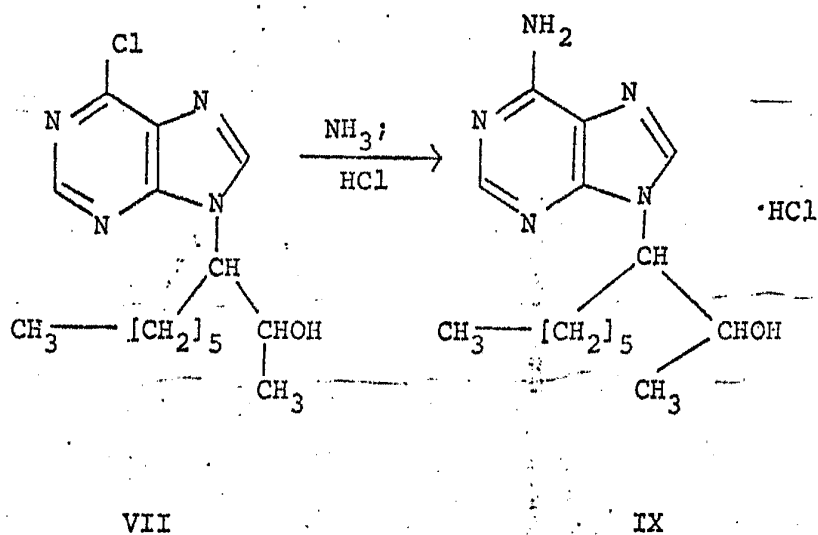
#### PURIFICACION DE

#### ERITRO-9-(2-HIDROXI-3-NONIL)-HIPOXANTINA (VIII)

La nonil-hipoxantina (VIII) bruta es purificada por recristalización. El material bruto es disuelto por calentamiento en aproximadamente 6-10 veces su peso de alcohol etílico, y luego se añade un volumen igual de H<sub>2</sub>O. La

solución es tratada con carbón orgánico en un matraz Erlenmeyer, y filtrada a través de Celite mientras está caliente. La solución es evaporada con agitación continua sobre una placa caliente. Se añade agua en pequeñas porciones para reemplazar el volumen evaporado hasta que aparece un precipitado abundante. Se mantiene la evaporación del disolvente para eliminar todo el alcohol etílico, mientras se añade repetidamente  $H_2O$  hasta alcanzar un volumen de 8-12 veces el peso de material. La pérdida de material es de aproximadamente 10% por cada recristalización. Dos recristalizaciones aumentaron el punto de fusión a  $202^\circ$  y dieron un producto cristalino incoloro, mientras que el material bruto era algo amarillo o rosa y fundía a  $192^\circ$ .

ERITRO-9-(2-HIDROXI-3-NONIL)-ADENINA. HCl (IX)



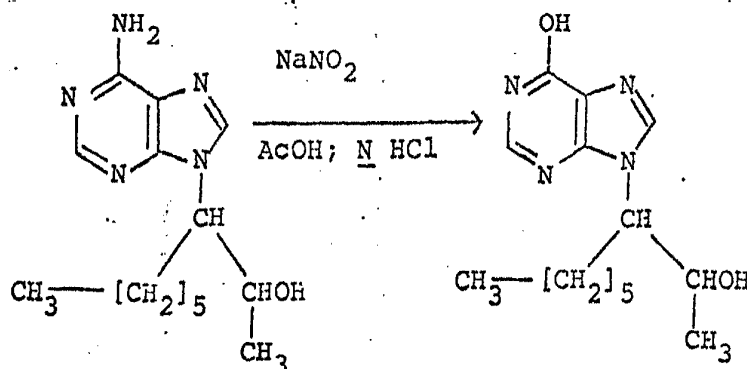
La eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)-6-cloropurina (VII) oleosa bruta (6,15 g) procedente de las preparaciones precedentes, es disuelta en amoníaco metanólico saturado (300 ml) y cloruro de amonio (1 g) a 80-100° durante 1 hora en un tubo-bomba de acero inoxidable (Parr Instruments). Después de enfriar, la solución fué evaporada hasta sequedad en vacío. Se añadió metanol y se evaporó de nuevo (3 veces) para eliminar el exceso de amoníaco.

El residuo siruposo fué disuelto en alcohol metílico absoluto, y se borboteó HCl gaseoso seco, manteniendo la temperatura por debajo de 20° (con un baño de hielo/agua. Después de hacer pasar HCl durante  $\frac{1}{2}$  hora, la mezcla fué enfriada a 5°. El precipitado fué recogido a través de un embudo de vidrio sinterizado, lavado con alcohol metílico frío y secado en aire. Rendimiento 6,0 g (92%) p.f. 173-175° desc. uv  $\lambda_{\max}$  260 nm (en H<sub>2</sub>O, pH 5,5).

VIA ALTERNATIVA PARA LA PREPARACION DE  
ERITRO-9-(2-HIDROXI-3-NONIL)-HIPOXANTINA (VIII)

(por desaminación de VII)

5



10

VII

VIII

15

Se añadió lentamente nitrito de sodio (5,6 g, 71 milimoles) a una solución de eritro-9-(2-hidroxi-3-nonyl)-adenina (IX, 4,0 g, 14 milimoles) en ácido acético al 50% (20 ml) y HCl N (3,2 ml) a 25° con agitación. La mezcla fué agitada durante 2 horas a 25°. Después de este tiempo, se vigiló el espectro uv. Cuando el uv  $\lambda_{\text{max}}$  llegó a 250 nm, la solución fue neutralizada con NaOH 2 N. El precipitado resultante fué filtrado y lavado con H<sub>2</sub>O. Rendimiento = 3,03 g (75%) p.f. = 195°.

20

Una muestra analítica fué recristalizada (3 veces) en agua, rindiendo un producto de p.f. 202°. Anal. Calc. para C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 60,40; H, 7,96; N, 20,13. Encontrado: C, 60,40; H, 7,90; N, 20,12.

25

17089

METODO K

Compuesto NPT 15.426

Se utilizó el método de H.J. Schaeffer y S.F. Schwender, J. Med. Chem. 17:6 (1974).

5

METODO L

Preparación de NPT 15.410

0,1 milimoles de 9-(2-hidroxi-3-nonil)-6-hidroxi-purina, NPT 15.392 (27,9 mg) y 0,3 milimoles de 4-(acetilamino)benzoato de 2-hidroxipropil, dimetilamonio (DIP·PacBA) (77,1 mg) fueron pesados con exactitud y disueltos en 105 ml de carbonato de sodio ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) al 0,25% para rendir una solución al 0,1% de NPT 15.410 (el compuesto formado a partir de NPT 15.392 y (DIP·PacBA) en una relación molar de 1:3).

10

15

Evidencia de formación de complejo

Estudios de solubilidad de fases llevados a cabo con NPT 15.392 y DIP·PacBA demuestran que el NPT 15.392 tiene solubilidad acrecentada en concentraciones crecientes de DIP·PacBA, en condiciones de pH constante. Esto es indicativo de que se produce una interacción en solución para rendir un complejo.

20

En lugar de la relación molar de 1:3 (NPT 15.392 y DIP·PacBA), se forman otros complejos utilizando relaciones molares de 1:1 y 1:10.

25

POTENCIACION DE ACTIVIDADES BIOLÓGICAS POR DIP·PACBA

De las sustancias descritas en la tabla 1, son nuevas las NPT 15.392 y NPT 15.446. También son nuevas las sales de DIP·PACBA presentadas en esta tabla, a saber

5 15.428, 15.437, 15.447, 15.432, 15.434, 15.444, 15.418 y 15.410. Las NPT 15.392, NPT 15.417 y NPT 15.426 han mostrado todas ellas que tienen por sí mismas una importante actividad anti-influenza. En un caso (con NPT 15.392) la

10 reacción por adición de sal de DIP·PACBA a NPT 15.392 para formar 15.410 no potencia la actividad anti-influenza. En el caso de NPT 15.417, la reacción por adición de sal de DIP·PACBA para formar 15.418 potencia la actividad anti-influenza. Seguidamente se expone un resumen de la aptitud

15 relativa de sales de DIP·PACBA para potenciar las diferentes actividades biológicas.

| Compuesto | Sal de DIP·PACBA | Anti-influenza           | Potenciación Anti-leucemia | Inmuno-potenciación |
|-----------|------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------|
| 15392     | 15410            | Ambos igualmente activos | Si                         | Si                  |
| 15417     | 15418            | Si                       | -                          | Si                  |
| 15435     | 15437            | Si                       | -                          | -                   |
| 15446     | 15447            | Si                       | -                          | -                   |
| 15431     | 15432            | Si                       | -                          | -                   |
| 15433     | 15434            | Si                       | -                          | -                   |
| 15443     | 15444            | Si                       | -                          | -                   |

25

17089

TRATAMIENTO "IN VIVO" DE RATONES CON NPT 15.392 Y NPT  
15.410: EFECTO SOBRE LA ESTIMULACION "IN VITRO" DE LA PRO-  
LIFERACION DE CELULAS DE BAZO POR CONCAVALINA A

5 La finalidad de este estudio fué la de determi-  
nar los efectos de un tratamiento "in vivo" de ratones con  
los compuestos NPT 15.392 y 15.410 sobre la actividad sub-  
siguiente de células de bazo aisladas de estos animales y  
evaluadas "in vitro" en cuanto a su respuesta proliferati-  
va al agente mitógeno, Concanavalina A (Con A).

10 Método

Tratamiento "in vivo"

Nueve ratones Balb/c machos, de 8-9 semanas de edad, que  
pesaban 18-20 g, fueron divididos en tres grupos. Un gru-  
po fué tratado dos veces por día (por 1 día) por la mañana  
15 y por la tarde, con una dosis oral de NPT 15.392 a 10 mg/kg.  
El segundo grupo fué tratado similarmente con NPT 15.410  
a 20 mg/kg. Un tercer grupo, al que se dosificó solución  
salina, servía como testigo placebo.

Experimentación "in vitro" de células de bazo:

20 Preparado de células.

Al día siguiente, cada grupo fué sacrificado y  
se retiraron y reunieron los bazos. Los bazos fueron cor-  
tados y las células lavadas en medio RPMI-1640 (Grand Is-  
land Biologicals) suplementariamente con 2 mm de glutamina  
25 y antibióticos. La concentración de células de cada prepa-

rado fué determinada mediante un contador Coulter y ajustada a  $5 \times 10^6$  células/ml con medio RPMI.

Experimento de placa de microvaloración.

5 Se llevaron a cabo experimentos de microvaloración en 0,2 ml de incubaciones que contenían  $5 \times 10^5$  células y Con A o bien Con A y compuestos en las concentraciones indicadas. Todos los experimentos se realizaron con 6 repeticiones y se compararon con un experimento testigo que solo contenía células. Las placas de experimentación  
10 fueron incubadas a 37° en 5% de CO<sub>2</sub> durante 4 días. Durante las 18-20 horas finales de incubación, se añadieron a cada cultivo 0,5 ml de <sup>3</sup>HTdR (10 uCi/ml, 6 ci/milimol). Los cultivos fueron cosechados con una unidad cosechadora muestreadora automática múltiple (MASH), y se determinó  
15 el <sup>3</sup>HTdR incorporado con un contador de centelleo de líquido Beckman LS 8.000, como una medida de la proliferación de células. Los resultados están tabulados como la relación de la actividad en los cultivos tratados con Con A o con Con A y compuesto a la actividad de los cultivos testigo.  
20

El tratamiento "in vivo" con cualquiera de los compuestos 15.392 o 15.410 aumenta la subsiguiente respuesta de las células de bazo, "in vitro" a estimulación por Con A a una concentración de agente mitógeno sub-óptima  
25 (5 µg/ml) se observó una relación de estimulación de 120:1

en células de bazo tratadas y aisladas de ratones tratados con 15.392 en comparación con una relación de 40:1 en células de bazo aisladas de ratones tratados con placebo.

5 No se obtienen resultados significativos con tratamiento por ninguno de los compuestos 15.392 o 15.410 cuando las células son estimuladas con una concentración más óptima de Con A (10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ).

10 Se ensayó también el efecto de un subsiguiente tratamiento "in vitro" de células estimuladas por Con A con NPT 15.392 y 15.410 a  $1\mu\text{g}/\text{ml}$ . Ambos compuestos muestran una señalada aptitud para aumentar la estimulación por Con A, particularmente en la concentración sub-óptima de agente mitógeno (5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) y en una menor extensión a 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

15 Con 5  $\mu\text{g}/\text{l}$  de Con A, la estimulación por NPT 15.392 es 2,8 veces mayor con relación al tratamiento por Con A sólo, mientras que para NPT 15.410 es 3,3 veces mayor.

20 Estos resultados indican un efecto inmunomodulador de estos compuestos en la proliferación de células de bazo. El tratamiento previo de animales con cualquiera de los compuestos sensibilizará las células a subsiguiente estimulación mitogénica, mientras que la exposición de las células "in vitro" a los compuestos después de estimulación mitogénica aumentará la respuesta proliferativa.

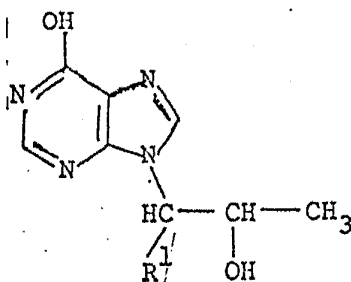
25

REIVINDICACIONES

5

1ª.- Un procedimiento para preparar 9-(hidroxialcohol)-purinas de la fórmula:

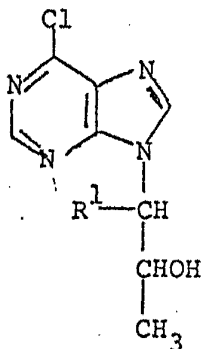
10



15

en donde R<sup>1</sup> es alcoholo de 1 a 8 átomos de carbono, que comprende: (1) hidrolizar un compuesto de la fórmula

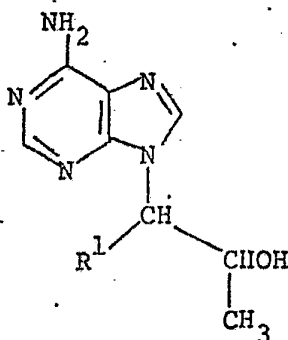
20



25

en condiciones alcalinas o (2) diazotar un compuesto de la fórmula

17089



en condiciones ácidas.

10 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en donde R<sup>1</sup> es alcoholo normal.

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, en donde R<sup>1</sup> es alcoholo normal de 1 a 7 átomos de carbono.

15 4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 3ª, en donde R<sup>1</sup> es alcoholo normal de 1 a 6 átomos de carbono.

5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 4ª, en donde R<sup>1</sup> es n-hexilo.

20 6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 4ª, en donde R<sup>1</sup> es metilo.

7ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 9-(HIDROXIALCOHIL)-PURINAS".

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

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

Madrid, 02 JUN 1980

P.A.

Alberto de Elzaburo  
Por Poder,

