



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **AT 395 156 B**

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2655/87

(22) Anmeldetag: 8.10.1987

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 2.1992

(45) Ausgabetag: 12.10.1992

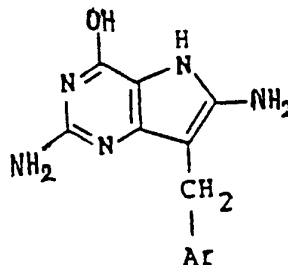
(51) Int.Cl.⁵ : **C07D 487/04**
C07D 405/06, 239/36, A61K 31/505,
C07D 407/06, 409/06

(73) Patentinhaber:

WARNER-LAMBERT COMPANY
07950 MORRIS PLAINS (US).

(54) NEUE 9-DEAZAGUANINE

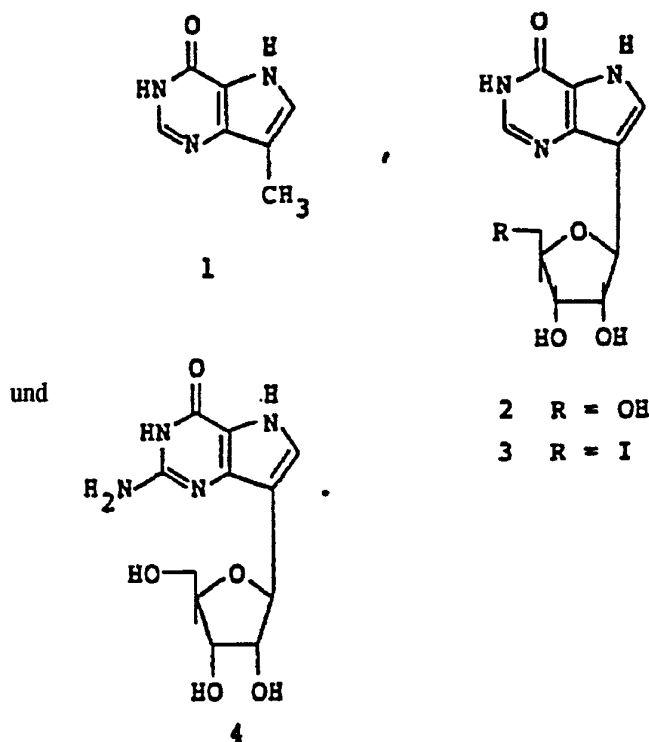
(57) Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel (I), worin Ar (i) Phenyl unsubstituiert oder durch Methoxy substituiert, (ii) 2- oder 3-Thienyl, (iii) 2-Furanyl bedeutet, oder ein pharmazeutisch verträgliches Säure- oder Basenadditionssalz davon.



AT 395 156 B

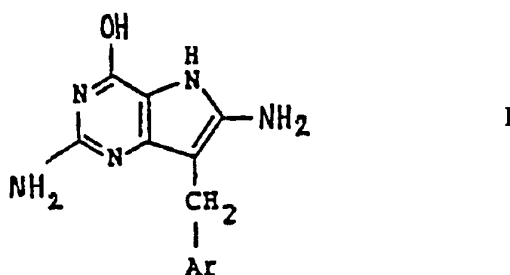
Es sind zahlreiche Purinderivate bekannt, unter welchen auch die als Purinnucleosidphosphoxylase (PNP-4)-Inhibitoren wirksamen Guanidinderivate sind, welche in der US-Ser. Nr. 767 202, die am 22. August 1985 als Ausscheidungsanmeldung der US-Ser. Nr. 660 152, welche am 12. Oktober 1984 eingereicht wurde und nun aufgegeben wurde, beschrieben wurden. Ausgewählte, bereits bekannte Guaninderivate sind auch in dieser Anmeldung beschrieben. Daher wird auf die US-Ser. Nr. 767 202, welche der EP-A2-178 178 entspricht, in der vorliegenden Anmeldung Bezug genommen.

Insbesondere sind die folgenden Pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one der Formel



bekannt. Die Verbindung der Formel 1 ist in J. Org. Chem. 1979, 44:3826 beschrieben und die Verbindungen der Formeln 2, 3 und 4 wurden durch J. D. Stoeckler, et al., Cancer Res., 1986, 46:1774 beschrieben. Darüberhinaus haben Stoeckler, et al., PNP-Aktivität für Verbindungen der Formeln 2, 3 und 4 geoffenbart. Diese Verbindungen unterscheiden sich von denjenigen der vorliegenden Erfindung durch einen Aryl- oder Heteroarylsubstituenten im Vergleich zu dem Methylsubstituenten in der Verbindung der Formel 1 und dem Zuckerteil in den Verbindungen der Formeln 2, 3 und 4. Daher betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen, die keine offensichtlichen Varianten der von Stoeckler beschriebenen Verbindungen sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel (I)

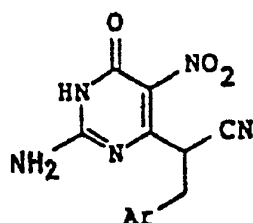


worin Ar (i) Phenyl unsubstituiert oder durch Methoxy substituiert, (ii) 2- oder 3-Thienyl, (iii) 2-Furanyl bedeutet, oder ein pharmazeutisch verträgliches Säure- oder Basenadditionssalz davon.

Die Verbindungen und diese Verbindungen enthaltenden pharmazeutische Zusammensetzungen nach der vorliegenden Erfindung sind zur Behandlung von autoimmunen Erkrankungen, wie Arthritis, Schmetterlingsflechte, inflammatorische Darmerkrankungen, Jugenddiabetes, Myasthenia gravis, multiple Sklerose, Gicht und gichtige Arthritis, ebenso wie Psoriasis, Virusinfektionen und Krebs und die Abwehrreaktionen auf Transplantationen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten einen Immunomodulator oder eine wirksame Menge gegen die Abwehrreaktion; wie beispielsweise eine Menge der Verbindung I, welche gegen T-Zellen cytotoxisch wirkt, in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger enthalten. Daher wird auch eine Methode zur Verwendung der Verbindung der allgemeinen Formel I für die Herstellung von Pharmazeutika für die Behandlung von Säugern, Menschen eingeschlossen, welche an autoimmunen Erkrankungen oder Psoriasis oder an Abstoßungsreaktionen von Transplantaten, die durch die Toxizität der T-Zellen hervorgerufen werden, leiden, beschrieben. Es ist selbstverständlich, daß ein Fachmann die Behandlung mit einer nicht-toxischen und weniger als wirksamen Menge beginnen wird und die Dosis bis zum Eintreten des gewünschten Effektes steigern wird, wobei er darauf achten wird, daß dem an einer Krankheit Leidenden nur eine geringere Menge als für ihn giftig ist, verabreicht wird.

Die vorliegende Erfindung umfaßt auch folgende neue Zwischenverbindungen:

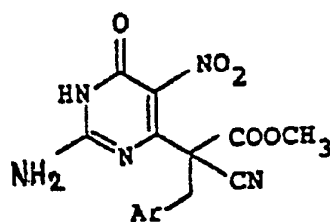
1) Eine Verbindung der Formel (II)



II,

worin Ar wie oben definiert ist, und

2) eine Verbindung der Formel (III)



III,

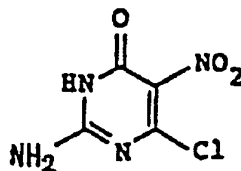
worin Ar wie oben definiert ist.

Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung ist folgendes:

(A) Ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), welche die Behandlung einer Verbindung der Formel (II), die wie oben definiert ist, mit einer $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ und dann einer basischen Lösung, wie 1N NaOH in der Hitze umfaßt, um die Verbindung der Formel (I), in welcher der Substituent in 6-Stellung Amino bedeutet, zu erhalten. Die Verbindung der Formel (I) kann dazu verwendet werden, ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditions- oder Basensalz davon herzustellen.

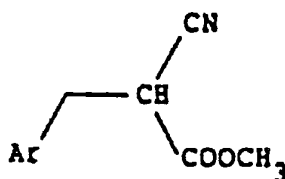
(B) Ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (II), die wie oben definiert ist, umfaßt die Behandlung einer Verbindung der Formel (III), die wie oben definiert ist, mit (1) einer Base, wie beispielsweise einer 1N NaOH-Lösung etwa bei Raumtemperatur und dann (2) mit einer Säure, wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, um die Verbindung der Formel (II) zu erhalten.

(C) Ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (III), die wie oben definiert ist, welches die Umsetzung einer Verbindung der Formel (IV)



IV

mit einer Verbindung der Formel (V)



V,

worin Ar wie oben definiert ist, in Gegenwart von Natriumhydrid in Dimethylformamid oder Kalium-t-butoxid in DMSO oder analoge Reaktionsbedingungen, umfaßt.

Unter gewissen Umständen kann es notwendig sein, entweder das N- oder das O-Atom der Zwischenprodukte in den oben beschriebenen Prozessen mit geeigneten Schutzgruppen, wie sie in der Technik bekannt sind, zu schützen. Die Einführung und Abspaltung von geeigneten Sauerstoff- und Stickstoffschutzgruppen sind in der organischen Chemie gut bekannt; siehe beispielsweise (1) „Protective Groups in Organic Chemistry“, J. F. W. McOmie, et al.; (New York, 1973), Seiten 43ff, 95 ff; (2) J. F. W. McOmie, *Advances in Organic Chemistry*, Band 3, 191-281 (1963); (3) R. A. Borssenas, *Advances in Organic Chemistry*, Band 3, 159-190 (1963); und (4) J. F. W. McOmie, *Chem. & Ind.* 603 (1979).

Beispiele für geeignete Sauerstoffschutzgruppen sind Benzyl, t-Butyldimethylsilyl, Methyl, Isopropyl, Ethyl, tert.-Butyl, Ethoxyethyl, u. ä. Das Schützen einer N-H-Gruppe ist in einigen der für die Herstellung der Verbindungen nach der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verfahren notwendig. Geeignete Stickstoffschutzgruppen sind Benzyl, Triphenylmethyl, Trialkylsilyl, Trichlorethylcarbamate, Trichlorethoxycarbonyl, Vinyloxycarbamat, u. ä.

Unter gewissen Umständen ist es notwendig, zwei verschiedene Sauerstoffatome mit verschiedenen Schutzgruppen zu schützen, so daß eine selektiv abgespalten werden kann, während die andere an ihrem Platz verbleibt. Hierbei werden die Benzyl- und die t-Butyldimethylsilylgruppen verwendet, wobei jede der beiden in Gegenwart der anderen abspaltbar ist, Benzyl wird durch katalytische Hydrierung abgespalten und t-Butyldimethylsilyl kann durch Reaktion, beispielsweise mit tetra-n-Butylammoniumfluorid abgespalten werden.

In dem hier zur Herstellung der Verbindungen nach der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verfahren sind die Anforderungen an die Schutzgruppen einem Fachmann der organischen Chemie sicher bekannt und die Verwendung von geeigneten Schutzgruppen ist folglich in den in den Diagrammen gezeigten Verfahren enthalten, obwohl sie nicht ausdrücklich erwähnt werden.

Die Produkte der hier beschriebenen Reaktionen werden durch konventionelle Methoden, wie beispielsweise Extraktion, Destillation, Chromatographie, u. ä. isoliert.

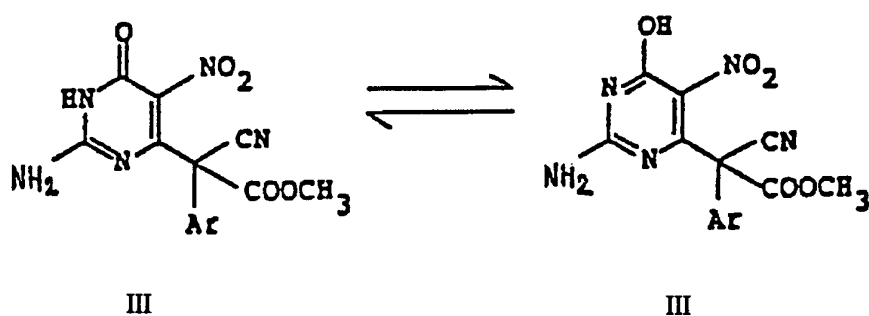
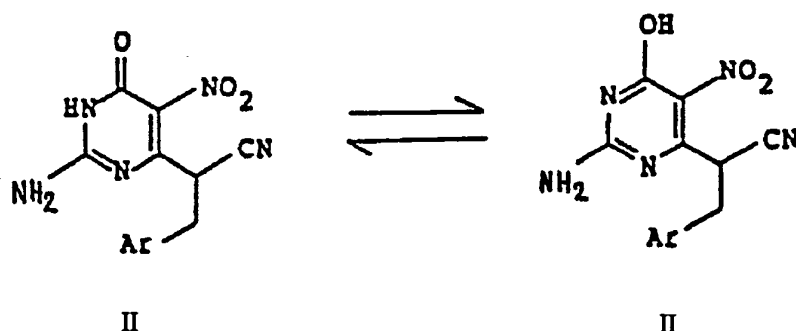
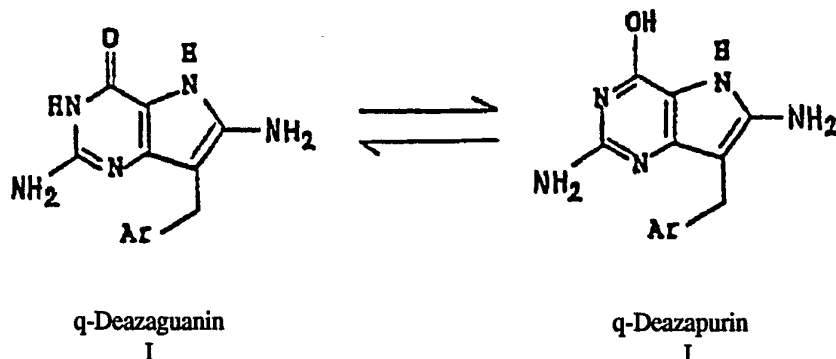
Die Salze der Verbindungen der Formel (I), die oben beschrieben wurden, werden durch Umsetzung der geeigneten Base mit einer stöchiometrischen Menge der Säureverbindungen der Formel (I) umgesetzt, um pharmakologisch verträgliche Salze davon zu erhalten.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch in hydratisierter oder solvatisierter Form vorliegen.

Die Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach der vorliegenden Erfindung, die beginnend mit Schritt (C) und wie oben beschrieben über Schritt (B) und (A) fortgesetzt werden, können auch in einem einteiligen Verfahren durchgeführt werden. Trotzdem ist es bevorzugt, das Produkt der Formel (III) und das Produkt der Formel (II) vor dem nächsten Verfahrensschritt abzutrennen.

Die Verbindungen der Formel (I) und die Zwischenprodukte der Formeln (II) und (III) der vorliegenden

Erfindung existieren als tautomere Formen als q-Deazapurine oder q-Deazaguanine, wie dies weiter unten gezeigt wird. Beide Formen sind Teil der vorliegenden Erfindung und werden in der vorliegenden Beschreibung nicht unterschieden.



Die Verbindungen der Formel (I) werden sowohl in der Form der freien Base als auch in der möglichen Form der Basensalze und in der Form der Säureadditionssalze verwendet. Alle drei Formen liegen im Rahmen der vorliegenden Erfindung. In der Praxis ist die Verwendung der Salzform gleichbedeutend der Verwendung der Basenform. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Salze, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung liegen, sind jene, die von Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure und Schwefelsäure, und organischen Säuren, wie Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Isothiansäure, u. ä. gebildet werden, woraus das Hydrochlorid, Sulfat, Methansulfonat, Benzolsulfonat, p-Toluolsulfonat, u. ä. gebildet werden, sowie auch jene, die von Basen, wie geeigneten organischen und anorganischen Basen, hergeleitet werden. Beispiele für geeignete anorganische Basen für die Herstellung von Salzen der Verbindung der vorliegenden Erfindung umfassen die Hydroxide von Ammoniak, Natrium, Lithium, Kalium, Calcium, Magnesium, Aluminium, Zink, u. ä.

Es können aber auch Salze mit geeigneten organischen Basen hergestellt werden. Geeignete Basen für die

Herstellung von pharmazeutisch verträglichen Basenadditionssalzen mit Verbindungen der vorliegenden Erfindung umfassen organische Basen, die nicht-toxisch sind, jedoch stark genug zur Bildung derartiger Salze sind. Die Gruppe derartiger organischer Basen ist dem Fachmann bekannt. Zu Illustrationszwecken wird die Gruppe, die Mono-, Di- und Trialkylamine, wie Methylamin, Dimethylamin und Triethylamin; Mono-, Di- oder Trihydroxyalkylamine, wie Mono-, Di- und Triethanolamin; Aminosäuren, wie Arginin und Lysin; Guanidin; N-Methylglucamin; L-Glutamin; N-Methylpiperazin; Morpholin; Ethylendiamin; N-Benzylphenethylamin; Tris(hydroxymethyl)aminomethan; u. ä. umfaßt, aufgezählt (siehe beispielsweise „Pharmaceutical Salts“, J. Pharm. Sci. (1977) 66(1):1-19)

Die Säureadditionssalze der basischen Verbindungen werden entweder durch Lösen der freien Base der Verbindung (I) in Wasser oder wäßrigem Alkohol oder anderen geeigneten Lösungsmitteln, die die geeignete Säure oder Base enthalten, und Isolieren des Salzes durch Abdampfen der Lösung hergestellt oder auch durch Umsetzen der freien Base der Verbindung (I) mit einer Säure, ebenso wie durch Umsetzung der Verbindung (I), die eine Säuregruppe trägt, mit einer Base durch Reaktion in einem organischen Lösungsmittel, in welchem das Salz direkt ausfällt oder durch Konzentration der Lösung gewonnen werden kann.

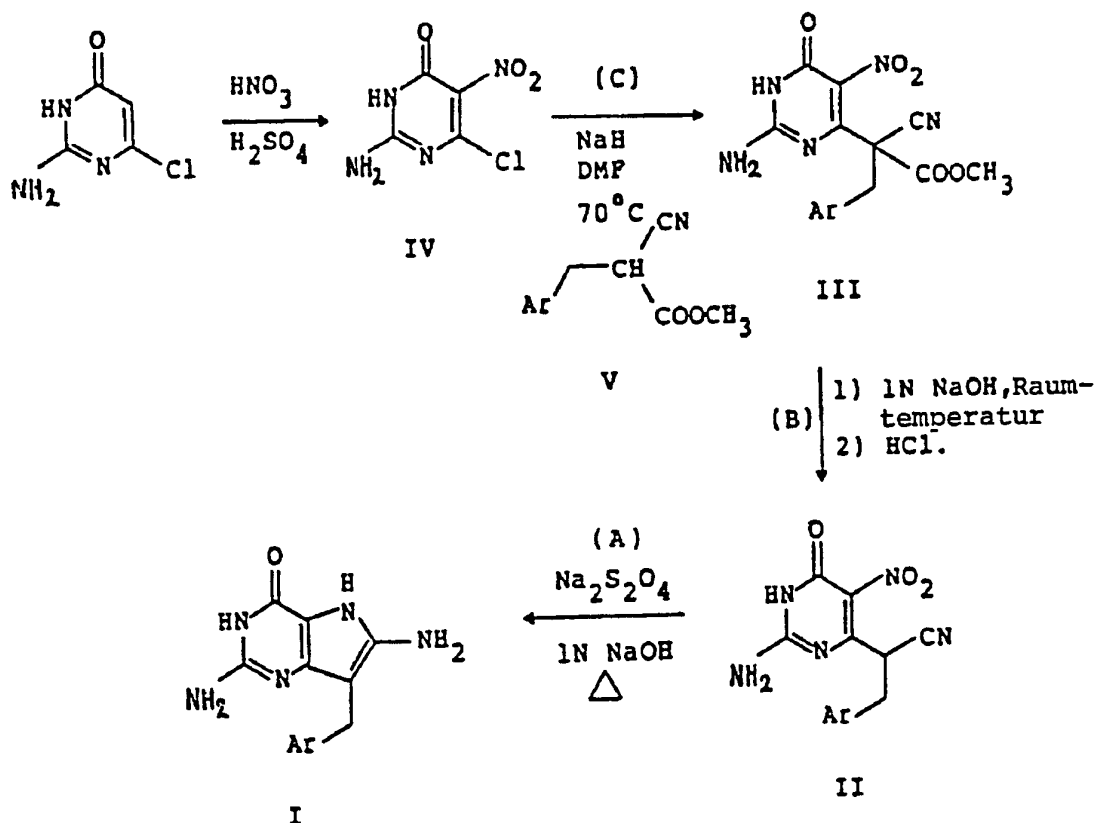
Eine bevorzugte Ausbildung der vorliegenden Erfindung umfaßt eine Verbindung der Formel (I), worin Ar entweder Phenyl oder 2- oder 3-Thienyl ist. Eine noch bevorzugtere Ausbildung umfaßt folgende Verbindungen:

2,6-Diamino-3,5-dihydro-7-(phenylmethyl)-4H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-on,
2,6-Diamino-3,5-dihydro-7-(2-thienylmethyl)-4H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-on oder
2,6-Diamino-3,5-dihydro-7-(3-thienylmethyl)-4H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-on.

Von diesen ist die letzte der drei Verbindungen die bevorzugteste.

Die Verbindung der Formel (I) kann im wesentlichen entsprechend dem im folgenden gezeigten Schema hergestellt werden.

Schema



Im allgemeinen sind die Ausgangsmaterialien der Formeln (IV) und (V) entweder käuflich zu erwerben oder sie können mittels bekannter Verfahren hergestellt werden. Beispielsweise können die Verbindungen der Formel (IV) mit einem Verfahren, welches in *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry*, Band 1 (1973), Seite 94, beschrieben ist, hergestellt werden, und die Verbindungen der Formel (V) können mit einem dem in der US-PS 4 279 903 beschriebenen und den darin zitierten Literaturstellen analogen Verfahren hergestellt werden.

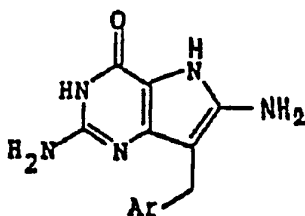
Weiters umfassen die Reaktionsbedingungen für die Umsetzung der Verbindungen (V) und (IV) des oben beschriebenen Verfahrens (C) die tropfenweise Zugabe einer Natriumhydridölsuspension zu einer Lösung der Verbindung (V) in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise Dimethylformamid (DMF), gefolgt von einer weiteren Zugabe einer Lösung der Verbindung der Formel (IV) ebenfalls in einem Lösungsmittel, wie DMF, in einer trockenen Stickstoffatmosphäre. Die erhaltene Reaktionsmischung wird auf 60 bis 90 °C für eine Dauer von 30 min bis 2 h erhitzt und dann auf pH 3 oder 4 mit 1 bis 6 N HCl angesäuert. Die Kondensation (C) kann auch in einem Lösungsmittel, wie DMSO, und in Gegenwart von t-Butoxid durchgeführt werden.

Die Reaktionsbedingungen des Verfahrensschrittes (B) für die Behandlung des Produktes des Schrittes (C) mit der Formel (III), wie oben definiert, umfaßt zuerst die Behandlung einer Lösung der Verbindung (III) mit beispielsweise 1N NaOH etwa bei Raumtemperatur, gefolgt von einem Ansäuern mit beispielsweise 4N HCl, um das Produkt mit der Formel (II) auszufällen.

Für Verfahrensschritt (A) wird eine Lösung der Formel (II) in 1N NaOH mit Natriumdithionit bei Temperaturen von 70 bis 95 °C und vorzugsweise von 90 °C, 10 bis 60 min, vorzugsweise 25 bis 40 min, behandelt und dann erneut auf pH 3 oder 4 angesäuert, um Kristalle des Produktes der Formel (I), zu bilden.

Für die Verbindungen der Formel (I) der vorliegenden Erfindung wurde gezeigt, daß sie eine signifikante Enzyminhibitionsaktivität und eine cytotoxische Aktivität ausüben. Bei der Purinnucleosidphosphorylase (PNP-4)-Enzymuntersuchung wird für ausgewählte Verbindungen der vorliegenden Erfindung ein IC_{50} -Wert bei einer Dosis von 0,9 bis 3,18 μ mol erreicht. Die PNP-4-Aktivität der Verbindungen der Formel (I) wird radiochemisch durch Messung der Bildung des [14 -C]-Hypoxanthin aus [14 -C]-Inosin [*Biomedicine*, **33**, 39 (1980)] unter Verwendung von menschlichem Erythrocyten als Enzymquelle gemessen. Eine in vivo Inhibition von Purinnucleosidphosphorylase (HPLC-1)-Enzymanalyse wird im wesentlichen, wie in den *Annalen der New York Academy of Sciences*, Band 451, Seite 313 (1985) beschrieben, verwendet, um weiters die Aktivität der Verbindungen der Formel (I) der vorliegenden Erfindung zu zeigen. Es wurde auch mit einem Standardtest (HTBA-1) [*Science*, **214**, 1137 (1981)] gezeigt, daß die selben Verbindungen cytotoxisch für T-Zellen in Gegenwart von 2'-Deoxyguanosin im vergleichbaren Konzentrationsbereich sind und daß sie nicht-toxisch für B-Zellen in Gegenwart der selben Menge von 2'-Deoxyguanosin sind, was die Nützlichkeit der Verbindungen der Formel (I), die hier beschrieben sind, zeigt. Da die Entfernung der T-Zellen oder Modulationen von T-Zellen bei der Behandlung von autoimmunen Erkrankungen heilend wirkt und diese Verbindungen selektiv cytotoxisch für T-Zellen sind, werden sie bei der Behandlung derartiger Erkrankungen nützlich sein. 8-Aminoguanosin, ein bekannter PNP-Inhibitor, hat sich als wirksam für die Inhibierung der Abstoßungsreaktion von Hauttransplantaten bei Hunden gezeigt [*J. B. Benear, et al., Transplantation*, 1986, 41:274]. Es wurde klinisch gezeigt, daß die Modulation und/oder Entfernung von T-Zellen durch eine Ductusdrainage, Lymphapherese oder totale Lymphoidbestrahlung zu einer teilweisen oder vollständigen Linderung von rheumatischer Arthritis der Patienten führte, welche gegen andere Therapien vollständig resistent waren (A. Tanay, et al., *Arthritis and Rheumatism*, Band 30, Nr. 1, Seite 1 (1987); S. Strober, et al., *Annual of Internal Medicine*, Band 102, Nr. 4, 441-449 (1985); H. G. Nusslein, et al., *Arthritis and Rheumatism*, Band 28, Nr. 11, 1205-1210 (1985); E. Brahn, et al., *ibid*, Band 27, Nr. 5, 481-487 (1984), und J. Karsh, et al., *ibid*, Band 24, Nr. 7, 867-873 (1981)). Cyclosporin A, ein T-Zellen-Modulator, zeigt heilende Wirkung bei der Behandlung von Jugenddiabetes. (A. Assan, et al., *The Lancet*, 12. Jänner, S. 67 (1985)). Zusätzlich ist Cyclosporin A gegenwärtig das Medikament der Wahl, um der Abstoßung von Transplantaten vorzubeugen. (R. M. Merion, et al., *New Eng. J. Med.* (1984), 148). Darüberhinaus hat sich Cyclosporin A als bei der Behandlung von Psoriasis geeignet erwiesen. Weiters zeigte die Cyclosporintherapie eine merkbare Verringerung an aktivierten T-Zellen bei psoriatischen Affektionen. Daher ist es verständlich, daß man die Grundlage für eine erfolgreiche Behandlung von Psoriasis in der Modulation der T-Zellenaktivität sucht. (siehe C. N. Ellis, et al., *JAMA*, Band 256, Nr. 22, 12. Dezember, 1986, Seiten 3110-3116). Schließlich hat sich Cyclosporin A als wirksam bei rheumatischer Arthritis gezeigt. (M. E. Weinblatt, et al., *Arthritis and Rheumatism*, Band 30, Nr. 1, Seiten 11-17 (Jänner, 1987); O. Forre, et al., *Arthritis and Rheumatism*, Band 30, Nr. 1, Seiten 88-92 (Jänner, 1987); M. Dougados, et al., *Arthritis and Rheumatism*, Band 30, Nr. 1, Seiten 83-87 (Jänner, 1987)).

In der folgenden Aktivitätstabelle werden repräsentative Beispiele der vorliegenden Erfindung gezeigt, welche die oben beschriebene Aktivität besitzen.

Aktivitätstabelle

Nummer	Ar*	PNP-4 IC ₅₀ (μM)	HTBA-1		HPLC-1 (mg/kg; PO)	
			T-Zelle + 10 μM 2'-d Gua; IC ₅₀ μM		Inosin (μM)	Guanosin
3	NH ₂ C ₆ H ₅	1,6	1,7		2,93	0,54 (100)
6	NH ₂ 2-Th	1,0	1,9		2,64	0,36 (100)
9	NH ₂ 3-Th	0,9	2,3		2,62	0,26 (150)
13	NH ₂ 2-meth- oxyphenyl	3,18 oder 3,09				

Th = Thiophen

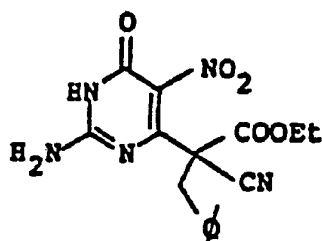
In vivo-Studien, die auf den oben gezeigten Erkenntnissen basieren, können zur Bestimmung der Aktivität in bestimmten Erkrankungsstadien herangezogen werden.

Da die T-Zellen eine zentrale Rolle in der Immunreaktion spielen, wird die Verwendung der Verbindungen der Erfindung für die Verwendung bei der Immunregulierung beabsichtigt, um der Abstoßung von Transplantaten vorzubeugen oder bei der Behandlung von Psoriasis und der Behandlung von autoimmunen Erkrankungen, wie rheumatische Arthritis, Schmetterlingsflechte, inflammatorischen Darmerkrankungen, multiple Sklerose, Myasthenia gravis, Gicht oder gichtischer Arthritis, Jugenddiabetes, Krebs und Viruserkrankungen. Die vorliegende Erfindung umfaßt daher auch Zubereitungen, die eine Verbindung der Formel (I) enthalten, zur Behandlung der Abstoßungsreaktionen auf Transplantate oder Leiden, wie Psoriasis bei Menschen oder autoimmune Erkrankungen bei Primaten oder Menschen, die durch abnormale Immunantworten charakterisiert sind. Entsprechend diesem Aspekt der vorliegenden Erfindung werden die Eigenschaften der Verbindung der vorliegenden Erfindung für die Verabreichung an Warmblutiere in wirksamen Mengen einer pharmazeutischen Zubereitung, welche als aktiven Bestandteil zumindest etwa 0,1 Gew.-% in bezug auf das Gesamtgewicht der Zubereitung von zumindest einer derartigen Verbindung nach der Erfindung enthält, verwendet.

Pharmazeutische Zubereitungen, welche Verbindungen nach der Erfindung enthalten, können auf jede geeignete Art hergestellt werden, vorzugsweise jedoch mit einem inerten Träger für die orale, parenterale, ophthalmologische und topische Anwendung, oder als Suppositorium.

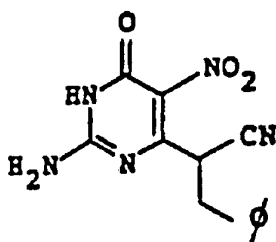
Beispielsweise werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung als Dosierungseinheiten formuliert, wie beispielsweise als Tabletten oder als Sirups durch Vermischen mit einem inerten pharmazeutischen Träger, wie beispielsweise Lactose oder mit in der Technik bekannten Methoden als einfacher Sirup. Als injizierbare Dosierungseinheit werden sie mit Trägern, wie Wasser, Propylenglykol, Erdnußöl, Sesamöl, u. ä. versetzt. In diesen Dosierungseinheiten beträgt die Masse an aktivem Bestandteil 0,05 g bis 0,5 g pro Dosierungseinheit.

Die vorliegende Erfindung wird in der Folge mittels folgender Beispiele näher erläutert.

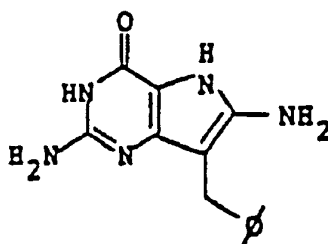
**Beispiel 1:****2-Amino- α -cyano-1,6-dihydro-5-nitro- α -(phenylmethyl)-6-oxo-4-pyrimidinessigsäuremethylester**

Eine Lösung von Ethyl-2-cyano-3-phenyl-propionat (JCS, 1944, 13) (6,0 g) in DMF (25 ml) wird tropfenweise zu einer Suspension von Natriumhydrid (1,2 g, 60%-ige Suspension in Öl, mit Hexan gewaschen) in DMF (25 ml) in einer trockenen Stickstoffatmosphäre zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 15 min bei Raumtemperatur gerührt und dann wird eine Lösung von 2-Amino-6-chlor-5-nitro-4(3H)-pyrimidinon (Synthetic Procedures in Nucleic Acid, Band 1, 1973, S. 94) (1,9 g, frisch aus Methanol kristallisiert) in DMF (50 ml) zu dem Anion zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 h auf 65 °C erhitzt und dann mit 1N HCl auf pH 3 angesäuert.

Der größte Teil des DMF wird durch Verdampfen in einem Rotationsverdampfer unter Hochvakuum abgezogen. Das zurückbleibende Öl wird zwischen Ethylacetat (500 ml) und Wasser getrennt. Die organische Schicht wird getrocknet (Na_2SO_4) und bis zu einem gummiartigen Feststoff eingedampft. Der Rückstand wird mit Ether trituriert und durch Filtration gesammelt. Er wird im Vakuum getrocknet, um 2-Amino- α -cyano-1,6-dihydro-5-nitro- α -(phenylmethyl)-6-oxo-4-pyrimidinessigsäureethylester als Teilhydrat (2,25 g, 62 %) zu ergeben. Fp = 230 - 235 °C, langsame Zersetzung < 170 °C

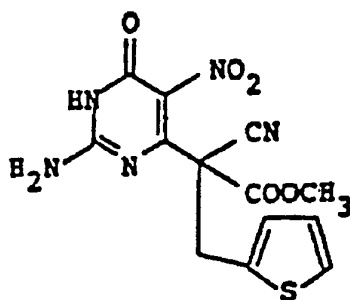
**Beispiel 2:****2-Amino-1,6-dihydro-5-nitro-6-oxo- α -(phenylmethyl)-4-pyrimidinacetonitril**

Eine Lösung von 2-Amino- α -cyano-1,6-dihydro-5-nitro- α -(phenylmethyl)-6-oxo-4-pyrimidinessigsäureethylester, das wie oben beschrieben, hergestellt wurde, (2,0 g) in 1N NaOH (100 ml) wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und mit 4N HCl (30 ml) angesäuert. Der Niederschlag wird durch Filtration abgetrennt und im Vakuum getrocknet, um 2-Amino-1,6-dihydro-5-nitro-6-oxo-(phenylmethyl)-4-pyrimidinacetonitril (600 mg, 36 %) zu ergeben. Fp = 175 °C (Zersetzung)

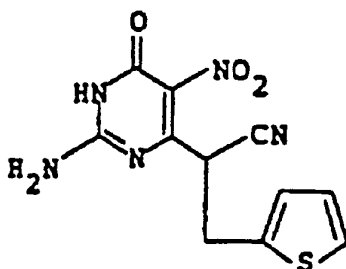


Beispiel 3:**2,6-Diamino-3,5-dihydro-7-(phenylmethyl)-4H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-on**

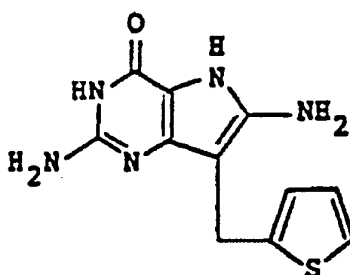
Zu einer Lösung von 2-Amino-1,6-dihydro-5-nitro-6-oxo- α -(phenylmethyl)-4-pyrimidinacetonitril, das wie oben beschrieben, hergestellt wurde, (10,0 g) in 1N NaOH (600 ml) wird Natriumdithionit (35 g) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 35 min auf 90 °C erhitzt und mit 4N HCl im heißen Zustand auf pH 4 angesäuert. Die Reaktionsmischung wird auf einem Eisbad abgekühlt und der Niederschlag durch Filtration gesammelt. Er wird über P₂O₅ im Vakuum (4,0 g) getrocknet. Das rohe (undecarboxylierte) Produkt wird in 300 ml konzentrierter HCl aufgelöst und schnell, bevor es auskristallisiert, durch eine Glasfritte filtriert. Die resultierende Suspension wird 5 min gekocht und anschließend abgekühlt. Das Produkt 2,6-Diamino-3,5-dihydro-7-(phenylmethyl)-4H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-on wird durch Filtration gesammelt (1,98 g, 23 %), Fp > 250 °C (Zersetzung).

**Beispiel 4:****2-Amino- α -cyano-1,6-dihydro-5-nitro-6-oxo- α -(2-thienylmethyl)-4-pyrimidinessigsäuremethylester**

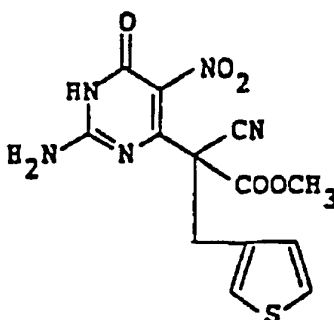
Natriumhydrid (4,5 g, 60 % Suspension in Öl, gewaschen mit Hexan) wird in trockenem DMF (50 ml) in einer trockenen Stickstoffatmosphäre suspendiert und eine Lösung von Methyl-2-cyano-3-(2-thienyl)propionat (US-PS 4 279 903) (22,0 g) in trockenem DMF (50 ml) wird, wenn sich eine dunkelblaue Lösung gebildet hat, tropfenweise zugegeben. Eine Lösung von frisch rekrystallisiertem 2-Amino-6-chlor-5-nitro-4(3H)-pyrimidinon (8,57 g) in DMF (75 ml) wird in einer Portion zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht auf 60 °C erhitzt und abgekühlt und dann mit 1N HCl auf pH 5 angesäuert. Sie wird in 1000 ml Ethylacetat gegossen und mit Wasser extrahiert (4 x 300 ml). Die organische Schichte wird bis fast zur Trockenheit eingedampft und der Rückstand in Ether suspendiert und durch Filtration gesammelt. Das Rohprodukt wird mit Hexan gewaschen bis die Waschlösungen nicht mehr grün sind. Der Feststoff wird im Vakuum getrocknet, um 2-Amino- α -cyano-1,6-dihydro-5-nitro-6-oxo- α -(2-thienylmethyl)-4-pyrimidinessigsäuremethylester zu ergeben. Fp = 235 - 237 °C

**Beispiel 5:****2-Amino-1,6-dihydro-5-nitro-6-oxo- α -(2-thienylmethyl)-4-pyrimidinacetonitril**

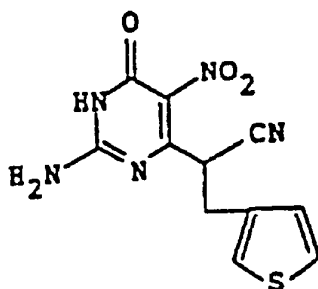
Eine Lösung von 2-Amino- α -cyano-1,6-dihydro-5-nitro-6-oxo- α -(2-thienylmethyl)-4-pyrimidinessigsäureethylester, das wie oben beschrieben, hergestellt wurde, (5,0 g) in 1N NaOH (200 ml) wird 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 4N HCl auf pH 1 angesäuert und 5 min gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 1N NaOH neutralisiert (pH 7) und das Produkt 2-Amino-1,6-dihydro-5-nitro-6-oxo- α -(2-thienylmethyl)-4-pyrimidinacetonitril (4,1 g, 98 %) wird durch Filtration gesammelt. Fp = 192 - 194 °C

**Beispiel 6:****2,6-Diamino-3,5-dihydro-7-(2-thienylmethyl)-4H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-on**

Zu einer Lösung von 2-Amino-1,6-dihydro-5-nitro-6-oxo- α -(2-thienylmethyl)-4-pyrimidinacetonitril, das wie oben beschrieben hergestellt wurde (4,0 g) in 1N NaOH (250 ml) wird Natriumdithionit (17 g) zugefügt und die Reaktionsmischung wird 20 min auf 90 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird im heißen Zustand mit 4N HCl auf pH 2 angesäuert und filtriert und dann abgekühlt und mit 1N NaOH neutralisiert. Der gebildete Niederschlag wird durch Filtration gesammelt und getrocknet. Das Rohprodukt wird zu einer gerührten Lösung von konzentrierter HCl (150 ml) zugegeben und das Hydrochloridsalz wird durch Filtration gesammelt. Das Salz wird in wäßriger NaOH gelöst und mit 1N HCl ausgefällt. Die Rekristallisierung aus 2N HCl ergab das analytische Hydrochloridsalz, das Monohydrat von 2,6-Diamino-3,5-dihydro-7-(2-thienylmethyl)-4H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-on (0,82 g, 19 %), Fp = 220 bis 225 °C (Zersetzung).

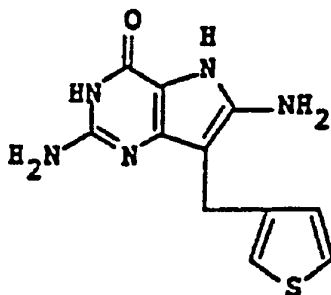
**Beispiel 7:****2-Amino- α -cyano-1,6-dihydro-5-nitro-6-oxo- α -(3-thienylmethyl)-4-pyrimidinessigsäureethylester**

Natriumhydrid (5,7 g, 60%-ige Suspension in Öl mit Hexan gewaschen) wird in trockenem DMF (50 ml) in einer trockenen Stickstoffatmosphäre suspendiert und eine Lösung von Methyl-2-cyano-3-(3-thienyl)propionat (US-PS 4 279 903) (28,0 g) in DMF (50 ml) wird tropfenweise zugegeben. Weiters wird 2-Amino-6-chlor-5-nitro-4-(3H)-pyrimidinon (9,1 g, frisch rekristallisiert) in DMF (50 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht auf 70 °C erhitzt, gekühlt und dann in einem Eisbad mit 1N HCl auf pH 4 angesäuert. Die Reaktionsmischung wird auf 1000 ml mit kaltem Wasser verdünnt und der erhaltene Niederschlag wird durch Filtration gesammelt. Er wird mit Hexan/Ethylacetat gespült und getrocknet, um 2-Amino- α -cyano-1,6-dihydro-5-nitro-6-oxo- α -(3-thienylmethyl)-4-pyrimidinessigsäureethylester (Ar = 3-Th) (8,8 g, 52 %) zu ergeben. Fp = 228 - 230 °C

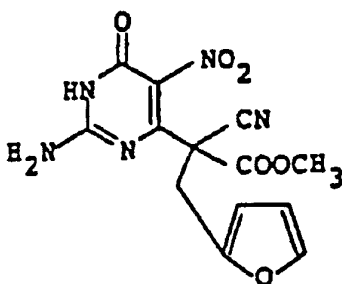


Beispiel 8:2-Amino-1,6-dihydro-5-nitro-6-oxo- α -(3-thienylmethyl)-4-pyrimidinacetonitril

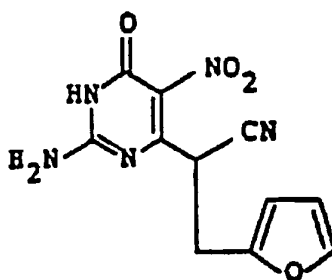
Eine Lösung von 2-Amino- α -cyano-1,6-dihydro-5-nitro-6-oxo- α -(3-thienylmethyl)-4-pyrimidinessigsäureethylester in 1N NaOH (200 ml) wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann durch tropfenweise Zugabe von konzentrierter HCl auf pH 1 angesäuert. Die resultierende Suspension wird 2 min auf 45 °C erwärmt und dann abgekühlt. Der pH-Wert wird mit NH₄OH auf pH 3 eingestellt. Der Feststoff wird durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 2-Amino-1,6-dihydro-5-nitro-6-oxo- α -(3-thienylmethyl)-4-pyrimidinacetonitril (3,03 g) zu ergeben. Fp = 170 - 173 °C

Beispiel 9:2,6-Diamino-3,5-dihydro-7-(3-thienylmethyl)-4H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-on

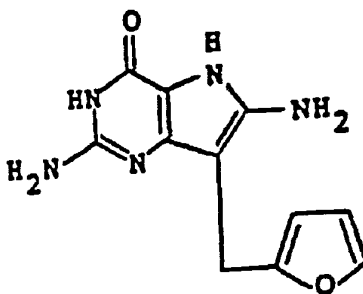
Zu einer Lösung von 2-Amino-1,6-dihydro-5-nitro-6-oxo- α -(3-thienylmethyl)-4-pyrimidinacetonitril, das wie oben beschrieben hergestellt wurde, (5,0 g) in 1N NaOH (300 ml) wird Natriumdithionit (20 g) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 min auf 90 °C erhitzt und dann in heißem Zustand mit konzentrierter HCl auf pH 1 angesäuert. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt und mit Natriumhydroxid neutralisiert. Der erhaltene Niederschlag wird durch Filtration gesammelt, mit kaltem Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird zu 100 ml konzentrierter HCl in kleinen Portionen unter Rühren zugegeben und das Hydrochloridsalz wird durch Filtration gesammelt. Das Produkt wird aus 1N HCl rekristallisiert, um 2,6-Diamino-3,5-dihydro-7-(3-thienylmethyl)-4H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-on als Monohydrochloridsalz (2,35 g), Fp = 185 °C (Zersetzung) zu ergeben.

Beispiel 10:2-Amino- α -cyano-(2-furanylmethyl)-1,6-dihydro-5-nitro-6-oxo-4-pyrimidinessigsäureethylester

Natriumhydrid (8,4 g, 60%-ige Suspension in Öl, mit Hexan gewaschen) wird in trockenem DMF (100 ml) in einer trockenen Stickstoffatmosphäre suspendiert und eine Lösung von Methyl-2-cyano-3-(2-furanyl)propionat (US-PS 4 279 903) (37,6 g) in DMF (100 ml) wird tropfenweise zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde eine klare, rote Lösung erhalten. 2-Amino-6-chlor-5-nitro-4(3H)-pyrimidinon (aus Methanol rekristallisiert) (13,34 g) wird als Feststoff zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h auf 100 °C erhitzt und über Nacht auf 65 °C gehalten. Die Reaktionsmischung wird in einem Eisbad abgekühlt und mit 10%-iger, wässriger HCl angesäuert, mit ausreichend Wasser verdünnt, um das Produkt 2-Amino- α -cyano- α -(2-furanylmethyl)-1,6-dihydro-5-nitro-6-oxo-4-pyrimidinessigsäureethylester auszufällen. Das Produkt wird durch Filtration gesammelt und mit Wasser und Ether gespült (18,5 g). Fp = 237 - 241 °C

**Beispiel 11:****2-Amino-α-(2-furanylmethyl)-1,6-dihydro-5-nitro-6-oxo-4-pyrimidinacetonitril**

Eine Lösung von 2-Amino-α-cyano-α-(2-furanylmethyl)-1,6-dihydro-5-nitro-6-oxo-4-pyrimidinessigsäureethylester (5,0 g) in 1N NaOH (200 ml) wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird durch tropfenweise Zugabe von konzentrierter HCl auf pH 1 angesäuert und weitere 2 min bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, um 2-Amino-α-(2-furanylmethyl)-1,6-dihydro-5-nitro-6-oxo-4-pyrimidinacetonitril (3,02 g, 73 %) zu ergeben. Fp = 177 - 178 °C

**Beispiel 12:****2,6-Diamino-3,5-dihydro-7-(2-furanylmethyl)-4H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-on**

Zu einer Lösung von 2-Amino-α-(2-furanylmethyl)-1,6-dihydro-5-nitro-6-oxo-4-pyrimidinacetonitril (4,0 g) in 1N NaOH (250 ml) wird Natriumdithionit (16 g) zugegeben und die Reaktionsmischung 30 min auf 90 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird in einem Eisbad abgekühlt und mit 4N HCl neutralisiert. Der erhaltene Niederschlag wird durch Filtration gesammelt und durch mehrere Säure/Base-Wiederausfällungen gereinigt. Erst wird das Produkt aus 1N NaOH durch Ansäuern (auf pH 2) mit einer gesättigten Oxalsäurelösung wieder ausgefällt. Diese NaOH/Oxalsäure-Wiederausfällung wird wiederholt. Dann wird es aus 1N NaOH durch Einstellung des pH-Wertes auf 11 mit 4N HCl wieder ausgefällt. Das Produkt 2,6-Diamino-3,5-dihydro-7-(2-furanylmethyl)-4H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-on wird im Vakuum getrocknet. Fp = 255 bis 260 °C

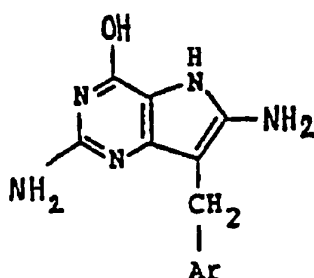
Beispiel 13:

Die folgende Verbindung wurde entsprechend dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren hergestellt, indem die geeigneten entsprechenden Ausgangsmaterialien verwendet wurden:

2,6-Diamino-3,5-dihydro-7-(2'-methoxyphenylmethyl)-4H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-on.Monohydrochlorid mit einem dritten Mol H₂O, Fp = 215 bis 240 °C (Zersetzung).

PATENTANSPRÜCHE

1. Eine Verbindung der Formel (I)



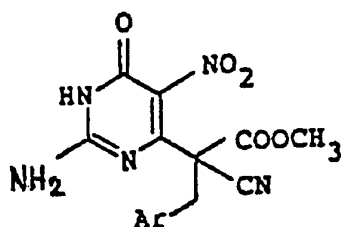
worin Ar (i) Phenyl unsubstituiert oder durch Methoxy substituiert, (ii) 2- oder 3-Thienyl, (iii) 2-Furanyl bedeutet, oder ein pharmazeutisch verträgliches Säure- oder Basenadditionssalz davon.

2. Eine Verbindung nach Anspruch 1, welche

2,6-Diamino-3,5-dihydro-7-(phenylmethyl)-4H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-on,
2,6-Diamino-3,5-dihydro-7-(2-thienylmethyl)-4H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-on,
2,6-Diamino-3,5-dihydro-7-(3-thienylmethyl)-4H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-on,
2,6-Diamino-3,5-dihydro-7-(2-furanylmethyl)-4H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-on oder
2,6-Diamino-3,5-dihydro-7-(2'-methoxyphenylmethyl)-4H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-on

bzw. das Monohydrochlorid, Monohydrat-Monohydrochlorid oder ein Säureadditionssalz davon mit organischen Säuren bzw. Aminosäuren bedeutet.

3. Eine Verbindung der Formel (III)



worin Ar (i) Phenyl, (ii) 2- oder 3-Thienyl, (iii) 2-Furanyl bedeutet.

4. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine wirksame Menge einer Verbindung nach den Ansprüchen 1 oder 2 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger enthält.