



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) Nr. 167572

(51) Int. Cl.⁸ C 07 D 473/32

(83)

(21) Patentsøknad nr. 874764

(22) Inngivelsesdag 16.11.87

(24) Løpedag 17.03.86

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver **BEECHAM GROUP P.L.C.**,
Beecham House, Great West Road,
Brentford, Middlesex TW8 9BD,
England,
GB

(86) Int. inngivelsesdag og int. søknads nr. 17.03.86 PCT/GB86/00153

(85) Videreføringsdag 16.11.87

(41) Alment tilgjengelig fra 16.11.87

(44) Utlegningsdag 12.08.91

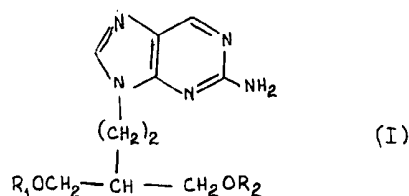
(72) Oppfinner **MICHAEL RAYMOND HARNDEN**, Horsham, Sussex,
RICHARD LEWIS JARVEST, Surbiton, Surrey,
England,
GB

(74) Fullmektig Siviling. Sigrun E. Græsbøll,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært Ingen.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **Analogifremgangsmåte for fremstilling av et
terapeutisk aktivt purinderivat.**

(57) Sammendrag Forbindelse med formel (I)



eller et salt derav, hvor R_1 og R_2 hver uavhengig er hydrogen, acyl eller fosfat, forutsatt at når én av R_1 eller R_2 er fosfat, så er den annen hydrogen; eller R_1 og R_2 er sammenføyd for å danne en cyklisk acetalgruppe, en cyklisk karbonatgruppe eller en cyklisk fosfatgruppe.

Fremgangsmåter for fremstilling av disse forbindelser og anvendelse av dem i terapi er også beskrevet.

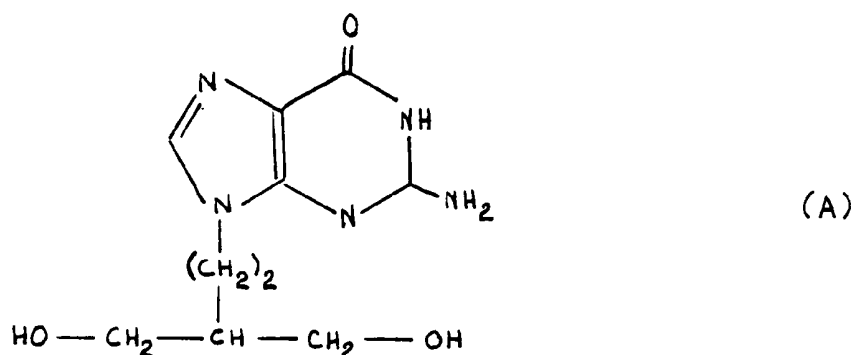
(56) Anførte publikasjoner Europeisk (EP) patentsøknad, publ. nr. 141927.

167572

1

Oppfinnelsen vedrører en analogifremgangsmåte for fremstilling et terapeutisk aktivt purinderivat eller et salt derav.

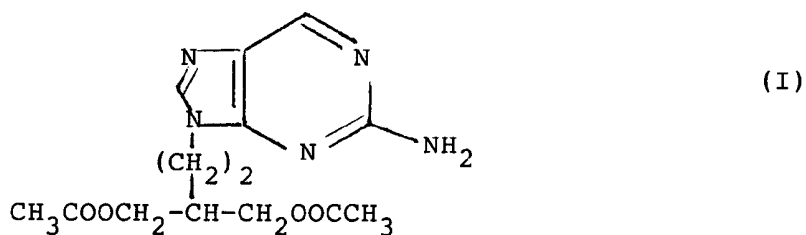
Forbindelsen 9-(4-hydroksy-3-hydroksymetylbut-1-yl)guanin med formel (A)



er angitt i Synthetic Communications, 2(6), 345 - 351 (1972), men ingen farmasøytisk aktivitet er blitt angitt for forbindelsen i nevnte publikasjon. Vi har senere vist at forbindelsen med formel (A) virkelig har farmasøytisk aktivitet, og dette er beskrevet i vår publiserte europeiske patentsøknad 0141927.

Vi har nå fremstilt en rekke analoger av forbindelsen med formel (A) som har nyttige oral-absorpsjonsegenskaper og omdannes in vivo til forbindelsen med formel (A) som har antiviral aktivitet.

Ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen tilveiebringes en forbindelse med formel (I)



eller et salt derav. Denne forbindelse er en spesielt fordelaktig prodroge av forbindelse (A) og viser en 10 ganger så høy konsentrasjon i blodet som ved administrering av forbindelse (A).

167572

2

Forbindelsen med formel (I) fremkommer i to enantiomere former. Oppfinnelsen inkluderer fremstilling av begge enantiomerer i isolert form og blandinger derav.

Forbindelsene, som fremstilles i henhold til oppfinnelsen kan være i krystallinsk form eller som hydrater, og det er hensikten at begge former omfattes av uttrykket "forbindelse med formel (I)" som her anvendt.

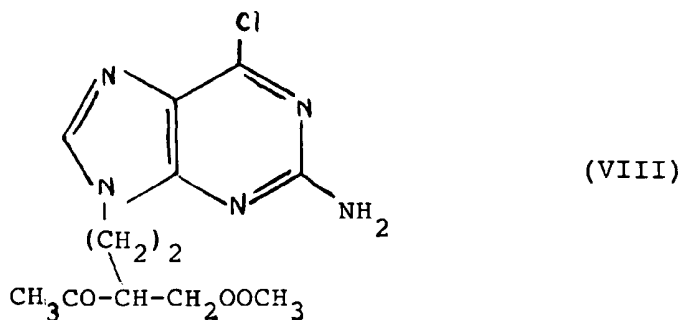
Salter av forbindelsen med formel (I) er fortrinnsvis farmasøytisk akseptable, men ikke-farmasøytisk akseptable salter er også innen rammen av foreliggende oppfinnelse, siden de er nyttige som mellomprodukter ved fremstilling av farmasøytisk akseptable forbindelser.

Eksempler på farmasøytiske akseptable salter av forbindelsen med formel (I) er syreaddisjonssalter dannet med en farmasøytisk akseptabel syre, f.eks. saltsyre, ortofosforsyre og svovelsyre.

Forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen er potensielt anvendelige ved behandling av infeksjoner forårsaket av herpesvirus, f.eks. herpes simplex type 1, herpes simplex type 2 og varicella zoster virus.

Følgelig tilveiebringer oppfinnelsen også en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse som aktiv terapeutisk substans og spesielt for anvendelse ved behandling av virusinfeksjoner.

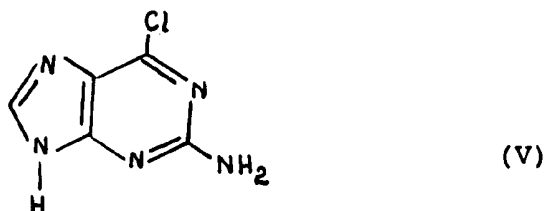
Forbindelser med formel (I) kan fremstilles ved reduksjon av en forbindelse med formel (VIII)



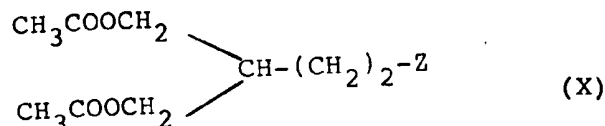
Reduksjonen utføres fortrinnsvis katalytisk, ved anvendelse av palladium-på-trekull, og den påfølgende hydrolyse til forbindelsen med formel (I) kan bekvemt utføres direkte på reaksjonsproduktblandingen.

3

Forbindelser med formel (VIII) kan fremstilles ved å behandle forbindelsen med formel (V),



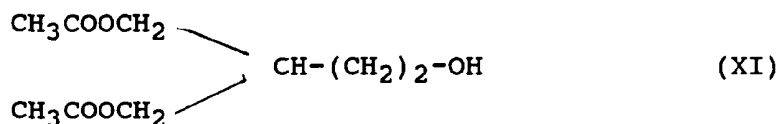
med en forbindelse med formel (X)



hvor Z er en uttredende gruppe, f.eks. Cl, Br eller I, fortrinnsvis Br.

Forbindelsen med formel (V) er en kjent forbindelse.

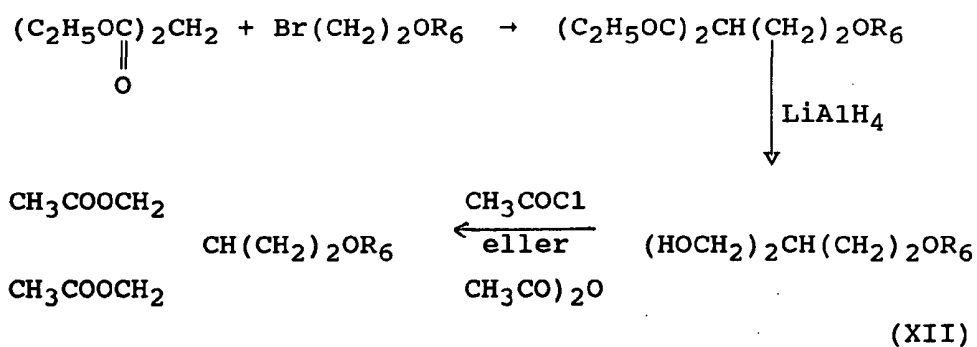
Forbindelser med formel (X) hvor Z er brom kan fremstilles ved å bromere en forbindelse med formel (XI)



fortrinnsvis ved behandling med karbontetrabromid og trifenylfosfin i et organisk, aprotisk løsningsmiddel, f.eks. dimetylformamid.

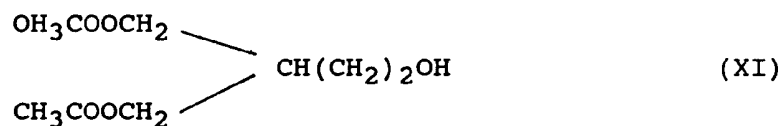
Forbindelser med formel (X) hvor Z er Cl eller I kan fremstilles på analog måde.

Forbindelser med formel (XI) hvor R_4 og R_5 er acetylgrupper, kan fremstilles i henhold til følgende skjematisk prosess:



167572

4



hvor R^6 er en fjernbar beskyttende gruppe.

Passende er R^6 en gruppe som kan fjernes ved hydrolyse eller hydrogenolyse.

Fortrinnsvis er R_6 en gruppe som kan fjernes ved hydrogenolyse, f.eks. benzyl. Denne gruppe kan fjernes ved konvensjonelle metoder, f.eks. ved å anvende hydrogen i nærvær av en palladium/karbon-katalysator.

Det følgende eksempel illustrerer oppfinnelsen.

EKSEMPEL

9-(4-acetoksy-3-acetoksymetylbut-1-yl)-2-aminopurin

En suspensjon av 9-(4-acetoksy-3-acetoksymetylbut-1-yl)-2-amino-6-klorpurin (0,36 g, 1,0 mmol) (fremstilt i henhold til EP-A-141927) og 30 mg av 10% palladium-på-trekull i metanol inneholdende ammoniumformiat (400 mM, 10 ml) ble oppvarmet under tilbaketrekning i 30 min. Blandingen ble tillatt å avkjøle, filtrert og løsningsmiddelet fjernet. Resten ble tatt opp i vann og løsningen ekstrahert 2 ganger med kloroform. De organiske skikt ble kombinert, tørket over magnesiumsulfat og løsningsmiddelet fjernet slik at man fikk 9-(4-acetoksy-3-acetoksymetylbut-1-yl)-2-aminopurin (0,29 g, 90%). Rekrystallisering utfra etylacetat/heksan ga hvite, skinnende plater (0,25 g, 78%), sm.p. 102 - 104°C; λ_{maks} (MeOH) 222 (27 500), 244 (4 890) og 309 (7 160) nm; ν_{maks} (KBr) 3340, 3170, 1745, 1730, 1660, 1615 og 1580 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1,90 - 2,05 (3H, m, 2'-H og 3'-H), 2,07 (6H, s, 2 x CH_3), 4,15 (4H, d, J 5,2Hz, 2 x 4'-H), 4,21 (2H, t, J 7,2Hz, 1'-H), 5,16 (2H, br s, 2-NH₂), 7,79 (1H, s, 8-H) og 8,70 (1H, s, 6-H); (funnet: C, 52,10; H, 6,00; N, 21,49%. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4$ krever C, 52,33; H, 5,96; N, 21,79%).

BIOLOGISKE DATA

I det følgende er det oppstilt biologiske data i den hensikt å sammenligne den forbindelse som er fremstilt i henhold til foranstående eksempel, med de kjente forbindelser i sin virkning.

Dataene gjelder forbindelsen i henhold til eksemplet og dens metabolitt, 9-(4-hydroksy-3-hydroksymetylbut-1-yl)guanin, som er vist ved formel (A) på side 1 i foreliggende beskrivelse.

Xantin-oksydase-katalysert oksydasjon av 2-amino-9-(4-hydroksy-3-hydroksymetylbut-1-yl)purin

Til en vandig løsning av 2-amino-9-(4-hydroksy-3-hydroksymetylbut-1-yl)purin (0,5 mM, 0,7 ml; pH 7) ble det tilsatt kumelk-xantin-oksydase (20 µl, 0,4 enhet). Oppløst atmosfære-oksygen ble tillatt å virke som elektronakseptor og endringer i UV-spekteret ble målt. Etter 4 minutter var 25% omdannelse inntruffet, og etter 2,5 timer var omdannelsen i det vesentlige fullstendig. Oksydasjonsproduktet ble identifisert som 9-(4-hydroksy-3-hydroksymetylbut-1-yl)guanin ved sitt UV-spektrum og SIN HPLC-retensjonstid.

(Inkubasjon av 9-(4-hydroksy-3-hydroksymetylbut-1-yl)-guanin med xantin-oksydase under identiske betingelser resulterte ikke i endring over en 2 timers periode.)

Oral absorpsjon av 2-amino-9-(4-hydroksy-3-hydroksymetylbut-1-yl)purin og 2-amino-9-(4-acetoksy-3-acetoksymetylbut-1-yl)purin og deres omdannelse til 9-(4-hydroksy-3-hydroksymetylbut-1-yl)-guanin i mus

Metode

2-amino-9-(4-hydroksy-3-hydroksymetylbut-1-yl)purin, 2-amino-9-(4-acetoksy-3-acetoksymetylbut-1-yl)purin og 9-(4-hydroksy-3-hydroksymetylbut-1-yl)guanin ble administrert ved oral tvangs-fôring (0,2 mmol/kg i 0,1 ml av 1% karboksymetylcellulose) til 20 g hun-Balb/C-mus som hadde fastet i 18 timer. 15, 60 og 180 minutter senere, ble det tappet blod fra 3 mus pr. tidspunkt ved kardialpunktur under anvendelse av hepariniserte sprøyter.

167572

6

Like alikvoter på hvert tidspunkt ble oppsamlet, og samme volum av 16% trikloreddiksyre ble tilsatt. Etter sentrifugering ved 8 500 G for fjerning av utfelte proteiner, ble 0,5 ml supernatant umiddelbart satt til 0,1 ml mettet natriumbikarbonatløsning, og den resulterende blanding ble analysert ved høytytelse-væskerkromatografi eller lagret ved -20°C før analyse.

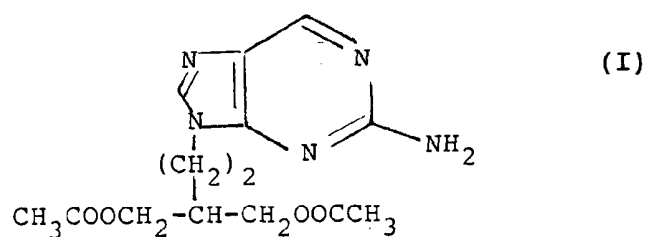
Resultater

<u>Administrert forbindelse</u>	<u>Konsentrasjon av 9-(4-hydroksy-3-hydroksymetylbut-1-yl)guanin ($\mu\text{g/ml}$) i blod ved angitte tidspunkter etter administrering</u>		
	<u>15 min.</u>	<u>1 time</u>	<u>3 timer</u>
9-(4-hydroksy-3-hydroksymetylbut-1-yl)guanin	1,3	1,0	0,4
2-amino-9-(4-acetoksy-3-acetoksymetylbut-1-yl)purin	18,7	4,3	0,3

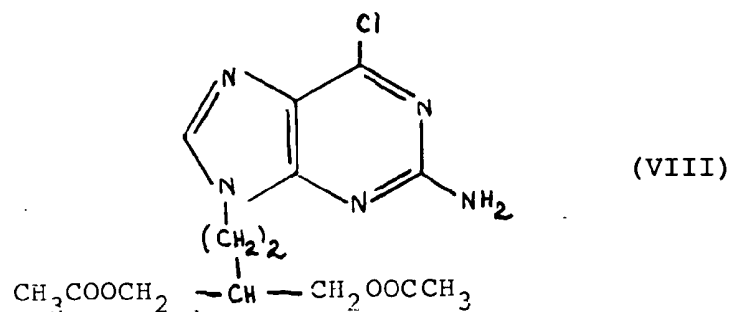
Ovenstående biologiske data viser at forbindelsen i henhold til eksemplet gir overraskende gode blodspeil sammenlignet med 9-(4-hydroksy-3-hydroksymetylbut-1-yl)guanin selv.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av et terapeutisk aktivt purinderivat med formel (I)



eller et salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d å
reducere en forbindelse med formel (VIII)



og eventuelt å danne et salt derav.