

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

209 307 B

(21) A bejelentés száma: 2157/91
(22) A bejelentés napja: 1991. 06. 27.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 40 20 481 1990. 06. 27. DE

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 473/32

(40) A közzététel napja: 1992. 11. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1994. 04. 28. SZKV 94/04

(72) Feltaláló:

dr. Jähne, Gerhard, Frankfurt/Main (DE)

(73) Szabadalmaz:

Hoechst Ag., Frankfurt/Main (DE)

(74) Képvisező:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

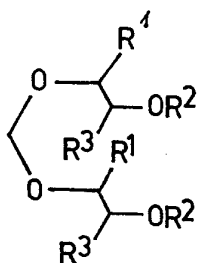
(54)

Eljárás szubsztituált aciklusos nukleozidok előállítására

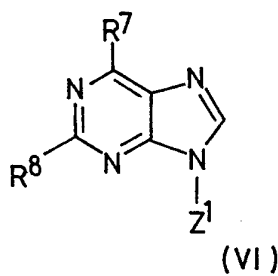
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (VIa), ill. (VIIa) általános
képletű szubsztituált aciklusos nukleozidok – ahol
R¹ jelentése hidrogénatom, adott esetben egyszer

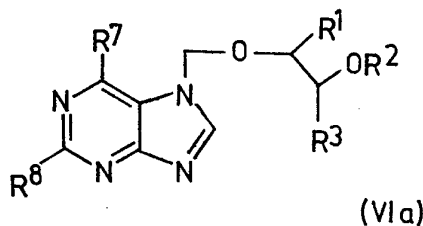
vagy többször halogénatommal, azido-, 1–6 szén-
atomos alkoxi-, 3–5 szénatomos alkeniloxi-, 1–6
szénatomos alkiltio-, 3–5 szénatomos alkeniltio-,



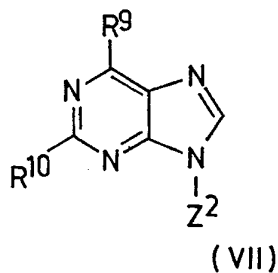
(II)



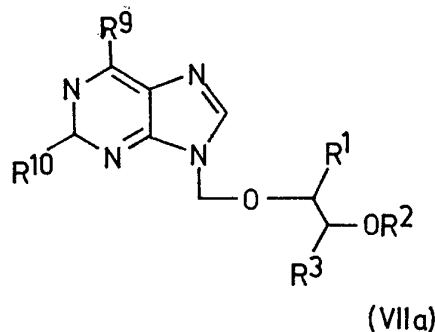
(VI)



(VIa)



(VII)



(VIIa)

1–12 szénatomos dialkil-amino-, benziloxi-, benziltio-, dibenzil-amino és/vagy $P(O)(OR^4)(OR^5)$ -, $P(R^6)(O)(OR^5)$ -, $-O-CH_2P(O)(OR^4)(OR^5)$ - vagy $-O-CH_2P(R^6)(O)(OR^5)$ -csoportokkal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport, ahol R^4 , R^5 és R^6 egymástól függetlenül 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelenthet,

R^2 jelentése 1–6 szénatomos alkil-, benzil- vagy $-CH_2-P(O)(OR^4)(OR^5)$ - vagy $-CH_2-P(R^6)(O)(OR^5)$ -csoport, ahol R^4 , R^5 és R^6 egymástól függetlenül 1–6 szénatomos alkilcsoport lehet,

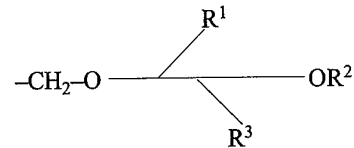
R^3 jelentése hidrogénatom, adott esetben egyszer vagy többször 1–6 szénatomos alkoxi-, 1–6 szénatomos alkiltio-, 6–12 dialkil-amino-, benziloxi-, benziltio-, dibenzil-amino és/vagy $(P(O)(OR^4)(OR^5))$ -, $P(R^6)(O)(OR^5)$ -, $-O-CH_2P(O)(OR^5)$ - vagy $-O-CH_2P(R^6)(O)(OR^5)$ -csoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport – ahol R^4 , R^4 és R^6 egymástól függetlenül 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelenthet és

R^7 jelentése halogénatom,

R^8 jelentése trialkil-szililezett acil-amidocsoport, előnyösen tri-1-2 szénatomos alkil-szililezett 1–6 szénatomos acil-amido- vagy tri-1–2 szénatomos alkil-szililezett benzoil-amido-csoport,

R^9 jelentése halogénatom,

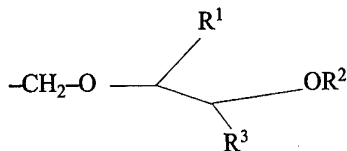
R^{10} jelentése acil-amido-csoport, előnyösen 1–6 szénatomos acil-amido- vagy benzoil-amido-csoport, előállítása, akként, hogy a



általános képletű csoport bevezetésére megfelelően szubsztituált (VI), ill. (VII) általános képletű vegyületet egy (II) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – ahol R^7 – R^{10} jelentése a fenti és Z^1 jelentése trialkil-szililcsoport és Z^2 jelentése acilcsoport.

A találmány tárgya eljárás (VIa), ill. (VIIa) általános képletű nukleozidok előállítására.

Az aciklusos purin nukleozidok, mint pl. a 2-amino-9[(1,3-bisz-izopropoxi-2-propoxi)-metil]-purin (A 0 217 207 számú európai szabadalmi leírás), továbbá, mint például a 2-amino-7[(1,3-bisz-izopropoxi-2-propoxi)-metil]-purin és a 2-amino-7[(1,3-dihidroxi-2-propoxi)-metil]-purin (P 4 008 858 8 számú NSZK-beli szabadalmi leírás) és a 9-[(1,3-dihidroxi-2-propoxi)-metil]-guanin (A 0 049 072 számú európai szabadalmi leírás) és a 9-[(2,3-dihidroxi-1-propoxi)-metil]-guanin [W. T. Ashton és tsai., Biochem. Biophys. Res. Commun. 108, 1716 (1918)] és a 9-[(2-hidroxi-etoxi)-metil]-guanin [H. J. Schaeffer és tsai., Nature 272, 583 (1978)] vírusölő hatású hatóanyagok és úgy állíthatók elő, hogy a purinrendszerre különböző aktivált oldalláncoakat addicionálunk.



szubsztituensek aktivált oldallánc-komponensként történő bevitelére eddig a megfelelően szubsztituált alkanolok halogén-metil-éterét, a metil-tiometil-, a metil-szulfonil-metil és metil-szulfonil-metil-éterét és az aciloxi-metil-éterét használták.

Ezeknek a kapcsolási módszereknek preparatív szempontból a következő a hátrányuk:

a halogén-metil-éterek nem stabilak és toxikusak, a metil-tiometil-, a metil-szulfonil-metil- és metil-szulfonil-metil-éterek merkaptánokat szolgáltatnak melléktermékként az előállításnál és a továbbreagáltatásnál, melyek a szennyvíz és a fāradtāgāzok tisztításánál prob-

25 lémāt jelentenek és az aciloxi-metil-étereket vagy csak igen nehezen lehet előállítani és/vagy előállításuknál egy olyan folyamat játszódik le, melynek során dime-til-szulfoxidot kell felhasználni, amely szennyvíz és fāradtāgāz problémākkal terhes.

30 Meglepő módon azt talāltuk, hogy ha szimmetrikus formaldehid-acetālokat használunk a szubsztituālt aciklusos nukleozidok előállításánā, ezek a fent meg-nevezett problémāk nem lépnek fel.

A talālmāny tárgya tehát eljárás (VIa), ill. (VIIa) általános képletű aciklusos nukleozidok előállításāra, ahol

35 R^1 jelentése hidrogénatom, adott esetben egyszer vagy többször halogénatommal, azido-, 1–6 szénatomos alkoxi-, 3–5 szénatomos alkeniloxi-, 1–6 szénato-mos alkiltio-, 3–5 szénatomos alkeniltio-, 1–12

40 szénatomos dialkil-amino-, benziloxi-, benziltio-, dibenzil-amino és/vagy $P(O)(OR^4)(OR^5)$ -, $P(R^6)(O)(OR^5)$ -, $-O-CH_2P(O)(OR^4)(OR^5)$ - vagy $-O-CH_2-P(R^6)(O)(OR^5)$ -csoportokkal szubsztitu-
45 ālt 1–6 szénatomos alkilcsoport, ahol R^4 , R^5 és R^6 egymástól függetlenül 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelenthet,

R^2 jelentése 1–6 szénatomos alkil-, benzil- vagy –
50 $-CH_2-P(O)(OR^4)(OR^5)$ - vagy $-CH_2-P(R^6)(O)(OR^5)$ -csoport, ahol R^4 , R^5 és R^6 egymástól füg-getlenül 1–6 szénatomos alkilcsoport lehet,

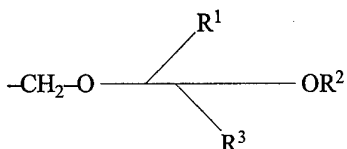
R^3 jelentése hidrogénatom, adott esetben egyszer vagy
55 többször 1–6 szénatomos alkoxi-, 1–6 szénatomos alkiltio-, 6–12 dialkil-amino-, benzilox-, benziltio-, dibenzil-amino és/vagy $P(O)(OR^4)(OR^5)$ -, $P(R^6)(O)(OR^5)$ -, $-O-CH_2(O)(OR^5)$ - vagy $-O-CH_2P(R^6)(O)(OR^5)$ -csoporttal szubsztituālt 1–6 szénatomos alkilcsoport – ahol R^4 , R^5 és R^6 egy-
60 mātől függetlenül 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelenthet és

R⁷ jelentése halogénatom,

R⁸ jelentése trialkil-szililezett acil-amidocsoport, előnyösen tri-1-2 szénatomos alkil-szililezett 1-6 szénatomos acil-amido- vagy tri-1-2 szénatomos alkil-szililezett benzoil-amido-csoport,

R⁹ jelentése halogénatom,

R¹⁰ jelentése acil-amido-csoport, előnyösen 1-6 szénatomos acil-amido- vagy benzoil-amido-csoport, oly módon, hogy a



általános képletű csoport bevezetésére megfelelően szubsztituált (VI), ill. (VII) általános képletű vegyületeket egy (II) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – ahol R⁷–R¹⁰ jelentése a fenti és Z¹ jelentése trialkil-szililcsoport és Z² jelentése acilcsoport.

A találmány szerinti eljárás alkalmas szubsztituált nitrogén tartalmú heterociklusok előállítására. Példaképpen a következő vegyületeket nevezzük meg:

purinok, például purin, adenin, 2-klór-6-amino-purin, hipoxantin, 6-tiopurin, xantin, guanin, 2-amino-6-merkaptopurin, 2,6-diamino-purin, 2-amino-purin, 2,6-dihalogén-purin; azapurinok, például 8-azapurin, 8-azaadenin, 8-azaguanin; dezazapurinok, például 1-dezazapurin, 8-dezazapurin, 7-dezazapurin, 9-dezazapurinok; benzimidazolok; indolok; pirimidinek, például citozin, 5-halogén-citozin, 4-amino-2-merkaptopirimidin, uracil, 5-halogén-uracilok, 4-hidroxi-2-merkaptopirimidin, timin, 4-hidroxi-2-merkaptó-5-metil- lehet tekinteni.

A találmány szerinti kiindulási anyagok a (II) általános képletű vegyületek, melyekben R¹–R³ jelentése a fenti. Különösen előnyösek azok a (II) általános képletű vegyületek, melyekben

A:

R¹ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben legfeljebb kétszer lehet szubsztituálva halogénatommal, azido, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-5 szénatomos alkenil-oxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, 3-5 szénatomos alkenil-tio-, 1-12 szénatomos dialkil-amino-, benziloxi-, benzil-tio-, dibenzil-amino- és/vagy P(O)(OR⁴)(OR⁵)-, P(R⁶)(O)(OR⁵)-, –O–CH₂P(O)(OR⁴)(OR⁵)- vagy –O–CH₂P(R⁶)(O)(OR⁵)-csoporttal ahol R⁴, R⁵ és R⁶ egymástól függetlenül lehet 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

R² jelentése 1-6 szénatomos alkil-, benzil-, vagy –CH₂–P(O)(OR⁴)(OR⁵)-, CH₂–P(R⁶)(O)(OR⁵)-csoport – ahol R⁴, R⁵ és R⁶ jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

R³ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy adott esetben legfeljebb kétszer 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, 1-12 szénatomos dialkil-amino-, 1-12 szénatomos

dialkenil-amino-, benziloxi-, benzil-tio-, dibenzil-amino- és/vagy P(O)(OR⁴)(OR⁵)-, P(R⁶)(O)(OR⁵)-, –O–CH₂–P(O)(OR⁴)(OR⁵)- vagy –O–CH₂–P(R⁶)(O)(OR⁵)-csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol R⁴, R⁵ és R⁶ egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport lehet.

Egész különösen előnyösek azok a (II) általános képletű vegyületek, amelyekben B:

R¹ jelentése hidrogénatom, adott esetben 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-5 szénatomos alkenil-oxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, benziloxi-, benzil-tio-, dibenzil-amino- és/vagy P(O)(OR⁴)(OR⁵)-, P(R⁶)(O)(OR⁵)-, –O–CH₂–P(O)(OR⁴)(OR⁵)- vagy –O–CH₂–P(R⁶)(O)(OR⁵)-csoport általános képletű csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol R⁴, R⁵ és R⁶ egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, és

R² jelentése 1-6 szénatomos alkil-, benzil-, vagy –CH₂–P(O)(OR⁴)(OR⁵)-csoport általános képletű csoport – ahol R⁴ és R⁵ egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, és

R³ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, benziloxi-, benzil-tio-, dibenzil-amino-csoporttal és/vagy P(O)(OR⁴)(OR⁵)-, P(R⁶)(O)(OR⁵)-, –O–CH₂–P(O)(OR⁴)(OR⁵)- vagy –O–CH₂–P(R⁶)(O)(OR⁵)-csoporttal ahol R⁴, R⁵ és R⁶ egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport lehet,

és különösen azok a (II) általános képletű vegyületek előnyösek, amelyekben C:

R¹ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkoxi-metil-, 1-6 szénatomos alkenil-oxi-metil-, benziloxi-metil-, vagy –CH₂–P(O)(OR⁴)(OR⁵)-, –CH₂–CH₂P(O)(OR⁴)(OR⁵)-, –CH₂–P(R⁶)(O)(OR⁵)-, –CH₂–CH₂–P(R⁶)(O)(OR⁵)-, –CH₂–O–CH₂–P(O)(OR⁴)(OR⁵)- vagy –CH₂–O–CH₂–P(R⁶)(O)(OR⁵)- általános képletű csoport – R⁴, R⁵ és R⁶ egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport lehet, és

R² jelentése 1-6 szénatomos alkil-, vagy benzilcsoport és

R³ jelentése hidrogénatom, vagy 1-6 szénatomos alkoxi-metil-, benziloxi-metil-, –CH₂–P(O)(OR⁴)(OR⁵), –CH₂–CH₂–P(O)(OR⁴)(OR⁵), –CH₂–P(R⁶)(O)(OR⁵), –CH₂–CH₂–P(R⁶)(O)(OR⁵), –CH₂–O–CH₂–P(O)(OR⁴)(OR⁵) vagy –CH₂–O–CH₂–P(R⁶)(O)(OR⁵) általános képletű csoport – ahol R⁴, R⁵ és R⁶ egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelenthet.

A szubsztituensként megnevezett alkil-, alkenil-, és alkinilcsoportok lehetnek egyenes vagy elágazó láncúak vagy ciklusosak. Példaképpen megfelelő alkilcsoport a metil-, etil-, propil-, izopropil-, ciklopentil-, ciklohexil-csoport és megfelelő alkenilcsoport például a propenil-, 1-izobutén-3-il, 1-ciklohexén-3-il-csoport és megfelelő alkilcsoport például az 1-propin-3-il- vagy 1-butin-4-il-csoport.

A megnevezett acilcsoportok lehetnek egyenes

vagy elágazó láncúak, cikloalifásak vagy aromásak. Példaképpen az acilcsoportra megadjuk az acetyl-, propionil-, butiril-, izobutiril-, valeroil-, ciklopentanoil-, ciklohexanoil-, benzoil- vagy 4-metil-benzoil-csoportot.

A (II) általános képletű vegyületek egy vagy több aszimmetrikus centrumot is tartalmazhatnak, a vegyületek rendszerint racemát formájában fordulnak elő és a tiszta enantiomerek előállítására, illetve izolálása lehetséges.

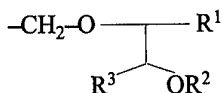
A találmány szerinti eljárásban mind a tiszta enantiomereket, valamint ezek elegyeit, például az ide tartozó racemátot is alkalmazzák.

A (II) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk oly módon, hogy a (I) általános képletű vegyületeket para-formaldehiddel formaldehid-dimetil-acetállal vagy formaldehid-dietil-acetállal reagáltatjuk katalizátor jelenlétében. Az eljárás végrehajtásához egy (I) általános képletű alkanolt, paraformaldehidet vagy formaldehid-dimetil-acetált vagy formaldehid-dietil-acetált, előnyösen paraformaldehidet egy oldószerben, például toluolban, előnyösen azonban oldószer nélkül szerves protonsav-katalizátorral, például koncentrált kénsavval vagy szerves protonsav-katalizátorral, például paratoluol-szulfonsavval vagy kationcserélővel, vagy Lewis sav katalizátorral, például vízmentes kalcium-kloriddal vagy vastrikloriddal, előnyösen paratoluol-szulfonsavval elegyítjük és nyomás alatt autoklávban, előnyösen azonban atmoszferikus nyomáson 50–200 °C-on keverés közben, előnyösen 100 °C-on 1–24 óra hosszat, előnyösen 3–7 óra hosszat melegítjük. Az így keletkezett reakcióvizet adott esetben azeotróp ledesztillálhatjuk. Egy másik módszer szerint vízelvonó szert, például aktivált 4 Angström molekulaszitát is adhatunk hozzá. A formaldehid ekvivalens és alkanol molaránya előnyösen 0,2:0,1–1,5:1,0, előnyösen 0,33:1.

Hasonló eljárások találhatók például a Houben-Weyl Methoden der organischen Chemie, VI/3. kötet 203. oldalán, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1965.

A reakcióelegyet ismert módon dolgozhatjuk fel. A feldolgozás például úgy történhet, hogy a reakcióelegyet vákuumban frakcionált desztillációnak vetjük alá, előnyösen azonban úgy, hogy a reakcióelegyet egy dialkil-éterben feloldjuk, vízzel többször kirázzuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk, mielőtt vákuumban frakcionáltan ledesztilláljuk. A frakcionált desztillációval a (II) általános képletű szimmetrikus formaldehid-acetál mellett nem reagált (I) általános képletű alkanolt is visszanyerünk.

A találmány tárgya tehát egy



általános képletű csoporttal szubsztituált aciklusos nukleozidok előállítását szolgáló eljárás oly módon, hogy egy (II) általános képletű vegyületet megfelelő nitrogén tartalmú heterociklusal reagáltatunk és az R¹-R³ szubsztituensek jelentése a fenti.

Különösen a találmányhoz tartozik a fent említett (VIa) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárás oly módon, hogy az alkalmazott purin-származék egy olyan (VI) általános képletű vegyület, amelyben Z¹ trialkil-szilil-, különösen trimetil-szilil-csoport, R⁷ halogén-, különösen klóratom és R⁸ trialkil-szililezett acil-amido-, előnyösen trimetil-szililezett benzoil-amido- vagy trimetil-szililezett 1–8 szénatomos alifás acil-amido-, különösen trimetil-szililezett acetamidocsoport.

A purin-származékot egy találmány szerinti szimmetrikus (II) általános képletű formaldehid-acetállal reagáltatjuk, ahol R¹, R² és R³ a fenti A, B vagy C pontokban megadott, előnyösen aprotikus oldószerben, például benzolban, toluolban, xilolban, acetonitrilben, diklór-metánban vagy 1,2-diklór-etánban vagy ezek elegyében savanyú katalizátor, előnyösen Lewis sav katalizátor, például alumínium-triklorid, alumínium-szulfát, vas-triklorid, gallium-triklorid, ón-tetraklorid, titán-tetraklorid, bór-trifluorid, cézium-fluorid, cézium-szulfát vagy trifluor-metán-szulfonsav-trialkil-szilil-észter, különösen trifluor-metán-szulfonsav-trimetil-szilil-észter jelenlétében, miközben a katalizátorreagensek mennyisége 0,1–10, előnyösen 0,8–7 ekvivalens az alkalmazott szimmetrikus formaldehid-acetál mennyiségére vonatkoztatva és a reakciót –70 és +80, előnyösen –40 és +30 °C-os hőmérsékleten 2–8 óra hosszat, előnyösen 2–6 óra hosszat végezzük.

Az eljárás során nagyfokú regioselektivitást érünk el rendszerint >9:1, előnyösen a (VIa) képletű purin-származék N7-izomerje keletkezik, ahol R⁷ acilamidocsoportot jelent, miután a labilis trialkil-szilil védőcsoportot enyhe vizes szolvólízissel, vizes vagy alkoholos ammóniával, vagy vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal vagy alkoholízissel eltávolítottuk.

A (VIa) képletű vegyületeket a P 4 008 858 8 számú német szabadalmi bejelentés szerint más purin-származékokká reagáltathatjuk tovább.

A találmány tárgyát képezi továbbá a fent megadott (VIIa) képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárás oly módon, hogy purin-származékként egy (VII) képletű vegyületet használunk, amelyben Z² benzoil- vagy 1–8 szénatomos alifás vagy cikloalifás acil-, különösen acilcsoportot jelent, R⁹ jelentése halogén, különösen klóratom, és R¹⁰ jelentése benzoil- vagy 1–8 szénatomos alifás vagy cikloalifás acilamido- különösen acetamidocsoport. A purin-származékot a találmány szerinti (II) általános képletű szimmetrikus formaldehid acetállal reagáltatjuk, ahol R¹, R² és R³ a fenti A, B vagy C pontok szerinti, előnyösen poláros aprotikus oldószerben, például szulfolánban, dimetil-szulfoxidban, dimetil-acetamidban, dimetil-formamidban vagy N-metil-pirroolidon(2)-oldószerben vagy ezek elegyében előnyösen N-metil-pirroolidon(2)-ban protikus savanyú katalizátor, például para toluolszulfonsav vagy foszforsav-bisz(4-nitrofenil-észter), előnyösen Lewis sav katalizátor, például alumínium-triklorid, alumínium-szulfát, vas-triklorid,

gallium-triklorid, ón-tetraklorid, titán-tetraklorid, cézium-fluorid-, cézium-szulfát, bór-trifluorid- vagy bór-trifluorid-dialkil-éter-komplex jelenlétében, különösen előnyösen alumínium-szulfátban vagy bór-trifluorid-dialkil-éter-komplexben és a katalizátorreagensek mennyisége 0,1–10, előnyösen 0,2–5 ekvivalens, az alkalmazott szimmetrikus formaldehid-acetál mennyiségére vonatkoztatva és a hőmérséklet 0–200, előnyösen 70–120 °C, a reakcióidő 2–24 óra, előnyösen 2–8 óra. Az eljárást nagyfokú regioselektivitással hajthatjuk végre rendszerint >9:1-nél, előnyösen a (VIIa) képletű purin-származék N9-izomerje keletkezik.

A találmány tárgyát képezi még a (VIII) általános képletű vegyületek előállítása is, ahol R⁹ halogénatom, hidrogénatom és R¹¹ izopropil- vagy benzilcsoport. A vegyületek antivirális hatásúak és más purin-nukleozidok előállításánál is jelentőséggel bírnak.

A találmány további részleteit az alábbi példákkal szemléltetjük.

1.1 példa

(VIa) képletű vegyület ahol R⁷ jelentése klóratom, R⁸ jelentése acetamidocsoport, R¹ jelentése izopropoxi-metil-csoport, R² izopropilcsoport és R³ hidrogénatom

6,9 g (0,033 mol) 2-acetamido-6-klór-purint 28 ml vízmentes xilolban 28 ml hexametil-di-szilazánnal és 0,2 g ammónium-szulfáttal reagáltatunk 3 óra hosszat visszafolytatási hőmérsékleten és (VI) képletű vegyületet kapunk, ahol R⁷ klóratom, R⁸ trimetilszililezett acetamidocsoport és Z¹ trimetilszilil-csoport. A reakcióelegyet az oldószertől és a feleslegben lévő hexametil-diszilazántól megszabadítjuk, feloldjuk 85 ml vízmentes 1,2-diklór-etánban és –30 °C-on 11,96 g (0,033 mol) formaldehid-bisz-(1,3-bisz-izopropoxi-2-propil)-acetál 85 ml vízmentes 1,2-diklór-etánnal készített oldatához adjuk. Ezután –30 °C-on lassan 5 ml (0,026 mol) trifluor-metán-szulfonsav trimetil-szilil-észtert adunk hozzá és a reakcióelegyet 2 óra hosszat keverjük –30 °C-on. Ezután az elegyet 500 ml jeges vízbe keverjük és leszűrjük. A maradékot 50 ml 1,2-diklór-etánnal mossuk. A szerves fázist elválasztjuk. A vizes fázist 3×100 ml 1,2-diklór-etánnal kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat 1×100 ml vízzel, 2×100 ml hígított nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és még 1×100 ml vízzel kirázzuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, bepároljuk. A maradékot, melynek nagynyomású folyadékkromatográfiás analízise szerint az N7-, N9-szubsztitúció aránya 10:1 kovasav-gélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és metanol 15:1 arányú elegyét használjuk. 7,64 g (58%) 2-acetamido-6-klór-7-[(1,3-bisz-izopropoxi-2-propoxi)-metil]-purint kapunk, amely 73–75 °C-on olvad.

NMR ¹H NMR (270 MHz, d₆-DMSO), δ [ppm]: 20,68 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 5,81 (s, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,46–3,24 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 90 (m, 12H).

1.2 példa

(VIa) képletű vegyület ahol R⁷ klóratom, R⁸ acetamidocsoport, R¹ hidrogénatom, R² izopropilcsoport, R³ hidrogénatom

5 27,9 g (0,132 mol) 2-acetamido-6-klór-purint az 1.1 példa szerint hozzáadunk (VI) képletű bisz-trimetil-szilil vegyület (R⁷ klóratom, R⁸ trimetil-szililezett acetamidocsoport, Z¹ trimetil-szilil-csoport) 340 ml 1,2-diklór-etános oldatához és –30 °C-on hozzáadjuk 21,7 g (0,096 mol) formaldehid-bisz-(2-izopropoxi-1-etil)-acetál [(II) képletű vegyület ahol R¹ hidrogénatom, R² izopropilcsoport és R³ hidrogénatom] 340 ml 1,2-diklór-etános oldatához. Keverés közben hozzácsepegtetünk –30 °C-on 20 ml (0,104 mol) trifluor-metán-szulfonsav-trimetil-szilil-észtert. 2 óra múlva –30 °C-on a reakcióelegyet a 2.1 példa szerint feldolgozzuk és 15,8 g 50%, a (II) képletű formaldehid-acetálra vonatkoztatott 2-acetamido-6-klór-7-(2-izopropoxi-etoxi-metil)-purint kapunk, amely 116–117 °C-on olvad.

¹H NMR (270 MHz, d₆-DMSO), δ [ppm]: 10,51 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,50–3,40 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 0,97 (d, 6H).

1.3 példa

(VIa) képletű vegyület ahol R⁷ jelentése klóratom, R⁸ acetamidocsoport, R¹ hidrogénatom, R² benzilcsoport és R³ izopropoxi-metil-csoport

Az analóg reakció formaldehid-bisz-(2-benziloxi-3-izopropoxi-1-propil)-acetállal [(II) képletű vegyület ahol R¹ hidrogénatom, R² benzilcsoport, R³ izopropoxi-metil-csoport] 51%-os termeléssel adja a 2-acetamido-6-klór-7-[(2-benzil-oxi-3-izopropoxi-1-propoxi)-metil]-purint sárgás szirup formájában.

¹H NMR (60 MHz, d₆-DMSO), δ [ppm]: 10,73 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,28 (s, 5H), 5,80 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,65–3,20 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 0,92 (d, 6H).

2.1 példa

(VIIa) képletű vegyület ahol R⁹ klóratom, R¹⁰ acetamidocsoport, R¹ izopropoxi-metil-csoport, R² izopropil-csoport, R³ hidrogénatom

2,54 g (0,01 mol) N²,N⁹-diacetil-6-klór-guanin [(VII) képletű vegyület ahol R⁹ klóratom, R¹⁰ acetamidocsoport és Z² acetilcsoport] 25 ml vízmentes N-metil-pirrolidon-(2)-nal készített oldatához 4,5 g (0,011 mol) formaldehid-bisz-(1,3-bisz-izopropoxi-2-propil)-acetált adunk [(II) vegyület ahol R¹ izopropoxi-metil-csoport, R² izopropoxi-csoport és R³ hidrogénatom). Keverés közben 2,84 g (2,5 ml 0,01 mol) 50%-oldószer bortrifluorid-éterát oldatot csepegtetünk hozzá és 4 óra hosszat keverjük 100 °C-on. A lehűtött reakcióelegyet jég, víz és diklór-metán elegyébe keverjük, a szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist 3× extraháljuk diklór-metánnal, majd az egyesített szerves fázisokat vízzel kirázzuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. A nyers termék nagynyomású folyadékkromatográfiás analízisével kimutatva az N9 és N7-izomer aránya 85:1,7. A nyers terméket diizopropil-éterrel elkeverve 2,5 g 62,6% 2-acetamido-

6-klór-9-[(1,3-bisz-izopropoxi-2-propoxi)-metil]-purint kapunk, amely 106 °C-on olvad.

¹H NMR (60 MHz, d₆-DMSO), δ [ppm]: 10,83 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,03–3,67 (m, 1H), 3,63–3,17 (m, 6H), 2,22 (s, 3H), 0,90 (d, 12H).

2.2 példa

A 2.1 példa szerinti vegyületet úgy is előállíthatjuk, hogy ha 0,01 mol N²,N⁹-diacetyl-6-klór-guanint 0,011 mol formaldehid-bisz(1,3-bisz-izopropoxi-2-propil)-acetállal és 0,1 mol vízmentes alumínium-szulfáttal kezelünk vízmentes N-metil-pirrolidon-2-ben 6 óra hosszat 100 °C-on. A nagy nyomású folyadékkromatográfiás analízis azt mutatja, hogy a nyers termék N⁹-, N⁷-izomer aránya 73,6:8,2, és a 2-acetamido-6-klór-9-[(1,3-bisz-izopropoxi-2-propoxi)-metil]-purint 61%-os terméssel izoláljuk.

2.3 példa

A 2.1 példa szerinti vegyületet úgy is előállíthatjuk, hogy ha 0,011 mol formaldehid-bisz(1,3-bisz-izopropoxi-2-propil)-acetállal keverjük vízmentes dimetil-formamidban és 0,05 mol óntetrakloridot is teszünk hozzá és a keverést 8 óra hosszat 100 °C-on végezzük. A nyers termék nagy nyomású folyadékkromatográfiás analízise szerint az N⁹-, N⁷-izomer arány 03,22:2,4.

64%-os terméssel kapjuk a 2-acetamido-6-klór-9-[(1,3-bisz-izopropoxi-2-propoxi)-metil]-purint.

2.4 példa

A 2.3 példa szerinti reakciót hajtjuk végre, de az N-metil-pirrolidon-2 helyett dimetil-formamid oldószert használunk és a nagy nyomású folyadékkromatográfiás analízis szerint az N⁹-, N⁷-izomerek aránya 95,5 és 2,4%. 2-acetamido-6-klór-9-[(1,3-bisz-izopropoxi-2-propoxi)-metil]-purin termelése 75%.

2.5 példa

(VIIa) vegyület ahol R⁹ klóratom, R¹⁰ acetamidocsoport, R¹ hidrogénatom, R² izopropilcsoport és R³ hidrogénatom

12,7 g (0,05 mol) N²,N⁹-diacetyl-6-klór-guanint 22,5 g (0,55 mol) formaldehid-bisz-(2-izopropoxi-1-etil)-acetállal reagáltatunk [(II) képletű vegyület ahol R¹ hidrogénatom, R² izopropilcsoport és R³ hidrogénatom) továbbá 65 g (0,25 mol) óntetrakloridot 125 ml N-metil-pirrolidon-2-ben hozzáadva 4 óra múlva 100 °C-on a fent leírt módon feldolgozva és kromatográfiás tisztítás után kovasavgélen ecetészter és metanol 9:1 arányú elegyével eluálva 9,5 g (58%) 2-acetamido-6-klór-9-[(2-izopropoxi-etoxi)-metil]-purint kapunk. Op.: 135–137 °C.

¹H NMR (60 MHz, d₆-DMSO), δ [ppm]: 10,84 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,69–3,65 (m, 2H), 3,54–3,41 (m, 3H), 2,21 (s, 33H), 0,99 (d, 6H).

2.6 példa

(VIIa) képletű vegyület ahol R⁹ klóratom, R¹⁰ acetamidocsoport, R¹ hidrogénatom, R² benzilcsoport és R³ izopropoxi-metilcsoport

A 2.5 példa szerint analóg reakció formaldehid-bisz-

(2-benziloxi-3-izopropoxi-1-propil)-acetállal [(II) képletű vegyület ahol R¹ hidrogénatom, R² benzilcsoport és R³ izopropoxi-csoport) 53%-os termeléssel kapjuk a 2-acetamido-6-klór-9-[(2-benziloxi-3-izopropoxi-1-propoxi)-metil]-purint, amely 87–89 °C-on olvad.

¹H NMR (60 MHz, d₆-DMSO), δ [ppm]: 10,87 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,28 (s, 5H), 5,63 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,73–3,22 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 0,95 (d, 6H).

2.7 példa

(VIIa) képletű vegyület ahol R⁹ klóratom, R¹⁰ acetamidocsoport, R¹ benziloxi-metil-csoport, R² izopropil-csoport és R³ hidrogénatom

A 2.1 példával analóg reakció formaldehid-bisz-(1-benziloxi-3-izopropoxi-2-propil)-acetállal [(II) képletű vegyület ahol R¹ benziloxi-metil-, R² izopropilcsoport és R³ hidrogénatom) 2-acetamido-6-klór-9-[(1-benziloxi-3-izopropoxi-2-propoxi)-metil]-purint eredményez olaj formájában.

¹H NMR (60 MHz, d₆-DMSO) δ [ppm]: 10,82 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,33–7,14 (m, 5H), 5,69 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,49–3,25 (m, 5H), 2,20 (s, 3H), 0,91 (2d, 6H).

Azokat a (VIIa) képletű vegyületeket ahol R⁹ halogén-, előnyösen klóratom, R¹⁰ benzoil- vagy 1–8 szénatomos alifás vagy cikloalifás acilamido-, előnyösen acetamidocsoport és R¹, R², R³ jelentése a fenti, (VIIa) képletű vegyületekké alakíthatjuk, ahol R⁹ hidrogénatom, R¹⁰ benzoil- vagy 1–8 szénatomos alifás vagy cikloalifás acilamido-, előnyösen acetamidocsoport vagy aminocsoport és R¹ előnyösen izopropoxi-metil-, R² előnyösen izopropil- és R³ előnyösen hidrogénatom. Az előnyös eljárás szerint az R⁹ csoportot hidrogenolizáljuk, az R¹⁰-et ammonolizáljuk vagy aminolizáljuk vagy hidrolizáljuk a (VIIa) képletű vegyületekben, ahol R¹, R² és R³ jelentése a fenti.

3.1 példa

(VIIa) képletű vegyület, ahol R⁹ klóratom, R¹⁰ acetamidocsoport, R¹ izopropoxi-metil-csoport, R² izopropilcsoport és R³ hidrogénatom, átalakítása (VIa) képletű vegyületekké, ahol R⁹ hidrogénatom, R¹⁰ acetamidocsoport, R¹ izopropoxi-metil-csoport, R² izopropil-csoport és R³ hidrogénatom

10,5 g (0,026 mol) 2.1 példa szerinti vegyületet 220 ml metanolban oldunk 2,2 g 10%-os palládium-csontszénen és 7 ml trietil-aminnal elegyítünk és szobahőmérsékleten hidrogénnel kezelünk. Az elméleti mennyiségű hidrogén elfogyása után a katalizátort leszűrjük, a maradékot metanollal mossuk, az oldatot az oldószertől megszabadítjuk. A kristályos maradékot etil-acetáttal kikeverjük, leszűrjük, a maradékot etil-acetáttal mossuk. A szűrletből az oldószert eltávolítjuk és kovasavgélen kromatográfiásan tisztítjuk. Eluálószerként etil-acetát és metanol 9:1 arányú elegyét használjuk. 8,9 g (93,8%) 2-acetamido-9-[(1,3-bisz-izopropoxi-2-propoxi)-metil]-purint amely 85–86 °C-on olvad.

¹H NMR (60 MHz, d₆-DMSO), δ [ppm]: 10,60 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,67–3,22 (m, 6H), 2,25 (s, 3H), 0,93 (d, 12H).

3.2 példa

(VIIa) képletű vegyület ahol R^9 hidrogénatom, R^{10} acetamido-, R^1 benziloxi-metil-, R^2 izopropilcsoport és R^3 hidrogénatom

A 3.1 példa analógiájára a 2.7 példa szerinti vegyületből 2-acetamido-9-[(1-benziloxi-3-izopropoxi-2-propoxi)-metil]-purint nyerünk. Olaj.

^1H NMR (270 MHz, d_6 -DMSO), δ [ppm]: 10,58 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,34–7,17 (m, 5H), 5,69 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,49–3,25 (m, 5H), 2,21 (s, 3H), 0,92 (d, 6H).

3.3 példa

(VIIa) képletű vegyület ahol R^9 hidrogénatom, R^{10} acetamido-, R^1 izopropoxi-metil-, R^2 izopropil- és R^3 hidrogénatom, átalakítása olyan (VIIa) képletű vegyületté, ahol R^9 hidrogénatom, R^{10} aminocsoport, R^1 izopropoxi-metil-, R^2 izopropilcsoport és R^3 hidrogénatom

17 g (0,047 mol) 3.1 példa szerinti vegyületet 85 ml metanolban és 85 ml 40%-os vizes metil-amin-oldatban 2 óra hosszat forralunk visszafolyatós hűtő alatt. A lehűtött oldatot megszabadítjuk a metanoltól, aktív szénnel kezeljük, leszűrjük és híg ecetsavval semlegesítjük, nátrium-kloriddal telítjük és diklór-metánnal többször kirázzuk. A szerves fázist telített konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert eltávolítjuk és kovasavgélen kromatográfiásan tisztítjuk etil-acetát és metanol 9:1 arányú elegyével eluáljuk. Ily módon 13,2 g (86,9%) 2-amino-9-[(1,3-diizopropoxi-2-propoxi)-metil]-purint kapunk, amely 89–90 °C-on olvad.

^1H NMR (60 MHz, d_6 -DMSO), δ [ppm]: 8,59 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,49–3,21 (m, 6H), 0,97 (m, 12H).

3.4 példa

(VIIa) képletű vegyület, ahol R^9 hidrogénatom, R^{10} amino-, R^1 benziloxi-metil-, R^2 izopropilcsoport és R^3 hidrogénatom

A 3.3 példa analógiájára a 3.2 példa szerinti vegyületből kapjuk a 2-amino-9-[(1-benziloxi-3-izopropoxi-2-propoxi)-metil]-purint.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (VIa), ill. (VIIa) általános képletű szubsztituált aciklusos nukleozidok – ahol

R^1 jelentése hidrogénatom, adott esetben egyszer vagy többször halogénatommal, azido-, 1–6 szénatomos alkoxi-, 3–5 szénatomos alkeniloxi-, 1–6 szénatomos alkiltio-, 3–5 szénatomos alkeniltio-, 1–12 szénatomos dialkil-amino-, benziloxi-, benziltio-, dibenzil-amino és/vagy $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$ -, $\text{P}(\text{R}^6)(\text{O})(\text{OR}^5)$ -, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$ - vagy $-\text{O}-\text{CH}_2\text{P}(\text{R}^6)(\text{O})(\text{OR}^5)$ -csoportokkal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport, ahol R^4 , R^5 és R^6 egymástól függetlenül 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelenthet,

R^2 jelentése 1–6 szénatomos alkil-, benzil- vagy $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$ - vagy $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{R}^6)(\text{O})(\text{OR}^5)$ -csoport, ahol R^4 , R^5 és R^6 egymástól függetlenül 1–6 szénatomos alkilcsoport lehet,

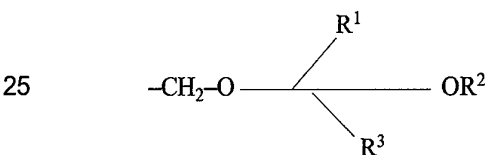
5 R^3 jelentése hidrogénatom, adott esetben egyszer vagy többször 1–6 szénatomos alkoxi-, 1–6 szénatomos alkiltio-, 6–12 szénatomos dialkil-amino-, benziloxi-, benziltio-, dibenzil-amino és/vagy $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$ -, $\text{P}(\text{R}^6)(\text{O})(\text{OR}^5)$ -, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)$ - vagy $-\text{O}-\text{CH}_2\text{P}(\text{R}^6)(\text{O})(\text{OR}^5)$ -csoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport – ahol R^4 , R^5 és R^6 egymástól függetlenül 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelenthet és

R^7 jelentése halogénatom,

15 R^8 jelentése tri-1–2 szénatomos alkil-szililezett 1–6 szénatomos acil-amido- vagy tri-1–2 szénatomos alkil-szililezett benzoil-amido-csoport,

R^9 jelentése halogénatom,

10 R^{10} jelentése 1–6 szénatomos acil-amido- vagy benzoil-amido-csoport előállítására, azzal jellemezve, hogy a



általános képletű csoport bevezetésére megfelelően szubsztituált (VI), ill. (VII) általános képletű vegyületet egy (II) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – ahol R^7 – R^{10} jelentése a fenti és Z^1 jelentése trialkil-szililcsoport és Z^2 jelentése acilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy nitrogén tartalmú heterociklusos rendszerként a következő vegyületek valamelyikét használjuk:

purinok, például purin, adenin, 2-klór-6-amino-purin, hipoxantin, 6-tiopurin, xantin, guanin, 2-amino-6-merkaptopurin, 2,6-diamino-purin, 2-amino-purin, 2,6-dihalogén-purin; azapurinok, például 8-azapurin, 8-azaadenin, 8-azaguanin; dezazapurinok, például 1-dezazapurin, 8-dezazapurin, 7-dezazapurin, 9-dezazapurinok: benzimidazolok; indolok; pirimidinek, például citozin, 5-halogén-citozin, 4-amino-2-merkaptopirimidin, uracil, 5-halogén-uracilok, 4-hidroxi-2-merkaptopirimidin, timin, 4-hidroxi-2-merkaptopirimidin, 5-(2-bróm-vinil)-uracil, 6-szubsztituált pirimidinek, például 6-fenil-tiotimin; 2-hidroxi-piridinek, 4-hidroxi-piridinek; 1,2,3-triazolok, 1,2,4-triazolok, tetrazolok; imidazolok, pirrolok.

3. Az 1. vagy 2. igénypontok valamelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy nitrogén tartalmú heterociklusos rendszerként purin-származékot használunk.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy purin-származékként (VI) általános képletű vegyületet használunk, ahol Z^1 trialkil-szilil-csoport, R^7 halogénatom és R^8 trialkil-szililezett acilaminocsoport.

5. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás,

azzal jellemezve, hogy purin-származékként (VII) általános képletű vegyületet használunk, ahol Z^2 acilcsoport, R^9 halogénatom, R^{10} acilamidocsoport, és a reakció után adott esetben az R^9 szubsztituenst hidrogenolízissel hidrogénné és/vagy az R^{10} szubsztituenst ammonolízissel, aminolízissel vagy hidrolízissel NH_2 -vé alakítjuk.

5

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a (VIa), ill. (VIIa) képletű vegyületek körébe eső (VIII) általános képletű vegyület előállítására – ahol R^9 halogénatom vagy hidrogénatom és R^{11} izopropil- vagy benzilcsoport – *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

