

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203094

(11)

(B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 473/00

(22) Přihlášeno 02 09 75
(21) (PV 3124-77)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 02 09 74
(38278/74) Velká Británie

(40) Zveřejněno 30 05 80

(45) Vydáno 15 09 83

(72)
Autor vynálezu

SCHAEFFER HOWARD JOHN, RICHMOND (Sp. st. a.)

(73)
Majitel patentu

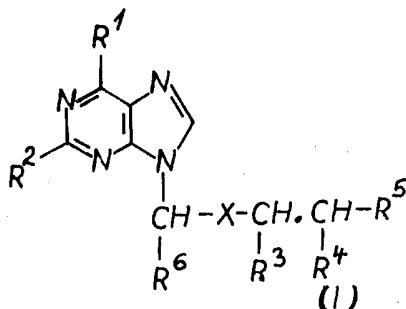
THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, LONDÝN (Velká Británie)

(54) Způsob přípravy substituovaných purinů

1

Vynález se týká substituovaných purinů a jejich farmaceuticky vhodných solí a způsobu jejich přípravy. Přesněji se vynález týká 9-(2-hydroxyethoxymethyl)derivátů purinů, jako je adenin, guanin, thioguanin a 2,6-diaminopurin, a farmaceuticky vhodných solí těchto sloučenin. V roce 1971 Schaeffer aj. [J. Med. Chem. **14**, 367 (1971)] uvedli syntézu několika purinových acyklických nukleosidů při studiu interakcí enzymu adenosindeaminasy se substrátem. 9-(2-Hydroxyethoxymethyl)adenin byl uveden a byla měřena jeho aktivita jako substrátu s adenosindeaminásou.

Nyní bylo nalezeno, že substituované puriny vzorce I,



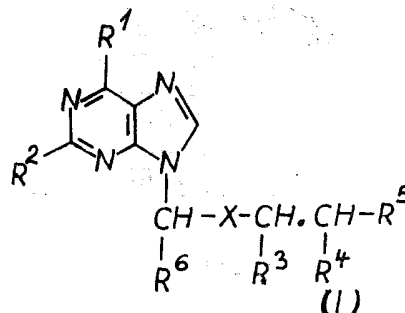
2

kde

X je atom kyslíku nebo síry a

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ a R⁶ jsou různé substituenty, mají antivirový účinek proti různým třídám DNA a RNA virů, a to při pokusech jak in vitro tak in vivo. Zejména jsou tyto sloučeniny účinné proti cytomegalovirus, adenovirus, zejména adenovirus 5, rhinovirus, Mengo virus a Sindbis virus. Jsou zejména účinné proti vakcíně a herpes virům, včetně simplex noster a varicella u savců, které způsobují nemoci, jako jsou například herpetické keratitidy u králíků a herpetická encefalitida u myší. Kromě toho jsou použité pro léčbu infekční mononukleozy.

Vynález se týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I,



kde

X je atom síry nebo kyslíku,

R¹ je atom halogenu, hydroxyl, alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku, atom vodíku, merkaptoskupina, alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, alkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každém z alkylů nebo azidoskupina,

R² je atom vodíku, atom halogenu, aminoskupina nebo azidoskupina,

R³ je atom vodíku, alkyl s nerozvětveným nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 8 atomy uhlíku nebo cyklický až s 8 atomy uhlíku, hydroxyalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, benzyl-oxyalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenyl,

R⁴ je atom vodíku, hydroxyl nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku,

R⁵ je atom vodíku, aminoskupina, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkyl, s 1 až 4 atomy uhlíku,

benzoyloxyskupina,
benzoyloxymethyl,
benzyloxyskupina,
sulfamoyloxyskupina,
fosfátoskupina,
karboxypropionyloxyskupina,
acetoxyskupina nebo
substituovaná karbamoyloxyskupina vzorce

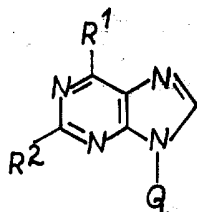
—NH—CO—Z,

kde

Z je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, aryl až s 8 atomy uhlíku nebo arylalkyl s až 8 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, popřípadě substituované jednou nebo více skupinami jako je sulfonylskupina, aminoskupina, karbamoylskupina nebo atom halogenu,

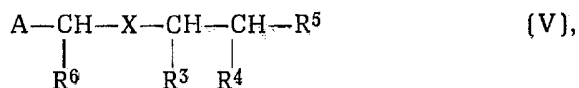
R⁶ je atom vodíku, alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku, přičemž jestliže X je atom kyslíku, a R², R³, R⁴ a R⁶ jsou atomy vodíku, R¹ není aminoskupina nebo methylaminoskupina, jestliže R⁵ je atom vodíku nebo benzyloxyskupina, přičemž jestliže R² je atom vodíku, R¹ není atom chloru,

nebo jejich solí, zejména farmaceuticky vhodných solí, který se vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce IV



(IV)

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce V,



kde

A je odstupující skupina, jako je reaktivní zbytek organické nebo anorganické kyseliny a

Q je atom vodíku nebo odstupující skupina, a jestliže je produktem reakce báze, převede se popřípadě sloučenina vzorce I na sůl s kyselinou nebo je-li produktem sůl sloučeniny vzorce I, převede se tato sůl na bázi nebo na jinou sůl.

Výhodnými sloučeninami jsou sloučeniny vzorce I definované výše, kde

X je atom kyslíku,

R¹ je atom vodíku, atom halogenu, hydroxyl, alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku, merkaptoskupina, alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, alkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každém z alkylů nebo azidoskupina,

R² je atom vodíku, atom halogenu, aminoskupina nebo azidoskupina,

R³ je atom vodíku, nerozvětvený nebo rozvětvený alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, nebo cyklický alkyl s až 8 atomy uhlíku, hydroxyalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenyl,

R⁴ je atom vodíku nebo hydroxyl,

R⁵ je atom vodíku, benzoyloxyskupina, hydroxyalkylskupina, s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, karboxypropionyloxyskupina, acetoxyskupina, benzyloxyskupina, benzoyloxymethyl, fosfátoskupina, sulfamoyloxyskupina, substituovaná karbamoylskupina vzorce

NH—CO—Z,

kde

Z je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, aryl s až 8 atomy uhlíku nebo arylalkyl až s 8 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, popřípadě substituované jednou nebo více skupinami, jako je sulfonylskupina, aminoskupina, karbamoylskupina, atom halogenu, R⁶ je atom vodíku, alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku, přičemž R⁵ je alkylhydroxyl pouze, jestliže R¹ je hydroxyl, R⁶ je atom vodíku pouze, jestliže R¹ je hydroxyl nebo atom halogenu, jestliže R⁵ je benzoyloxyskupina, R² není atom halogenu, R⁶ je acetoxyskupina pouze, jestliže R¹ je hydroxyl nebo aminoskupina a R² je aminoskupina nebo R¹ a R² jsou oba atomy halogenu, R⁵ je substituovaný karbamoyl vzorce

NHCOZ,

kde

Z je skupina CH(NH₂)CH₂C₆H₅ pouze, jestliže R¹ je dialkylaminoskupina, s výjimkou, že jestliže R⁵ je hydroxyl a R¹ je alkylaminoskupina, pak R² není atom vodíku, přičemž také jestliže R² je atom vodíku, R¹ není atom chloru, nebo jejich solí, zejména farmaceuticky vhodné solí.

Sloučeniny vzorce I definované výše, kde X je atom kyslíku,

R^1 je atom halogenu, aminoskupina, hydroxyskupina, nebo alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^2 je aminoskupina,

R^5 je benzoyloxyskupina, karboxypropionylskupina, acetoxyskupina nebo hydroxyalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a

R^3 , R^4 a R^6 jsou atomy vodíku, přičemž R^5 je hydroxyalkyl pouze, jestliže R^1 je hydroxyl, a R^5 je acetoxyskupina pouze, jestliže R^1 je aminoskupina, jsou nejvýhodnější a bylo nalezeno, že jsou vysoce aktivní. Sloučeniny, kde X je síra, R^1 je atom halogenu, aminoskupina nebo alkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku a R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 jsou atomy vodíku, jsou také vysoce aktivní.

Výhodným atomem je atom chloru.

Soli, které jsou zejména vhodné pro terapeutické použití, jsou soli s farmaceuticky vhodnými organickými kyselinami, jako je kyselina mléčná, octová, malonová nebo p-toluensulfonová, jako i soli s farmaceuticky vhodnými minerálními kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková nebo sírová.

Při metodě podle vynálezu je odstupující skupina A reaktivní zbytek organické nebo anorganické kyseliny a může být tedy atom halogenu, sulfonát nebo karboxylát a Q je atom vodíku nebo acyl nebo atom kovu. Výhodná metoda zahrnuje kondensaci purinu, který je požadovaným způsobem substituován v polohách 2 a 6, s acylem nebo arylalkylem chráněným 2-halogenalkoxyethanolem, například 2-benzoyloxyethoxymethylchloridem v silně polárním rozpouštědle, jako je DMF, a v přítomnosti báze, jako je triethylamin nebo uhličitán draselný. Reakce se s výhodou provádí při teplotě místnosti a několik dní je zapotřebí pro dostatečný výtěžek.

Alternativně se může provádět termální kondenzace, například tavení, a získá se tak přímo produkt. Pro tuto reakci se vhodně substituovaný purin zahřívá spolu s acyloxyalkoxymethylkarboxylátem, například 2-oxa-1,4-butandioldiacetátem, v přítomnosti katalytického množství silné kyseliny, jako je kyselina sírová. Obecně se používají teploty nad 100 °C, s výhodou se však, aby nedocházelo k rozkladu, nepoužívají teploty nad 200 stupňů Celsia. Teploty se vybírají tak, aby nedošlo k tavení reakční směsi, například tání, před rozkladem.

Reakce tavením se také může provádět za stejných podmínek jako výše, s poněkud nižší teplotou, mezi 9-acylpurinem a alkoxy-methylkarboxylátem nebo halogenidem. Alternativně se tavení provádí použitím diesteru, například 2-acetoxyethoxymethylacetátu.

Alternativně se sůl chloridu rtuťnatého s purinem může připravit v přítomnosti alkálií a pak se kondensuje s halogenetherem v rozpouštědle aromatického organického typu. Před přípravou soli však veškeré reaktivní substituenty purinu musí být chráněny

a proto poslední stupeň při této metodě je odstranění chránicích substituentů.

Podle dalšího rysu se vynález týká farmaceutických směsí nebo preparátů obsahujících sloučeninu vzorce I, kde X je atom síry nebo kyslíku, R^1 je atom halogenu,

hydroxyskupina,
thioskupina,
alkoxyskupina,
azidoskupina,
alkylthioskupina,
aminoskupina,
alkylaminoskupina, nebo
dialkylaminoskupina,

R^2 je atom vodíku, atom halogenu, aminoskupina nebo azidoskupina, R^3 je atom vodíku, alkyl s nerozvětveným nebo rozvětveným řetězcem nebo cyklický alkyl, hydroxyalkyl, benzyloxyalkyl nebo fenyl, R^4 je atom vodíku, hydroxyskupina nebo alkyl, R^5 je atom vodíku,

hydroxyskupina,
aminoskupina,
alkyl,
hydroxyalkyl,
benzoyloxyskupina,
benzoyloxymethyl,
benzyloxyskupina,
sulfamoyloxyskupina,
fosfátoskupina,
karboxypropionylloxyskupina,
acetoxyskupina nebo
substituovaná karbamoyloxyskupina vzorce

$NH-CO-Z$,

kde

Z je alkyl, aryl nebo arylalkyl, popřípadě substituované jednou nebo více sulfonylskupinou, aminoskupinou, karbamoylskupinou nebo atomem halogenu, R^6 je atom vodíku, alkyl, kde alkylskupina R^6 má od 1 do 8 atomů uhlíku a ve všech ostatních případech alkylsubstituenty mají od 1 do 4 atomů uhlíku, nebo jejich farmaceuticky vhodné soli spolu s farmaceuticky vhodným nosičem. Podle určitého rysu obsahuje farmaceutická směs sloučeninu vzorce I v účinné jednotkové formě.

Výraz „jednotková dávková forma“ znamená předem stanovené protivirové množství, které je dostatečně účinné proti virovým organismům in vivo. Farmaceuticky vhodné nosiče jsou materiály použitelné pro účely aplikace léčiv, které mohou být pevné, kapalné nebo plynné a které jsou jinak inertní, farmaceuticky vhodné a snášitelné s aktivními složkami.

Tyto farmaceutické směsi se mohou aplikovat parenterálně, orálně, používat ve formě čípků nebo pesarů, aplikovat topikálně ve formě mastí, krémů nebo aerosolů, prášků nebo jako kapky do očí nebo nosu apod.,

a to v závislosti na tom, zda se má léčit vnitřní nebo vnější infekce.

Pro vnitřní infekce se směs aplikuje orálně nebo parenterálně v dávce vypočtené na formu volné báze, od 0,1 do 250 mg na kg tělesné hmotnosti, s výhodou od 1,0 do 50 mg na kg hmotnosti savce, a používá se u lidí v jednotkové dávkové formě, která se aplikuje několikrát za den v množství od 1 do 250 mg na jednotkovou dávku.

Pro orální aplikaci mohou jemné prášky nebo granule obsahovat ředidla, disperzní a/nebo povrchově aktivní činidla a mohou se aplikovat jako nálevy ve vodě nebo v sirupu, v kapslích nebo oplatkách v suchém stavu nebo jako nevodné roztoky nebo suspenze, které mohou obsahovat ještě suspenzační činidla, jako tablety, které mohou obsahovat pojidla a mazadla nebo ve formě vhodné suspenze ve vodě nebo v sirupu. Tam, kde se to požaduje a je nutné, mohou preparáty obsahovat chuťová, konzervační nebo suspenzační, zahušťovací nebo emulgační činidla. Výhodnou formou jsou tablety a granule, které mohou být potaženy.

Pro parenterální aplikaci nebo pro aplikaci kapkami, například při očních infekcích, může být sloučenina aplikována ve formě vodného roztoku v množství asi od 0,1 do 10 %, s výhodou od 0,1 do 1 %, s výhodou 0,2 % hmot. obj. Roztok může ještě obsahovat antioxidační látky, pufrý apod.

Alternativně se pro infekci očí nebo jiných vnějších tkání, jako jsou ústa a kůže, aplikuje na infikovanou část těla pacienta topikálně ve formě masti nebo krému. Sloučeniny mohou být podávány ve formě mastí, například v základu pro mast, který je rozpustný ve vodě nebo v krému, například ve formě oleje, v základu pro krém rozpustném ve vodě, a to v koncentraci od 0,1 do 10 %, s výhodou od 0,3 do 3 %, s výhodou 1 % hmot. obj.

Ze sloučenin vzorce I jsou nejvýhodnější 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanin ($R^1=OH$, $R^2=NH_2$) a 2-amino-9-(2-hydroxyethoxymethyl)adenin, zejména pro svou vysokou antivirovou aktivitu proti virům herpes. Dále sloučeniny

2-amino-6-chlor-9-[(2-benzoyloxyethoxy)methyl]-purin,

9-(2-benzoyloxyethoxymethyl)guanin,

9-(3-hydroxypropoxymethyl)guanin,

2-amino-6-methylthio-9-(2-hydroxyethoxymethyl)purin,

9-[2-(3-karboxypropionyloxy)ethoxymethyl]guanin,

9-(2-acetoxyethoxymethyl)-2,6-diaminopurin,

6-chlor-9-ethylthiomethylpurin,

9-ethylthiomethyladenin,

9-ethylthiomethyl-6-methylaminopurin

vykazují vysoký účinek proti virům herpes a vaccinia.

Ještě podle dalšího rysu se vynález týká způsobu léčení virových infekcí u savců, který zahrnuje aplikaci účinného antivirového množství, definovaného výše, substituovaného purinu vzorce I nebo jeho farmaceuticky vhodné soli. Aplikace se s výhodou provádí topikálně, orálně nebo parenterálně.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech.

Příklad 1

6-Chlor-9-(2-benzoyloxyethoxymethyl)purin

Roztok benzonitrilu (103 g) v ethylenglykolu (310 g) se zahřívá k bodu varu tři dny za bezvodých podmínek. Reakční směs se ochladí a přidá se ke směsi ledu a vody (asi 300 ml). Vzniklá směs se extrahuje etherem (3×300 ml) a spojený etherický extrakt se zpětně promyje vodou (2×300 ml) a pak nasyceným roztokem chloridu sodného (300 ml). Etherický roztok se vysuší bezvodým síranem sodným. Ether se odpaří a zbylý olej se destiluje a získá se 108 g (65 procent teorie) monobenzoátu ethylenglykolu t. v. 132 až 135 °C/1,5 Torr.

Studená (0 °C) směs monobenzoátu ethylenglykolu (166 g) a paraformaldehydu (30 gramů) v bezvodém dichlorethanu se sytí bezvodým HCl za míchání po tři hodiny. Růžově červená kapalina se suší bezvodým chloridem vápenatým, těkavé komponenty se odstraní na rotačním odpařováku při 30 stupních Celsia a získá se 1-benzoyloxy-2-chlormethoxyethan (215 g). Infračervené spektrum ukazuje na nepřítomnost hydroxylové skupiny.

Postupem popsáním Schaefferem aj. výše, avšak s mírnými modifikacemi, se 1-benzoyloxy-2-chlormethoxyethan (4,4 g) přidá za míchání k bezvodému roztoku 6-chlorpurinu (3,1 g) a triethylaminu (6,5 ml) v dime-thylformamidu. Reakce je exotermní a ihned se sráží triethylaminhydrochlorid. Reakční směs se míchá 24 hodin při teplotě místnosti, načež se filtruje. Filtrát se odpaří na rotačním odpařováku při 70 °C. Zbylý hustý jantarově zbarvený olej se rozpustí v minimálním množství benzenu a čistí se chromatografií na koloně silikagelu. Elucí benzenem se odstraní stopy neidentifikovaného materiálu. Elucí etherem se nejprve odstraní malé množství monobenzoátu ethylenglykolu a pak 6-chlor-9-(2-benzoyloxyethoxymethyl)purin. Krystalizací z etheru

se získá bílý materiál teploty tání 108,5 až 111 °C.

Příklad 2

2-Chlor-9-(2-hydroxyethoxymethyl)-adenin

Postupem podle příkladu 1 se 2,6-dichlorpurin kondensuje s 1-benzoyloxy-2-chlormethoxyethanem a získá se 41% výtěžek 2,6-dichlor-9-(2-benzoyloxyethoxymethyl)purinu teploty tání 121 až 125 °C. Ten se zpracuje postupem podle příkladu 1 a současně amonolysou 6-chlorskupiny a benzoyloxyskupiny se získá 2-chlor-9-(hydroxyethoxymethyl)-adenin v 94% výtěžku teploty tání 188 až 190 °C po krystalisaci z isopropanolu.

Příklad 3

9-(2-Hydroxyethoxymethyl)guanin (I, R¹=OH, R²=NH₂)

Směs guaninu (2,0 g), síranu amonného (1,5 g) a hexamethyldisilazanu (126 g) se zahřívá k bodu varu přes noc v atmosféře dusíku. Přbytek hexamethyldisilazanu se oddestiluje za sníženého tlaku. Suchý benzen (10 ml) se přidá k zbylému oleji a síran amonný se odfiltruje. K tomuto roztoku se přidá triethylamin (4 ml) a roztok 2-benzoyloxyethoxymethylchloridu (2,8 g) v bezvodém benzenu (15 ml) a směs se zahřívá k varu přes noc v atmosféře dusíku. Rozpouštědlo se odpaří na rotačním odpařováku za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v 95 % ethanolu. Roztok se zahřívá na parní lázni 30 minut a proběhne hydrolysa silylskupin. Ethanol se pak odpaří a zbylá pevná látka se promyje vodou, filtruje se a vysuší. Krystalisací z methanolu a pak z vody (zbylý guanin je nerozpustný v horkých rozpouštědlech a odstraní se filtrací) se získá 9-(2-benzoyloxyethoxymethyl)guanin (0,58 g, 14 % teorie) teploty tání 222–226 °C. Posledně uvedená kondensace tris-(trimethylsilyl)guaninu s 60% přebytkem 2-benzoyloxyethoxymethylchloridem poskytla 32% výtěžek 9-(2-benzoyloxyethoxymethyl)guaninu.

9-(2-Benzoyloxyethoxymethyl)guanin (0,58 g) a methanol (80 ml) nasycený amoniakem se zahřívá v tlakové nádobě 16 hodin při 80 °C. Reakční směs se vyjme z tlakové nádoby a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se promyje etherem a pak krystaluje z methanolu. Získá se 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanin (0,31 g, 75 % teorie) teploty tání 256,5 až 257 °C.

Příklad 4

2-amino-6-chlor-9-(2-benzoyloxyethoxymethyl)purin

Suspenze uhlíčitanu draselného (4,1 g) a 2-amino-6-chlorpurinu (5,0 g) v bezvodém

dimethylformamidu (120 ml se míchá 20 minut. Přidá se 2-benzoyloxyethoxymethylchlorid (6,3 g) a vzniklá narůžovělá suspenze se míchá 6 dní při teplotě místnosti. Reakční směs se pak naleje za intensivního míchání do směsi ledu a vody (210 ml). Vodná směs se extrahuje chloroformem (3×200 ml) a získaný chloroformový roztok se promyje 5% roztokem kyseliny octové a dvakrát vodou. Chloroformový roztok se vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří ve vakuu. Odparek se znovu rozpustí v minimálním množství chloroformu a zbylý roztok se nanese na kolonu silikagelu (200 g) v chloroformu. Kolona se eluuje 2 % methanolu v 98 % chloroformu a eluát se jímá do 30 ml frakcí. Frakce obsahující 2-amino-6-chlor-9-(2-benzoyloxyethoxymethyl)purin (stanoveno chromatografií na tenké vrstvě) se spojí, odpaří a odparek se překrystaluje z benzenu. Získá se 2-amino-6-chlor-9-(2-benzoyloxyethoxymethyl)purin (2,0 g t. t. 130 až 133,5 °C).

Příklad 5

Příprava 2,6-dichlor-9-(2-acetoxymethyl)-purinu

2,6-Dichlorpurin (5,5 g) a diacetát 2-oxa-1,4-butandiolu (513 g) se umístí do baňky a částečně se evakuuje a potom zahřívá na 130 °C. Reakční směs je příliš hustá, ale postupně se roztavuje. Tavenina se míchá a po 20 minutách je úplně roztavená a reakční směs se ještě zahřívá 10 minut (celková doba zahřívání je 30 minut). Směs se potom ochladí na teplotu místnosti a přidá se 150 miligramů p-toluensulfonové kyseliny, znovu se evakuuje a za míchání zahřívá. Po 20 minutovém zahřívání dojde k intensivnímu bublání, reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, přidá se chloroform a roztok se extrahuje jednou nasyceným vodným roztokem kyselého uhlíčitanu sodného a jednou vodou. Vysuší se bezvodým síranem sodným a odpaří. Zbylý olej se rozpustí v benzenu a nanese se na kolonu s 200 g silikagelu. Elucí benzenem se odstraní acetátové spoluprodukty. Elucí etherem se získá 9-isomer ve výtěžku 64 %. Rekrystalisací z benzenu se získají lesklé bílé vločky teploty tání 96 až 99 °C.

Příklad 6

2,6-Diamino-9-(2-benzoyloxyethoxymethyl)purin

Směs monohydrátu 2,6-diaminopurinu (2,0 gramu), síranu amonného (1,32 g) a hexamethyldisilazanu (100 g) se zahřívá k varu pod dusíkem po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbylý olej se rozpustí v minimálním množství benzenu. K benzenovému roztoku se přidá 2-benzoyloxyethylchlorid (2,56 g), triethylamin (2 mililitry) a benzen (55 ml). Tato reakční

směs se zahřívá k varu v atmosféře dusíku po dobu 18 hodin. Přidá se další 2-benzoyloxyethoxymethylchlorid (2,56 g) a trimethylamin (2 ml) a zahřívá se dále 6 hodin k varu. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se digeruje 30 minut na parní lázni v 95 % ethanolu (40 ml). Rozpouštědlo se odpaří a gumovitý zbytek se překrystaluje z ethanolu, dvakrát z methanolu a nakonec z vody, čímž se získá 2,6-diamino-9-(2-benzoyloxyethoxymethyl)purin jako žlutá pevná látka teploty tání 205 °C ve výtěžku 7,5 %.

Příklad 7

9-Ethylthiomethyladenin

Reakční směs obsahující chlormethyl ethylsulfid (5,53 g), 6-chlorpurin (7,73 g) a triethylamin (5,57 g) v dimethylformamidu (50 ml) se nechá stát tři dny při teplotě místnosti. Potom se prefiltruje a filtrát se odpaří. Polopevný zbytek se rozpustí v chloroformu (asi 70 ml), umístí do kolony florisilu (aktivovaný křemičitan hořečnatý) (360 gramů) v chloroformu a eluuje se chloroformem. Počáteční eluát (asi 500 ml) se vyhodí; dalších 2,8 litru se odebere a odpaří. Ke zbylému oleji se přidá ligroin (asi 50 ml), směs se ochladí a vzniklé bílé krystaly 6-chlor-9-ethylthiomethylpurinu se odfiltrují a promyjí ligroinem. Výtěžek 3,3 g (t. t. 78 až 81 °C). Rekrystalisací ze směsi etheru a ligroinu se získají bílé jehličky, teplota tání 81 až 82,5 °C.

6-Chlor-9-ethylthiomethylpurin (1,5 g) a kapalný amoniak (20 ml) se umístí do tlakové nádoby a přes noc se zahřívá na 60 °C. Amoniak se odpaří a zbytek se rozmělní se studenou vodou, prefiltruje a promyje studenou vodou. Vzniklý 9-ethylthiomethyladenin (1,17 g) je bílá pevná látka, teplota tání 140 až 142 °C. Rekrystalisací z ethanolu se získají bílé destičky teploty tání 142 až 143 stupňů Celsia.

Příklad 8

9-(2-Hydroxyethylthiomethyl)adenin

Podle metody Milese a Owena, J. Chem. Soc., 817 (1952), se připraví 2-acetoxyethanthiol. Během jedné a čtvrt hodiny se ke směsi 3-merkaptioethanolu (78,1 g) a 10% roztoku kyseliny sírové v kyselině octové (3 ml) přidá acetanhydrid (102,1 g). Během přidávání se vnějším chlazením udržuje reakční teplota pod 40 °C. Po skončení přidávání acetanhydridu se reakční směs zahřívá jednu hodinu na 65 °C a nechá se stát přes noc při teplotě místnosti. K reakční směsi se přidá ether (500 ml) a vzniklý roztok se promyje vodou (3×100 ml) a roztokem chloridu sodného (1×100 ml). Etherický roztok se vysuší bezvodým síranem sodným a kyselým uhlíčanem sodným. Destilací se získá 2-

acetoxyethanthiol (77,5 g), teplota varu 57 až 67 °C při 10 Torr.

Do směsi 2-acetoxyethanthiolu (24,0 g) a paraformaldehydu (6,0 g) se pomalu za vnějšího chlazení zavádí po dobu tří hodin plyný chlorovodík. Přidá se chlorid vápenatý (25 g) a reakční směs se nechá stát 4 hodiny v lázni se solí a ledem. Přidá se methylenchlorid (200 ml), reakční směs se prefiltruje a rozpouštědlo se odpaří za vyloučení vlhkosti. Zbylý olej se predestiluje a získá se 2-acetoxyethylchloromethylsulfid (18,5 g), teplota varu 82 až 87 °C při 3 Torr.

Podle postupu [Schaeffer aj., J. Med. Chem. 14, 367 (1971)] se přidá 2-acetoxyethylchloromethylsulfid (3,37 g) ke směsi 6-chlorpurinu (3,09 g), triethylaminu (2,23 g) a dimethylformamidu (20 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 90 hodin a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbylý olej se rozpustí v chloroformu (30 ml) a umístí se na kolonu florisilu (200 gramů) v chloroformu. Elucí chloroformem se získá požadovaný produkt ve 2,1 litru eluátu (po vylití počátečních 300 ml). Rozpouštědlo se odpaří a vznikne olej, přidá se ether a petrolether a směs se ochladí. Získá se 9-(2-acetoxyethylthiomethyl)-6-chlorpurin (1,4 g), teplota tání 82 až 87 °C. Rekrystalisací z etheru se získají bílé krystaly teploty tání 89 až 91 °C.

9-(2-Acetoxyethylthiomethyl)-6-chlorpurin (1,1 g) a amoniak (20 ml) se umístí do tlakové nádoby a 24 hodin se zahřívá na 60 stupňů Celsia. Reakční směs se odstraní z tlakové nádoby a amoniak se nechá odpařit. Zbytek se rozmělní se studenou vodou, prefiltruje a promyje dostatečným množstvím studené vody. Vzniklý surový 9-(2-hydroxyethylthiomethyl)-adenin (0,73 g) má teplotu tání 166 až 169,5 °C. Rekrystalisací z ethanolu se získají bílé destičky teploty tání 170 až 172 °C.

Příklad 9

9-(2-Aminoethoxymethyl)adenin

K míchané, ledem chlazené disperzi hydridu sodného (4,0 g, 60% disperze v minerálním oleji) v dimethylformamidu (500 ml) se přidá adenin (13,5 g). Po jedné hodině se ledová lázeň odstraní a směs se míchá při teplotě místnosti další tři hodiny. Během půl hodiny se přikape roztok N-(2-chlor-methoxyethyl)ftalimidu (23,9 g) v dimethylformamidu (100 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 18 hodin a potom se za míchání naleje do ledové vody (2 litry). Vzniklá pevná látka se překrystaluje z 2-methoxyethanolu a potom z dimethylformamidu. Získá se 9-(2-ftalimidoethoxymethyl)-adenin (15,0 g), teploty tání 256 až 258 °C.

Směs 9-(2-ftalimidoethoxymethyl)adeninu (3,38 g), hydrozinhydrátu (1,0 ml, 85 % vodného roztoku) a ethanolu (150 ml) se zahřívá dvě hodiny k varu. Přidá se 2-me-

thoxyethanol (50 ml) a ve varu se pokračuje další dvě hodiny. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a přidá se 1N kyselina chlorovodíková (50 ml). Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a nechá se stát při 0 °C přes noc. Roztok se přefiltruje a filtrát se zředí vodou (100 ml) a míchá s nadbytkem basického iontoměniče (Rexyn 201 /OH/), až již nelze testem dokázat dusičnan stříbrný. Potom se roztok přefiltruje a většina vody se odstraní za sníženého tlaku. Vodný roztok se ochladí a vzniklá pevná látka se odfiltruje. Rekrytalizací z isopropanolu se získá 9-(2-aminoethoxymethyl)adenin (1,0 g) teploty tání 170 až 171 °C.

Příklad 10

9-(3-Hydroxypropoxymethyl)guanin

Benzoát sodný (96,32 g) v dimethylformamidu (690 ml) se zahřívá na 80 °C, přidá se 1-chlor-3-hydroxypropan (63,06 g) během 15 minut. Teplota vystoupí na 135 °C a reakční směs se zahřívá tři hodiny na 135 až 175 °C. Filtrací se odstraní 38 g chloridu sodného (97 % teorie). Filtrát se částečně odpaří za sníženého tlaku při teplotě pod 40 °C. Zahuštěný filtrát se naleje do ledové vody a důkladně se extrahuje etherem. Spojené etherické extrakty se promyjí vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří. Zbýlý olej se předestiluje na Vigreuxově koloně a získá se 3-benzoyl-1-propanol (85,2 g), teploty varu 124 až 132 °C při 0,055 Torr.

Roztokem 3-benzoyloxypropanolu (15,02 gramu) a paraformaldehydu (2,49 g) v dichlormethanu (35 ml) se při 0 °C probublává po dobu jedné hodiny bezvodý chlorovodík. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku při teplotě pod 40 °C a ve výtěžku 92 % se získá surový benzoyloxypropoxymethylchlorid, který se použije dále bez čištění.

Roztok trimethylsilylovaného guaninu v benzenu (25 ml), připravený jako v příkladu 6 (z 2,0 g guaninu), obsahující triethylamin, se zahřívá k varu a přidá se 3-benzoyloxypropoxymethylchlorid (2,96 g) rozpuštěný v benzenu (15 ml) během tří hodin. Reakční směs se zahřívá k varu v atmosféře dusíku přes noc. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a ke zbylému oleji se přidá 95% ethanol a methanol. Směs se zahřívá několik minut na parní lázni a rozpouštědlo se potom odpaří za sníženého tlaku. Přidá se chloroform (200 ml) a vzniklá pevná látka se odfiltruje. Pevná látka se rozpustí v minimálním množství dimethylformamidu, přefiltruje se (čímž se odstraní veškerý guanin) a přidáním vody se znovu vysráží. Rekrys-

talizací z methanolu (s aktivním uhlím) se získá 9-(3-benzoyloxypropoxymethyl)guanin (0,94 g) jako světle žlutá pevná látka, teploty tání 198 až 201 °C.

Směs 9-(3-benzoyloxypropoxymethyl)guaninu (0,5 g) a vodného 45% methylaminu (10 ml) se míchá přes noc při teplotě místnosti. Nadbytek methylaminu a voda se odpaří při teplotě pod 30 °C za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z ethanolu. Získá se 9-(3-hydroxypropoxymethyl)guanin (0,24 gramu), teploty tání 223 °C (za opětovného tuhnutí), jako polohydrát.

Příklad 11

9-(3-Benzoylpropoxymethyl)guanin

(R¹=OH, R²=NH₂)

9-(3-Benzoylpropoxymethyl)guanin se připraví postupem podle příkladu 4 (t. t. 198 až 201 °C).

Příklad 12

9-Ethoxymethylguanin

9-Ethoxymethylguanin se připraví postupem podle příkladu 4 (t. t. 275 až 280 °C, rozklad).

Příklad 13

6-Diethylamino-9-[1-(2-benzoyloxyethoxy)ethyl]purin

6-Diethylamino-9-[1-(2-benzoyloxyethoxy)ethyl]purin se připraví postupem podle příkladu 1 (t. t. 83 až 86 °C).

Příklad 14

2-Amino-6-chlor-9-[1-(2-benzoyloxyethoxy)ethyl]purin

2-Amino-6-chlor-9-[1-(2-benzoyloxyethoxy)ethyl]purin se připraví postupem podle příkladu 4 (t. t. 125 až 130 °C).

Příklad 15

2-Amino-6-chlor-9-(4-benzoyloxybutoxymethyl)purin

2-Amino-6-chlor-9-(4-benzoyloxybutoxymethyl)purin se připraví postupem podle příkladu 4 (t. t. 119 až 121 °C).

Příklad 16

Příprava 9-(2-benzoyloxyethoxymethyl)-2,6-diaminopurinu

Bezvodý roztok 2,6-diaminopurinu v dimethylformamidu se připraví zahříváním 3,45 g monohydrátu v 250 ml rozpouštědla na parní lázni až do rozpuštění, ochladí se a nechá stát 18 hodin nad molekulárními síty.

K této směsi se přidá 57% disperze hydridu sodného (0,95 g) v minerálním oleji. Po míchání suspenze přes noc se přikape 2-benzoyloxyethoxymethylchlorid (4,66 g) a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Supernatant má zelenožluté zabarvení.

Po odfiltrování sít a bílé gumovité pevné látky se matečně louhy spojí s chloroformovými promývacími roztoky a odpaří při 1 Torr (teplota lázně 60 °C).

Vzniklý zelenožlutý olej se extrahuje vroucím benzenem a získá se nerozpustný surový produkt. Krystalizací z ethanolu a vody se získá 9-(2-benzoyloxyethoxymethyl)-2,6-diaminopurin (0,9 g) t. t. 184 až 186 °C. Výtěžek 15 % NMR a UV spektra jsou v soulase s požadovanými hodnotami.

Příklad 17

Olej ve vodném krémovém základu

9-(2-hydroxyethoxymethyl)-guanin	5,0 g
lanolin, bezvodý	20,0 g
polysorbát 60	4,0 g
sorbitan monopalmitát	2,0 g
světlý kapalný parafin	4,0 g
propylenglykol	5,0 g
methylhydroxybenzoát	0,1 g
čištěná voda	do 100,0 g

Příklad 18

Základ masti rozpustný ve vodě

2-amino-9-(2-hydroxyethoxymethyl)adenin	0,5 g
glycerin	15,0 g
makrogol 300	20,0 g
polyethylenglykol 1500	64,5 g

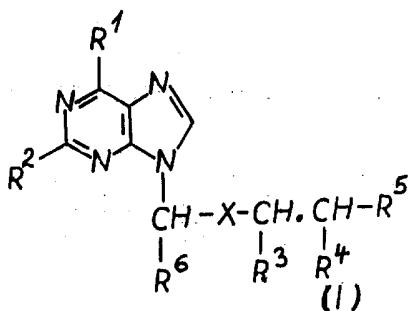
Příklad 19

Tableta — (celková váha 359 mg)

9-(2-hydroxyethoxymethyl)-guanin	100 mg
laktosa	200 mg
škrob	50 mg
polyvinylpyrrolidon	5 mg
stearát hořečnatý	4 mg

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy substituovaných purinů obecného vzorce I,



kde

X je atom síry nebo kyslíku,

R¹ je atom halogenu, hydroxyl, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, atom vodíku, merkaptoskupina, alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každém z alkylů nebo azidoskupina,

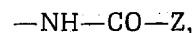
R² je atom vodíku, atom halogenu, aminoskupina, nebo azidoskupina,

R³ je atom vodíku, alkyl s nerozvětveným nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 8 atomy

uhlíku nebo cyklický alkyl až s 8 atomy uhlíku, hydroxyalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, benzyloxyalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenyl,

R⁴ je atom vodíku, hydroxyl nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku,

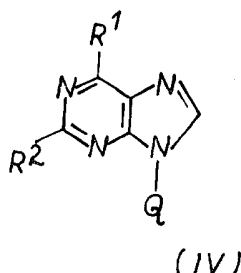
R⁵ je atom vodíku, aminoskupina, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, benzyloxy skupina, benzyloxyethyl, benzyloxy skupina, sulfamoyloxyskupina, fosfátoskupina, karboxypropionyloxyskupina, acetoxyskupina nebo substituovaná karbamoylskupina vzorce



kde Z je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, aryl až s 8 atomy uhlíku nebo arylalkyl až s 8 atomy uhlíku v arylové části s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, popřípadě substituované jednou nebo více skupinami ze souboru, zahrnujícího sulfonylskupinu, aminoskupinu, karbamoylskupinu nebo atom halogenu.

R⁶ je atom vodíku, alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku, přičemž jestliže X je atom kyslíku a R², R³, R⁴ a R⁶ jsou atomy vodíku, R¹ není aminoskupina nebo methylaminoskupina, jestliže R⁵ je atom vodíku nebo benzyloxy skupina, přičemž jestliže R² je atom vodíku, R¹ není atom chloru,

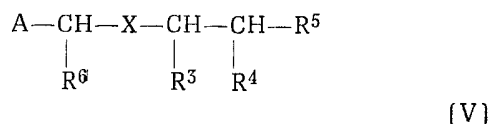
nebo jejich solí, zejména farmaceuticky vhodných solí, vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce IV,



kde

Q je atom vodíku nebo odstupující skupina a

R¹ a R² mají význam uvedený výše, nechá reagovat při teplotě 20 °C až 200 °C se sloučeninou obecného vzorce V,



kde

A je odstupující skupina, jako je reaktivní zbytek organické nebo anorganické kyseliny a

R³, R⁴, R⁵ a R⁶ mají význam uvedený výše, a jestliže produktem reakce je báze, převede se popřípadě sloučenina vzorce I na

sůl s kyselinou, nebo je-li produktem sůl sloučeniny vzorce I, převede se tato sůl na bázi nebo na jinou sůl.

2. Způsob podle bodu 1 pro přípravu substituoovaných purinů obecného vzorce I definovaného v bodě 1,

kde

X je atom kyslíku,

R¹ je atom chloru, hydroxyl, merkaptoskupina nebo aminoskupina,

R² je atom vodíku, atom chloru, aminoskupina nebo azidoskupina,

R³ je atom vodíku,

R⁴ je atom vodíku,

R⁵ je hydroxyl nebo benzyloxyskupina a

R⁶ je atom vodíku,

vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce IV, definovaného v bodě 1, kde Q je atom vodíku nebo silyl, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce V definovaného v bodě 1, kde A je atom chloru.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučenina obecného vzorce V použije sloučenina, kde A je silyl nebo acyl.

4. Způsob podle bodů 1 nebo 3, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučenina obecného vzorce V použije sloučenina, kde A je atom halogenu nebo karboxylát.

5. Způsob podle bodu 4, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučeniny obecných vzorců IV a V použijí sloučeniny, kde A je karboxylát a Q je atom vodíku nebo A je karboxylát nebo atom halogenu a Q je acyl.