



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

(11) 264266

(13) B2

(21) PV 7242-85
(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, Michigenská universita, Ann Arbor, Michigan (USA). Avšak sloučeniny podle vynálezu není možno samozřejmým způsobem odvodit buď ze syntézy, nebo biologického účinku 8-amino-9-benzylguaninu.

Pokud se týká různých způsobů výroby nových sloučenin podle vynálezu, Ji-Wang Chern a kol. publikoval článek „A Conve-

2

nient Synthesis of 2-N-Methoxycarbonylaminooxazolo[5,4-d]pyrimidines“ v J. Het. Chem. 21, 1 245 až 1 246 (1984).

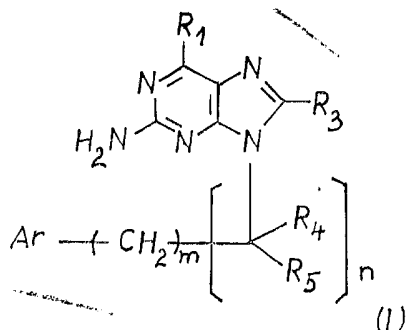
Podobný postup syntézy je popisován S. Ramen a kol. v Heterocycles, sv. 22, 8, 1 789 až 1 790 (1984) v článku „A Synthesis of Carbamic Acid[Imidazo-Heteroaromatic]Methyl Ester Derivatives Using Methoxykarbonyl Isothiocyanate“, přičemž uvedený methoxykarbonylisothiokyanát se při tomto postupu používá jako jednorázové reakční činidlo pro uzavření kruhu o-diaminopyrimidinového derivátu a vytvoření methoxykarbonylaminofunkční skupiny u purinového derivátu v poloze 8.

Dále je mechanismus těchto dvou syntéz diskutován Ji-Wang Chernem a kol. ve stati „The Novel Ring Opening of an Oxazolo[5,4-d]Pyrimidine and Subsequent Rearrangement to Form an Imidazo[4,5-s]Pyrimidine“, v Heterocycles, sv. 22, 11, 2 439 až 2 441 (1984).

Ovšem žádná z uvedených publikací neobsahuje informaci 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 novým způsobem podle vynálezu. Jinými slovy řečeno, ve výše

uvedených publikacích nejsou uváděny odpovídající substituenty Ar, které budou uvedeny dále u sloučeniny obecného vzorce I.

Tento vynález se týká způsobu výroby purinových derivátů obecného vzorce I



kde

R₁ znamená skupinu vzorce OH nebo SH,
R₂ znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, merkaptoskupinu, atom bromu nebo skupinu vzorce NHR, ve kterém R představuje atom vodíku nebo skupinu vzorce COR₆, ve kterém R₆ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, arylou 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 trifluormethylou skupinou nebo arylalkylovou skupinu, kde aryllová skupina má výše uvedený význam a alkylový řetězec obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku,
n značí 0 nebo 1,

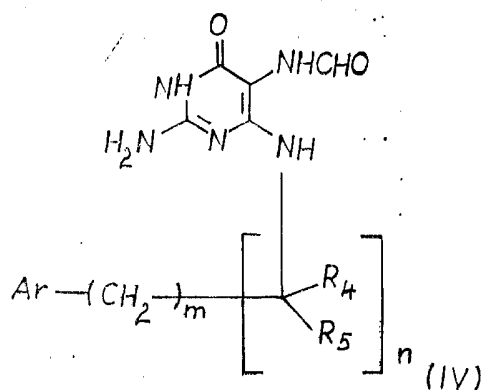
m značí 0, 1, 2 nebo 3, s tou podmínkou, že m nebo n je alespoň 1.

R₄ a R₅ navzájem nezávisle představují atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, arylou 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 trifluormethylou skupinou, nebo arylalkylovou skupinu, kde aryllová 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 bázičké 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 sub-

stituentem Ar je 2-furanylová skupina.

Způsob podle vynálezu spočívá v tom, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce IV



kde

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

s kyselinou mravenčí a s formamidem při teplotě zpětného toku za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₃ znamená atom vodíku, a ostatní symboly mají výše uvedený význam a popřípadě se převede takto získaná výsledná sloučenina na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R₃ znamená atom bromu a ostatní symboly mají výše uvedený význam, a dále na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R₃ znamená skupinu vzorce NHR, ve kterém R znamená atom vodíku nebo skupinu vzorce COR₆ a ostatní symboly mají výše uvedený význam, a potom na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou nebo bázičkou 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 léčení autoimunních onemocnění, jako jsou například:

arthritis,
systemický lupus erythematosus,
zánětlivé střevní nemoci,
roztřesená 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.

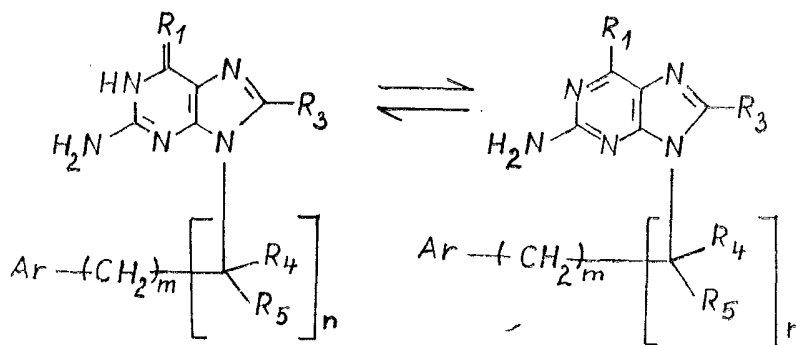
To znamená, že tímto množstvím se rozumí takové množství, které je účinné z hle-

diska vyléčení uvedeným autoimunních onemocnění.

Lékařům je zřejmé, že 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, trpícím 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.

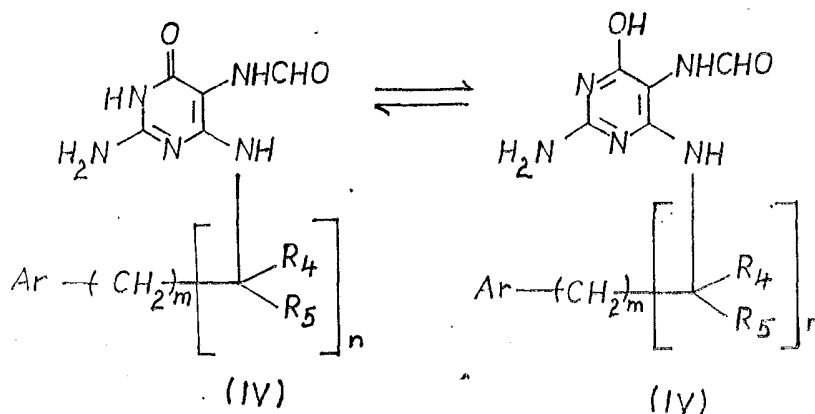
Produkty získané způsobem podle vynálezu je možno izolovat obvyklými metodami, jako je například extrakce, destilace, chromatografické dělení a podobně.



Guanin (I)

Purin (I)

Analogicky je tomu také v tomto případě:



(IV)

(IV)

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.

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 hydratovaných nebo v solvatovaných formách.

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

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, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například

klad methoxyskupina nebo ethoxyskupina, 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.

Význam „heteroarylová skupina“ se míní pětičlenný nebo šestičlenný aromatický kruh, který obsahuje alespoň jeden heteroatom, jako je například dusík, kyslík a 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 s bázelemi 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,

R₁ znamená skupinu vzorce OH nebo SH,
R₂ 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,
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, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, vazbou —C=C—C=C— 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,

R₂ 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 $-C=C-C=C-$ 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:

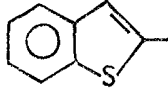
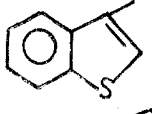
9[(3-pyridyl)methyl]guanin,
9-(2-thienyl)guanin,
9-(2-thienyl)guanin,
9-[(2-pyridyl)methyl]guanin,
9-[(5-ethyl-2-thienyl)methyl]guanin,
8-brom-9-(2-thienylmethyl)guanin,
8-brom-9-(5-ethyl-2-thienyl)guanin,
8-brom-9-(2-furfuryl)guanin,
8-brom-9-[(3-pyridyl)methyl]guanin,
8-amino-9-(5-ethyl-2-thienyl)guanin,
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 ne-

Tabulka

Hodnota účinnosti

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

Vysvětlivky:

¹Py = pyridin
Th = thiofen
Fu = furan

jenom po farmakologické stránce, ale je rovněž možno jich použít jako meziproductů pro přípravu dalších určitých sloučenin podle tohoto vynálezu.

Sloučeniny podle vynálezu projevují významnou anzymovou inhibiční účinnost a cytotoxickou účinnost. Při enzymovém testu s purinnukleosidfosforylázou (PNP-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 [¹⁴C]-hypoxanthinu a [¹⁴C]-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.

Vzhledem k tomu, že T-buňky hrají hlavní roli při imunní odezvě, sloučeniny podle vynálezu je možno uplatnit pro imunoregulaci autoimunních onemocnění, jako jsou například:

rheumatická artritida,
systemický lupus erythematosus,
zánětlivá střevní onemocnění,
roztoušená skleróza,
myastenie,
transplantace,
juvenilní diabetes,
nádory a virové 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 teplotkových zvířat. Proto vlastnosti sloučenin podle vynálezu se mohou využít při podávání těchto látek teplotkovým zvířatům v účinných dávkách ve formě farmaceutických prostředků, které obsahují účinnou látku v množství alespoň asi 0,1 % hmotnostní, 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, ophthalmické, 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 dosavadního 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 1

Příprava 9-[(3-pyridinyl)methyl]guaninu

3-pyridylmethylamin (v množství 15,8 ml, což odpovídá 0,1517 molu) byl přidán k suspenzi 2-amino-6-chlor-4-hydroxy-5-nitropyrimidinu (v množství 14,45 g, což odpovídá 0,0758 molu) v isopropanolu (v množství 600 ml). Takto připravená směs byla potom zahřáta k varu a potom byla zahřívána pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin, přičemž potom byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Následkem tohoto zpracování

vykrystaloval produkt, tzn. 2-amino-4-hydroxy-6-[(3-pyridyl)methylamino]-5-nitropyrimidin. Tento produkt byl potom zfiltrován, promyt vodou a nakonec byl sušen na vzduchu.

Tento surový nitropyrimidin (v množství 25,32 g) z výše uvedeného stupně byl potom suspendován ve formamidu (v množství 150 mililitrů) a v 90% kyselině mravenčí (v množství 50 ml), přičemž získaná směs byla zahřáta na teplotu 70 °C za použití vodní lázně. K této horké suspenzi byl potom přidán dithioničitan sodný, což bylo provedeno opatrným způsobem, a potom byla směs zahřáta k varu a při této teplotě byla udržována po dobu 15 až 20 minut.

Takto vzniklá reakční směs byla potom zředěna horkou vodou (v množství 300 ml), potom byla zpracována dřevěným uhlím a potom byla zahřívána při varu po dobu v rozmezí od 20 až 25 minut, přičemž potom byla získána směs zfiltrována přes filtrační prostředek (celit), ochlazená a nakonec zkoncentrována za sníženého tlaku, čímž byl získán formamido-pyrimidin, který byl oddělen filtrací, potom byl promyt acetonem a nakonec byl sušen za vakua při teplotě 56 °C.

Takto získaný produkt byl potom opětně suspendován ve formamidu (v množství 100 mililitrů) a v kyselině mravenčí (v množství 8 ml) a potom byl zahřát na teplotu varu a při této teplotě byl pod zpětným chladičem zahříván po dobu 3,5 hodiny. Potom byla směs vlita do 400 ml vody a ledu a nakonec byla zfiltrována. Po dvou krystalizacích z vroucí vody byl získán vzorek požadovaného produktu analytické kvality v množství 4,5 g, přičemž teplota tání tohoto produktu byla vyšší, než 300 °C.

Příklad 2

Byl opakován postup podle příkladu 1, přičemž byly získány následující 9-(heteroaryl)methylguaniny nebo 9-(substituovaný heteroaryl)methylguaniny, 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-furanyl)methyl)guanin,
teplota tání v rozmezí od 296 do 299 °C, za rozkladu;

(známá sloučenina, viz J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 3 046),

9-[(3-methyl-2-thienyl)methyl]guanin,
teplota tání vyšší, než 290 °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 v rozmezí od 320 do 322 °C (za rozkladu).

Příklad 3

Příprava 9-[(5-ethyl-2-thienyl)methyl]guaninu.

2-amino-6-chlor-4-pyrimidinol ve formě monohydrátu (v množství 22,96 gramu, což odpovídá 0,1193 molu) byl suspendován v methoxyethanolu (v množství 300 mililitrů), přičemž k takto připravené suspenzi byl potom přidán 5-ethyl-2-thenylamin (v množství 16,58 gramu, což odpovídá 0,1193 molu), který byl připraven z 2-ethylthiofenu, přičemž bylo použito známého postupu z dosavadního stavu techniky, viz Lit. Procedure, (JACS, J. Am. Chem. Soc., **70**, 4018 (1948)). Takto získaný výsledný roztok byl potom zahříván pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny, přičemž potom bylo přidáno 16,8 mililitru triethylaminu a v dalším postupu bylo opět prováděno zahřívání směsi pod zpětným chladičem po dobu dalších 18 hodin. Takto získaná reakční směs byla nalita do směsi vody a ledu (v množství 600 mililitrů), potom byla zředěna kyselinou octovou (v množství 100 mililitrů) a nakonec byla zpracována roztokem dusitanu sodného (v množství 16 gramů) ve vodě (v množství 100 mililitrů). Takto získaná směs byla potom míchána při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodiny, přičemž výsledná lososově zbarvená nitrososloučenina byla potom oddělena odfiltrováním a promyta vodou.

Takto získaný nitrosopyrimidin byl potom redukován dithioničitanem sodným ve formamidu (v množství 200 mililitrů) a v 90% kyselině mravenčí (v množství 100 mililitrů) při teplotě 70 °C, přičemž potom byla tato směs zahřívána při teplotě varu po dobu 20 minut. Takto získaná reakční směs byla potom zředěna vodou (v množství 300 mililitrů), přičemž tato směs byla potom opět zahřívána při teplotě varu po dobu dalších 30 minut, potom byla zfiltrována za horka a nakonec byla ponechána vykřystalovat v chladicím boxu. Tímto způsobem byl získán surový N-formylderivát (v množství 28 gramů), který byl oddělen filtrací, potom byl promyt vodou a vysušen na vzduchu a nakonec byla provedena cyklizační reakce s kyselinou mravenčí (v množství 10 mililitrů) a formamidem (v množství 100 mililitrů), přičemž tato reakce byla prováděna při teplotě zpětného chladiče po dobu čtyř hodin. Tato horká reakční směs byla potom nalita do 500 mililitrů ledové vody,

čímž byl získán surový guanin, který byl potom v další fázi přečištěn rozpuštěním ve vroucí 1,5 N kyselině chlorovodíkové, potom bylo provedeno zpracování dřevným uhlím a nakonec vysrážení hydroxidem amonným. Takto získaný surový guanin byl potom opět rozpuštěn v horkém roztoku 1 N hydroxidu sodného, přičemž potom bylo provedeno zpracování dřevným uhlím, které bylo potom odfiltrováno a získaný filtrát byl okyselen kyselinou octovou, čímž byl získán konečný požadovaný produkt, který byl potom použit v následujícím stupni bez dalšího přečišťování.

Příklad 4

Při provádění postupu podle tohoto příkladu se postupovalo stejným způsobem jako v příkladu 3, přičemž při tomto provedení se vycházelo z 2-amino-6-chlor-4-pyrimidinolu a 2-thenylaminu a konečným získaným produktem byl 9-(2-thenyl)guanin o teplotě tání vyšší než 300 °C.

Příklad 5

Za použití vhodných výchozích sloučenin byl způsobem podle vynálezu vyroben 8-amino-9-[(3-pyridyl)methyl]guanin o teplotě tání vyšší než 300 °C.

přičemž dále byly rovněž připraveny následující sloučeniny a) až e):

a) 8-amino-9-(2-thenyl)guanin nebo 8-amino-9-[(2-thienyl)methyl]guanin ve formě hydrochloridové soli, 0,5 H₂O, o teplotě tání v rozmezí od 223 do 226 °C (za rozkladu),

b) 8-amino-9-(2-furanylmethyl)guanin ve formě monochloridové soli, monohydrát, o teplotě tání v rozmezí od 197 do 199 °C (za rozkladu),

c) 8-amino-9-[(3-thienyl)methyl]guanin, ve formě monohydrochloridové soli, monohydrát, o teplotě tání v rozmezí od 275 do 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 přípravy, jako 2-pyridylmethylamin, 3-pyridinylmethylamin nebo 4-pyridylmethylamin, 2-thenylamin rovněž označovaný jako 2-(aminomethyl)thiofen, nebo 2-thiofenmethylamin, a 2-furfurylamin, jsou běžně obchodně přístupné látky (například je možno uvést výrobky firmy Aldrich Chemical Company). Substituované thenylaminy je možno synteticky připravit ze substituovaných thiofenů, přičemž se použije postu-

pů běžně známých z dosavadního stavu techniky (viz H. D. Hartough a S. L. Meisel, J. Am. Chem. Soc., **70**, 4018, [1948]).

Použitý 2-amino-6-chlor-4-hydroxy-5-nitropyrimidin je možno synteticky připravit metodou, která je popisována v literatuře (viz A. Stuart a H. C. S. Wood, J. Chem. Soc., 1963: 4 186).

Uvedený 2-amino-6-chlor-4-pyridinol ve formě monohydrátu je komerčně dostupný (od firmy Aldrich Chemical Company).

Příklad 6

Příprava 2-amino-4-[(2-thienyl)methyl]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-thiofenmethylamid (96 %, 61,3 g 0,5197 molu). Takto získaná směs byla potom zahřívána za teploty 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 byla získaná výsledná červenavě zbarvená nitrososloučenina, která byla potom oddělena odfiltrováním a nakonec byla promyta vodou (reakce byla sledována pozorováním barevné změny při tvorbě sraženiny).

Takto získaný surový nitrosopyrimidin byl potom rozdělen na dvě vsázky, přičemž každá z těchto vsázek byla redukována dithioničitanem sodným (méně než 90%, v množství 70 gramů, což odpovídá 0,36 molu) ve formamidu (v množství 300 mililitrů) a 90% kyselinou mravenčí (v množství 300 mililitrů) při teplotě 80 °C, přičemž potom bylo provedeno zahřívání těchto směsí při teplotě varu po dobu 20 minut. V této fázi zpracování byla teplota v rozmezí od 130 do 140 °C. Reakce byla dokončena v okamžiku, kdy úplně zmizelo červené zbarvení, přičemž se vysrážela anorganická sůl. Reakční směs byla potom zředěna vodou (v množství 300 mililitrů) a potom bylo opět prováděno zahřívání při teplotě varu po dobu dalších 30 minut, vzniklá reakční směs byla za horka zfiltrována a potom byla ponechána vykristalizovat v chladicím boxu. Průběh reakce byl sledován až po dokončení metodou chromatografie v tenké vrstvě (SiO₂, 20% methanol v trichlormethanu). Tímto způsobem byl potom získán surový N-formylderivát, to znamená 2-amino-4-[(2-thienyl)methyl]amino]-5-(formamido)-6-pyrimidinol, v množství 100 gramů, který byl potom oddělen filtrací, promyt vodou a usušen, přičemž tato sloučenina byla potom použita pro další stupeň zpracování bez dalšího čištění.

Příklad 6A

V tomto příkladu bylo postupováno tak, že byl postup podle příkladu 6 opakován, přičemž podle tohoto postupu byl připraven 2-amino-[(3-thienyl)-methyl]amino]-5-(formamido)-6-pyrimidinol a výchozí použitou sloučeninou byl 3-thiofenmethylamin a 2-amino-6-chlor-4-pyrimidinol.

Příklad 7

Příprava 2-amino-4-[(2-furanylmethyl)amino]-5-(formamido)-6-pyrimidinolu.

Podle tohoto příkladu provedení byla směs 2-amino-6-chlor-5-nitro-4-pyrimidinolu (viz J. Chem. Soc., 1962, str. 4 186) (v množství 31,5 gramu, což odpovídá 0,15 molu), methanolu (v množství 1 200 mililitrů) a furfurylamínu (v množství 29,1 gramu, což odpovídá 0,3 molu) míchána a zahřívána při teplotě varu a pod dusíkovou atmosférou po dobu šesti hodin. Takto získaná reakční směs byla potom ochlazena, zfiltrována, promyta vodou a nakonec byla sušena na vzduchu, přičemž bylo získáno 34,43 gramu žluté pevné látky o teplotě tání v rozmezí od 286 do 289 °C (za rozkladu), přičemž tato látka byla potom použita pro následující reakci.

Surový nitropyrimidin (v množství 33,9 gramu, což odpovídá 0,135 molu) byl suspendován ve formamidu (v množství 290 mililitrů) a 88% kyselině mravenčí (v množství 145 mililitrů), přičemž potom byla tato směs zahřívána na teplotu 80 °C. K této horké suspenzi o teplotě v rozmezí od 80 do 85 °C byl potom v dalším postupu přidáván pomalým způsobem dithioničitan sodný (v množství 57 gramů, což odpovídá 0,327 molu), přičemž toto přidávání bylo prováděno během intervalu 50 minut, potom byla teplota směsi udržována na přibližně 85 °C po dobu dalších 30 minut, dále byla směs zředěna vroucí vodou (v množství 1 200 mililitrů) a potom byla opět tato směs zahřívána při teplotě okolo 85 °C po dobu dalších 20 minut, přičemž se vytvořily žlutohnědé krystalky. Takto získaný produkt byl zfiltrován, potom byl promyt vodou a sušen pomocí oxidu fosforečného za použití vakua po dobu přes noc. Výtěžek byl 23,4 gramu, přičemž teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 246 do 247 °C (za rozkladu). Ve většině případů byly tyto sloučeniny převáděny reakčními stupni bez charakterizace.

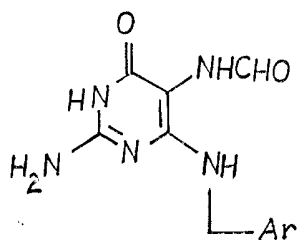
Příklad 7A

V tomto příkladu bylo postupováno tak, že byl postup podle příkladu 7 opakován, přičemž v tomto provedení byly připraveny následující 2-amino-4-[(heteroaryl)methyl]amino]-5-(formamido)-6-pyrimidinoly nebo

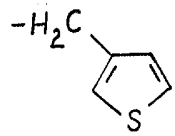
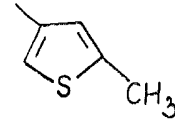
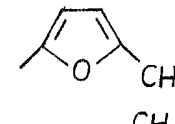
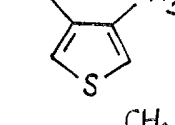
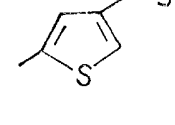
2-amino-4-[(substituovaný heteroaryl)methyl]amino]-5-(formamido)-6-pyrimidinoly (viz tabulka 1), přičemž se vycházelo ze

vhodných heteroarylmethylaminů nebo substituovaných heteroarylmethylaminů a 2-amino-6-chlor-5-nitro-4-pyrimidinolu.

Tabulka 1



Ar	neboli	Ar
2-thienyl		
3-thienyl		
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		

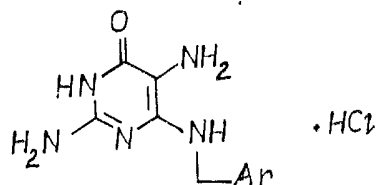
Ar	neboli	Ar
(3-thienyl)methyl		
5-methyl-3-thienyl		
5-methyl-2-furanyl		
4-methyl-3-thienyl		
4-methyl-2-thienyl		

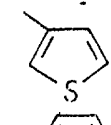
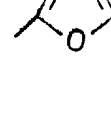
Příklad 8

Příprava 3,5-diamino-4-[(2-thienylmethyl)-amino]-pyrimidin-6-olu dihydrochloridu

Formylový derivát v surovém stavu, připravený postupem podle příkladu 6 (v 40 gramů, což odpovídá 0,1508 molu) se suspendoval v bezvodém methanolu (500 ml) a tímto roztokem byl potom veden plynný proud suchého chlorovodíku, přičemž tento roztok byl zahříván na teplotu varu. Tato reakce byla prováděna po dobu 2,5 hodiny, přičemž vznikl čistý roztok, ze kterého vykrystalovala krystalická sraženina. Vše bylo ochlazené na ledové lázni a potom zfiltrováno, přičemž byla získána požadovaná sůl, tzn. 2,5-diamino-4-[(2-thienylmethyl)amino]pyrimidin-6-ol-dihydrochloridu (28,6 gramu). Odpařením matečného louhu bylo získáno další množství této soli (8,65 gramu). Celkový výtěžek tohoto postupu byl 37,25

Tabulka 2



Ar	neboli	Ar
3-thienyl		
2-furanyl		

gramu, což odpovídá 79 %. Tato látka byla v dalším postupu použita bez dalšího přečištění.

V alternativním provedení byl N-formylový derivát zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem s 5% methanolickým roztokem chlorovodíku, přičemž byl získán požadovaný hydrochlorid aminosloučeniny.

Příklad 8

V tomto příkladu byl opakován postup podle příkladu 8, přičemž byly připraveny následující 2,5-diamino-4-[(heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl)methyl/amino]pyrimidin-6-oly ve formě dihydrochloridových solí (viz tabulka 2), přičemž se při těchto postupech vycházelo ze vhodných 2-amino-4-[(heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl)methyl]amino]-5-[formamido]-6-pyrimidinolů (viz tabulka 1).

Ar	neboli	Ar
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 9

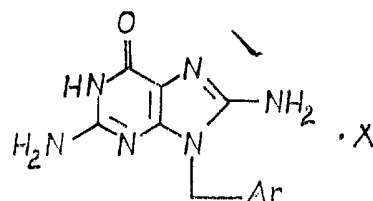
Příprava 8-amino-9-[(2-thienyl)methyl]-guaninu

Postupuje-li se způsobem podle příkladů uvedených svrchu, vyrobí se sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 219 až 222 °C (za rozkladu).

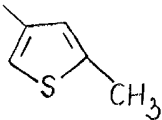
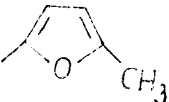
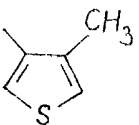
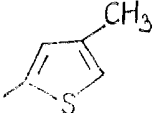
Tabulka 3

Příklad 9A

Postupuje-li se způsobem podle příkladů uvedených svrchu, vyrobí se 8-amino-9-[(heteroaryl)methyl]guaniny nebo 8-amino-9-[(substituovaný heteroaryl)methyl]guaniny (viz sloučeniny uvedené v tabulce 3).

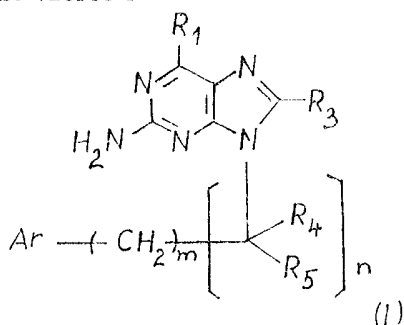


Ar	neboli	Ar	X	Teplota tání (°C)
2-furanyl			HCl	253 až 257
a. 3-thienyl			HCl . H ₂ O	275 až 278 (za rozkladu)
b. 3-furanyl			HCl	293 až 294 (za rozkladu)
c. (2-thienyl)methyl			HCl . H ₂ O	153 až 154 (za rozkladu)
d. 2-methyl-3-thienyl			HCl	266 až 268 (za rozkladu)
e. 5-methyl-2-thienyl			HCl . 0,25 H ₂ O	260
f. 2-pyridinyl			1,5 HCl . 0,25 H ₂ O	270 až 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 až 183 (za rozkladu)

23		24		
Ar	neboli	Ar	X	Teplota tání (°C)
k.	5-methyl-3-thienyl		HCl . 0,5 H ₂ O	212 až 215 (za rozkladu)
l.	5-methyl-2-furanyl		HCl . 1,15 H ₂ O	212 až 214 (za rozkladu)
m.	4-methyl-3-thienyl		0,9 HCl 1,25 H ₂ O	240 (za rozkladu)
n.	4-methyl-2-thienyl			

PREDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby purinových derivátů obecného vzorce I



kde

R₁ znamená skupinu vzorce OH nebo SH,
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 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aryllovou skupinu, zvolenou ze souboru zahrnujícího nesubstituovaný fenyl, fenyl substituovaný atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo trifluormethylovou skupinou, nebo arylalkylovou skupinu, kde aryllová skupina má výše uvedený význam a alkylový řetězec obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku,

n značí nulu nebo 1,

m znamená nulu, 1, 2 nebo 3,

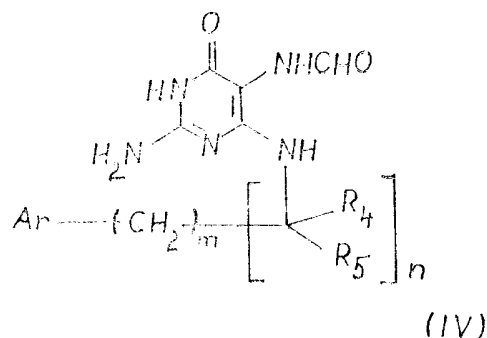
s podmínkou že m nebo n je alespoň jedna,

R₄ a R₅ navzájem nezávisle představují atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aryllovou skupinu zvolenou ze souboru zahrnujícího nesubstituovaný fenyl,

fenyl substituovaný atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinou, nebo arylalkylovou skupinu, kde aryllová skupina má výše uvedený význam a alkylový řetězec obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, nebo 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 do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce IV



kde

R₄, R₅, Ar, m a n mají výše uvedený vý-

znam, s kyselinou mravenčí a s formamidem při teplotě zpětného toku, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R₃ znamená atom vodíku, a ostatní symboly mají výše uvedený význam, a popřípadě se převede takto získaná výsledná sloučenina na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R₃ znamená atom bromu a ostatní symboly mají výše uvedený význam, a dále na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R₃ znamená skupinu vzorce NHR, kde R znamená atom vodíku, nebo skupinu vzorce COR₆, kde R₆ a také ostatní symboly mají výše uvedený význam, a potom na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou nebo bazickou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití kyseliny mravenčí, formamidu a příslušné sloučeniny obecného vzorce IV se vyrábí deriváty svrchu uvedeného obecného vzorce I, kde

R₁ znamená skupinu vzorce OH nebo SH,

R₃ představuje atom vodíku, hydroxyskupinu, 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-pyridylovou skupinu,
3-pyridylovou skupinu nebo
4-pyridylovou skupinu nebo také
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
2-thiazolylovou skupinu,
4-thiazolylovou skupinu nebo
5-thiazolylovou skupinu,

substituované alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinou 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 farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou nebo na bazickou sůl.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že za použití kyseliny mravenčí, formamidu a příslušné sloučeniny obecného vzorce IV se vyrábí deriváty svrchu uvedeného obecného vzorce I, kde

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-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,
3-pyridylovou skupinu nebo
4-pyridylovou skupinu,
2-thiazolylovou skupinu,
4-thiazolylovou skupinu, nebo
5-thiazolylovou skupinu,

kteréžto 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 za použití kyseliny mravenčí, formamidu a příslušné sloučeniny obecného vzorce IV se vyrábí deriváty 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 za použití kyseliny mravenčí, formamidu a příslušné sloučeniny obecného vzorce IV se vyrábí deriváty svrchu uvedeného obecného vzorce I, kde Ar 2-thienylovou skupinu nebo 3-thienylovou skupinu substituovanou methylovou skupinou nebo ethylovou skupinou a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 3.

6. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že za použití kyseliny mravenčí, formamidu a příslušné sloučeniny obecného vzorce IV se vyrábí deriváty 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 za použití kyseliny mravenčí, formamidu a příslušné sloučeniny obecného vzorce IV se vyrábí deriváty svrchu uvedeného obecného vzorce I, kde Ar 2-thiazolylovou skupinu, 4-thiazolylovou skupinu ne-

bo 5-thiazolylovou skupinu substituovanou methylovou skupinou nebo ethylovou skupinou a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 3.