

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203095
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 02 09 75

(21) (PV 3125-77)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 02 09 74
(38278/74) Velká Británie

(40) Zveřejněno 30 05 80

(45) Vydáno 15 09 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 473/00

(72) Autor vynálezu SCHAEFFER HOWARD JOHN, RICHMOND (Sp. st. a.)

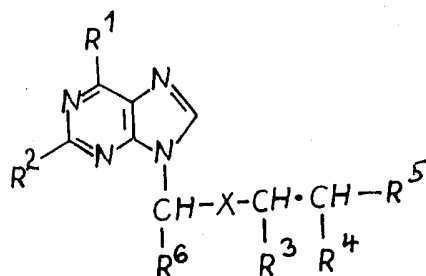
(73) Majitel patentu THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, LONDÝN (Velká Británie)

(54) Způsob přípravy substituovaných purinů

1

Vynález se týká substituovaných purinů a jejich farmaceuticky vhodných solí a způsobu jejich přípravy. Přesněji se vynález týká 9-(2-hydroxyethoxymethyl)derivátů purinů, jako je adenin, guanin, thioguanin a 2,6-diaminopurin, a farmaceuticky vhodných solí těchto sloučenin. V roce 1971 Schaeffer aj. [Meed. Chem. 14, 367 (1971)] uvedli syntézu několika purinových acyklických nukleosidů při studiu interakcí anzymu adenosindeaminasy se substrátem. 9-(2-Hydroxyethoxymethyl)adenin byl uveden a byla měřena jeho aktivita jako substrátu s adenosindeaminasou.

Nyní bylo nalezeno, že substituované puriny obecného vzorce I,



(I)

2

kde

X je atom kyslíku nebo síry a

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ a R⁶ jsou různé substituenty, mají antivirový účinek proti různým třídám DNA, RNA virů, a to při pokusech jak in vitro, tak in vivo. Zejména jsou tyto sloučeniny účinné proti cytomegalovirus, adenovirus, zejména adenovirus 5, rhinovirus, Mengo virus a Sindbis virus. Jsou zejména účinné proti vakcinině a herpes virům, včetně simplex zoster a varicella u savců, které způsobují nemoci, jako jsou například herpetické keratitidy u králíků a herpetická encefalitida u myši. Kromě toho jsou použitelné pro léčení infekční mononukleozy.

Vynález se týká sloučenin obecného vzorce I, kde

X je atom síry nebo kyslíku,

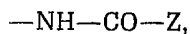
R¹ je atom vodíku, alkoxykupina, azidokupina, atom halogenu, hydroxyl, thioskupina, alkylthioskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina nebo dialkylaminoskupina,

R² je atom vodíku, atom halogenu, aminoskupina nebo azidokupina,

R³ je atom vodíku, alkyl s nerozvětveným nebo rozvětveným řetězcem nebo cyklický alkyl, hydroxyalkyl, benzyloxyalkyl nebo fenyl,

R⁴ je atom vodíku, hydroxyl nebo alkyl,

R⁵ je atom vodíku, hydroxyl, aminoskupina, alkyl, hydroxyalkyl, benzoyloxyskupina, benzoyloxymethyl, benzoyloxyskupina, sulfamoyloxyskupina, fosfátoskupina, karboxypropionyloxyskupina, acetoxyskupina nebo substituovaná karbamoylskupina, vzorce



kde Z je alkyl, aryl nebo arylalkyl, popřípadě substituované jednou nebo více skupinami, jako je sulfonylskupina, aminoskupina, karbamoylskupina nebo atom halogenu,

R⁶ je atom vodíku, alkyl, přičemž jestliže X je atom kyslíku a R², R³, R⁴ a R⁶ jsou atomy vodíku, R¹ není aminoskupina nebo methylaminoskupina jestliže R⁵ je hydroxyl, atom vodíku nebo benzoyloxyskupina, přičemž také jestliže R² je atom vodíku, R¹ není atom chloru, nebo jejich solí, zejména farmaceuticky vhodných solí.

Výhodnými sloučeninami jsou sloučeniny vzorce I definované výše, kde

X je atom kyslíku,

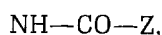
R¹ je atom vodíku, atom halogenu, hydroxyl, alkoxykupina, thioskupina, alkylthioskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina nebo azidoskupina,

R² je atom vodíku, atom halogenu, aminoskupina nebo azidoskupina,

R³ je atom vodíku, nerozvětvený nebo rozvětvený alkyl nebo cyklický alkyl, hydroxyalkyl nebo fenyl,

R⁴ je atom vodíku nebo hydroxyl,

R⁵ je atom vodíku, hydroxyl, benzoyloxyskupina, hydroxyalkylskupina, aminoskupina, karboxypropionyloxyskupina, acetoxyskupina, benzyloxyskupina, benzoyloxymethyl, fosfátoskupina, sulfamoyloxyskupina, substituovaná karbamoylskupina vzorce



kde Z je alkyl, aryl nebo arylalkyl, popřípadě substituované jednou nebo více skupinami, jako je sulfonylskupina, aminoskupina, karbamoylskupina, atom halogenu,

R⁶ je atom vodíku, alkyl, přičemž R⁵ je pouze hydroxyl, jestliže R¹ je aminoskupina, hydroxyskupina, alkylaminoskupina, alkylthioskupina nebo dialkylaminoskupina a R² je aminoskupina a R⁶ je atom vodíku, R⁵ je alkylhydroxyl pouze, jestliže R¹ je hydroxyl, R⁵ je atom vodíku pouze jestliže R¹ je hydroxyl nebo atom halogenu, jestliže R⁵ je benzoyloxyskupina, R² není atom halogenu, R⁵ je acetoxyskupina pouze, jestliže R¹ je hydroxyl nebo aminoskupina a R² je aminoskupina nebo R¹ a R² jsou oba atomy halogenu, R⁵ je substituovaný karbamoyl vzorce NHCOZ , kde Z je skupina $\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ pouze, jestliže R¹ je dialkylaminoskupina, s výjimkou, že jestliže R⁵ je hydroxyl a R¹ je alkylaminoskupina, pak R² není atom vodíku, přičemž také jestliže R² je atom vodíku, R¹ není atom chloru,

nebo jejich solí, zejména farmaceuticky vhodné soli.

Sloučeniny vzorce I definované výše, kde X je atom kyslíku,

R¹ je atom halogenu, aminoskupina, hydroxyskupina, nebo alkylthioskupina,

R² je aminoskupina,

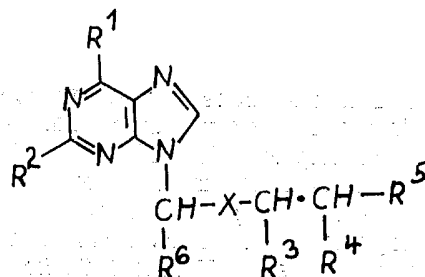
R⁵ je hydroxyskupina, benzoyloxyskupina, karboxypropionyloxyskupina, acetoxyskupina nebo hydroxyalkyl a

R³, R⁴ a R⁶ jsou atomy vodíku, přičemž R⁵ je hydroxyalkyl pouze, jestliže R¹ je hydroxyl, a R⁵ je acetoxyskupina pouze, jestliže R¹ je aminoskupina, jsou nejvýhodnější a bylo nalezeno, že jsou vysoce aktivní. Sloučeniny, kde X je síra, R¹ je atom halogenu, aminoskupina nebo alkylaminoskupina a R², R³, R⁴, R⁵ a R⁶ jsou atomy vodíku, jsou také vysoce aktivní.

Výhodným atomem halogenu je atom chloru. Zde i v celém popisu výraz alkyl znamená alkyl obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, s výhodou 1 až 8 atomů uhlíku.

Soli, které jsou zejména vhodné pro terapeutické použití, jsou soli s farmaceuticky vhodnými organickými kyselinami, jako je kyselina mléčná, octová, malonová nebo p-toluensulfonová, jakož i soli s farmaceuticky vhodnými minerálními kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková nebo sírová.

Podle druhého rysu se vynález týká způsobu přípravy substituovaných purinů nebo jejich solí obecného vzorce I,



(I)

kde

X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ a R⁶ mají význam uvedený výše,

přičemž jestliže X je atom kyslíku a R², R³, R⁴ a R⁶ jsou atomy vodíku, R¹ není aminoskupina nebo methylaminoskupina, jestliže R⁵ je hydroxyl, atom vodíku nebo benzyloxyskupina, přičemž také jestliže R² je atom vodíku, R¹ není atom chloru, nebo jejich solí, zejména farmaceuticky vhodných solí, který se vyznačuje tím, že se odštěpí chránicí skupina ze sloučeniny vzorce I, kde jeden nebo oba substituenty R¹ a R² jsou chráněné a jestliže R⁵ v produktu připraveném podle této metody je hydroxyl, popřípadě se acyluje hydroxyskupina v této sloučenině, a jestliže produktem reakce je báze, převede se popřípadě sloučenina vzorce I na sůl s kysel-

linou, nebo kde produktem je sůl sloučeniny vzorce I, převede se popřípadě tato sůl na bázi nebo jinou sůl.

Při této metodě mohou být substituenty R^1 a R^2 chráněny například trimethylsilylskupinou. Tato sloučenina je produktem kondensace trimethylsilylovaného purinu a esteru nebo diesteru v silně polárním rozpouštědle, jako je dimethylformamid nebo hexamethylfosforamid a v přítomnosti báze, jako je triethylamin nebo uhličitán draselný. Reakce se s výhodou provádí při teplotě místnosti po delší dobu, například několik dní je zapotřebí pro dostatečný výtěžek.

Tyto chránicí skupiny jsou velmi labilní a mohou se odstranit solvolysou s alkoholickým nebo vodným amoniakem nebo alkoholysou.

Alternativně se sůl chloridu rtuťnatého s purinem může připravit v přítomnosti alkálií a pak se kondenzuje s halogenetherem v rozpouštědle aromatického organického typu. Při přípravou soli však veškeré reaktivní substituenty purinu musí být chráněné, a proto poslední stupeň při této metodě je odstranění chránicích substituentů.

Podle dalšího rysu se vynález týká farmaceutických směsí nebo preparátů obsahujících sloučeninu vzorce I, kde X je atom síry nebo kyslíku, R^1 je atom halogenu, hydroxyskupina, thioskupina, alkoxykupina, azidoskupina, alkylthioskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina nebo dialkylaminoskupina, R^2 je atom vodíku, atom halogenu, aminoskupina nebo azidoskupina, R^3 je atom vodíku, alkyl s nerozvětveným nebo rozvětveným řetězcem nebo cyklický alkyl, hydroxyalkyl, benzyloxyalkyl nebo fenyl, R^4 je atom vodíku, hydroxyskupina nebo alkyl, R^5 je atom vodíku, hydroxyskupina, aminoskupina, alkyl, hydroxyalkyl, benzyloxykupina, benzyloxymethyl, benzyloxykupina, sulfamoyloxykupina, fosfátoskupina, karboxypropionyloxykupina, acetoxyskupina nebo substituovaná karbamoylskupina vzorce $NH-CO-Z$, kde Z je alkyl, aryl nebo arylalkyl, popřípadě substituovaný jednou nebo více sulfonylskupinou, aminoskupinou, karbamoylskupinou nebo atomem halogenu, R^6 je atom vodíku, alkyl, kde alkylskupina R^6 má od 1 do 8 atomů uhlíku a ve všech ostatních případech alkylsubstituenty mají od 1 do 4 atomů uhlíku, nebo jejich farmaceuticky vhodný nosičem. Podle určitého rysu obsahuje farmaceutická směs sloučeninu vzorce I v účinné jednotkové dávkové formě.

Výraz „jednotková dávková forma“ znamená předem stanovené protivirové množství, které je dostatečně účinné proti virovým organismům in vivo.

Farmaceuticky vhodné nosiče jsou materiály použitelné pro účely aplikace léčiv, které mohou být pevné, kapalné nebo plynné a které jsou jinak inertní, farmaceuticky vhodné a snášitelné s aktivními složkami.

Tyto farmaceutické směsi se mohou apli-

kovat parenterálně, orálně, používat ve formě čípků nebo pesarů, aplikovat topikálně ve formě mastí, krémů nebo aerosolů, prášků nebo jako kapky do očí nebo nosu apod., a to v závislosti na tom zda se má léčit vnitřní nebo vnější infekce.

Pro vnitřní infekci se směs aplikuje orálně nebo parenterálně v dávce vypočtené na formu volné báze, od 0,1 do 250 mg na kg tělesné hmotnosti, s výhodou od 1,0 do 50 miligramů na kg hmotnosti savce, a používá se u lidí v jednotkové dávkové formě, která se aplikuje několikrát za den v množství od 1 do 250 mg na jednotkovou dávku.

Pro orální aplikaci mohou jemné prášky nebo granule obsahovat ředidla, dispersní a/nebo povrchově aktivní činidla a mohou se aplikovat jako nálevy ve vodě nebo v sirupu, v kapslích nebo oplatkách v suchém stavu nebo jako nevodné roztoky nebo suspense, které mohou obsahovat ještě suspenzační činidla, jako tablety, které mohou obsahovat pojiva a mazadla, nebo ve formě vhodné suspense ve vodě nebo v sirupu. Tam, kde se to požaduje a je nutné, mohou preparáty obsahovat chuťová, konzervační nebo suspenzační, zahušťovací nebo emulgační činidla. Výhodnou formou jsou tablety a granule, které mohou být potaženy.

Pro parenterální aplikaci nebo pro aplikaci kapkami, například při očních infekcích, může být sloučenina aplikována ve formě vodného roztoku v množství asi od 0,1 do 10 %, s výhodou od 0,1 do 1 %, s výhodou 0,2 % hmot./obj. Roztok může ještě obsahovat antioxidační látky, pufrý apod.

Alternativně pro infekci očí nebo jiných vnějších tkání, jako jsou ústa a kůže, aplikuje se na infikovanou část těla pacienta topikálně ve formě masti nebo krému. Sloučeniny mohou být podávány ve formě mastí, například v základu pro mast, který je rozpustný ve vodě nebo v krému, například ve formě oleje v základu pro krém rozpustném ve vodě, a to v koncentraci od 0,1 do 10 %, s výhodou od 0,3 do 3 %, s výhodou 1 % hmot./obj.

Ze sloučenin vzorce I jsou nejvýhodnější:

9-[2-hydroxyethoxymethyl]-
-guanin
($R^1=OH$, $R^2=NH_2$) a

2-amino-9-[2-hydroxyethoxymethyl]-
adenin,

zejména pro svou vysokou antivirovou aktivitu proti virům herpes. Dále sloučeniny

2-amino-6-chlor-9-[(2-benzyloxyethoxy)-
methyl]purin,

9-[2benzyloxyethoxymethyl]-
guanin,

9-[3-hydroxypropoxymethyl]guanin,

2-amino-6-methylthio-9-(2-hydroxyethoxymethyl)purin,

9-[2-(3-karboxypropionyloxy)-ethoxymethyl]guanin,

9-(2-acetoxyethoxymethyl)-2,6-diaminopurin,

6-chlor-9-ethylthiomethylpurin,

9-ethylthiomethyladenin,

9-ethylthiomethyl-6-methylaminopurin

vykazují vysoký účinek proti virům herpes a vaccinia.

Ještě podle dalšího rysu se vynález týká způsobu léčení virových infekcí u savců, který zahrnuje aplikaci účinného antivirového množství, definovaného výše, substituovaného purinu vzorce I nebo jeho farmaceuticky vhodné soli. Aplikace se s výhodou provádí topikálně, orálně nebo parenterálně.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech.

Příklad 1

9-(2-hydroxyethoxymethyl)-guanin
(I; $R^1 = OH$, $R^2 = NH_2$)

Směs guaninu (2,0 g), síranu amonného (1,5 g) a hexamethyldisilazanu (126 g) se zahřívá k bodu varu přes noc v atmosféře dusíku. Přebytek hexamethyldisilazanu se oddestiluje za sníženého tlaku. Suchý benzen (10 ml) se přidá k zbylému oleji a síran amonný se odfiltruje. K tomuto roztoku se přidá triethylamin (4 ml) a roztok 2-benzoyloxymethylchloridu (2,8 g) v bezvodém benzenu (15 ml) a směs se zahřívá k varu přes noc v atmosféře dusíku. Rozpouštědlo se odpaří na rotačním odpařováku za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v 95% ethanolu. Roztok se zahřívá na parní lázni 30 minut a proběhne hydrolysa silylskupin. Ethanol se pak odpaří a zbylá pevná látka se promyje vodou, filtruje se a vysuší. Krystalisací z methanolu a pak z vody (zbylý guanin je nerozpustný v horkých rozpouštědlech a odstraní se filtrací), získá se 9-(2-benzoyloxyethoxymethyl)guanin (0,58 g, 14 % teorie) teploty tání 222 až 226 °C. Posledně uvedená kondensace tris-(trimethylsilyl)guaninu s 60% přebytkem 2-benzoyloxyethoxymethylchloridu poskytla 32% výtěžek 9-(2-benzoyloxyethoxymethyl)guaninu.

9-(2-Benzoyloxymethoxymethyl)guanin (0,58 g) a methanol (80 ml) nasycený amoniakem se zahřívá v tlakové nádobě 16 hodin při 80 °C. Reakční směs se vyjme z tlakové nádoby a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se promyje etherem a pak krystaluje z methanolu. Získá se 9-(2-

-hydroxyethoxymethyl)guanin (0,31 g 75 % teorie), teploty tání 256,5 až 257 °C.

Příklad 2

2,6-Diamino-9-(2-benzoyloxyethoxymethyl)purin

Směs monohydrátu 2,6-diaminopurinu (2,0 g), síranu amonného (1,32 g) a hexamethyldisilazanu (100 g) se zahřívá k varu pod dusíkem po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbylý olej se rozpustí v minimálním množství benzenu. K benzenovému roztoku se přidá 2-benzoyloxyethoxymethylchlorid (2,56 g), triethylamin (2 ml) a benzen (55 ml). Tato reakční směs se zahřívá k varu v atmosféře dusíku po dobu 18 hodin. Přidá se další 2-benzoyloxyethoxymethylchlorid (2,56 g) a triethylamin (2 ml) a zahřívá se dále 6 hodin k varu. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se digeruje 30 minut na parní lázni v 95% ethanolu (40 ml). Rozpouštědlo se odpaří a gumovitý zbytek se překrystaluje z ethanolu, dvakrát z methanolu a nakonec z vody, čímž se získá 2,6-diamino-9-(2-benzoyloxyethoxymethyl)purin jako žlutá pevná látka k teplotě tání 205 stupňů Celsia, ve výtěžku 7,5 %.

Příklad 3

9-[2-(3-Karboxypropionyloxy)-ethoxymethyl]guanin

Směs 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guaninu (0,25 g), anhydridu kyseliny jantarové (0,55 gramu) a pyridinu (50 ml) se za bezvodých podmínek zahřívá na parní lázni přes noc. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku při teplotě pod 40 °C, poslední stopy se odstraní azetropicky s toluenem. Zbytek se rozmělní v acetonu a produkt se odfiltruje. Rekrystalisací z methanolu se získá 9-[2-(3-karboxypropionyloxy)ethoxymethyl]guanin, teploty tání 203 až 207 °C (stékání 190 °C) ve 44% výtěžku.

Příklad 4

9-(3-Hydroxypropoxymethyl)guanin

Benzoát sodný (96,32 g) v dimethylformamidu (690 ml) se zahřívá na 80 °C, přidá se 1-chlor-3-hydroxypropan (63,06 g) během 15 minut. Teplota vystoupí na 135 °C a reakční směs se zahřívá tři hodiny na 135 až 175 °C. Filtrací se odstraní 38 g chloridu sodného (97 % teorie). Filtrát se částečně odpaří za sníženého tlaku při teplotě pod 40 °C. Zahuštěný filtrát se najeje do ledové vody a důkladně se extrahuje etherem. Spojené etherické extrakty se promyjí vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří. Zbylý olej se předestiluje na Vigreuxově koloně a získá se 3-benzoyloxy-1-propanol

(85,2 g) teploty varu 124 až 132 °C při 0,055 Torr.

Roztokem 3-benzoyloxy-1-propanolu (15,02 gramu) a paraformaldehydu (2,49 g) v dichlormethanu (35 ml) se při 0 °C probublává po dobu jedné hodiny bezvodý chlorovodík. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku při teplotě pod 40 °C a ve výtěžku 92 % se získá surový 3-benzoyloxypropoxymethylchlorid, který se použije dále bez čištění.

Roztok trimethylsilylovaného guaninu v benzenu (25 ml), připravený jako v příkladu 1 (z 2,0 g guaninu), obsahující triethylamin, se zahřívá k varu a přidá se 3-benzoyloxypropoxymethylchlorid (2,96 g), rozpuštěný v benzenu (15 ml), během tří hodin. Reakční směs se zahřívá k varu v atmosféře dusíku přes noc. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a ke zbylému oleji se přidá 95% ethanol a methanol. Směs se zahřívá několik minut na parní lázni a rozpouštědlo se potom odpaří za sníženého tlaku. Přidá se chloroform (200 ml) a vzniklá pevná látka se odfiltruje. Pevná látka se rozpustí v minimálním množství dimethylformamidu, přefiltruje se (čímž se odstraní veškerý guanin) a přidáním vody se znovu vysráží. Rekrystalisací z methanolu (s aktivním uhlím) se získá 9-(3-benzoyloxypropoxymethyl)guanin (0,94 g) jako světležlutá pevná látka, teploty tání 198 až 210 °C.

Směs 9-(3-benzoyloxypropoxymethyl)guaninu (0,5 g) a vodného 45% methylaminu (10 ml) se míchá přes noc při teplotě místnosti. Nadbytek methylaminu a voda se odpaří při teplotě pod 30 °C za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z ethanolu. Získá se 9-(3-hydroxypropoxymethyl)guanin (0,24 g), teploty tání 223 °C (za opětného tuhnutí), jako polohydrát.

Příklad 5

Olej ve vodném krémovém základu

9-(2-hydroxyethoxymethyl)-guanin	5,0 g
lanolin, bezvodý	20,0 g
polysorbát 60	4,0 g
sorbitan monopalmitát	2,0 g
světlý kapalný parafín	4,0 g
propylenglykol	5,0 g
methylhydroxybenzoát	0,1 g
čištěná voda	do 100,0 g

Příklad 6

Základ masti rozpustný ve vodě

2-amino-9-(2-hydroxyethoxymethyl)adenin	0,5 g
glycerin	15,0 g
makrogol 200	20,0 g
polyethylenglykol 1500	64,5 g

Příklad 7

Tableta — (celková hmotnost 359 mg)

9-(2-hydroxyethoxymethyl)-guanin	100 mg
laktosa	200 mg
škrob	50 mg
polyvinylpyrrolidon	5 mg
stearát hořečnatý	4 mg

Příklad A

9-(2-Sulfamoyloxyethoxymethyl)-adenin

9-(2-[(Sulfamoyloxyethoxymethyl)adenin se připraví postupem popsáním v příkladu 3 (t. t. 172 až 173,5 °C).

Příklad B

9-[2-(p-Fluorsulfonylbenzamido)-ethoxymethyl]adenin

Směs p-(fluorsulfonyl)benzoylchloridu (2,5 g) v tetrahydrofuranu (20 ml), 9-(2-aminoethoxymethyl)adeninu, (1,56 g) v tetrahydrofuranu, obsahující 10 % vody (100 ml) a triethylamin (1,15 g), se míchá jednu hodinu při teplotě místnosti. Směs se naleje do 200 ml vody, zalkalizuje se 5% kyselým uhličitánem sodným a třikrát extrahuje chloroformem s 10 % ethanolu. Spojené extrakty se odpaří a získá se bílá pevná látka, která se překrystaluje z ethanolu a získá se 9-[2-(p-fluorsulfonylbenzamido)ethoxymethyl]adenin (2,1 g), t. t. 201 až 202 °C.

Příklad C

9-(2-Bromacetamidoethoxymethyl)-adeninhydrogenooxalát

9-(2-Bromacetamidoethoxymethyl)-adeninhydrogenooxalát se připraví způsobem popsáním v příkladu B (t. t. 132 až 133 °C).

Příklad D

9-(2-N-Karbobenzoxyfenylalanyl-amido-1-ethoxymethyl)adenin

9-(2-Karbobenzoxyfenylalanyl-amido-1-ethoxymethyl)adenin se připraví postupem popsáním v příkladu B (t. t. 208—210 °C).

Příklad E

9-[2-N-Karbobenzoxyfenylalanyl-amido-1-cyklopentylethoxy)methyl]-6-dimethylaminopurin

9-[2-N-Karbobenzoxyfenylalanyl-amido-1-cyklopentylethoxy)methyl]-6-dimethylaminopurin se připraví postupem popsáním v příkladu B (t. t. 146—147 °C).

Příklad F

9-[(2-N-Karbobenzoxyfenylalanyl-amido-1-methylethoxy)methyl]-6-dimethylaminopurin

9-[(2-Karbobenzoxyfenylalanyl-amido-1-methylethoxy)methyl]-6-dimethylaminopurin se připraví postupem popsaným v příkladu B (t. t. 149—152 °C).

Příklad G

9-[(2-Fenylalanyl-amido-1-methylethoxy)methyl]-6-dimethylaminopurin s 1/4 H₂O

9-[(2-Fenylalanyl-amido-1-methylethoxy)methyl]-6-dimethylaminopurin s 1/4 H₂O se připraví postupem podle příkladu B (t. t. 77 až 80 °C).

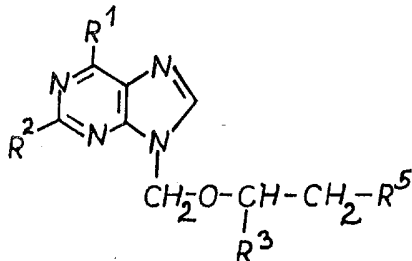
Příklad H

9-[(2-Fenylalanyl-amido-1-fenylethoxy)methyl]-6-dimethylaminopurin s 1/4 H₂O

9-[(2-Fenylalanyl-amido-1-fenylethoxy)methyl]-6-dimethylaminopurin s 1/4 H₂O se připraví metodou popsanou v příkladu B (natává ~ 135 °C taje 142—144 °C).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy substituovaných purinů obecného vzorce I,



(I)

kde

R¹ je hydroxyl, alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, alkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo dialkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každém z alkylů,

R² je atom vodíku, atom halogenu, aminoskupina, nebo azidoskupina,

R³ je atom vodíku, alkyl s nerozvětveným nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 8 atomy uhlíku,

R⁵ je atom vodíku, hydroxyl, aminoskupina, hydroxyalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, benzoxyloxykupina, benzoxyloxymethyl, benzyl-

oxykupina, sulfamoyloxykupina, karboxypropionyloxykupina nebo acetoxykupina, nebo jejich solí, zejména farmaceuticky vhodných solí, vyznačený tím, že se ve výchozí sloučenině obecného vzorce I, kde substituenty R¹ a/nebo R² jsou chráněné chránicí skupinou, jako je trimethylsilylskupina, odstraní chránicí skupina nebo chránicí skupiny, například solvolysou nebo alkoholysou, a jestliže produktem této reakce je sloučenina, kde R⁵ je hydroxyl, nechá se tato reagovat s příslušným acylačním činidlem, a jestliže produktem této reakce je báze, popřípadě se převede sloučenina vzorce I na sůl s kyselinou, nebo jestliže produktem je sůl sloučeniny vzorce I, převede se popřípadě sůl na bázi nebo na jinou sůl.

2. Způsob podle bodu 1 pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde R¹ je aminoskupina nebo hydroxykupina, R² je aminoskupina, R³ je atom vodíku a R⁵ je hydroxykupina, vyznačený tím, že se ve výchozí sloučenině obecného vzorce I, kde substituenty R¹ a/nebo R² jsou chráněné chránicí skupinou, jako je trimethylsilylskupina, odstraní chránicí skupina nebo chránicí skupiny, například solvolysou nebo alkoholysou.