(19) DANMARK

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) 145344 B

(21) Ansøgning nr. 1798/80

(51) Int.Cl.³ C 07 D 473/00

(22) Indleveringsdag 25. apr. 1980

(24) Løbedag 25. apr. 1980

(41) Alm. tilgængelig 12. jan. 1981

(44) Fremlagt 1. nov. 1982

(86) International ansøgning nr. -

(86) International indleveringsdag -

(85) Videreførelsesdag -

(62) Stamansøgning nr. -

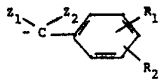
(30) Prioritet 11. jul. 1979, 2927988, DE

(71) Ansøger DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRAENKTER HAFTUNG, Biberach an der Riss, DE.

(72) Opfinder Volkhard Austel, DE: Eberhard Kutter, DE: Joachim Heider, DE: Willi Diederen, DE.

(74) Fuldmægtig Internationalt Patent-Bureau.

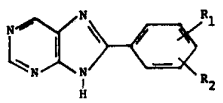
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 8-phenyl-puriner eller syreadditionssalte heraf.



hvor Z_1 og Z_2 enten hver er en eventuelt substitueret amino-, hydroxy- eller mercaptogruppe eller sammen betyder oxygen eller svovl eller eventuelt alkylsubstitueret imino eller alkylendioxy eller alkylendithio. Forbindelserne med formlen I og deres fysiologisk acceptable syreadditionssalte besidder værdifulde farmakologiske egenskaber, navnlig positivt inotrope virkninger, og er derfor anvendelige som lægemidler.

SAMMENDRAG 1798-80

8-Phenyl-puriner med den almene formel I

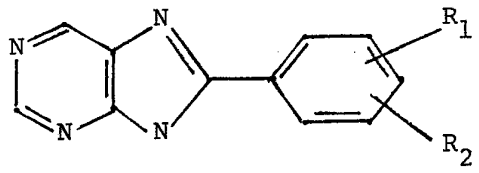


I

i hvilken
R_1 betyder et hydrogen- eller halogenatom, en eventuelt med en alkylmercapto-, alkylsulfinyl- eller alkylsulfonylgruppe substitueret alkoxygruppe, en alkylmercapto-, alkylsulfinyl- eller alkylsulfonylgruppe (alkyl = 1-3 C-atomer), og
R_2 betyder en alkoxygruppe med 1-3 C-atomer fremstilles ved ringslutning af 4,5-diaminopyrimidiner, der på mindst én af aminogrupperne bærer substituenten

DK 145344 B

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 8-phenyl-puriner med den almene formel



I

hvor

R_1 er et hydrogen- eller halogenatom, en eventuelt med en alkylmercapto-, alkylsulfinyl- eller alkylsulfonylgruppe substitueret alkoxygruppe,eller en alkylmercapto-, alkylsulfinyl- eller alkylsulfonylgruppe, idet alkyldelen i alle tilfælde kan indeholde 1-3 carbonatomer, og

R_2 betyder en alkoxygruppe med 1-3 carbonatomer,

eller fysiologisk acceptable syreadditionssalte heraf.

De omhandlede 8-phenyl-puriner med den ovenfor angivne almene formel I har værdifulde farmakologiske egenskaber, navnlig positiv-inotrope virkninger.

Med hensyn til de under definitionen af grupperne R_1 og R_2 angivne betydninger kommer navnlig følgende i betragtning:

for R_1 et hydrogen-, fluor-, chlor- eller bromatom, en methoxy-, ethoxy-, propoxy-, isopropoxy-, methylmercapto-, ethylmercapto-, isopropylmercapto-, methylsulfinyl-, ethylsulfinyl-, propylsulfinyl-, methylsulfonyl-, ethylsulfonyl-, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl-, methylmercaptomethoxy-, methylsulfinylmethoxy-, methylsylfonylmethoxy-, 2-methylmercaptoethoxy-, 2-methylsulfinylethoxy-, 2-methylsulfonylethoxy-, 3-methylmercaptopropoxy-, 3-methylsulfinylpropoxy-, 3-methylsulfonylpropoxy-, 2-ethylmercaptoethoxy-, 2-ethylsulfinylethoxy-, 2-ethylsulfonylethoxy-, 3-ethylmercaptopropoxy-, 3-ethylsulfinylpropoxy-, 3-ethylsulfonylpropoxy-, 2-propylmercaptoethoxy-, 2-propylsulfinylethoxy-, 2-propylsulfonylethoxy-, 3-isopropylmercaptopropoxy-, 3-isopropylsulfinylpropoxy- eller 3-iso-

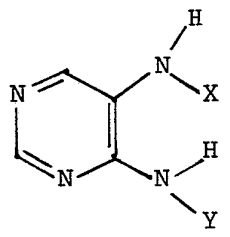
propylsulfonylpropoxygruppe, og
for R_2 en methoxy-, ethoxy-, propoxy- eller isopropoxygruppe.

Foretrukne forbindelser med den angivne almene formel I er dog sådanne, i hvilke
R_1 betyder et hydrogen- eller chloratom, en methoxy-, methylmercapto-, methylsulfinyl-, methylsulfonyl-, 2-methylmercaptoethoxy- eller 2-methylsulfinylethoxygruppe, og
R_2 betyder en methoxy-, ethoxy- eller propoxygruppe, idet de forbindelser med den almene formel I, i hvilke grupperne R_1 og/eller R_2 sidder i 2- og/eller 4-stilling, er særligt fortrukne.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

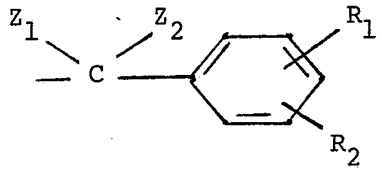
De omhandlede forbindelser fremstilles således ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen på følgende måde:

Ved cyclisering af en eventuelt i reaktionsblandingen fremstillet forbindelse med den almene formel II



II

hvor en af grupperne X og Y betyder et hydrogenatom, medens den anden af de to grupper X og Y betyder en gruppe med formlen



eller begge grupperne X og Y betyder en gruppe med sidstnævnte formel, i hvilken
R_1 og R_2 har den før angivne betydning,
medens Z_1 og Z_2, der kan være ens eller forskellige, betyder eventuelt substituerede aminogrupper eller eventuelt med lavere alkylgrupper substituerede hy-

droxy- eller mercaptogrupper, eller Z_1 og Z_2 betyder sammen et oxygen- eller svovlatom,en eventuelt med en alkylgruppe med 1-3 carbonatomer substitueret iminogruppe, eller en alkylendioxy- eller alkylendithiogruppe med hver især 2 eller 3 carbonatomer.

Cycliseringen gennemføres hensigtsmæssigt i et opløsningsmiddel, som f.eks. ethanol, isopropanol, iseddikesyre, benzen, chlorbenzen, toluen, xylen, glycol, glycolmonomethylether, diethylenglycoldimethylether, dimethylformamid eller tetralin,eller i et overskud af det til fremstillingen af forbindelsen med den almene formel II anvendte acyleringsmiddel, f.eks. i det tilsvarende nitril, anhydrid, syrehalogenid, ester, amid eller methoiodid, f.eks. ved en temperatur mellem 0 og 250°C, dog fortrinsvis ved reaktionsblandingens kogetemperatur, eventuelt i nærværelse af et kondensationsmiddel, som f.eks. phosphoroxychlorid, thionylchlorid, sulfonylchlorid, svovlsyre, p-toluensulfonsyre, saltsyre, phosphorsyre, polyphosphorsyre eller eddikesyreanhydrid,eller eventuelt også i nærværelse af en base, som f.eks. kaliumethylat eller kalium-tert.butylat. Cycliseringen kan dog også gennemføres uden opløsningsmiddel og/eller uden kondensationsmiddel.

En ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillet forbindelse med den almene formel I, i hvilken R_1 indeholder en alkylmercaptogruppe, kan om ønsket ved hjælp af oxidation overføres i en tilsvarende alkylsulfinylforbindelse med den almene formel I, og/eller en fremstillet forbindelse med den almene formel I, i hvilken R_1 indeholder en alkylmercapto- eller alkylsulfinylgruppe, kan ved oxidation overføres i en tilsvarende alkylsulfonylforbindelse med den almene formel I.

Denne efterfølgende oxidation gennemføres fortrinsvis i et opløsningsmiddel, f.eks. i vand, vand/pyridin, ethanol, methanol, acetone, iseddikesyre, myresyre, fortyndet svovlsyre eller trifluoreddikesyre, alt efter det anvendte oxidationsmiddel hensigtsmæs-

sigt ved en temperatur mellem -80 og 100°C.

Til fremstilling af en alkylsulfinylforbindelse med den almene formel I gennemføres oxidationen hensigtsmæssigt med et ækvivalent af det anvendte oxidationsmiddel, f.eks. med hydrogenperoxid i iseddikesyre, trifluoreddikesyre eller myresyre ved 0 til 20°C eller i acetone ved 0 til 60°C, med en persyre, såsom permyresyre i iseddikesyre eller trifluoreddikesyre ved 0 til 50°C eller med m-chlorperbenzoesyre i methylenchlorid eller chloroform ved -20 til 60°C, med natriummetaperiodat i vandig methanol eller ethanol ved 15 til 25°C, med N-bromsuccinimid i ethanol, med tert.butyl-hypochlorit i methanol ved -80 til -30°C, med iodbenzendichlorid i vandig pyridin ved 0 til 50°C, med salpetersyre i iseddikesyre ved 0 til 20°C, med c' romsyre i iseddikesyre eller i acetone ved 0 til 20°C eller med sulfurylchlorid i methylenchlorid ved -70°C, og det herved opnåede thioether-chlor-kompleks hydrolyseres hensigtsmæssigt med vandig ethanol.

Til fremstilling af en alkylsulfonylforbindelse med den almene formel I gennemføres oxidationen hensigtsmæssigt med et eller med to eller flere ækvivalenter af det anvendte oxidationsmiddel, f.eks. med hydrogenperoxid i iseddikesyre, trifluoreddikesyre eller i myresyre ved 20 til 100°C eller i acetone ved 0 til 60°C, med en persyre, såsom permyresyre eller m-chlorperbenzoesyre i iseddikesyre, trifluoreddikesyre, methylenchlorid eller chloroform ved en temperatur mellem 0 og 60°C, med salpetersyre i iseddikesyre ved 0 til 20°C, eller med chromsyre eller kaliumpermanganat i iseddikesyre, vand/svovlsyre eller i acetone ved 0 til 20°C.

Endvidere kan de opnåede forbindelser med den almene formel I om ønsket overføres i deres fysiologisk acceptable salte med stærke syrer. Som syrer kommer til dette formål eksempelvis saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre eller phosphorsyre i betragtning.

De som udgangsstoffer anvendte forbindelser

med den almene formel II opnår man ved i og for sig kendte fremgangsmåder, f.eks. ved acylering af 4,5-diamino-pyrimidin.

Som tidligere nævnt har de omhandlede 8-phenyl-puriner med den almene formel I samt deres fysiologisk acceptable syreadditionssalte med stærke syrer værdifulde farmakologiske egenskaber, navnlig positivt inotrope virkninger.

Eksempelvis undersøgtes forbindelserne

A = 8-(2,4-dimethoxy-phenyl)-purin,
B = 8-(2-methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-purin,
C = 8-[4-methoxy-2-(2-methylmercapto-ethoxy)-phenyl]-purin,
D = 8-[4-methoxy-2-(2-methylsulfinyl-ethoxy)-phenyl]-purin,
E = 8-(4-methoxy-phenyl)-purin,
F = 8-(3,4-dimethoxy-phenyl)-purin,
G = 8-(4-chlor-2-methoxy-phenyl)-purin og
H = 8-(2-methoxy-4-methylsulfinyl-phenyl)-purin

for deres biologiske egenskaber på følgende måde:

1. Bestemmelse af blodtrykvirkningen og den positivt inotrope virkning på narkotiseret kat.

Undersøgelsen gennemførtes på katte, som var narkotiseret med pentobarbital-natrium (40 mg/kg i.p.). Dyrene åndede spontant. Det arterielle blodtryk måltes i Aorta abdominalis med en Statham-trykomsætter (P 23 Dc). Til konstatering af den positivt inotrope virkning måltes med et katetertipmanometer (Millar PC-350 A) trykket i venstre hjertekammer. Deraf fik man ved hjælp af en analog-differentiationskobling kontraktilitetsparameteren dp/dt_{max}. Stofferne, der skulle undersøges, injiceredes i en Vena femoralis. Som opløsningsmiddel benyttedes fysiologisk kogsaltopløsning eller "Polydiol 200". Hvert af stofferne afprøvedes på mindst 3 katte, dosis 2 mg/kg i.v.

I efterfølgende tabel er middelværdierne angivet:

Substans	Dosis mg/kg i.v.	Blodtrykænding mm Hg	Tilvækst af dp/dt_{max} %
A	2,0	+ 42/31	+ 185
B	2,0	+ 27/17	+ 110
C	2,0	+ 33,20	+ 85
D	2,0	+ 28/10	+ 72
E	2,0	- 8/7	+ 26
F	2,0	- 18/23	+ 87
G	2,0	- 0/11	+ 72
H	2,0	- 8/13	+ 95

2. Akut toxicitet.

Den akutte toxicitet af de undersøgte stoffer bestemtes orienterende på hvide mus efter oral indgift af en engangsdosis på 300 mg/kg (iagttagelsestid: 14 dage):

Substans	LD_{50} mg/kg p.o.
A	> 300 (0 af 6 dyr døde)
B	> 300 (2 af 6 dyr døde)
C	> 300 (0 af 6 dyr døde)
D	> 300 (0 af 6 dyr døde)
G	> 300 (1 af 6 dyr døde)
H	∿ 300 (3 af 6 dyr døde)

På grund af deres farmakologiske egenskaber er de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser med den almene formel I og deres fysiologisk acceptable syreadditionssalte egnede til behandling af kronisk hjerteinsufficiens og kardiogent shock.

Til dette formål kan de omhandlede 8-phenylpuriner og deres fysiologisk acceptable syreadditionssalte indarbejdes, eventuelt i kombination med andre virksomme stoffer, i de sædvanlige farmaceutiske anven-

delsesformer, såsom tabletter, drageer, pulvere, suppositorier, suspensioner, ampuller eller dråber. Enkeltdosis for voksne andrager herved 1-4 gange daglig 25-150 mg, fortrinsvis dog 50-100 mg.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen forklares nærmere i de efterfølgende eksempler.

Eksempel 1

8-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-purin.

En blanding af 2 g 4,5-diamino-pyrimidin, 4 g 2,4-dimethoxybenzonitril, 6 g p-toluensulfonsyrehydrat og 40 ml benzen opvarmes til kogning, og benzenet afdestilleres. Remanensen opvarmes til 120°C i 30 minutter, og efter afkøling udrives med 2 N ammoniak og ekstraheres med eddikesyreethylester. Eddikesyreethylesterfasen udrystes med 2 N saltsyre, og den vandige fase neutraliseres og ekstraheres pånyt med eddikesyreethylester og rystes sluttelig med 2 N natriumhydroxidopløsning. Ved neutralisationen af den vandige fase udfældes produktet,og det omkrystalliseres i vand.

Udbytte: 0,15 g (3% af det teoretiske).

Smp.: 221°C (sønderdeling).

Eksempel 2

8-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-purin.

5,5 g 4,5-diamino-pyrimidin og 10,9 g 2,4-dimethoxy-benzoesyre udrives godt med hinanden i en skål. Blandingen indføres i 100 ml phosphoroxychlorid og opvarmes 1 time under tilbagesvaling. Phosphoroxychloridet sønderdeles ved indrøring i vand, og den opnåede opløsning bliver efter filtrering neutraliseret med ammoniak. Det udfældede produkt omkrystalliseres i vand og ethanol/cyclohexan i forholdet 1:3.

Udbytte: 3,5 g (27% af det teoretiske).

Smp.: 218-220°C.

Eksempel 3

8-(2-Methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-purin.

4,1 g 4,5-diamino-pyrimidin-dihydrochlorid, 7,1 g 2-methoxy-4-methylmercapto-benzoylchlorid og 50 ml phosphoroxychlorid opvarmes i 3 timer under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen inddampes til halvdelen og hældes i vand. Bundfaldet opløses i kogende ethanol, udfældes ved tilsætning af ether og renses ved chromatografering på kiselgel (elueringsmiddel: methylenchlorid/ethanol = 19:1).

Udbytte: 2,7 g (44% af det teoretiske).

Smp.: 212°C.

Eksempel 4

8-[4-Methoxy-2-(2-methylmercapto-ethoxy)-phenyl]-purin.

a) 4,5-Bis-[4-methoxy-2-(2-methylmercapto-ethoxy)-benzoylamino]-pyrimidin.

En blanding af 7 g 4,5-diamino-pyrimidin-dihydrochlorid, 26 g 4-methoxy-2-(2-methylmercapto-ethoxy)-benzoylchlorid, 150 ml pyridin og 2 g 4-dimethylamino-pyridin røres i 20 timer ved stuetemperatur, hvorefter der tilsættes chloroform og vaskes med vand. Remanensen fra inddampning af den organiske fase renses over kiselgel (elueringsmiddel: methylenchlorid/ethanol = 19:1).

Udbytte: 3,3 g (15% af det teoretiske).

Smp.: 139-140°C.

b) 8-[4-Methoxy-2-(2-methylmercapto-ethoxy)-phenyl]-purin.

3,1 g 4,5-bis-[4-methoxy-2-(2-methylmercapto-ethoxy)-benzoylamino]-pyrimidin i 25 ml phosphoroxychlorid opvarmes i 2 timer under tilbagesvaling. Overskydende phosphoroxychlorid afdestilleres, remanensen optages i vand, og der filtreres, og produktet udfældes ved tilsætning af natriumhydrogencarbonat og omkrystalliseres i ethanol. Ved rensning af moderluden på kiselgel (elueringsmiddel: methylchlorid/ethanol =19:1) fås en yderligere fraktion.

Udbytte: 1,43 g (81% af det teoretiske).

Smp.: 173-175°C.

Eksempel 5

8-[4-Methoxy-2-(2-methylsulfinyl-ethoxy)-phenyl]-purin.

1 g 8-[4-methoxy-2-(2-methylmercapto-ethoxy)-phenyl]-purin opløses i 10 ml iseddike, og der tilsættes 0,5 ml 30%'s hydrogenperoxid. Efter 3,5 times henstand ved stuetemperatur fortyndes med vand, og der gøres alkalisk med kaliumcarbonat, og bundfaldet omkrystalliseres i isopropylalkohol/ethanol i forholdet 1:1.

Udbytte: 0,75 g (71% af det teoretiske).

Smp.: 226-227°C.

Eksempel 6

8-(4-Methoxy-phenyl)-purin.

Den i overskriften angivne forbindelse fremstilles analogt med eksempel 4 b) ud fra 0,35 g 4,5-bis-(4-methoxybenzoylamino)-pyrimidin.

Udbytte: 0,08 g (38% af det teoretiske).

Smp.: over 300°C.

Eksempel 7

8-(4-Chlor-2-methoxy-phenyl)-purin-hydrochlorid.

a) 4-Amino-5-(4-chlor-2-methoxy-benzoyl-amino)-pyrimidin.

Det af 5,6 g 4-chlor-2-methoxy-benzoesyre og 100 ml thionylchlorid fremstillede 4-chlor-2-methoxy-benzoylchlorid opløses som råprodukt i 100 ml pyridin, og der tilsættes efter hinanden 5 g 4,5-diamino-pyrimidin-dihydrochlorid og 1 g 4-dimethylamino-pyridin, hvorpå der omrøres i 1 time ved stuetemperatur og derpå i 1 1/2 time ved 100°C. Der inddampes til tørhed, tilsættes vand og neutraliseres med natriumhydrogencarbonat. Det udfældede bundfald anvendes uden yderligere rensning i det efterfølgende trin.

Udbytte: 5,4 g (65% af det teoretiske).

Smp.: 188°C.

b) 8-(4-Chlor-2-methoxy-phenyl)-purin-hydrochlorid.

3,0 g af det under a) opnåede produkt opvarmes i 50 ml phosphoroxychlorid i 4 timer under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen inddampes i vidtgående grad og hældes i vand. Bundfaldet overføres ved optagelse i ethanol og tilsætning af etherisk saltsyre i hydrochloridet.

Udbytte: 0,7 g (22% af det teoretiske).

Smp.: 243-245°C (sønderdeling, af ethanol).

Eksempel 8

8-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-purin.

7,5 g 4-amino-5-(3,4-dimethoxy-benzoyl-amino)-pyrimidin opvarmes med 100 ml phosphoroxychlorid i 6 timer under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen inddampes og hældes i vand, og opløsningen neutraliseres med kaliumcarbonat. Opløsningen inddampes til tørhed, og remanensen ekstraheres med kogende ethanol. Den alkoholiske opløsning inddampes, og det tilbageværende produkt renses på kiselgel (elueringsmiddel: methylenchlorid/ethanol = 19:1).

Udbytte: 1,0 g (14% af det teoretiske).

Smp.: 241-243°C.

Eksempel 9

8-(2-Methoxy-4-methylsulfinyl-phenyl)-purin.

2,27 g 8-(2-methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-purin opløses i 20 ml trifluoreddikesyre og tilsættes under afkøling til 5°C til 1,2 ml 30%'s hydrogenperoxid. Man omrører i 3 timer ved stuetemperatur og i 0,5 timer ved 30°C, fortynder med vand, neutraliserer med kaliumcarbonat og ekstraherer den efter inddampning tilbageværende remanens med varm ethanol. Det efter inddampning af ethanolen tilbageværende produkt renses på kiselgel (elueringsmiddel: methylenchlorid/ethanol = 19:1).

Udbytte: 1,5 g (62% af det teoretiske).

Smp. 234-236°C.

Eksempel 10

8-(2-Methoxy-4-methylsulfonyl-phenyl)-purin.

Den i overskriften angivne forbindelse fremstilles analogt med eksempel 9 ud fra 2,27 g 8-(2-methoxy-4-methylmercapto-phenyl)-purin med den dobbelte mængde hydrogenperoxid.

Udbytte: 1,1 g (45% af det teoretiske).

Smp.: 244-246°C (sønderdeling).

Eksempel 11

8-(2-Ethoxy-4-methoxy-phenyl)-purin.

a) 4-Amino-5-(2-ethoxy-2-methoxy-benzoylamino)-pyrimidin.

4,4 g 4,5-diamino-pyrimidin-hydrochlorid opløses i 50 ml absolut pyridin og tilsættes derpå 7,1 g 2-ethoxy-4-methoxy-benzoylchlorid og 1 g 4-dimethylamino-pyridin. Derefter omrøres i 3 timer ved stuetemperatur, hvorpå der i yderligere 3 timer opvarmes til 60°C. Reaktionsblandingen inddampes i vakuum, remanensen udkoges 2 gange med acetone og optages sluttelig i methanolisk saltsyre og filtreres over aktivt kul. Filtratet inddampes, udrøres med methanolisk ammoniak og bliver efter fornyet inddampning renset ved chromatografering på kiselgel (elueringsmiddel: methylenchlorid/ethanol = 100:0 til 97:3).

Udbytte: 2,3 g (27% af det teoretiske).

Smp.: 170-173°C.

b) 8-(2-Ethoxy-4-methoxy-phenyl)-purin.

2,3 g 4-amino-5-(2-ethoxy-4-methoxy-benzoylamino)-pyrimidin opvarmes i 20 ml phosphoroxychlorid i 2,5 timer under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen hældes på is, og det dannede faste produkt frafiltreres. Filtratet gøres alkalisk med natriumhydrogencarbonat og ekstraheres med eddikesyreethylester. Eddikesyreethylesterfaserne inddampes, og remanensen forenes med det førnævnte faste produkt, og det hele renses ved chromatografering på kiselgel (elueringsmiddel: methylenchlorid/ethanol = 100:0 til 97:3).

Udbytte: 0,6 g (28% af det teoretiske).
Smp.: 178-180°C.

Eksempel 12

8-(2-n-Propyloxy-4-methoxy-phenyl)-purin-hydrochlorid.

a) 4-Amino-5-(2-n-propyloxy-4-methoxy-benzoylamino)-pyrimidin.

Fremstilles analog med eksempel 11 a) ud fra 4,4 g 4,5-diaminopyrimidin-hydrochlorid og 7,6 g 2-n-propyloxy-4-methoxy-benzoylchlorid. Det opnåede råprodukt anvendes uden yderligere rensning i det efterfølgende trin.

b) 8-(2-n-Propyloxy-4-methoxy-phenyl)-purin-hydrochlorid.

Fremstilles analog med eksempel 11 b) ud fra 4,1 g af det under 12 a) opnåede råprodukt. Hydrochloridet udfældes af acetone med etherisk saltsyre.
Udbytte: 1,0 g (23% af det teoretiske).
Smp.: 221-222°C (sønderdeling).

Eksempel 13

8-(2-Ethoxy-4-methylmercapto-phenyl)-purin-hydrochlorid.

3,0 g 2-ethoxy-4-methylmercapto-benzoesyre og 2,2 g 4,5-diamino-pyrimidin-hydrochlorid opvarmes i 30 ml phosphoroxychlorid i 3 timer under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen hældes på is, og der gøres ammoniakalsk, og supernatant-opløsningen afdekanteres fra den halvkrystalliske remanens. Denne bliver efter opløsning i methylenchlorid og frafiltrering af uopløselige produkter renset på en kiselgelsøjle (elueringsmiddel: methylenchlorid/ethanol = 100:0 til 98:2). Hydrochloridet udfældes af acetone med etherisk saltsyre.
Udbytte: 1,1 g (24% af det teoretiske).
Smp.: 231-235°C (sønderdeling).

Eksempel 14

8-(2-Ethoxy-4-methylsulfinyl-phenyl)-purin-hydrochlorid og

8-(2-ethoxy-4-methylsulfonyl-phenyl)-purin-hydrochlorid.

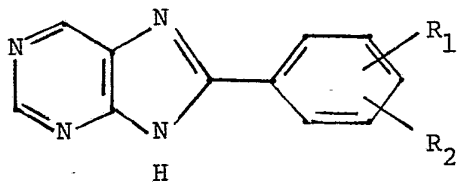
0,9 g 8-(2-ethoxy-4-methylmercapto-phenyl)-purin-hydrochlorid opløses ved 5°C i 10 ml trifluoreddikesyre, og der tilsættes 0,35 ml 30%'s hydrogenperoxid og omrøres i 1 time. Reaktionsblandingen fortyndes med vand, og der gøres alkalisk med kaliumcarbonat og inddampes i vakuum, og remanensen ekstraheres med absolut ethanol. Den alkoholiske opløsning koncentreres ved inddampning og chromatograferes på kiselgel. Ved eluering med methylenchlorid/ethanol = 100:0 til 95:5 får man først sulfonen og derpå sulfoxidet. Hydrochloridet af begge udfældes af acetone med etherisk saltsyre.

Udbytte: 0,15 g (15% af det teoretiske) 8-(2-ethoxy-4-methylsulfonyl-phenyl)-purin-hydrochlorid med smeltepunkt 173-174°C og

0,19 g (19% af det teoretiske) 8-(2-ethoxy-4-methylsulfinyl-phenyl)-purin-hydrochlorid med smeltepunkt 220-221°C (sønderdeling).

P A T E N T K R A V

1.Analogifremgangsmåde til fremstilling af 8-phenyl-puriner med den almene formel I



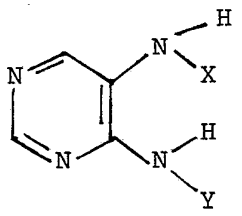
I

i hvilken

R_1 betyder et hydrogen- eller halogenatom, en eventuelt med en alkylmercapto-, alkylsulfinyl- eller alkylsulfonylgruppe substitueret alkoxygruppe, eller en alkylmercapto-, alkylsulfinyl- eller alkylsulfonylgruppe, idet alkyldelen i alle tilfælde kan indeholde 1-3 carbonatomer, og

R_2 betyder en alkoxygruppe med 1-3 carbonatomer,

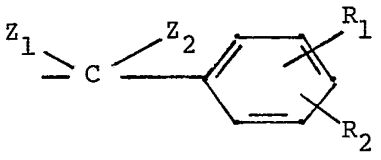
eller fysiologisk acceptable salte heraf med stærke syrer, k e n d e t e g n e t ved, at man cycliserer en eventuelt i reaktionsblandingen fremstillet forbindelse med den almene formel II



II

i hvilken

en af grupperne X og Y betyder et hydrogenatom, medens den anden af grupperne X og Y betyder en gruppe med formlen



eller begge grupperne X og Y betyder en gruppe med sidstnævnte formel, i hvilken

R_1 og R_2 har den før angivne betydning, medens Z_1 og Z_2, der kan være ens eller forskellige, betyder eventuelt

substituerede aminogrupper eller eventuelt med lavere alkylgrupper substituerede hydroxy- eller mercaptogrupper, eller Z_1 og Z_2 betyder sammen et oxygen- eller svovlatom, en eventuelt med en alkylgruppe med 1-3 carbonatomer substitueret iminogruppe, eller en alkylendioxy- eller alkylendithiogruppe med hver især 2 eller 3 carbonatomer,

og at man om ønsket derefter overfører en opnået forbindelse med den almene formel I, i hvilken R_1 indeholder en alkylmercaptogruppe, ved oxidation i en tilsvarende alkylsulfinylforbindelse med den almene formel I og/eller overfører en opnået forbindelse med den almene formel I, i hvilken R_1 indeholder en alkylmercapto- eller alkylsulfinylgruppe, ved oxidation i en tilsvarende alkylsulfonylforbindelse, og/eller at man om ønsket overfører en opnået forbindelse med den almene formel I i et fysiologisk acceptabelt syreadditionssalt heraf med en stærk syre.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen gennemføres i et opløsningsmiddel.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at cycliseringen gennemføres ved en temperatur mellem 0 og 250°C.

4. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at cycliseringen gennemføres ved reaktionsblandingens kogetemperatur.

5. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1-4, k e n d e t e g n e t ved, at cycliseringen gennemføres i nærværelse af et kondensationsmiddel eller en base.

Fremdragne publikationer: