



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

(11) 264281

(13) B2

(21) PV 6210-86.R
(22) Přihlášeno 10 10 85
(30) Právo přednosti od 22 08 85
US 767202

(40) Zveřejněno 16 09 88
(45) Vydáno 15 07 89

(51) Int. Cl. 4
C 07 D 473/00
C 07 D 473/18
C 07 D 473/30
A 61 K 31/52
C 07 D 473/24
C 07 D 473/38

(72)
Autor vynálezu

SIRCAR JAGADISH C., PINTER GARRY W., ANN ARBOR,
MICHIGAN (US)

(73)
Majitel patentu

WARNER-LAMBERT COMPANY, MORRIS PLAINS, NEW JERSEY (US)

(54) Způsob výroby purinových derivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových purinových derivátů. Popisují se zde také farmaceutické prostředky, které obsahují tyto sloučeniny a způsob použití těchto nových purinových sloučenin. Purinové deriváty podle vynálezu jsou vhodné k léčení autoimunních nemocí.

8-aminoguanin je sloučenina známá již z přelomu století. R. Parks a kol. [Biochem. Pharm., **31** (2), 163 (1982)] zjistil PNP-účinnost (enzymový test s purinnukleosidfosforylázou).

9-(2-furfuryl)guanin je rovněž známá sloučenina, popsána v J. Am. Chem. Soc., **81**, 3 046 (1959), přičemž u této sloučeniny není uváděna žádná možnost využití.

Tento vynález se týká nových purinových derivátů, u kterých nebylo pracovníkům v oboru patrné, že by mohly mít zvláště jako 9-heteroarylguaniny PNP-inhibiční účinnost.

8-amino-9-benzylguanin byl popsán na 16. výroční schůzi graduovaných studentů lékařské chemie, Michiganská univerzita, Ann Arbor, Michigan (USA). Avšak sloučeniny podle vynálezu není možno samozřejmým způsobem odvodit buď ze syntézy, nebo biochemického účinku 8-amino-9-benzylguaninu.

Pokud se týká různých způsobů výroby

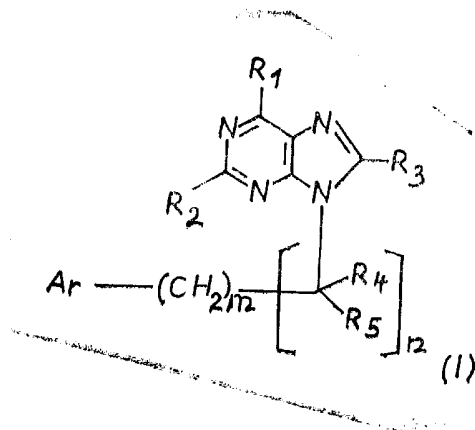
2

nových sloučenin podle vynálezu, Ji-Wang Chern a kol. publikoval článek „A convenient Synthesis of 2-N-Methoxycarbonylaminooxazolo[5,4-d]pyrimidines“ v J. Het. Chem. **21**, 1 245—6 (1984). Podobný postup syntézy je popisován S. Ramem a kol., v Heterocycles, sv. 22, **8**, 1 789 až 1 790 (1984) v článku „A Synthesis of Carbamic Acid[Imidazo-Heteroaromatic]Methyl Ester Derivatives Using Methoxycarbonyl Isothiocyanate“, přičemž uvedený methoxykarbonylisothiokyanát se při tomto postupu používá jako jednorázové reakční činidlo pro uzavření kruhu o-diaminopyrimidinového derivátu a vytvoření methoxykarbonylamino-funkční skupiny u purinového derivátu v poloze 8. Dále je mechanismus těchto dvou syntéz diskutován Ji-Wang Chernem a kol. ve statí „The Novel Ring Opening of an Oxazolo[5,4-d]Pyrimidine and Subsequent Rearrangement to Form an Imidazo[4,5-d]Pyrimidine“, v Heterocycles, sv. 22, **11**, 2 439 až 2 441 (1984).

Ovšem žádná z uvedených publikací neobsahuje informace o reakčních podmínkách ani o substituentu Ar jako o heteroarylovém substituentu nebo o substituovaném heteroarylovém substituentu, který bude v dalším textu definován u sloučenin obecného vzorce I, které se připraví no-

vým způsobem podle vynálezu. Jinými slovy řečeno, ve výše uvedených publikacích nejsou uváděny odpovídající substituenty Ar, které budou uvedeny v dále u sloučeniny obecného vzorce I.

Tento vynález se týká způsobu výroby purinových derivátů obecného vzorce I



kde

R₁ znamená atom síry, hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce SH,

R₂ znamená atom vodíku nebo skupinu vzorce NHR, ve kterém R značí atom vodíku nebo skupinu vzorce COR₆, ve kterém R₆ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, arylovou skupinu, zvolenou ze souboru zahrnujícího nesubstituovaný fenyl nebo fenyl substituovaný atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinou nebo arylalkylovou skupinou, kde arylová skupina má výše uvedený význam, a alkylový řetězec obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku,

R₃ znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, merkaptoskupinu, atom bromu nebo skupinu vzorce NHR, ve kterém R představuje atom vodíku nebo skupinu vzorce COR₆, ve kterém R₆ má výše uvedený význam,

n značí 0 nebo 1,

m značí 0, 1, 2 nebo 3,

s tou podmínkou, že m nebo n je alespoň 1,

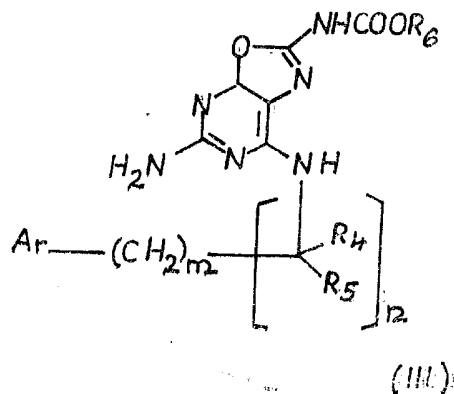
R₄ a R₅ navzájem nezávisle představují atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, arylovou skupinu zvolenou ze souboru zahrnujícího nesubstituovaný fenyl nebo fenyl substituovaný atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinou nebo arylalkylovou skupinou, kde arylová skupina má výše uvedený význam a alkylový řetězec obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

Ar znamená 2- nebo 3-furanyl, 2- nebo 3-thienyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl nebo 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, kteréžto skupiny jsou po-

případě substituovány alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou nebo bázecké soli, s výjimkou sloučenin, kde substituentem R₁ je hydroxyskupina, substituentem R₂ je amino skupina, substituentem R₃ je atom vodíku, n je nula, m je jedna a substituentem Ar je 2-furanylová skupina.

Způsob podle vynálezu spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce III



kde

R₄, R₅, R₆, n, m a Ar mají výše uvedený význam,

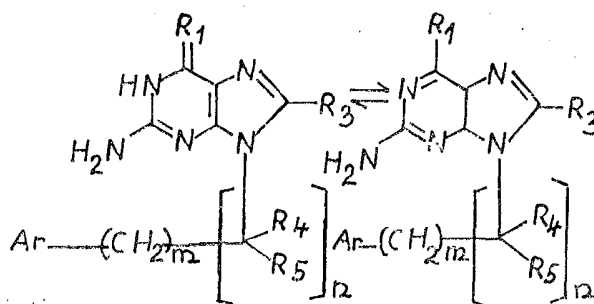
nechá reagovat při teplotě místnosti s bazickou látkou jako je například uhličitán draselný, v alkoholickém rozpouštědle, jako je například methanol, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I- ve kterém R₁ znamená hydroxyskupinu a R₃ znamená skupinu vzorce NHCOR₆, kde R₆ je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, arylová skupina vymezená výše nebo arylalkylová skupina vymezená výše, přičemž potom se popřípadě převede sloučenina obecného vzorce I, kde R₁ znamená hydroxyskupinu, na sloučeninu, kde R₁ znamená skupinu vzorce S nebo SH, a ostatní symboly mají výše uvedený význam, a potom na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou nebo bazickou sůl.

Způsob výroby farmaceutických prostředků, které obsahují účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, spočívá ve zpracování s farmaceuticky přijatelným nosičem. Tyto farmaceutické prostředky se hodí k léčbě autoimunních onemocnění, jako jsou například artritida, systemický lupus erythematosus, zánětlivé střevní nemoci, roztroušená skleróza, juvenilní diabetes, a rovněž tak i transplantace, virové infekce a nádory, při kterém organismu, který trpí uvedeným onemocněním, se podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I v jednotkové dávkovací formě. To znamená, že tímto množstvím se rozumí takové množství, které je účinné z hlediska vyléčení uvedených autoimunních onemocnění. Lé-

kažům je zřejmé, že by bylo možné začít s dávkami, které jsou menší než dávky představující účinné množství při léčení onemocnění, přičemž požadovaný účinek se dosáhne při zvětšování dávky, přičemž je třeba dbát, aby se organismu trpícímu onemocněním podávala dávka, která je menší než množství toxické.

Jak výše uvedený farmaceutický prostředek, tak i postup léčení používají jako účinnou látku výhodně 9-(2-furfuryl)guanin.

Produkty získané způsobem podle vynálezu je možno izolovat obvyklými metodami, jako je například extrakce, destilace, chromatografické dělení a podobně.



Guanin (I)

Purin (I)

Výrazem „alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku“ se míní přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový řetězec, který obsahuje až 4 atomy uhlíku, jako je například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina, isobutylová skupina, sekundární butylová skupina nebo terciární butylová skupina. Výrazem „hydroxyalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku“ se míní stejná alkylová skupina, jako je uvedena výše s koncovou hydroxyskupinou.

Pojem „arylová skupina“ zahrnuje nesubstituovaný nebo substituovaný aromatický kruh, jako je například fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná atomem halogenu, jako například fluorem, chlorem, bromem nebo jodem, dále alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například methylová skupina nebo ethylová skupina, dále hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například methoxy skupina nebo ethoxy skupina, nebo trifluormethylovou skupinou.

Výrazem „arylalkylová skupina“ se míní aromatický kruh, který je připojen na alkylový řetězec s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například nesubstituovaná nebo substituovaná fenylethylová skupina nebo benzylová skupina, přičemž substituenty na aromatickém kruhu mohou být stejné skupiny, jako bylo uvedeno shora.

Výrazem „heteroarylová skupina“ se míní pětičlenný nebo šestičlenný aromatický kruh, který obsahuje alespoň jeden hetero-

Soli sloučenin obecného vzorce I, které jsou uváděny výše, se připraví reakcí vhodné báze se stechiometricky ekvivalentním množstvím kyseliny obecného vzorce I, přičemž se získá farmaceuticky přijatelná sůl těchto sloučenin.

Sloučeniny podle uvedeného vynálezu mohou rovněž existovat v hydrazovaných nebo solvatovaných formách.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se vyskytují v tautomerních formách jako puriny nebo guaniny, jak bude ilustrováno v dalším textu. Obě tyto formy tvoří součást vynálezu

atom, jako je například dusík, kyslík, síra. Výhodnými skupinami jsou 2-furanylová skupina nebo 3-furanylová skupina, 2-thienylová skupina nebo 3-thienylová skupina, 2-pyridylová skupina, 3-pyridylová skupina nebo 4-pyridylová skupina, nebo 2-thiazolylová skupina, 4-thiazolylová skupina nebo 5-thiazolylová skupina.

Farmaceuticky přijatelnými adičními solemi s kyselinami jsou adiční soli odvozené od anorganických kyselin, jako jsou například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová a podobně, a rovněž tak od organických kyselin, jako jsou například methansulfonová kyselina, toluensulfonová kyselina, kyselina vinná a podobně. Tyto soli je rovněž možno připravit běžně známými způsoby podle dosavadního stavu techniky.

Farmaceuticky přijatelnými solemi a bázemi jsou soli odvozené od anorganických bazických látek, jako je například hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid amonný, nebo od organických bazických látek, jako jsou například arginin, N-methylglukamin, lysin a podobně. Tyto soli mohou být rovněž připraveny standardními metodami známými z dosavadního stavu techniky.

Ve výhodném provedení tohoto vynálezu jde o sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých

R1 znamená skupinu vzorce OH nebo SH, R2 značí atom vodíku nebo aminoskupinu,

R3 představuje atom vodíku, hydroxysku-

pinu, merkaptoskupinu, atom bromu nebo aminoskupinu,

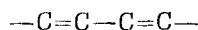
n značí nulu nebo 1,

m značí nulu nebo 1,

příčemž n nebo m musí být jedna,

R₄ a R₅ navzájem nezávisle představují atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

Ar značí 2-furanylovou skupinu nebo 3-furanylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu nebo 3-thienylovou skupinu, 2-pyridinylovou skupinu, 3-pyridinylovou skupinu nebo 4-pyridinylovou skupinu nebo také 2-furanylovou skupinu nebo 3-furanylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu nebo 3-thienylovou skupinu, 2-pyridinylovou skupinu, 3-pyridinylovou skupinu nebo 4-pyridinylovou skupinu nebo 2-thiazolylovou skupinu, 4-thiazolylovou skupinu nebo 5-thiazolylovou skupinu substituované alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, vazbou



připojenou k přilehlým atomům uhlíku za vzniku benzoskupiny, nebo atomem halogenu, nebo farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami nebo o bazické soli.

Podle dalšího výhodného provedení tohoto vynálezu jde o sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R₁ znamená hydroxyskupinu,

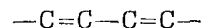
R₃ znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, merkaptoskupinu, atom bromu nebo aminoskupinu,

n značí 1,

m značí 1 a

Ar znamená 2-furanylovou skupinu nebo 3-furanylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu nebo 3-thienylovou skupinu, 2-pyridinylovou skupinu, 3-pyridinylovou skupinu nebo 4-pyridinylovou skupinu nebo dále znamená 2-furanylovou skupinu nebo 3-furanylovou skupinu 2-thienylovou skupinu nebo 3-thienylovou skupinu, 2-pyridinylovou skupinu, 3-pyridinylovou skupinu nebo

4-pyridinylovou skupinu, 2-thiazolylovou skupinu, 4-thiazolylovou skupinu, nebo 5-thiazolylovou skupinu, kteréžto skupiny jsou substituovány methylovou skupinou nebo ethylovou skupinou nebo vazbou



připojenou k přilehlým atomům uhlíku a vytvářející tak benzoskupinu, nebo o farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami nebo bazické soli.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou:

9-[(3-pyridyl)methyl]guanin,

9-(2-thienyl)guanin,

9-[(2-pyridyl)methyl]guanin,

9-[(5-ethyl-2-thienyl)methyl]guanin,

8-brom-9-(2-thienylmethyl)guanin,

8-brom-9-(5-ethyl-2-thienyl)guanin,

8-brom-9-(2-furfuryl)guanin,

8-brom-9-[(3-pyridyl)methyl]guanin,

8-amino-9-(5-ethyl-2-thienyl)guanin,

8-amino-9-(2-thienylmethyl)guanin a

8-amino-9-[(3-pyridyl)methyl]guanin.

Nejvýhodnější sloučeninou je 8-amino-9-(2-thienylmethyl)guanin.

8-bromové sloučeniny jsou použitelné nejenom po farmakologické stránce, ale je rovněž možno jich použít jako meziproduktů pro přípravu dalších určitých sloučenin podle tohoto vynálezu.

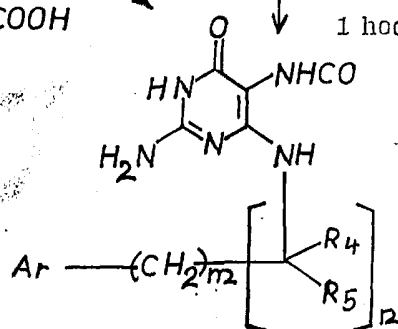
Sloučeniny obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu je možno vyrobit pomocí postupu ilustrovaného v následujícím schématu.

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$
 HCOOH

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, HCOOH ,
 HCONH_2

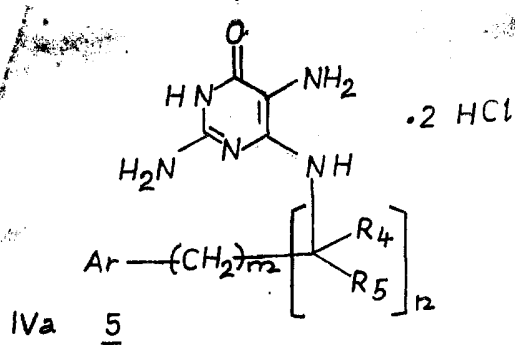
za varu 100–140 °C

1 hodina



$\text{CH}_3\text{OH}/\text{HCl}$
>90%

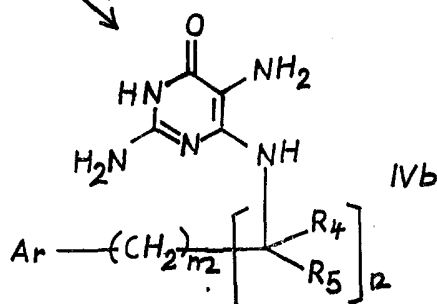
(2)



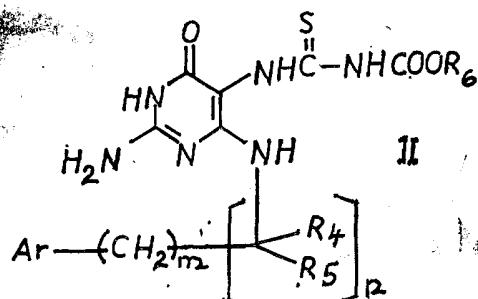
vodný NH_4OH

vodný H_2NNH_2

~ 100 %

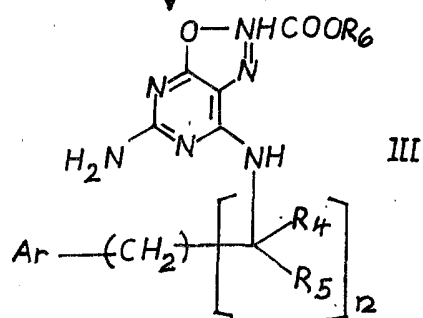


(krátká životnost)
DMF
 $R_6\text{OOCNCS}$
($R_6 = \text{CH}_3$ nebo Et).



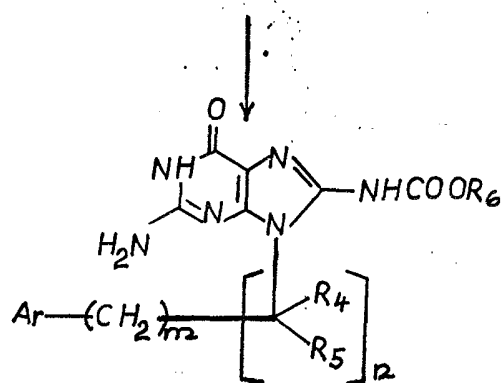
(není nutno izolovat)

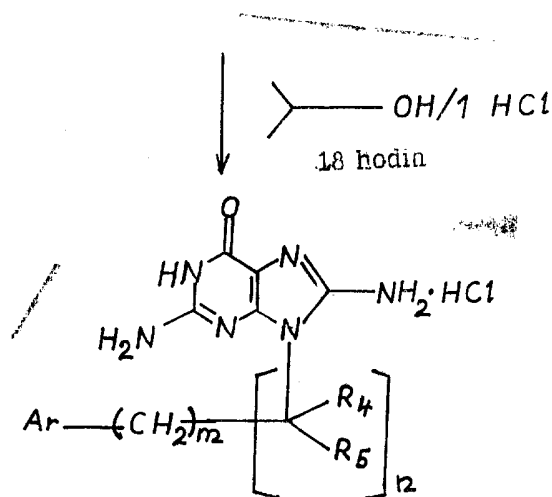
DCC
DMF



8

(není nutno izolovat)





kde

Et znamená ethyl,

Ac znamená acetyl,

DCC znamená N,N'-dicyklohexylkarbodiimid a

DMF znamená dimethylformamid;

ostatní substituenty mají výše uvedený význam.

Všeobecně postup podle vynálezu, znázorněný pomocí výše uvedeného schématu, probíhá takto:

2-amino-6-chlor-4-pyrimidinol, který může být v monohydrátové formě, se suspenduje v methoxyethanolu v přítomnosti přebytku aminu nebo organické báze, jako je například triethylamin. Potom se sloučenina obecného vzorce XXX, kde n, m, R₄, R₅ a Ar mají shora uvedený význam, přidá k suspenzi případně zahříváné na teplotu, při které se tato suspenze refluxuje. V refluxování se pokračuje tak dlouho, dokud se pomocí chromatografie na tenké vrstvě, prováděné například s 20% methanolem v methylenchloridu, kvantitativně nezjistí reakční produkt, to znamená sloučenina obecného vzorce XX, kde n, m, R₄, R₅ a Ar mají shora uvedený význam.

Takto získaná reakční směs, která obsahuje sloučeninu obecného vzorce XX se potom rozředí vodou a zpracuje se dusitanem sodným v přítomnosti kyseliny octové. Po zpracování s dusitanem se získá nitroso-sloučenina obecného vzorce X, kde n, m, R₄, R₅ a Ar, což je patrné z barevné změny sraženiny. Teplota tohoto zpracování odpovídá asi teplotě místnosti.

V dalším postupu se takto zpracovaná směs obsahující nitroso-sloučeninu obecného vzorce X, uvádí do styku s thioničitanem sodným v rozpouštědlové směsi, jako je například formamid a kyselina mravenčí, při teplotě v rozmezí od 60 do 90 °C, ve výhodném provedení postupu podle vynálezu v rozmezí od 70 do 80 °C. Teplota reakční směsi se potom zvýší na teplotu varu rozpouštědlové směsi, přibližně 130 až 140 °Celsia, a toto zahřívání trvá až asi jednu

hodinu, s výhodou alespoň 20 minut, nebo tak dlouho, dokud se zabarvení směsi obsahující uvedenou nitroso-sloučeninu nezmění a dokud se nevysráží sraženina anorganické soli. Produktem výše uvedeného zpracování je sloučenina obecného vzorce IV, kde n, m, R₄, R₅ a Ar mají shora uvedený význam.

V následujícím stupni se sloučenina obecného vzorce IV suší a potom se suspenduje v bezvodém rozpouštědle, jako je například methanol, ethanol a podobně. Takto získaná suspenze se potom zpracuje s bezvodou kyselinou, jako kyselinou chlorovodíkovou, přičemž se získá sůl kyseliny obecného vzorce IVa, kde n, s, R₄, R₅ a Ar mají shora uvedený význam, nebo se získá sůl odpovídající použité kyselině při tomto zpracovávání.

Sůl obecného vzorce IVa, se potom zalizuje koncentrovanou směsí hydroxidu amonného a 97 % hydrázinu, přičemž se získá báze sloučeniny obecného vzorce IVb, kde n, m, R₄, R₅ a Ar mají shora uvedený význam. Tato báze je nestabilní, avšak suší se například ve vakuu pomocí oxidu fosforečného.

Vysušená volná báze obecného vzorce IVb se přidá do roztoku sloučeniny obecného vzorce R₆OOCNCS, kde R₆ má shora uvedený význam. Tento roztok se může připravit suspendováním thiokyanátu draselného v rozpouštědle, jako je například acetonitril, a zpracováváním s mírně menším množstvím než je ekvivalentní, sloučeniny obecného vzorce ClCOOR₆, kde R₆ má shora uvedený význam, při teplotě zpětného toku po dobu asi jedné hodiny, potom se směs ochladí a poté míchá, aby veškerý alkylchlorformiát zreagoval ještě předtím, než se přidá báze obecného vzorce IVb. Reakce suché volné bazické sloučeniny obecného vzorce IVb se sloučeninou obecného vzorce R₆OOCNCS, kde R₆ má výše uvedený význam, se sleduje chromatograficky v tenké vrstvě, za použití oxidu křemičitého

ve 20% methanolu v methylenchloridu, za význam.

Směs sloučeniny obecného vzorce II a n , m , R_6 , R_4 , R_5 a Ar mají shora uvedený vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde adičního činidla, jako je například N,N' -dicyklohexylkarbodiimidu, v rozpouštědle, jako je například dimethylformamid, se promíchává přibližně při teplotě místnosti, dokud se nedokončí reakce, což je sledováno chromatograficky na tenké vrstvě, přičemž se získá sloučenina obecného vzorce III, kde n , m , R_3 , R_4 , R_5 a Ar mají shora uvedený význam.

Reakční směs obsahující sloučeninu obecného vzorce III a bezvodý uhličitán draselný se suspendují v rozpouštědle, jako je například bezvodý methanol, a potom se refluxují, dokud se chromatografií na tenké vrstvě nezjistí, že v průběhu reakce se tvořila sloučenina obecného vzorce I, kde R_1 značí kyslík nebo hydroxyskupinu, R_3 značí skupinu vzorce $NHCOOR_6$, ve kterém R_6 má shora uvedený význam, a n , m , R_4 , R_5 a Ar mají již shora uvedený význam.

Sloučenina obecného vzorce I, kde R_1 značí atom kyslíku nebo hydroxyskupinu a R_3 značí skupinu vzorce $NHCOOR_6$, kde R_6 a další symboly mají shora uvedený význam se může popřípadě použít k přípravě sloučeniny obecného vzorce I, kde R_3 značí skupinu vzorce NHR , ve kterém R má shora uvedený význam, odlišný od $COOR_6$, přičemž se použije běžně známých metod z dosavadního stavu techniky.

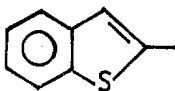
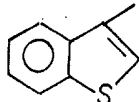
Podobným způsobem je možno připravit

sloučeninu obecného vzorce I, kde R_1 značí atom síry nebo skupinu vzorce SH , za použití známých metod a jako výchozí sloučeniny se použije sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 znamená atom kyslíku nebo hydroxyskupinu a ostatní symboly mají svrchu uvedený význam.

Přípravu sloučenin obecných vzorců IV, II, III a I je možno provést jednorázově. Ovšem je možno popřípadě provést i rozdělení, resp. oddělení a přečištění každé ze sloučenin obecného vzorce IV, II, III nebo I, což se provádí běžně známým způsobem podle dosavadního stavu techniky.

Sloučeniny podle vynálezu projevují významnou enzymovou inhibiční účinnost a cytotoxickou účinnost. Při enzymovém testu s purinnukleosidfosforylázou (PMP-4) se dosáhne úplné inhibice při koncentraci menší než asi 300 mikromolů určitých sloučenin podle uvedeného vynálezu. Tato PNP-4 účinnost byla měřena radiochemickým způsobem zjišťováním tvorby [^{14}C]hypoxanthinu, z [^{14}C]inosinu [viz Biomedicine, **33**, 39 (1980)], přičemž bylo použito lidských erythrocytů jako enzymového zdroje. Pomocí standardního testu (HTBA-1) [Science, **214**, 1137, (1981)] bylo u stejných sloučenin zjištěno, že jsou selektivně cytotoxické vůči T-buňkám v přítomnosti 2'-deoxyguanosinu v podobném koncentračním rozmezí a jsou netoxické vůči B-buňkám v přítomnosti stejného množství 2'-deoxyguanosinu. Reprezentativní příklady jsou uvedeny v následující tabulce, týkající se hodnot účinnosti.

TABULKA
Hodnota účinnosti

Příklad číslo	Ar ¹	PNP-4 IC ₅₀ (μM)	HTBA-1 (T-buňky + dGuo (10 μM) IC ₅₀ (μM)
10	3-Py	21,9	54,1
2a nebo 11	2-Th	0,17	0,83
12	2-Th-5-Et	0,93	4,15
2b	2-Fu	0,25	2,57
2c	3-Th	0,085	0,49
2d	2-Th-3-CH ₃	4,05	8,6
9Ad	3-Th-2-CH ₃	1,72	18,2
9Ae	CH ₂ -2-Th	6,25	17,6
9Ak	3-Th-5-CH ₃	0,63	2,8
9Ag		8,45	>12,5
2e		140	
9Af	2-Py	4,6	

¹Py = pyridin

Th = thiofen

Fu = furan

Vzhledem k tomu, že T-buňky hrají hlavní roli při imunní odezvě sloučeniny podle vynálezu, je možné je uplatnit pro imunoregulaci autoimunních onemocnění, jako jsou například rheumatická artritida, systémický lupus erythematosus, zánětlivá střevní onemocnění, roztroušená skleróza, myastemie, transplantace, juvenilní diabetes, nádory a virová onemocnění. Sloučeniny vyrobitelné podle vynálezu umožňují vyrobit prostředky, které obsahují sloučeninu obecného vzorce I pro léčení onemocnění, jako jsou například autoimunní onemocnění, charakterizovaná abnormální imunní odezvou u teplokrevných zvířat. Proto vlastnosti sloučenin podle vynálezu se mohou využít při podávání těchto látek teplokrevným zvířatům v účinných dávkách ve formě farmaceutických prostředků, které obsahují účinnou látku v množství alespoň asi 0,1 % hmot., vztaženo na celkovou hmotnost prostředku obsahujícího alespoň jednu sloučeninu podle vynálezu.

Farmaceutické prostředky je možno připravit jakýmkoliv vhodným způsobem, s výhodou s inertním nosičem pro podávání orální, parenterální, oftalmické, lokální nebo ve formě čípků.

Například sloučeniny podle vynálezu je možné připravit ve formě jednotkových dávkovacích forem, jako jsou například tablety nebo sirupy, přičemž se tyto látky mísí s inertním farmaceutickým nosičem, jako je například laktóza nebo obvyklý sirup, přičemž se použije metod známých z dosa-

vaného stavu techniky. Pro dávkové formy tvořené injekcemi se látky podle vynálezu mísí s pomocnými prostředky jako jsou voda, propylenglykol, podzemnicový olej, sezamový olej a podobně. V těchto dávkovacích formách je obsah účinné látky v rozmezí asi od 0,05 do 0,5 gramu na jednotkovou dávku.

Vynález bude dále ilustrován pomocí příkladů provedení.

Příklad 1A

Způsob přípravy 2-amino-9-[(2-thienyl)methyl]-6-chlorpurinu

Směs 2-amino-6-chlorpurinu (Aldrich Chemical Co.) (7,47 g, 0,044 molu), uhlíčitanu draselného (6,64 g, 0,048 molu) a 3-thienylbromidu (viz US patent č. 3 746 724) (7,8 g, 0,044 molu) v dimethylformamidu (200 ml), byla míchána pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti po dobu 48 hodin. Tato směs byla potom zfiltrována a filtrát byl odpařen do sucha za použití vakua. Potom byl přidán ethylether a vzniklá sraženina se oddělila filtrací. Takto byla získána směs 7-substituovaného a 9-substituovaného chlorpurinu. Vzorek čistého 9-isomeru byl připraven chromatografickým způsobem na silikagelu, přičemž bylo jako elučního činidla použito směsi 5% methanolu v methylenchloridu. Tímto způsobem byl tento 9-isomer oddělen od 7-isomeru. Vzorek ana-

lytické kvality byl získán krystalizací ze směsi acetonu a methanolu. Výtěžek byl 2,36 g, teplota tání za měknutí byla 185 °C (za rozkladu) a potom nastalo tavení v rozmezí od 203 do 204 °C (za rozkladu).

Příklad 1B

Postup z příkladu 1A, byl zopakován a byly připraveny tyto 2-amino-9-[(heteroaryl)methyl]-6-chlorpuriny nebo 2-amino-9-[(substituovaný heteroaryl)methyl]-6-chlorpuriny, přičemž se vycházelo ze vhodných heteroarylmethylhalogenidů nebo substituovaných heteroarylmethylhalogenidů:

2-amino-9-[(2,5-dimethyl-3-thienyl)methyl]-6-chlorpurin, teplota tání od 190 do 192 °C [výchozí sloučenina, tj. 2,5-dimethyl-3-thienylchlorid, byla připravena postupem známým z literatury, viz Buu-Hoi a Nguyen-Hoan, *Rec. Trav. Chim.*, **68**, 5 (1949)].

2-amino-9-[3-furanylmethyl]-6-chlorpurin [výchozí sloučenina, tj. 3-furylchlorid, byla připravena postupem známým z literatury, viz S. P. Tanis, *Tet. Letts.*, **23**, 3 115 (1982)].

Příklad 2

Postupuje-li se způsobem podle příkladu uvedeného svrchu, vyrobí se 8-amino-9-[(3-pyridyl)methyl]guanin o teplotě tání vyšší než 300 °C.

Dále byly analogicky rovněž připraveny tyto sloučeniny a) až e):

a) 8-amino-9-(2-thienyl)guanin neboli 8-amino-9-[(2-thienyl)methyl]guanin ve formě hydrochloridové soli s 0,5 H₂O, o teplotě tání 223 až 226 °C (za rozkladu),

b) monohydrát 9-amino-9-(2-furanylmethyl)guaninmonohydrochloridu o teplotě tání 197 až 199 °C (za rozkladu),

c) monohydrát 8-amino-9-[(3-thienyl)methyl]guaninmonohydrochloridu o teplotě tání 275 až 278 °C (za rozkladu),

d) 8-amino-9-[(3-methyl-2-thienyl)methyl]guanin. 0,25 H₂O, o teplotě tání 290 °C (za rozkladu),

e) 8-amino-9-[(benzo/b/thien-3-yl)methyl]guanin. 0,5 H₂O, o teplotě tání vyšší než 300 °C (za rozkladu).

Výchozí sloučeniny, použité při těchto postupech jsou vesměs běžně obchodně přístupné látky (například u firmy Aldrich Chemical Company).

Příklad 3

Způsob přípravy 2-amino-4-[(2-thienyl)methyl]amino]-5-(formamido)-6-pyrimidinolu

2-amino-6-chlor-4-pyrimidinol ve formě monohydrátu (85%, 100,0 g, 0,5197 molu) byl suspendován v methoxyethanolu (v 700 mililitrech), přičemž k takto připravené suspenzi byl přidán 2-thiofenmethylamin (96%, 61,3 g, 0,5197 molu). Takto získaná směs byla potom zahřívána na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin, přičemž potom bylo přidáno 73 ml triethylaminu ($d = 0,726$, 0,52 molu) a zahřívání při teplotě varu pod zpětným chladičem pokračovalo potom po dobu dalších 18 hodin. Reakce byla sledována chromatograficky v tenké vrstvě, přičemž bylo použito směsi 20% methanolu a trichlormethanu. Získaná reakční směs se vylila do ledové vody (1000 ml), zředila kyselinou octovou (400 ml) a potom zpracovala roztokem dusitanu sodného (80 g, 1,16 molu) ve vodě (300 ml). Tato směs byla potom míchána po dobu 4 hodin při teplotě místnosti, a získaná výsledná červenavě zbarvená nitrososloučenina odpovídající ve schématu obecnému vzorci X byla potom oddělena odfiltrováním a nakonec byla promyta vodou (reakce byla sledována pozorováním barevné změny při tvorbě sraženiny).

Takto získaný surový nitrosopyrimidin obecného vzorce X, což je sloučenina uvedená výše v reakčním schématu, kde n znamená 1, m je nula, R₄ a R₅ každý představují vodík a substituent Ar znamená 2-thienylovou skupinu, byl potom rozdělen na dvě vsázky, přičemž každá z těchto vsázek byla redukována dithioničitanem sodným (méně než 90%, 70 g, 0,36 molu) ve formamidu (300 ml) a 90% kyselinou mravenčí (300 ml) při teplotě 80 °C, přičemž vše se potom vařilo po dobu 20 minut. V této fázi zpracovávání byla teplota asi v rozmezí od 130 do 140 °C. Reakce byla dokončena v okamžiku, kdy úplně zmizelo červené zbarvení a vysrážela se anorganická sůl. Reakční směs byla potom zředěna vodou (300 mililitrů) a potom byl opět prováděn var po dobu dalších 30 minut, vzniklá reakční směs byla za horka zfiltrována a potom ponechána vykristalizovat v chladicím boxu. Průběh reakce byl sledován až po dokončení chromatografie na tenké vrstvě (oxid křemičitý, 20% methanol v trichlormethanu). Tímto způsobem byl potom získán surový N-formyl-derivát, to znamená 2-amino-4-[(2-thienyl)methyl]amino]-5-(formamido)-6-pyrimidinol (100 g) byl potom odfiltrován, promyt vodou a usušen, přičemž tato sloučenina byla potom použita pro další stupeň zpracování bez dalšího čištění.

Příklad 3A

Postup popsáný v příkladu 3 byl opakován při přípravě 2-amino-[(3-thienyl)methyl]amino]-5-(formamido)-6-pyrimidinolu. Vycházelo se z 2-thiofenmethylaminu a 2-amino-6-chlor-4-pyrimidinolu.

Příklad 4

Způsob přípravy 2-amino-4-[(2-furanyl-methyl/amino)]-5-[formamido]-6-pyrimidinolu

Směs 2-amino-6-chlor-5-nitro-4-pyrimidinolu [J. Chem. Soc., 1962, str. 4186] (31,5 gramu, 0,15 molu), methanolu (1200 ml) a furfurylaminu (29,1 g, 0,3 molu) byla míchána a refluxována pod dusíkovou atmosférou po dobu 6 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom ochlazená, zfiltrována, promyta vodou a sušena na vzduchu, přičemž bylo získáno 34,43 g žluté pevné látky o teplotě tání v rozmezí od 286 do 289 °C (za rozkladu), která byla potom použita pro následující reakci.

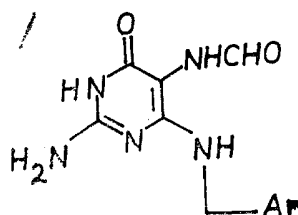
Surový nitropyrimidin (33,9 g, 0,135 molu) byl suspendován ve formamidu (290 mililitrů) a 88% kyselině mravenčí (145 mililitrů), přičemž potom byla tato směs zahřívána na teplotu 80 °C. K této horké suspenzi o teplotě 80 až 85 °C byl přidáván pomalým způsobem dithioničitan sodný (57 gramů, 0,327 molu) během 50 minut a po-

tom byla teplota směsi udržována na přibližně 85 °C po dobu dalších 30 minut, dále byla směs zředěna vroucí vodou (1200 ml) a opět byla zahřívána při teplotě okolo 85 °C po dobu dalších 20 minut, přičemž se vytvořily červenožluté krystalky. Produkt byl zfiltrován, promyt vodou a sušen oxidem fosforečným za vakua přes noc. Výtěžek činil 23,4 g, přičemž teplota tání takto získaného produktu byla 246 až 247 °C (za rozkladu). Ve většině případů byly tyto sloučeniny převáděny reakčními stupni bez charakterizace.

Příklad 4A

Postup z příkladu 1 byl opakován, pro přípravu následujících 2-amino-4-[(heteroaryl/methyl)amino]-5-[formamido]-6-pyrimidinolů nebo 2-amino-4-[(substituovaný heteroaryl/methyl)amino]-5-[formamido]-6-pyrimidinolů (viz tabulka č. 1), přičemž se vycházelo ze vhodných heteroarylmethylaminů nebo substituovaných heteroarylmethylaminů a 2-amino-6-chlor-5-nitro-4-pyridinolu.

TABULKA I



Ar (název)	neboli	Ar (vzorec)
2-thienyl		
3-thienyl		
3-furanyl		
(2-thienyl)methyl		
3-methyl-2-thienyl		
2-methyl-3-thienyl		
5-methyl-2-thienyl		

19	20
Ar (název)	Ar (vzorec)
2-pyridinyl	
benzo[b]thien-2-yl	
2-thiazolyl	
4-thiazolyl	
[3-thienyl)methyl	
5-methyl-3-thienyl	
5-methyl-2-furanyl	
4-methyl-3-thienyl	
4-methyl-2-thienyl	

Příklad 5

Způsob přípravy 2,5-diamino-4-[(2-thienylmethyl)amino]pyrimidin-6-ol dihydrochloridu sloučeniny obecného vzorce IVa, ve kterém n znamená 1, m je nula, R₁ a R₅ představují atom vodíku a Ar je thienyl.

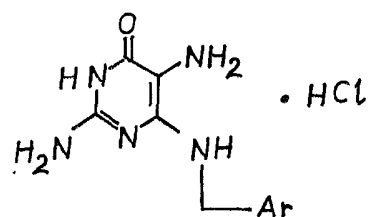
N-formylový derivát v surovém stavu připravený postupem podle příkladu 3 (40 g, 0,1508 molu) se suspendoval v bezvodém methanolu (500 ml) a tímto roztokem byl potom veden plynný proud suchého chlórovodíku, přičemž tento roztok byl zahříván na teplotu varu. Tato reakce byla prováděna po dobu 2,5 hodiny, přičemž vznikl čirý roztok, ze kterého vykrystalovala krystalická sraženina. Směs se ochladila na ledové lázni a potom zfiltrovala, přičemž byla získána požadovaná sůl, tj. 2,5-diamino-4-[(2-thienylmethyl)amino]pyrimidin-6-ol-dihydrochloridu (28,6 g). Odpařením

matečného louhu bylo získáno další množství této soli (8,65 g). Celkový výtěžek byl 37,25 g (79 %). Tato látka byla v dalším postupu použita bez dalšího přečišťování.

V alternativním provedení byl N-formylový derivát zahříván pod zpětným chladičem s 5% methanolickým roztokem chlórovodíku, přičemž byla získána požadovaná diaminodihydrochloridová sůl.

Příklad 5 A

Postup podle příkladu 5 byl zopakován a byly připraveny následující 2,5-diamino-4-[(heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl)methyl]amino]pyrimidin-6-ol-dihydrochloridy (viz tabulka 2). Při těchto postupech se vycházelo ze vhodných 2-amino-4-[(heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl)methyl]amino]-5-[formamido]-6-pyrimidinolů (viz tabulka 1).



Ar (název)	neboli	Ar (vzorec)
3-thienyl		
2-furanyl		
3-furanyl		
(2-thienyl)methyl		
3-methyl-2-thienyl		
2-methyl-3-thienyl		
5-methyl-2-thienyl		
2-pyridinyl		
benzo[b]thien-2-yl		
2-thiazolyl		
4-thiazolyl		
(3-thienyl)methyl		
5-methyl-3-thienyl		
5-methyl-2-furanyl		
4-methyl-3-thienyl		
4-methyl-2-thienyl		

Příklad 6

Způsob přípravy methyl-[(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-4-(/2-thienyl/amino)-5-pyrimidinyl)amino]thioxomethylkarbamátu (sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R_6 značí methylovou skupinu, n je 1, m je nula, R_4 a R_5 každý znamená atom vodíku a Ar znamená 2-thienylovou skupinu).

Surová dihydrochloridová sůl, připravená postupem podle příkladu 5 (37,2 g, 0,12 molu) se suspendovala ve vodě (300 ml) a potom byla zalkalizována směsí koncentrovaného hydroxidu amonného a 97% hydrazinu v poměru 3:1, (v 40 ml), přičemž byla získána volná báze, která se sušila oxidem fosforečným po dobu 20 hodin. Výtěžek činil 26,1 g (97 %) báze, která je ve výše uvedeném reakčním schématu uváděna jako sloučenina obecného vzorce IVb, ve kterém n , m , R_5 , R_6 a Ar mají shora uvedený význam. Tato volná báze byla nestabilní.

Suspenze thiokyanátu draselného (18,1 g, 0,186 molu) v acetonitrilu (250 ml) se zpracovala s methylchlorformiátem (99 %), (13,8 ml, 0,177 molu), a směs byla zahřívána při varu pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny, potom byla ochlazená a zfiltrována za účelem odstranění anorganických solí. Světle žlutý filtrát, se míchal přes noc při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku. Je nutno poznamenat, že je třeba dbát toho, aby veškerý methylchlorformiát zreagoval před dalším zpracováním. K takto získanému roztoku methoxykarbonylthiokyanátu byla přidána vysušená báze (26,1 g), přičemž v míchání

se pokračovalo po dobu dalších 36 hodin při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku. Průběh této reakce byl sledován ke zjištění ukončení reakce pomocí chromatografie na tenké vrstvě (oxid křemičitý, methanol v trichlormethanu). Získaný produkt byl odfiltrován a promyt methanolem a byl získán thiomočovinový derivát, tj. methyl-[(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-4-(/2-thionylmethyl/amino)-5-pyrimidinyl)amino]thioxomethylkarbamát. Výtěžek byl 37,4 g (96 proc.), přičemž teplota tání byla 225 až 226 °C [96,6% čistota pomocí kapalinové chromatografie prováděné za vysokého tlaku].

V alternativním provedení byly nitropyrimidiny nebo nitrosopyrimidiny katalyticky redukovány, a potom ihned byla provedena reakce s ethoxykarbonylthiokyanátem, za vzniku thiomočovinového derivátu.

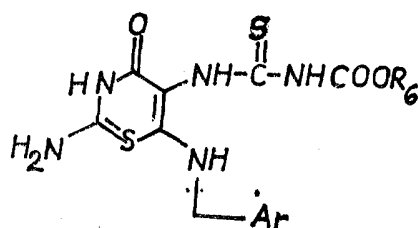
Tato látka byla potom použita v následujícím stupni, aniž by bylo prováděno její přečišťování.

Příklad 6A

Postup jako je popsán v příkladu 6 se zopakuje, aby se získaly methyl- (nebo ethyl)-[(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-4-(heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl/methyl)amino]-5-pyrimidinyl)amino]thioxomethylkarbamáty (tabulka 3), přičemž se vycházelo ze vhodných 2,5-diamino-4-[(heteroaryl)methyl]amino]pyrimidin-6-dichloridů nebo z 2,5-diamino-4-[(substituovaný heteroaryl)methyl]amino]pyrimidin-6-ol-dihydrochloridů (tabulka 2).

TABULKA 3

Ar (název)	neboli	Ar (vzorec)	R_6
2-thienyl			ethyl
3-thienyl			CH ₃
2-furanyl			CH ₃
3-furanyl			CH ₃ teplota tání 246—249 °C {za rozkladu}



23			24
Ar (název)	neboli	Ar (vzorec)	R ₆
(2-thienyl)methyl			CH ₃ teplota tání 234—239 °C (za rozkladu)
2-methyl-3-thienyl			CH ₃ teplota tání 235—237 °C (za rozkladu)
5-methyl-2-thienyl			CH ₃ teplota tání 227—230 °C (za rozkladu)
2-methyl-2-thienyl			ethyl
2-pyridinyl			CH ₃
benzo[b]thien-2-yl			CH ₃
2-thiazolyl			CH ₃ teplota tání 214—215 °C
4-thiazolyl			CH ₃ teplota tání 217—218 °C
(3-thienyl)methyl			CH ₃
5-methyl-3-thienyl			CH ₃
5-methyl-2-furanyl			CH ₃ teplota tání 228—229 °C (za rozkladu)
4-methyl-3-thienyl			CH ₃ , ethyl
4-methyl-2-thienyl			CH ₃ , ethyl

Příklad 7

Způsob přípravy methyl[5-amino-7-[(2-thienylmethyl)amino]oxazolo(5,4-d)pyrimidin-2-yl]karbamátu (sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R₆ značí methylovou skupinu, n je 1, m je nula, R₄ a R₅ představují každý atom vodíku a Ar znamená 2-thienylovou skupinu).

Směs thiomocovinového derivátu, připraveného postupem podle příkladu 6 (35 g, 0,096 molu) a N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu

(59,4 g, 0,288 molu) byla suspendována v bezvodém dimethylformamidu (1800 ml) a míchána při teplotě místnosti po dobu 24 hodin. Průběh reakce byl sledován chromatografií na tenké vrstvě (oxid křemičitý, 20% methanol v trichlormethanu). Použitý dimethylformamid byl zcela vypuzen za použití vakua, zbytek byl potom dvakrát triturován methylenchloridem. Byl získán požadovaný karbamát, tj. methyl-[5-amino-7-[(2-thienylmethyl)amino]oxazolo(5,4-d)-

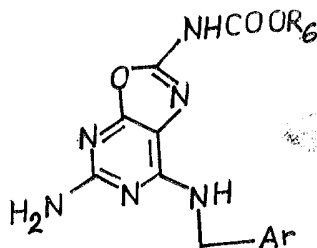
pyrimidin-2-yl)karbamát ve výtěžku 27,8 g (90 %), teplota tání tohoto produktu byla 300 °C. Čistota produktu zjištěná kapalinovou chromatografií za vysokého tlaku byla 97,6 %.

Tato látka byla potom použita v dalším stupni zpracovávání bez dalšího přečišťování.

Příklad 7A

Postup z příkladu 14 se opakoal pro

TABULKA 4



Ar (název)	neboli	Ar (vzorec)	R ₆
2-thienyl			ethyl
3-thienyl			CH ₃
2-furanyl			CH ₃
3-furanyl			CH ₃
(2-thienyl)methyl			CH ₃ teplota tání 288—291 °C (za rozkladu)
2-methyl-3-thienyl			CH ₃ teplota tání >270 °C (za rozkladu)
5-methyl-2-thienyl			CH ₃ , ethyl teplota tání >250 °C (za rozkladu)
2-pyridinyl			CH ₃
benzo[b]thien-2-yl			CH ₃
2-thiazolyl			CH ₃
4-thiazolyl			CH ₃

přípravu methyl-) (nebo ethyl)-(5-amino-7-[[[heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl)methyl]amino]oxazolo(5,4-d)pyrimidin-2-yl)karbamátů (tabulka 4), přičemž se použilo vhodných výchozích methyl- (nebo ethyl)-[[[2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-4-[[heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl)methyl]amino]-5-pyrimidinyl]amino]thioxomethyl//karbamátů (tabulka 3).

Ar (název)	neboli	Ar (vzorec)	R ₆
(3-thienyl)methyl			CH ₃
5-methyl-3-thienyl			CH ₃
5-methyl-2-furanyl			CH ₃
5-methyl-2-thienyl			CH ₃ , ethyl
5-methyl-3-thienyl			CH ₃
4-methyl-2-thienyl			ethyl teplota tání >260 °C [za rozkladu]

Příklad 8

Způsob přípravy methyl-[2-amino-6,9-dihydro-6-oxo-9-(2-thienylmethyl-1H-purin-8-yl)]karbamátu (sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₃ znamená skupinu vzorce NHCOOR₆, kde R₆ značí methylovou skupinu, n je nula, m je nula, R₄ a R₅ každý představují atom vodíku a Ar znamená 2-thienylovou skupinu).

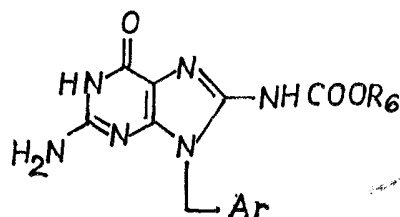
Směs oxazolokarbamátu, který byl připraven postupem podle příkladu 7 (25 g, 0,078 molu) a bezvodého uhličitanu draselného, byla suspendována v bezvodém methanolu a potom byla tato směs zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 8 hodin. Průběh reakce byl sledován chromatografií na tenké vrstvě, analogickou, jako byla použita v předchozím příkladu. Reakční směs byla potom odpařena do sucha za sníženého tlaku a odparek byl rozpuštěn v roztoku chloridu amonného (16,8 g, 0,312 molu) ve vodě (200 ml). Výsledná sraženina byla oddělena a vysušena, přičemž bylo získáno 24,39 g methyl-[2-amino-

no-6,9-dihydro-6-oxo-9-(2-thienylmethyl)-1H-pyrid-8-yl]]karbamátu, který byl částečně znečištěn 8-aminosloučeninou. V tomto příkladu bylo získáno 89,58 % karbamátu a 9,54 % 8-aminosloučeniny, tj. 8-amino-9-[(2-thienyl)methyl]guaninu obecného vzorce I, ve kterém R₃ je aminoskupina a ostatní substituenty mají svrchu uvedený význam.

Tato látka byla potom použita v následujícím stupni bez dalšího přečišťování.

Příklad 8 A

Postup podle příkladu 8 byl opakován, pro přípravu dále uvedených methyl- (nebo ethyl)-[2-amino-6,9-dihydro-6-oxo-9-[(heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl)methyl-1H-purin-8-yl]]karbamátů (tabulka 5), přičemž se vycházelo ze vhodných methyl- (nebo ethyl)-[5-amino-7-[(heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl)methyl]amino]-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]karbamátů (tabulka 4).



Ar [název]	neboli	Ar [vzorec]	R ₆
2-thienyl			ethyl teplota tání 250 °C (za rozkladu)
3-thienyl			CH ₃
2-furanyl			CH ₃ teplota tání >300 °C (za rozkladu)
3-furanyl			CH ₃ teplota tání >270 °C (za rozkladu)
(2-thienyl)methyl			CH ₃
2-methyl-3-thienyl			CH ₃
5-methyl-2-thienyl			CH ₃ , ethyl teplota tání >250 °C (za rozkladu)
2-pyridinyl			CH ₃
benzo[b]thien-2-yl			CH ₃
2-thiazolyl			CH ₃
4-thiazolyl			CH ₃
(3-thienyl)methyl			CH ₃
5-methyl-3-thienyl			CH ₃
5-methyl-2-furanyl			CH ₃ teplota tání 250 °C (za rozkladu)

Ar (název)	neboli	Ar (vzorec)	R ₆
4-methyl-3-thienyl			CH ₃ , ethyl
4-methyl-2-thienyl			CH ₃ , ethyl

Příklad 9

Způsob přípravy 8-amino-9-[(2-thienyl)-methyl]guaninu (sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R₃ značí aminoskupinu, n je 1, m je nula, každý ze substituentů R₄ a R₅ znamená atom vodíku a Ar značí thienylovou skupinu).

Surový karbamát, připravený v příkladu 8 (89,5 % karbamátu a 9,5 % 8-aminosloučeniny, 20,39 g, 0,064 molu), byl suspendován v isopropanolu (125 ml) a 1N kyselině chlorovodíkové (125 ml, 0,125 molu), přičemž směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu přibližně 20 hodin. Průběh této reakce byl sledován chromatograficky na tenké vrstvě (oxid křemičitý, 20% methanol v trichlormethanu, CH₃CN: kyselina octová: voda v poměru 8:1:1), dokud se nevytvořil čirý roztok. Po ochlazení vykrystalizoval z tohoto roztoku produkt. Výtěžek činil 15,1 g (76 %). Čistota tohoto produktu stanovená metodou kapa-

linové chromatografie za vysokého tlaku odpovídala 98 %, přičemž teplota tání produktu byla 219 až 222 °C (za rozkladu).

Hydrolýza se také prováděla v 10% methanolickeém roztoku hydroxidu sodného za varu pod zpětným chladičem, a potom následovala neutralizace a rekrystalizace ze vhodného rozpouštědla.

Příklad 9 A

Postup z příkladu 9 se zopakoval pro přípravu dále uvedených 8-amino-9-[(heteroaryl)methyl]guaninů nebo 8-amino-9-[(substituovaný heteroaryl)methyl]guaninů (tabulka 6). Při přípravě se vycházelo ze vhodných methyl- (nebo ethyl)-12-amino-6,9-dihydro-6-oxo-9-[(heteroaryl)methyl]-1H-purin-8-yl]karbamátů nebo methyl- (nebo ethyl)-[2-amino-6,9-dihydro-6-oxo-9-[(substituovaný heteroaryl)methyl]-1H-purin-8-yl]karbamátů (tabulka 5).

TABULKA 6

Sloučenina	Ar (název)	neboli	Ar (vzorec)	X	Teplota tání (°C)
	2-furanyl			HCl	253—257
a	3-thienyl			HCl . H ₂ O	275—278 (za rozkladu)
b	3-furanyl			HCl	293—294 (za rozkladu)
c	(2-thienyl)-methyl			HCl . H ₂ O	153—155 (za rozkladu)
d	2-methyl-3-thienyl			HCl	266—268 (za rozkladu)

Sloučenina	Ar [název]	neboli	Ar [vzorec]	X	Teplota tání (°C)
e	5-methyl-2-thienyl			HCl . 0,25 H ₂ O	260
f	2-pyridinyl			1,5 HCl . 0,25 H ₂ O	270—272 (za rozkladu)
g	benzo[b]-thien-2-yl			0,25 H ₂ O	> 300 (za rozkladu)
h	2-thiazolyl			1,2 HCl . 1,2 H ₂ O	> 250
i	4-thiazolyl			1,1 HCl . 0,3 H ₂ O	> 250
j	(3-thienyl)-methyl			0,9 HCl . H ₂ O	177—183 (za rozkladu)
k	5-methyl-3-thienyl			HCl . 0,5 H ₂ O	212—215 (za rozkladu)
l	5-methyl-2-furanyl			HCl . 1,15 H ₂ O	212—214 (za rozkladu)
m	4-methyl-3-thienyl			0,9 HCl . 1,25 H ₂ O	240 (za rozkladu)
n	4-methyl-2-thienyl				

Příklad 10

Způsob přípravy 9-[(3-pyridinyl)methyl]-guaninu

Pyridylmethylamin (15,8 ml, 0,1517 molu) byl přidán k suspenzi 2-amino-6-chlor-4-hydroxy-5-nitropyrimidinu (14,45 g, 0,0758 molu) v isopropanolu (600 ml). Takto připravená směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin a potom byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Tím vykrystaloval produkt, tj. 2-amino-4-hydroxy-6-[(3-pyridyl)methylamino]-5-nitropyrimidin. Tento produkt byl potom odfiltrován, promyt vodou a usušen na vzduchu.

Surový nitropyrimidin (25,32 g) u výše uvedeného stupně byl suspendován ve formamidu (150 ml) a 90% kyselině mravenčí (50 ml) a suspenze byla zahřívána na teplotu 70 °C na vodní lázni. K suspenzi byl opatrně

přidán dithioničitan sodný, a potom se vše vařilo po dobu 15 až 20 minut. Reakční směs byla potom zředěna horkou vodou (300 ml), potom byla zpracována s aktivním uhlím a poté byla zahřívána k varu po dobu 20 až 25 minut, získaná směs se zfiltrovala (přes celit), ochladila a nakonec odpařila za sníženého tlaku, čímž byl získán formamido-pyridin, který byl oddělen filtrací, promyt acetonem a vysušen za použití vakua při teplotě 56 °C.

Výše uvedený produkt byl potom opětně suspendován ve formamidu (100 ml) a v kyselině mravenčí (8 ml) a potom byl zahříván k varu pod zpětným chladičem po dobu 3,5 hodiny. Potom byla směs vylita do 400 ml vody a ledu a nakonec byla zfiltrována. Po dvou krystalizacích z vroucí vody byl získán analytický vzorek požadovaného produktu (4,5 g) o teplotě tání vyšší než 300 °C.

Příklad 11

Postup popsaný v příkladu 1 byl zopakován pro získání následujících 9-(heteroaryl)methylguaninů nebo 9-(substituovaných heteroaryl)methylguaninů, přičemž se vycházelo ze vhodných heteroarylmethylaminů nebo ze substituovaných heteroarylmethylaminů:

9-(2-thienylmethyl)guanin, teplota tání vyšší než 300 °C,

9-[(2-pyridinyl)methyl]guanin, teplota tání vyšší než 300 °C,

9-(2-furanylmethyl)guanin, teplota tání 296 až 299 °C, (za rozkladu),
[známá sloučenina, viz J. Am. Chem. Soc., **81**, 3 046 (1959)],

9-[(3-teplota-2-thienyl)methyl]guanin, teplota tání vyšší než 250 °C (za rozkladu),

9-[(2-methyl-3-thienyl)methyl]guanin, teplota tání vyšší než 270 °C (za rozkladu),

9-[(benzo/b/thienyl-3-yl)methyl]guanin, teplota tání vyšší než 300 °C (za rozkladu),

9-(3-thienylmethyl)guanin, teplota tání 320 až 322 °C (za rozkladu).

Příklad 12

Způsob přípravy 9-[(5-ethyl-2-thienyl)methyl]guaninu

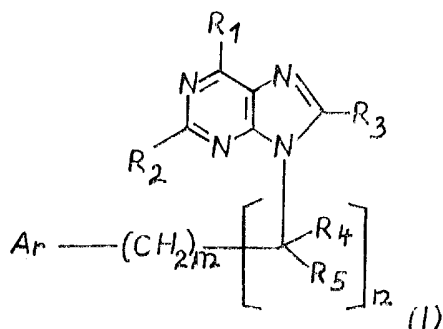
Monohydrát 2-amino-6-chlor-4-primidinu (22,96 g, 0,1193 molu) byl suspendován v methoxyethanolu (300 ml), přičemž k takto připravené suspenzi byl přidán 5-ethyl-2-thienylamin (16,58 g, 0,1193 molu),

který byl připraven z 2-ethylthiofenu podle postupu popsaného v literatuře [J. Am. Chem. Soc., **70**, 4 018 (1948)]. Výsledný roztok byl zahříván pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny, potom bylo přidáno 16,8 ml triethylaminu a vše bylo opět zahříváno pod zpětným chladičem po dobu dalších 18 hodin. Reakční směs byla vylita do směsi vody a ledu (600 ml), zředěna kyselinou octovou (100 ml) a poté zpracována s roztokem dusitanu sodného (16 gramů) ve vodě (100 ml). Získaná směs byla potom míchána při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodiny a výsledná lososově zbarvená nitrososloučenina byla potom oddělena filtrací a promyta vodou.

Surový nitrosopyrimidin byl potom redukován dithioničitanem sodným ve formamidu (200 ml) a v 90% kyselině mravenčí (100 ml) při teplotě 70 °C a vše se poté vařilo po dobu 20 minut. Takto získaná reakční směs byla zředěna vodou (300 ml), přičemž ve varu se pokračovalo dalších 30 minut, potom zfiltrovala za horka a nakonec byla ponechána vykristalovat v chladičím boxu. Surový N-formylový derivát (28 g), který byl oddělen filtrací, se promyje vodou a vysuší na vzduchu a nakonec byla provedena cyklizační reakce s kyselinou mravenčí (10 ml) a formamidem (100 ml) při teplotě zpětného toku po dobu 4 hodin. Horká reakční směs byla vylita do 500 ml ledové vody, čímž byl získán surový guanin, který byl potom přečištěn rozpuštěním ve vroucí 1,5N kyselině chlorovodkové, potom bylo provedeno zpracování s aktivním uhlím a nakonec vysrážení hydroxidem amonným. Surový guanin byl potom opět rozpuštěn v horkém 1N roztoku hydroxidu sodného, potom bylo provedeno zpracování s aktivním uhlím, které bylo potom odfiltrováno a filtrát byl okyselen kyselinou octovou, čímž byl získán požadovaný produkt.

PŘEDMĚT VYNALEZU

1. Způsob výroby purinových derivátů obecného vzorce I



kde

R₁ znamená atom síry, hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce SH,

R₂ znamená atom vodíku nebo skupinu vzorce NHR,

ve kterém R značí atom vodíku nebo skupinu vzorce COR₆,

ve kterém R₃ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, arylovou skupinu zvolenou ze souboru zahrnujícího nesubstituovaný fenyl nebo fenyl substituovaný atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinou nebo arylalkylovou skupinou, kde arylová skupina má výše uvedený význam a alkylový řetězec obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku,

R₅ znamená atom vodíku, hydroxyskupinu

nu, merkaptoskupinu, atom bromu nebo skupinu vzorce NHR,

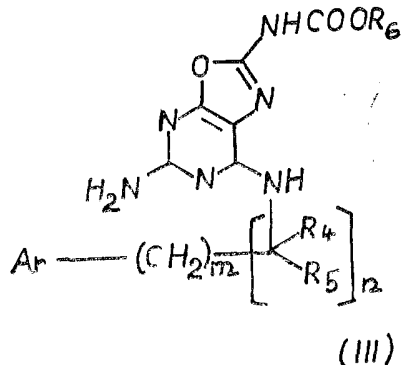
ve kterém R představuje atom vodíku nebo skupinu vzorce COR₅,

ve kterém R₅ má výše uvedený význam, n značí 0 nebo 1,

m značí 0, 1, 2 nebo 3, s tou podmínkou, že m nebo n je alespoň 1,

R₄ a R₅ navzájem nezávisle představují atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, arylovou skupinu zvolenou ze souboru zahrnujícího nesubstituovaný fenyl nebo fenyl substituovaný atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinou nebo arylalkylovou skupinou, kde arylová skupina má výše uvedený význam a alkylový řetězec obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

Ar znamená 2- nebo 3-furanyl, 2- nebo 3-thienyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl nebo 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, kteréžto skupiny jsou popřípadě substituovány alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou nebo bazické soli s výjimkou sloučenin, kde substituentem R₁ je hydroxyskupina, substituentem R₂ je aminoskupina, substituentem R₃ je atom vodíku, n je nula, m je jedna a substituentem Ar je 2-furanylová skupina, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce III



kde

R₄, R₅, R₆, n, m a Ar mají výše uvedený význam, nechá reagovat za teploty místnosti s bazickou látkou, jako například uhličitánem draselným, v alkoholickém rozpouštědle, jako například methanolu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R₁ znamená hydroxyskupinu a

R₅ znamená skupinu vzorce NHCOR₆, kde

R₆ je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, arylová skupina vymezená výše nebo arylalkylová skupina vymezená výše, přičemž potom se popřípadě převede získaná sloučenina obecného vzorce I, kde R₁

znamená hydroxyskupinu a ostatní symboly mají výše uvedený význam, na sloučeninu obecného vzorce I, kde R₁ znamená skupinu vzorce S nebo SH a ostatní symboly mají výše uvedený význam, nebo popřípadě na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou nebo bazickou sůl.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se příslušná sloučenina obecného vzorce III nechá reagovat s bazickou látkou při teplotě místnosti, za vzniku derivátu svrchu uvedeného obecného vzorce I, kde

R₁ znamená skupinu vzorce OH nebo SH,

R₂ značí atom vodíku nebo aminoskupinu,

R₃ představuje atom vodíku, hydroxyskupinu, merkaptoskupinu, atom bromu nebo aminoskupinu,

n značí nulu nebo 1,

m značí nulu nebo 1,

přičemž n nebo m musí být jedna,

R₄ a R₅ navzájem nezávisle představují atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

Ar značí 2-furanylovou skupinu nebo 3-furanylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu nebo 3-thienylovou skupinu, nebo 2-pyridylovou skupinu, 3-pyridylovou skupinu nebo 4-pyridylovou skupinu nebo také 2-furanylovou skupinu nebo 3-furanylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu nebo 3-furanylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu nebo 3-thienylovou skupinu, 2-pyridylovou skupinu, 3-pyridylovou skupinu nebo 4-pyridylovou skupinu nebo 2-thiazolylovou skupinu, 4-thiazolylovou skupinu nebo 5-thiazolylovou skupinu substituované alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, vazbou —C=C—C=C— připojenou k přilehlým atomům uhlíku za vzniku benzoskupiny, nebo atomem halogenu, načež se získaná sloučenina popřípadě převede na svou farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou nebo bazickou sůl.

3. Způsob podle bodu 2 vyznačující se tím, že se příslušná sloučenina obecného vzorce III nechá reagovat s bazickou látkou při teplotě místnosti za vzniku derivátu svrchu uvedeného obecného vzorce I, kde

R₁ znamená hydroxyskupinu,

R₅ znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, merkaptoskupinu, atom bromu nebo aminoskupinu,

n značí 1,

m značí 1 a

Ar znamená 2-furanylovou skupinu nebo 3-furanylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu nebo 3-thienylovou skupinu, 2-pyridylovou skupinu, 3-pyridylovou skupinu nebo 4-pyridylovou skupinu, nebo dále znamená 2-furanylovou skupinu nebo 3-furanylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu nebo 3-thienylovou skupinu, 2-pyridylovou skupinu

nu, 3-pyridylovou skupinu nebo 4-pyridylovou skupinu, 2-thiazolylovou skupinu, 4-thiazolylovou skupinu nebo 5-thiazolylovou skupinu, přičemž tyto skupiny jsou substituovány methylovou skupinou nebo ethylovou skupinou nebo vazbou —C=C—C=C— připojenou k přilehlým atomům uhlíku a vytvářející tak benzoskupinu.

4. Způsob podle bodu 3 vyznačující se tím, že se příslušná sloučenina obecného vzorce III nechá reagovat při teplotě místnosti s bazickou látkou za vzniku derivátu svrchu uvedeného obecného vzorce I, kde Ar znamená 2-furanylovou skupinu nebo 3-furanylovou skupinu substituovanou methylovou skupinou nebo ethylovou skupinou a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 3.

5. Způsob podle bodu 3 vyznačující se tím, že se příslušná sloučenina obecného vzorce III nechá reagovat při teplotě místnosti s bazickou látkou za vzniku derivátu svrchu uvedeného obecného vzorce I, kde Ar znamená 2-thienylovou skupinu nebo 3-thienylovou skupinu substituovanou me-

thylovou skupinou nebo ethylovou skupinou a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 3.

6. Způsob podle bodu 3 vyznačující se tím, že se příslušná sloučenina obecného vzorce III nechá reagovat při teplotě místnosti s bazickou látkou za vzniku derivátu svrchu uvedeného obecného vzorce I, kde Ar znamená 2-pyridylovou skupinu, 3-pyridylovou skupinu nebo 4-pyridylovou skupinu substituovanou methylovou skupinou nebo ethylovou skupinou a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 3.

7. Způsob podle bodu 3 vyznačující se tím, že se příslušná sloučenina obecného vzorce III nechá reagovat při teplotě místnosti s bazickou látkou za vzniku derivátu svrchu uvedeného obecného vzorce I, kde Ar znamená 2-thiazolylovou skupinu, 4-thiazolylovou skupinu nebo 5-thiazolylovou skupinu substituovanou methylovou skupinou nebo ethylovou skupinou a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 3.