

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

148 969

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 87 04 24 /P. 265380/

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 88 11 10

Opis patentowy opublikowano: 1990 06 30

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.⁴ C07D 473/18

Twórcy wynalazku: Jerzy Boryski, Bożenna Golankiewicz, Erik De Clercq

Uprawniony z patentu: Polska Akademia Nauk Zakład Chemii
Bioorganicznej, Poznań /Polska/

SPOSÓB WYTWARZANIA NOWYCH POCHODNYCH 9-/2-HYDROKSYETOKSYMETYLO/GUANINY

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 9-/2-hydroksyetoksymetylo/guaniny o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R¹ oznacza resztę metylową, a R² - atom wodoru, albo R¹ oraz R² oznaczają łącznie grupę izopropenową tworzącą wraz z strukturą guaniny trzeci z nią połączony pierścień będący pierścieniem imidazolowym oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli.

W 1971 r. Schaeffer i inni /J.Med.Chem. 14, 367 /1971/ opisali metody syntez wielu acyklicznych nukleozydów purynowych. Jednym z nich jest 9-/2-hydroksyetoksymetylo/guanina. Sposób wytwarzania tego związku podany jest w polskim opisie patentowym 104 413. Jest to związek powszechnie znany pod nazwą handlową "acyclovir". Okazał się on szczególnie selektywnie aktywny przeciwko wirusom herpes i jest szeroko stosowany w praktyce klinicznej.

Obecnie stwierdzono, że otrzymane sposobem według wynalazku nowe pochodne o ogólnym wzorze 1 wykazują także selektywne działanie przeciwko wirusom herpes, w szczególności herpes simplex 1 i 2. Minimalne stężenie tych pochodnych, przy którym cytopatogeniczność wywołana przez wirus obniżona zostaje do 50% /MIC/, wynosi od 0,2 do 20 g/cm³.

Według wynalazku nowe pochodne 9-/2-hydroksyetoksymetylo/guaniny o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku wytwarza się w ten sposób, że 9-/2-hydroksyetoksymetylo/guaninę poddaje się w środowisku organicznego rozpuszczalnika reakcji z wodorami lub węglanami metali alkalicznych i alkiluje halogenkiem metylu lub halogenoacetonem, a otrzymany ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem, natomiast produkt otrzymany w postaci soli ewentualnie przeprowadza się w zasadę o ogólnym wzorze 1.

W sposobie według wynalazku 9-/2-hydroksyetoksymetylo/guaninę przedstawia się grupą metylową w położeniu N-1 albo podstawia się grupą izopropenową w położeniu N-1 i równocześnie N-2, przy czym utworzony zostaje trzeci pierścień będący pierścieniem imidazolowym. Dokonuje się tego działaniem reagenta alkilującego albo alkilująco-cyklizującego poprzedzonym działaniem zasad.

Korzystnie jest, jeżeli podczas alkilowania za pomocą halogenoacetonu, a zatem podczas tworzenia się dodatkowego pierścienia imidazolowego, w końcowym etapie reakcji traktuje się mieszaninę reakcyjną stężonym wodnym roztworem amoniaku.

P r z y k ł a d I. 1-metylo-9-/2-hydroksyetoksymetylo/guanina. Metoda A. Do roztworu 2,25 g 9-/2-hydroksyetoksymetylo/guaniny w 80 cm³ dwumetyloformamidu dodano 2,07 g sproszkowanego węglanu potasu i 2,13 g jodku metylu. Uzyskaną zawiesinę mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 20 godzin, a następnie przesączono przez warstwę Celitu. Przesącz odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość po odparowaniu przekrystalizowano z 200 cm³ metanolu. Otrzymany krystaliczny materiał odsączono, przemyto zimnym metanolem i suszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskano 0,54 g chromatograficznie jednorodnego preparatu 1-metylo-9-/2-hydroksyetoksymetylo/guaniny o temperaturze topnienia 183°C /z rozkładem/. Zawartość czystej substancji powyżej 70%, wydajność 23%.

Metoda B. Do bezwodnej zawiesiny 1,13 g 9-/2-hydroksyetoksymetylo/guaniny w 30 cm³ dwumetyloformamidu dodano 0,254 g 50%-owej zawiesiny wodorku sodu w oleju i całość mieszano w kolbie kulistej zabezpieczonej przed dostępem wilgoci przy pomocy rurki zawierającej chlorek wapnia. Po 10 minutach do uzyskanego klarownego roztworu dodano 0,33 cm³ jodku metylu i reakcję metylowania prowadzono w ciągu 25 minut. Mieszaninę reakcyjną odparowano następnie do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a otrzymaną oleistą pozostałość współodparowano dwukrotnie z wodą /2 x 15 cm³/. Uzyskaną białą masę przekrystalizowano z wody. Krystaliczny produkt odsączono, przemyto zimnym etanolem i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 0,67 g produktu zawierającego powyżej 98% 1-metylo-9-/2-hydroksyetoksymetylo/guaniny. Temperatura topnienia 253°C /z rozkładem/. Wydajność 56%.

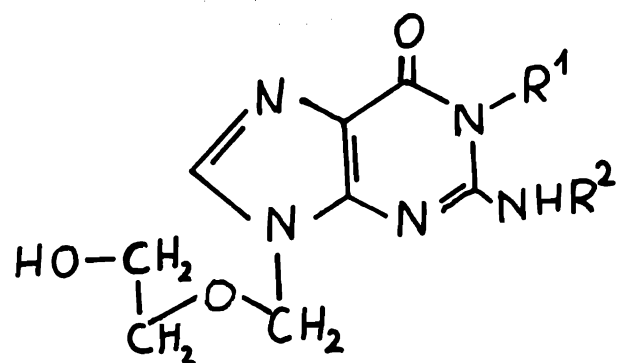
P r z y k ł a d II. 1,N-2-izopropeno-9-/2-hydroksyetoksymetylo/guanina. Sporządzono bezwodną zawiesinę z 6,76 g suchej 9-/2-hydroksyetoksymetylo/guaniny i 13 cm³ bezwodnego dwumetyloformamidu i dodano do niej 1,53 g 50%-owej zawiesiny wodorku sodu w oleju. Całość mieszano w kolbie kulistej, której wewnątrz zabezpieczono przed dostępem wilgoci za pomocą rurki wypełnionej chlorkiem wapnia. Do uzyskanego niemal klarownego roztworu dodano 2,67 cm³ bromoacetonu i całość mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut. Po tym czasie dodano 150 cm³ wodnego 25%-owego roztworu amoniaku i pozostawiono w spokoju w ciągu 4 godzin. Uzyskany roztwór poreakcyjny odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskany olej rozpuszczono w mieszaninie chloroformu i metanolu /4:1/ i chromatografowano na kolumnie z żelą krzemionkowym wyrywając produkt powyższą mieszaniną chloroformu i metanolu. Frakcje zawierające chromatograficznie czysty produkt odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując 6 g substancji zawierającej powyżej 90% 1,N-2-izopropeno-9-/2-hydroksyetoksymetylo/guaniny. Temperatura topnienia 208 - 210°C /z rozkładem/. Wydajność 80%.

W celu uzyskania preparatu o wysokiej czystości, otrzymaną w powyższy sposób substancję krystalizowano z wrzącej mieszaniny izopropanolu i metanolu /10:1/ uzyskując 4,9 g substancji zawierającej powyżej 98% 1,N-2-izopropeno-9-/2-hydroksyetoksymetylo/guaniny. Temperatura topnienia 220°C z rozkładem. Wydajność 62%.

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 9-/2-hydroksyetoksymetylo/guaniny o ogólnym wzorze, w którym R¹ oznacza resztę metylową, a R² - atom wodoru, albo R¹ oraz R² oznaczają łącznie grupę izopropenową tworzącą wraz z strukturą guaniny trzeci z nią połączony pierścień będący pierścieniem imidazolowym oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli, z n a m i e n n y t y m, że 9-/2-hydroksyetoksymetylo/guaninę poddaje się w środowisku organicznego rozpuszczalnika reakcji z wodorkami lub węglanami metali alkalicznych i alkiluje halogenkiem metylu lub halogenoacetonem, a otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem, natomiast produkt otrzymany w postaci soli ewentualnie przeprowadza się w zasadę o ogólnym wzorze 1.

2. Sposób według zastrz.1, z n a m i e n n y t y m, że podczas alkilowania za pomocą halogenoacetonu mieszaninę reakcyjną traktuje się w końcowym etapie reakcji stężonym roztworem wodnym amoniaku.



wzór