DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

(12) **Ausschließungspatent**

(19) **DD** (11) **237 660 A5**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) **C 07 D 473/30**
C 07 D 473/38

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 281 666 6	(22)	11.10.85	(44)	23.07.86
(31)	660152	(32)	12.10.84	(33)	US
	767202		22.08.85		

(71) siehe (73)
(72) Sircar, Jagadish C.; Pinter, Garry W., US
(73) WARNER-LAMBERT COMPANY, Morris Plains, New Jersey 07950, 201 Tabor Road, US

(54) Verfahren zur Herstellung von Purinderivaten

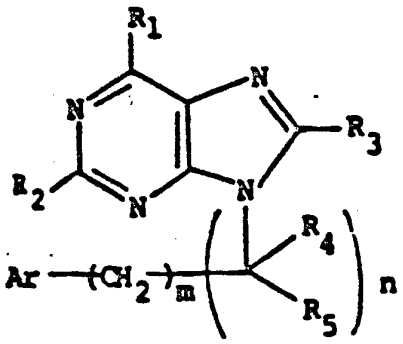
(57) Es wird ein Verfahren zur Herstellung neuer Purinderivate beschrieben, die geeignet sind als Arzneimittel zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen.

ISSN 0433-6461

36 Seiten

Erfindungsanspruch:

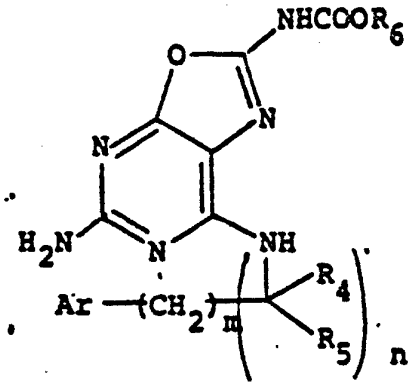
Verfahren zur Herstellung von Purinderivaten der Formel



I

in der R_1 OH oder SH ist, R_2 Wasserstoff oder die Gruppe NHR bedeutet, in der R ein Wasserstoffatom oder die Gruppe COR_6 ist, in der R_6 eine C_1–C_4–Alkylgruppe, eine Aryl- oder Arylalkylgruppe ist, R_3 ein Wasserstoff- oder Bromatom oder eine Hydroxy-, Mercapto- oder NHR-Gruppe bedeutet, wobei R Wasserstoff ist oder COR_6, wobei R_6 wie oben definiert ist, n 0 oder 1 und m 0, 1, 2 oder 3 bedeutet, mit der Maßgabe, daß m oder n zumindest 1 ist, R_4 und R_5 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4C-Atomen, eine Hydroxyalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Aryl-, Arylalkyl- oder Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten und Ar eine Heteroaryl-Gruppe bedeutet, die gegebenenfalls substituiert ist durch C_1–C_4–Alkyl-, C_1–C_4–Alkoxy, –C=C–C=C– gebunden an benachbarte Kohlenstoffatome unter Bildung eines annelierten Benzorestes, oder Halogen, sowie der pharmazeutisch verträglichen Säure- oder Basenadditionssalze davon, ausschließlich der Verbindung, in der R_1 OH, R_2 Amino, R_3 Wasserstoff, n 0, m 1 und Ar 2-Furanyl ist, **gekennzeichnet dadurch,** daß man

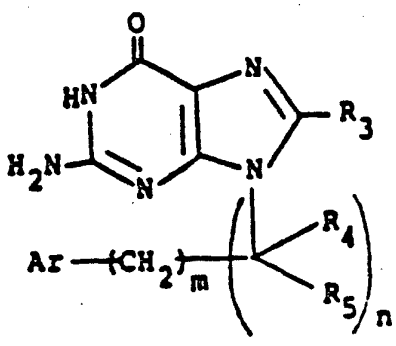
A) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der n, m, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 und Ar wie oben definiert sind, eine Verbindung der Formel III,



III

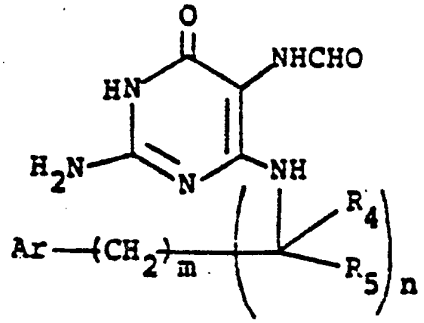
in der R_6, n, m, R_4, R_5 und Ar wie oben definiert sind, in Gegenwart einer Base wie K_2CO_3 in einem alkoholischen Lösungsmittel, wie Methanol, erhitzt unter Bildung der Verbindung der Formel I, in der R_1 OH und R_3 $NHCOR_6$ bedeutet, wobei R_6 wie oben definiert ist, und gegebenenfalls diese Verbindung umwandelt in eine Verbindung, bei der R_1 S oder SH ist, nach an sich bekannten Verfahren und, soweit erwünscht, wenn R_3 $NHCOR_6$ ist, die Verbindung in eine Verbindung umwandelt, bei der R_3 Wasserstoff oder NHR ist, wobei R Wasserstoff oder COR_6 bedeutet und R_6 wie oben definiert ist,

B) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der R_2 = NH_2 ist und R_1 R, R_3, R_4, R_5, m, n und Ar wie oben definiert sind oder der tautomeren Form, wenn R_1 = OH ist, entsprechend der Formel Ia



Ia

eine Verbindung der Formel IV



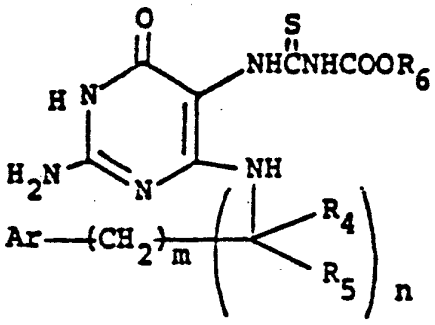
IV

wobei n, m, R_4, R_5 und Ar wie oben definiert sind, bei erhöhter Temperatur umsetzt mit Ameisensäure und Formamid unter Bildung einer Verbindung der Formel I oder Ia, in der R_3 = H und R_2 = NH_2 ist und gegebenenfalls nach an sich bekannten Verfahren diese Verbindung umwandelt in eine Verbindung der Formel I, bei der R_3 = Br ist und weiter in eine Verbindung, bei der R = NHR ist, wobei R wie oben definiert ist, oder in ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz oder Basensalz davon;

C) zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, in der R_3 = Br ist und R_4, R_5, n und m wie oben definiert sind, eine Verbindung der Formel Ia, in der R_3 = H ist, in einem organischen Lösungsmittel behandelt mit N-Bromsuccinimid und gegebenenfalls nach an sich bekannten Verfahren, die erhaltene Verbindung in ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz oder Basensalz umwandelt

D) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der R_3 NHR ist, wobei R wie oben definiert ist, eine Verbindung der Formel IA, in der R_3 = Br ist und R_2 = NH_2 ist und R_4, R_5, n, m und Ar die oben angegebene Bedeutung haben, bei erhöhter Temperatur mit Hydrazin umsetzt und gegebenenfalls mit Raneynickel in einem Alkohol als Lösungsmittel und, wenn dies erwünscht ist, die erhaltene Verbindung, in der R Wasserstoff ist, umwandelt in eine Verbindung, in der R = COR_6 ist, durch Umsetzung mit einem Alkanoylhalogenid, Aroylhalogenid oder Arylalkanoylhalogenid in Gegenwart einer organischen Base und, wenn dies erwünscht ist, wenn R_1 = O oder OH ist, diese Verbindung nach an sich bekannten Verfahren umwandelt in eine Verbindung, in der R_1 = S oder SH ist, und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung nach an sich bekannten Verfahren in ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz oder Basensalz davon umwandelt;

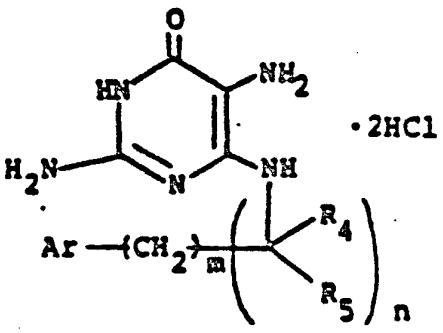
E) zur Herstellung einer Verbindung der Formel III, in der R_6, n, m, R_4, R_5 und Ar die oben angegebene Bedeutung haben, eine Verbindung der Formel II



II

in der R_6, n, m, R_4, R_5 und Ar die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem Kupplungsmittel wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in Gegenwart eines Lösungsmittels zusammenbringt;

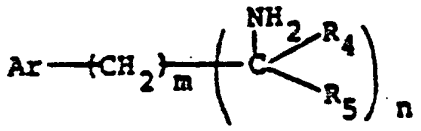
F) zur Herstellung einer Verbindung der Formel II, in der R_6, n, m, R_4, R_5 und Ar wie oben definiert sind, eine Verbindung der Formel IV, in der n, m, R_4, R_5 und Ar wie oben definiert sind, in wasserfreiem Methanol mit wasserfreier HCl umsetzt, die erhaltene Verbindung der Formel IVa



IVa

in der R_4, R_5, n, m und Ar wie oben definiert sind, dann mit Hydrazin in wäßrigem NH_4OH und anschließend mit einem niederen Alkoxycarbonylisothiocyanat $R_6OOCNCS$ behandelt;

G) zur Herstellung einer Verbindung der Formel IV, in der n, m, R_4, R_5 und Ar wie oben definiert sind, (1) 2-Amino-6-chlor-4-pyrimidinol mit einem Arylalkylamin der Formel



A

in der R_4, R_5, n und m wie oben definiert sind umsetzt, (2) das Produkt der Stufe (1) mit wäßrigem Natriumnitrit umsetzt und (3) das Produkt der Stufe (2) mit Natriumdithionit in Formamid und Ameisensäure umsetzt.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Purinderivaten. Die so erhaltenen Verbindungen und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze sind geeignet zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie Arthritis, systemischem Lupus erythematodes, entzündlichen Blasenerkrankungen, Multipler Sklerose, juvenilem Diabetes sowie bei Transplantationen gegen Virusinfektionen und Krebs.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

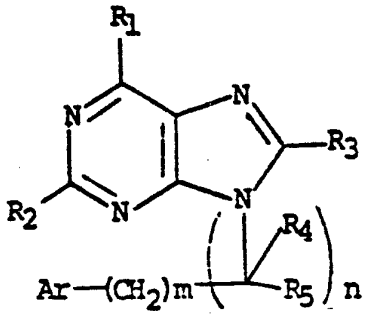
Über 8-Aminguanin, eine Verbindung, die seit der Jahrhundertwende bekannt ist, wird von R. Parks, et al., in Biochem. Pharm., 31 (2), 163 (1982) berichtet, daß sie PNP (Purinnucleosidphosphorylase)-Aktivität besitzt.
9-(2-Furfuryl)guanin ist eine bekannte Verbindung, die beschrieben ist in J. Am. Chem. Soc., 81, 3046 (1959), wo jedoch nichts über ihre Anwendbarkeit ausgesagt ist.
Die Verbindung 8-Amino-9-benzylguanin wurde auf dem 16. Annual Graduate Student Meeting in Medicinal Chemistry, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan diskutiert. Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen unterscheiden sich jedoch sowohl hinsichtlich ihres Herstellungsverfahrens als auch ihrer biologischen Aktivität von dem dort diskutierten 8-Amino-9-benzylguanin.
Bezüglich des erfindungsgemäßen Verfahrens beschreiben Ji-Wang Chern, et al „A Convenient Synthesis of 2-N-Methoxycarbonyl-aminooxazolo[5,4-d]pyrimidines" in J. Het. Chem. 21, 1245-6 (1984). Eine ähnliche Synthese wird beschrieben von S. Ram, et al, in „A Synthesis of Carbamic Acid [Imidazo-Heteroaromatic]Methyl Ester Derivatives Using Methoxycarbonyl Isothiocyanate," Heterocycles, Bd. 22, Nr. 8, S. 1789-90, wo Methoxycarbonyl-isothiocyanat bei einem Eintopfverfahren als Reagens zur Ringschließung eines o-Diaminopyrimidinderivates verwendet wird, um ein Purinderivat zu erhalten, das die Methoxycarbonylaminogruppe in 8-Stellung enthält. Ferner wird der Mechanismus dieser beiden Synthesen diskutiert von Ji-Wang Chern, et al, in „The Novel Ring Opening of an Oxazolo[5,4-d]Pyrimidine and Subsequent Rearrangement to Form an Imidazo[4,5-d]Pyrimidine," Heterocycles, Bd. 22, Nr. 11, 1984, S. 2439-2441.
In keiner dieser Druckschriften ist irgend etwas über die Reaktionsbedingungen angegeben oder darüber, daß Ar eine heterocyclische aromatische* oder substituierte heterocyclische aromatische Gruppe ist.
* (=Heteroaryl-)

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung neuer Purinderivate zu entwickeln und dadurch neue wirksame Arzneimittel zur Verfügung zu stellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Purinderivaten der Formel



I

in der R_1 OH oder SH ist, R_2 Wasserstoff oder die Gruppe NHR bedeutet, in der R ein Wasserstoffatom ist, oder die Gruppe COR_6, in der R_6 eine C_1-C_4-Alkylgruppe, eine Aryl- oder Arylalkylgruppe ist, R_3 ein Wasserstoff- oder Bromatom oder eine Hydroxy-,

Mercapto- oder NHR-Gruppe bedeutet, wobei R Wasserstoff ist oder COR_6, wobei R_6 wie oben definiert ist, n 0 oder 1 und m 0, 1, 2 oder 3 bedeutet, mit der Maßgabe, daß m oder n zumindest 1 ist, R_4 und R_5 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4C-Atomen, eine Hydroxyalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Aryl-, Arylalkyl- oder Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten und Ar eine heterocyclische aromatische Gruppe bedeutet, die gegebenenfalls substituiert ist durch Alkyl-, Alkoxygruppe mit 1–4C-Atomen, –C=C–C=C– gebunden an benachbarte Kohlenstoffatome unter Bildung eines annelierten Benzorestes oder Halogen; sowie der pharmazeutisch verträglichen Säure- oder Basenadditionssalze davon, ausschließlich der Verbindung, in der R_1 OH, R_2 Amino, R_3 Wasserstoff, n 0, m 1 und Ar 2-Furanyl ist, d.h. der Verbindung 9–(2–Furanylmethyl)guanin.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen der Formel I können zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern und/oder Hilfsmitteln zu Arzneimitteln mit einer Einheitsdosis verarbeitet und an den Patienten verabreicht werden. Dabei entspricht die Menge der zur Behandlung der jeweiligen Autoimmunerkrankung erforderlichen Menge. Dabei ist es selbstverständlich, daß ein erfahrener Arzt zunächst weniger als die zur Behandlung wirksame Menge verabreicht und die Dosis erhöht bis der gewünschte Erfolg erzielt wird, wobei darauf geachtet wird, daß die verabreichte Menge geringer ist als die für den Patienten toxische Menge.

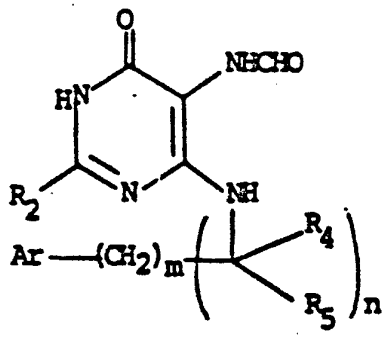
Die Erfindung betrifft auch die Herstellung der neuen Zwischenprodukte und zwar von

1) eine Verbindung der Formel III, in der R_6 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4C-Atomen, eine Aryl- oder Arylalkylgruppe, n 0 oder 1 und m 0, 1, 2 oder 3 ist, mit der Maßgabe, daß m oder n zumindest 1 ist, R_4 R_5 jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4C-Atomen, eine Aryl-, Arylalkyl- oder Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6C-Atomen, eine Hydroxyalkylgruppe mit 1 bis 4C-Atomen, eine Aryl-, Arylalkyl- oder Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6C-Atomen, eine Hydroxyalkylgruppe mit 1 bis 4C-Atomen ist und Ar eine heterocyclische aromatische Gruppe, gegebenenfalls substituiert durch Alkyl mit 1 bis 4C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 4C-Atomen oder Halogen, bedeutet;
2) einer Verbindung der Formel II, in der R_6, m, R_4, R_5 und Ar wie oben definiert sind und
3) einer Verbindung der Formel IV, in der n, m, R_4, R_5 und Ar wie oben definiert sind.

Das erfindungsgemäße Verfahren besteht darin, daß man

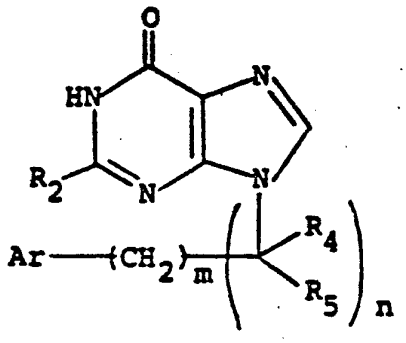
A) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der R_1 OH oder SH ist, R_2 NHR ist, wobei R wie oben definiert ist, R_3 ein Wasserstoff- oder Bromatom, eine Hydroxyl-, Mercapto- oder NHR-Gruppe ist, wobei R Wasserstoff ist oder COR_6, wobei R_6 wie oben definiert ist, und n, m, R_4, R_5 und Ar ebenfalls wie oben definiert sind, eine Verbindung der Formel III, in der R_6 n, m, R_4, R_5 und Ar wie oben definiert sind, erhitzt unter Bildung der Verbindung der Formel I, in der R_1OH und R_3' NHCOOR$_6$ bedeutet, wobei R_6 wie oben definiert ist, und gegebenenfalls diese Verbindung umwandelt in eine Verbindung, bei der R_1 S oder SH ist nach Verfahren, die bekannten Verfahren analog sind, und soweit weiter erwünscht, wenn R_3' NHCOOR$_6$ ist die Verbindung in eine Verbindung umwandelt, bei der R_3 Wasserstoff oder NHR ist, wobei R Wasserstoff oder COR_6 bedeutet und R_6 wie oben definiert ist, (besonders geeignet zur Herstellung von 8–Amino–9–[(2–thienyl)methyl]guanin);

B) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der R_1, R_2, R, R_3, R_4, R_5, m, n und Ar wie oben definiert sind, mit der Maßgabe, daß R_3 nicht Br und nicht NHR ist, eine Verbindung der Formel



IV

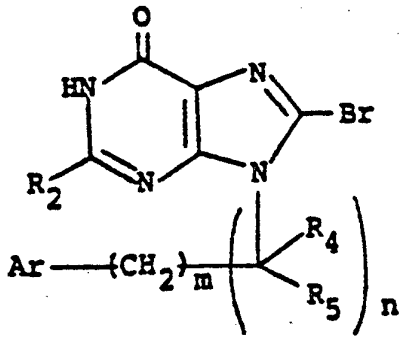
bei erhöhter Temperatur umsetzt mit Ameisensäure und Formamid unter Bildung einer Verbindung der Formel



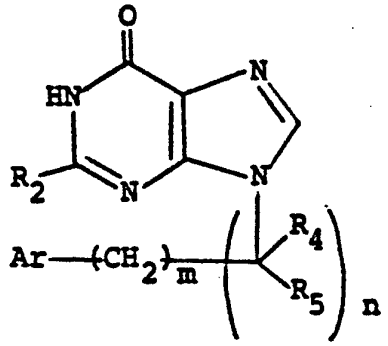
/6

und gegebenenfalls nach an sich bekannten Verfahren diese Verbindung umwandelt in eine Verbindung der Formel I, in der R_1 SH und/oder R_3 Hydroxyl, Mercapto oder NHR ist, wobei R wie oben definiert ist, oder in ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz oder Basensalz davon;

C) zur Herstellung einer Verbindung der Formel

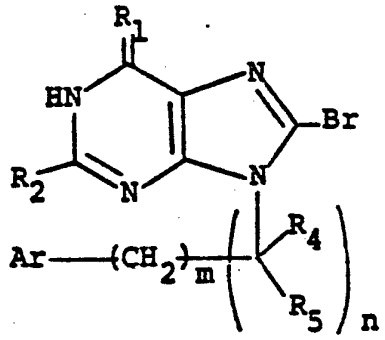


eine Verbindung der Formel



in einem organischen Lösungsmittel behandelt mit N-Bromsuccinimid und gegebenenfalls nach an sich bekannten Verfahren die erhaltene Verbindung in ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz oder Basensalz umwandelt;

D) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der R_3 NHR ist, wobei R wie oben definiert ist, eine Verbindung der Formel



in der R_1, R_2, R_4, R_5, n, m und Ar die oben angegebene Bedeutung haben, bei erhöhter Temperatur mit Hydrazin umsetzt und gegebenenfalls mit Raneynickel im einem Alkohol als Lösungsmittel und, wenn dies erwünscht ist, die erhaltene Verbindung, in der R Wasserstoff ist, umwandelt in eine Verbindung, in der R COR_6 ist, durch Umsetzung mit einem Alkanoylhalogenid, Aroylhalogenid oder Arylalkanoylhalogenid in Gegenwart einer organischen Base und, wenn dies erwünscht ist, wenn R_1 O oder OH ist, diese Verbindung nach an sich bekannten Verfahren umwandelt in eine Verbindung, in der R_1 S oder SH ist, und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung nach an sich bekannten Verfahren in ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz oder Basensalz davon umwandelt;

E) zur Herstellung einer Verbindung der Formel III, in der R_6, n, m, R_4, R_5 und Ar die oben angegebene Bedeutung haben, eine Verbindung der Formel II, in der R_6, n, m, R_4, R_5 und Ar die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem Kupplungsmittel in Gegenwart eines Lösungsmittels zusammenbringt, unter Bildung der Verbindung der Formel III (das Kupplungsmittel bei diesem Verfahren ist vorzugsweise N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und das Lösungsmittel vorzugsweise wasserfreies Dimethylformamid;

F) zur Herstellung einer Verbindung der Formel II, in der R_6, n, m, R_4, R_5 und Ar wie oben definiert sind, eine Verbindung der Formel IV, in der n, m, R_4, R_5 und Ar wie oben definiert sind, in wasserfreiem Methanol mit wasserfreier HCl unter Rückfluß erhitzt, dann basisch macht und mit einem niederen Alkoxycarbonyl-isothiocyanat behandelt, unter Bildung einer Verbindung der Formel II;

G) zur Herstellung einer Verbindung der Formel IV, in der n, m, R_4, R_5 und Ar wie oben definiert sind,
in Stufe (1) 2-Amino-6-chlor-4-pyrimidinol in Methoxyethanol in Gegenwart von Triethylamin mit einem Arylalkylamin umsetzt und
in Stufe (2) das Produkt der Stufe (1) mit wäßrigem Natriumnitrit umsetzt und
in Stufe (3) das Produkt der Stufe (2) mit Natriumdithionit in Formamid und 90%iger Ameisensäure reduziert unter Bildung einer Verbindung der Formel IV.

Unter bestimmten Umständen ist es notwendig, entweder N oder O der Zwischenprodukte bei dem oben angegebenen Verfahren mit geeigneten an sich bekannten Schutzgruppen zu schützen. Die Einführung und Entfernung solcher geeigneter Sauerstoff- und Stickstoff schützender Gruppen ist in der organischen Chemie bekannt (s. z. B. [1] „Protective Groups in Organic Chemistry," J. F. W. McOmie, Herausg. [New York, 1973], S. 43 ff., 95 ff.; [2] J. F. W. McOmie, Advances in Organic Chemistry, Bd. 3, 191–281 [1963]; [3] R. A. Borssonas, Advances in Organic Chemistry, Bd. 3, 159–190 [1963] und [4] J. F. W. McOmie, Chem. + Ind., 603 [1979]).

Beispiele für geeignete Sauerstoff schützende Gruppen sind die Benzyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, Methyl-, Isopropyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, Ethoxyethyl-Gruppe u. ä. Der Schutz einer N–H enthaltenden Gruppe ist für einige der oben beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren erforderlich. Geeignete Stickstoff schützende Gruppen sind die Benzyl-, oder wahlweise die in (2) erhaltene Verbindung oder die entsprechende Nitroverbindung wie 2–Amino–6–substituiertes Amino–5–nitro–4–pyrimidinol hergestellt aus 2–Amino–6–chlor–5–nitro–4–pyrimidinol und Amino A (siehe Erfindungsanspruch unter G) durch katalytische Reduktion behandelt, Triphenylmethyl-, Trialkylsilyl-, Trichlorethylcarbamat-, Trichlorethoxycarbonyl-, Vinyloxycarbamat-Gruppen u. ä.

Unter bestimmten Umständen ist es erforderlich, zwei unterschiedliche Sauerstoffatome mit unterschiedlichen Schutzgruppen zu schützen, so daß eine selektiv entfernt werden kann, während die andere erhalten bleibt. Die Benzyl- und tert.-Butyldimethylsilylgruppe werden in diesem Falle verwendet. Dabei kann eine in Gegenwart der anderen entfernt werden. Benzyl kann durch katalytische Hydrogenolyse entfernt werden und tert.-Butyldimethylsilyl kann entfernt werden durch Umsetzung mit beispielsweise Tetra-n-butylammonium-fluorid.

Bei dem oben beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren sind die Erfordernisse für Schutzgruppen dem organischen Chemiker allgemein bekannt und folglich ist die Verwendung entsprechender Schutzgruppen notwendigerweise bei den Verfahren der Formelschemata mit eingeschlossen, obwohl nicht ausdrücklich gezeigt.

Die Reaktionsprodukte der angegebenen Umsetzungen werden auf übliche Weise, z. B. durch Extraktion, Destillation, Chromatographie u. ä. isoliert.

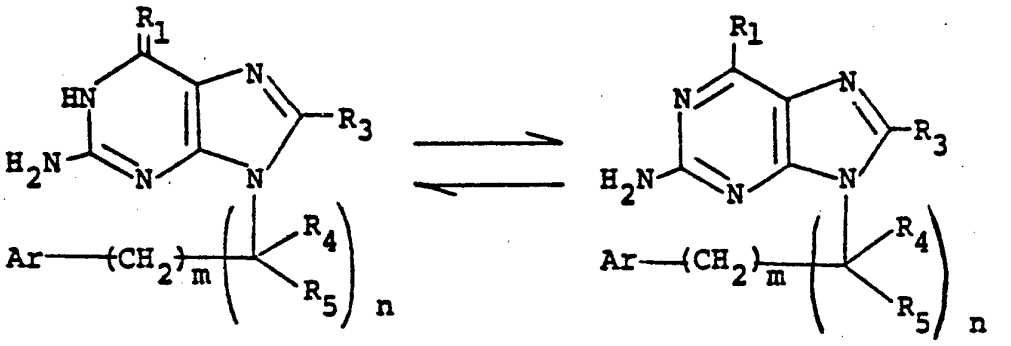
Die Salze der Verbindungen der Formel I können hergestellt werden durch Umsetzung der entsprechenden Base mit einer stöchiometrisch äquivalenten Menge der sauren Verbindungen der Formel I, um pharmakologisch annehmbare Salze zu erhalten.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen können auch in hydratisierter oder solvatisierter Form vorliegen.

Die oben angegebenen Verfahren beginnend mit (G) und über (F) und (E) oder bis und einschließlich (A) zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, in der R_1 OH und R_3' $NHCOOR_6$ ist, wobei R_6 wie oben definiert ist, können als Eintopfreaktionen durchgeführt werden.

Ferner kann das niedere Alkoxycarbonyl-isothiocyanat als solches bei dem Verfahren (F) zugegeben werden oder es kann in situ hergestellt werden durch Suspendieren von Kaliumthiocyanat in Acetonitril und Zugabe von Methylchlorformiat zu der Suspension unter Bildung eines Gemisches, das in Gegenwart des basisch gemachten Hydrochloridsalzes der Verbindung der Formel I bei dem oben angegebenen Verfahren (F) unter Rückfluß erhitzt wird.

Die Verbindungen der Formel I und die Zwischenprodukte der Formeln II und IV können in tautomeren Formen als Purine oder Guanine vorliegen, wie unten gezeigt. Beide Formen sind mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens herstellbar und es wird zwischen diesen Verfahren nicht unterschieden.

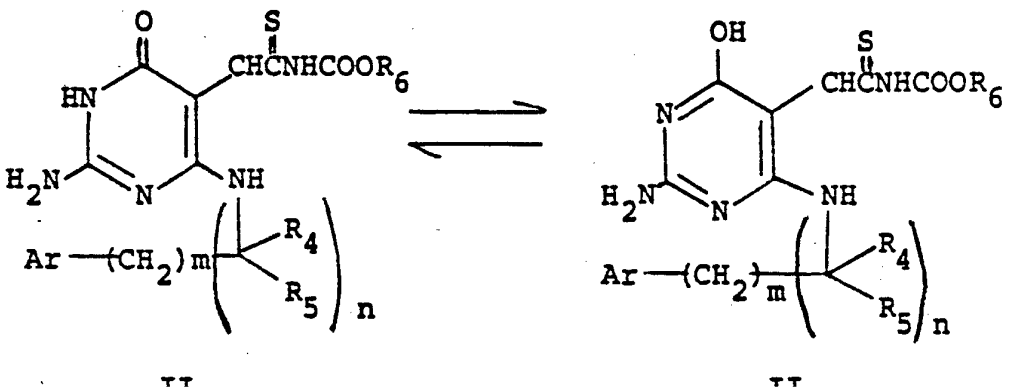


Guanin

I

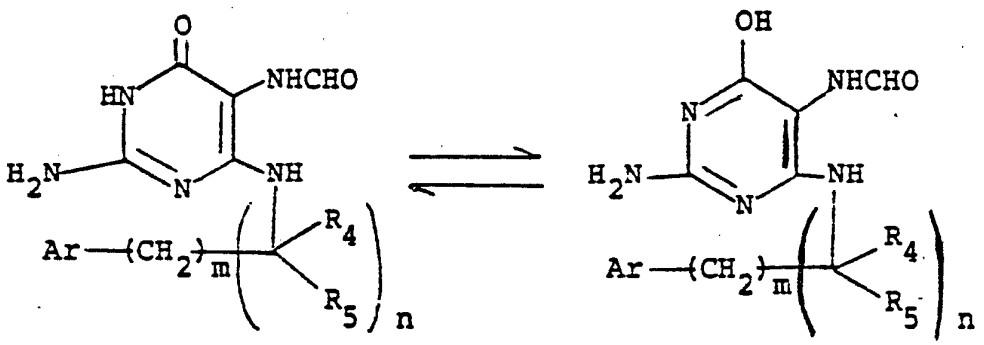
Purin

I



II

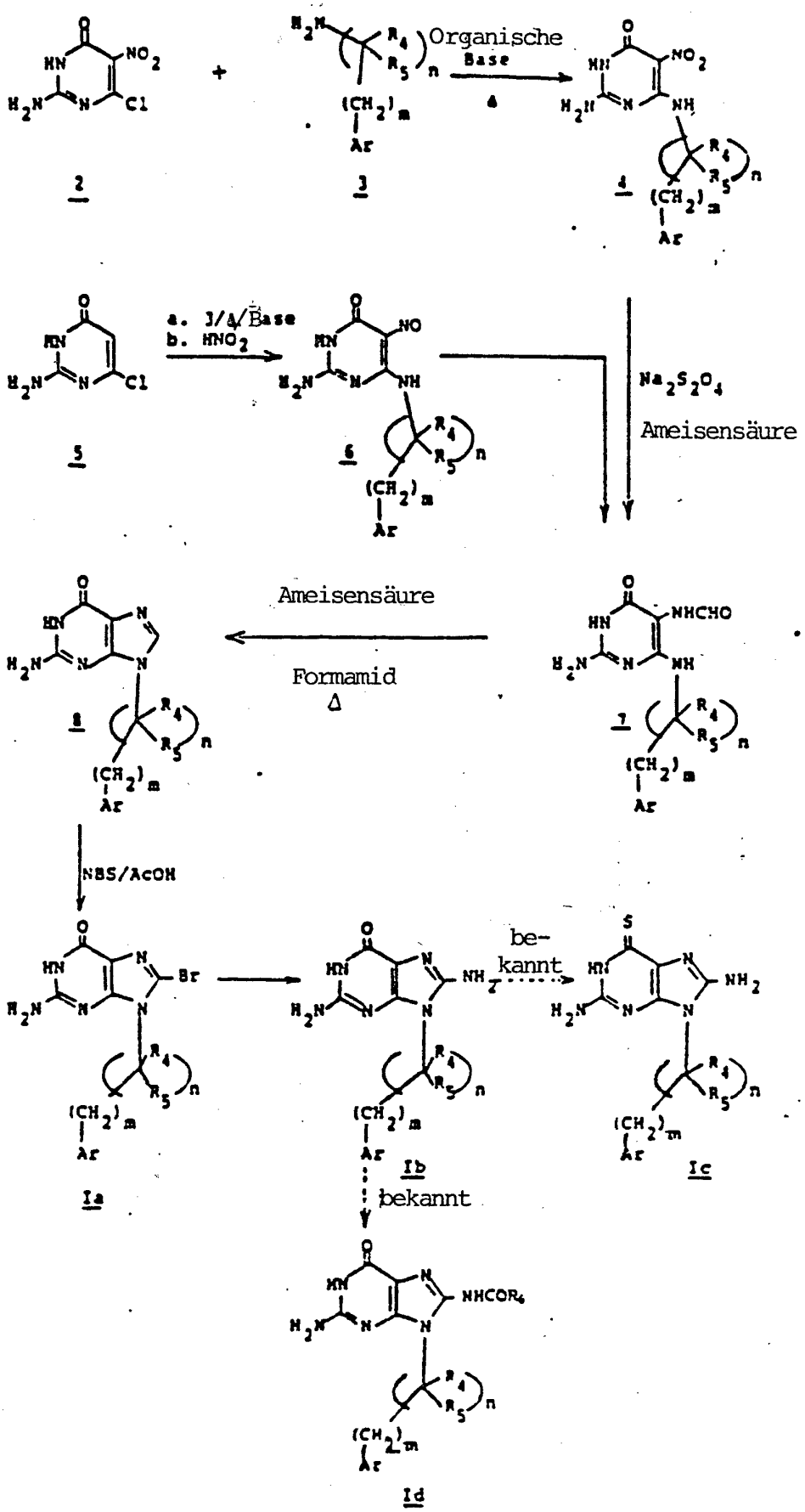
II



IV IV

Der Ausdruck „Alkyl mit 1 bis 4C-Atomen" bedeutet eine gerad- oder verzweigtkettige Kohlenwasserstoffkette mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, wie z. B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl. „Hydroxyalkyl mit 1 bis 4C-Atomen" bedeutet den gleichen Alkylrest mit einer endständigen Hydroxylgruppe.
Der Ausdruck „Aryl" umfaßt einen unsubstituierten oder substituierten aromatischen Ring, wie den Phenylring, der gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen z. B. Fluor, Chlor, Brom oder Iod, Alkyl mit 1 bis 4C-Atomen wie Methyl, Ethyl, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 4C-Atomen wie Methoxy oder Ethoxy oder Trifluormethyl.
Der Ausdruck „Arylalkyl" bezeichnet einen aromatischen Ring, der an eine Alkylgruppe mit bis zu 4C-Atomen gebunden ist, wie eine substituierte oder unsubstituierte Phenylethyl- oder Benzylgruppe, wobei die Substituenten an dem aromatischen Ring die gleichen sein können wie oben angegeben.
Der Ausdruck „heterocyclische aromatische Gruppe" bezeichnet einen 5- oder 6gliedrigen aromatischen Ring, der ein oder mehrere Heteroatome, wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält. Bevorzugte Reste sind die 2– oder 3–Furanyl–, 2– oder 3–Thienyl–, 2–, 3– oder 4–Pyridyl– oder 2–, 4– oder 5–Thiazolyl-Gruppen.
Pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze sind solche, die abgeleitet sind von anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure u. ä., sowie von organischen Säuren wie Methansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Weinsäure u. ä. Diese Salze können nach Standardverfahren hergestellt werden.
Pharmazeutisch annehmbare Basensalze sind solche, die abgeleitet sind von anorganischen Basen, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Ammoniumhydroxid oder organischen Basen, wie Arginin, N-Methyl-glucamin, Lysin u. ä. Diese Salze können nach Standardverfahren hergestellt werden.
Eine bevorzugte erfindungsgemäß herstellbare Gruppe von Verbindungen sind solche der Formel I in der R_1 OH oder SH, R_2 Wasserstoff oder NH_2, R_3 Wasserstoff, Brom, OH, SH oder NH_2, n 0 oder 1, m 0 oder 1 ist, wobei n oder m 1 sein müssen, R_4 und R_5 unabhängig voneinander Wasserstoff C_1–C_4–Alkyl oder C_1–C_4–Hydroxyalkyl und Ar 2– oder 3–Furanyl, 2– oder 3–Thienyl oder 2–, 3– oder 4–Pyridyl oder 2– oder 3–Furanyl, 2–, 4– oder 5–Thiazolyl, 2– oder 3–Thienyl oder 2–, 3– oder 4–Pyridyl ist, (gegebenenfalls) substituiert durch C_1–C_4–Alkyl, oder pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze oder Basensalze.
Eine andere bevorzugte Gruppe erfindungsgemäß herstellbarer Verbindungen sind solche der Formel I, in der R_1 OH, R_2 NH_2, R_3 Wasserstoff, Brom oder NH_2 oder OH oder SH, n 0 oder 1, m 0 oder 1 ist, wobei n oder m 1 sein müssen, und Ar 2– oder 3–Furanyl, 2– oder 3–Thienyl, 2–, 4– oder 5–Thiazolyl oder 2–, 3– oder 4–Pyridyl oder 2– oder 3–Furanyl, 2– oder 3–Thienyl, 2–, 4– oder 5–Thiazolyl oder 2–, 3– oder 4–Pyridyl (gegebenenfalls) substituiert durch Methyl oder Ethyl ist, oder die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze oder Basensalze.
Besonders bevorzugte erfindungsgemäß herstellbare Verbindungen sind
9–[(3–Pyridyl)methyl]guanin;
9–(2–Thenyl)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–thenyl)guanin;
8–Brom–9–(2–furyl)guanin;
8–Brom–9–[(3–pyridyl)methyl]guanin;
8–Amino–9–(5–ethyl–2–thenyl)guanin;
8–Amino–9–(2–thienylmethyl)guanin und
8–Amino–[9–(3–pyridyl)methyl]guanin.
Die am meisten bevorzugte Verbindung ist 8–Amino–9–(2–thienylmethyl)guanin.
Die 8–Bromverbindungen sind nicht nur wertvolle pharmakologische Mittel sondern auch wertvoll als Zwischenprodukte zur Herstellung verschiedener erfindungsgemäß erhältlicher Verbindungen.
Die Verbindungen der Formel I können hergestellt werden nach Verfahren B, A und/oder C wie in den folgenden Schemata 1, 2 bzw. 3 angegeben.
Allgemein ist das Verfahren A bevorzugt.

I. Schema 1 - Verfahren B



II. Diskussion des Verfahrens B

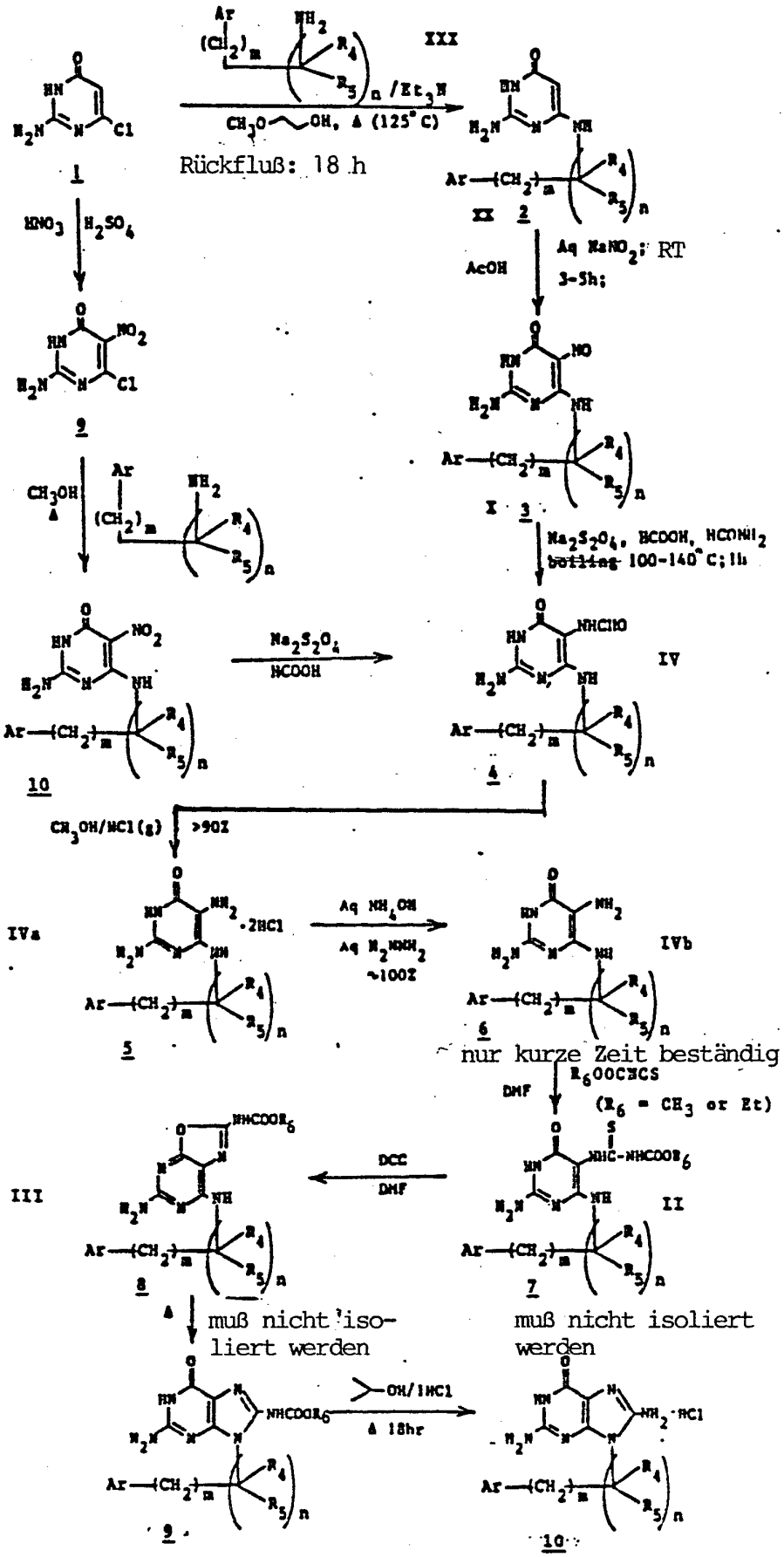
Verbindungen der oben angegebenen Formel 8 können auch als Ausgangsmaterialien angewandt werden und können hergestellt werden durch Umsetzung von 2–Amino–6–chlor–4–hydroxy–5–nitropyrimidin, der Verbindung der Formel 2 aus J. Chem. Soc., 1962, S. 4186, mit dem entsprechenden Heteroaryl(alkyl)amin der Formel 3 in Gegenwart einer organischen Base bei erhöhter Temperatur. Die erhaltene Verbindung der Formel 4 wird dann mit Natriumdithionit und Ameisensäure behandelt und anschließend mit Ameisensäure und Formamid bei erhöhter Temperatur unter Bildung der Verbindung der Formel 8.

Alternativ können Ausgangsmaterialien der Formel 8. hergestellt werden nach einem modifizierten Verfahren von C. W. Noelland, R. K. Robins in J. Med. Chem., 5, 558, (1962), ausgehend von einer Verbindung der Formel 5, die mit einem entsprechenden Heteroarylalkylamin der Formel 5 umgesetzt wird und anschließend mit salpetriger Säure unter Bildung von 5–Nitrosopyrimidin, 6, das reduziert und zum Ringschluß gebracht wird durch Behandlung mit Natriumdithionit, Ameisensäure und Formamid, wie oben beschrieben.

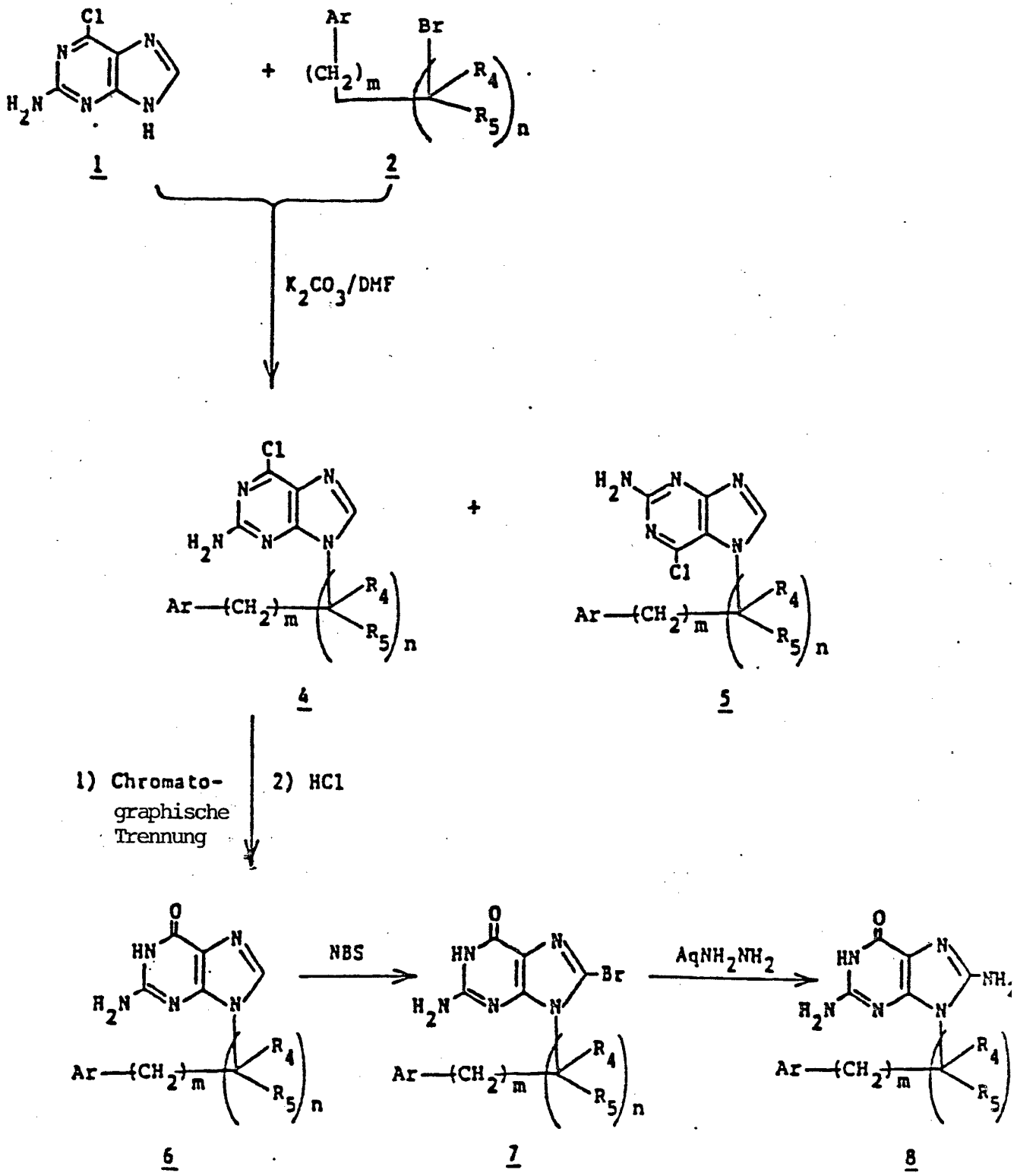
Die Heteroaryl(alkyl)amine der Formel 3 sind entweder im Handel erhältlich oder können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Behandlung der Verbindung der Formel 8 mit N–Bromsuccinimid in Essigsäure, Dimethylformamid oder Methanol ergibt eine Verbindung der Formel Ia, die dann mit Hydrazinhydrat behandelt wird unter Bildung des Hydrazins oder direkt des 8–Aminoderivats der Formel 1 b. Die Reaktion der 8–Bromverbindung mit Hydrazin kann vollständig zu der 8–Aminoverbindung führen. So kann, wenn die 8–Hydrazinverbindung erhalten wird diese weiter mit Raneynickel umgesetzt werden, um die Reduktion zu vervollständigen und die gewünschte 8–Aminoverbindung zu erhalten. Verbindungen der Formel 1 b können weiter nach an sich bekannten Verfahren umgesetzt werden, um die R_6–Substituenten der Formel 1 d zu erhalten oder wenn R_1 O ist, kann die Verbindung in eine Verbindung der Formel 1 c umgewandelt werden, in der R_1 S ist, durch Umsetzung dieser Verbindung mit P_2S_5 in Gegenwart einer Base wie Pyridin (Beispiele sind angegeben).

III. Schema 2 - Verfahren A

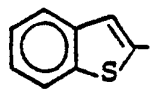
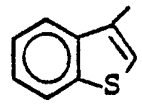


IV. Schema 3 - Verfahren C



Allgemein werden die Verfahren nach der Erfindung, wie in Schema 2 oben angegeben, folgendermaßen durchgeführt. Ein 2–Amino6–chlor–4–pyrimidinol, das in Form des Monohydrats vorliegen kann, wird in Methoxyethanol in Gegenwart von überschüssigem Amin oder einer organischen Base wie Triethylamin suspendiert. Die Verbindung der Formel XXX mit n, m, R_4, R_5 und Ar wie oben definiert, wird zu der Suspension zugegeben und optimal auf eine Temperatur erhitzt, bei der die Suspension unter Rückfluß siedet. Das Sieden unter Rückfluß wird fortgesetzt bis die Dünnschicht-Chromatographie, beispielsweise mit 20% Methanol in Methylenchlorid, zeigt, daß die Reaktion zur Bildung einer Verbindung der Formel XX, in der m, n, R_4, R_5 und Ar, wie oben definiert sind, vollständig ist.
Das Reaktionsgemisch, das die Verbindung der Formel XX enthält, wird dann mit Wasser verdünnt und mit Natriumnitrit in Gegenwart von Essigsäure behandelt. Eine Nitrosoverbindung der Formel X, bei der wieder n, m, R_4, R_5 und Ar wie oben definiert sind, wird erhalten durch Behandlung mit dem Nitrit, wie aus einer Farbänderung und Ausfällung hervorgeht. Die Temperatur bei der Behandlung ist etwa Raumtemperatur.
Das Behandlungsgemisch, in dem die Nitrosoverbindung der Formel X enthalten ist, wird mit Natriumdithionit in einem Lösungsmittelgemisch wie Formamid/Ameisensäure bei einer Temperatur von 60 bis 90°C, vorzugsweise von 70 bis 80°C, zusammengebracht. Die Temperatur wird dann auf den Siedepunkt des Lösungsmittelgemisches, etwa 130 bis 140°C, während bis zu einer Stunde, vorzugsweise zumindest 20 min, erhöht oder bis die Farbe des die Nitrosoverbindung enthaltenden oben beschriebenen Gemisches verschwindet und ein anorganisches Salz ausfällt. Das Produkt dieses Zusammenbringens ist eine Verbindung der Formel IV, in der n, m, R_4, R_5 und Ar, wie oben definiert sind.
Anschließend wird die Verbindung der Formel IV getrocknet und in einem wasserfreien Lösungsmittel, wie Methanol, Ethanol u. ä. suspendiert. Die Suspension wird dann mit einer trockenen Säure wie HCl behandelt zur Bildung des sauren Salzes der Formel IVa, wobei n, m, R_4, R_5 und Ar, wie oben definiert sind, oder eines Salzes entsprechend der zur Behandlung verwendeten Säure.
Das Salz IVa wird mit einem konzentrierten Gemisch von NH_4OH und 97% Hydrazin behandelt, um eine Base der Formel IVb zu erhalten, bei der n, m, R_4, R_5 und Ar wie oben definiert sind. Die Base ist instabil wird jedoch beispielsweise im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.
Die getrocknete freie Base IVb wird zu einer Lösung von $R_6OOCNCS$ zugegeben, wobei R_6 wie oben definiert ist. Die Lösung von $R_6OOCNCS$ kann hergestellt werden durch Suspendieren von Kaliumthiocyanat in einem Lösungsmittel wie Acetonitril und Behandeln mit etwas weniger als einem Äquivalent $ClCOOR_6$, wobei R_6 wie oben definiert ist, etwa 1 h unter Rückfluß anschließend gekühlt und dann gerührt, um sicherzustellen, daß das gesamte Alkylchlorformiat umgesetzt ist, bevor die Base IVb zugegeben wird. Die Reaktion der getrockneten freien Base IVb mit dem $R_6OOCNCS$ wird auf Vollständigkeit durch Dünnschicht-Chromatographie unter Verwendung von Kieselsäure in 20% Methanol in Methylenchlorid überwacht, um eine Verbindung der Formel II zu erhalten, in der R_6, n, m, R_4, R_5 und Ar wie oben definiert sind.
Ein Gemisch der Verbindung der Formel II und eines Kupplungsmittels, wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in einem Lösungsmittel, wie wasserfreiem Dimethylformamid, wird bei etwa Raumtemperatur gerührt bis die Reaktion vollständig ist, wie durch Dünnschicht-Chromatographie gezeigt wird, unter Bildung einer Verbindung der Formel III in der R_6, n, m, R_4, R_5 und Ar, wie oben definiert sind.
Das Reaktionsgemisch, in dem die Verbindung der Formel III enthalten ist, und wasserfreies Kaliumcarbonat werden in einem Lösungsmittel, wie wasserfreiem Methanol, suspendiert und unter Rückfluß erhitzt bis die Dünnschicht-Chromatographie zeigt, daß die Reaktion eine Verbindung der Formel I ergeben hat, in der R_1 O oder OH, R_3' $NHCOOR_6$ ist, wobei R_6, wie oben definiert ist, und n, m, R_4, R_5 und Ar ebenfalls wie oben definiert sind.
Die Verbindung der Formel I, in der R_1 O oder OH ist und R_3' $NHCOOR_6$ ist, kann dann, wenn dies erwünscht ist, verwendet werden, um nach bekannten Verfahren eine Verbindung der Formel I herzustellen, bei der R_3 NHR ist, wobei R die oben angegebene Bedeutung besitzt, außer $COOR_6$.
Ähnlich kann eine Verbindung der Formel I, in der R_1 S oder SH ist, nach bekannten Verfahren hergestellt werden aus Verbindungen der Formel I, bei denen R_1 O oder OH ist.
Die Herstellung von Verbindungen IV, II, III und I kann in einem Topf durchgeführt werden. Die Trennung und Reinigung jeder der Verbindungen IV, II, III oder I kann jedoch auch nach bekannten Verfahren durchgeführt werden, wenn dies erwünscht ist.
Allgemein wird das in dem Schema 3 Verfahren C angegebene Verfahren folgendermaßen durchgeführt.
Ein Gemisch aus 2–Amino–6–chlorpurin, Kaliumcarbonat und dem Ausgangsmaterial der als 2 in Schema 3 Verfahren C angegebenen Formel, das im allgemeinen im Handel erhältlich ist oder nach bekannten Verfahren hergestellt werden kann, wird etwa 2 bis 48 h unter Stickstoff gerührt. Ein Gemisch von 7 und 9 substituierten Chlorpurinen, die den Formeln 4 und 5 in Schema 3 Verfahren C entsprechen, wird erhalten. Die gewünschte Verbindung der Formel 4 wird abgetrennt und mit einer wäßrigen Säure wie HCl behandelt und anschließend eine schwache Lösung einer Base wie NaOH zugegeben. Das Gemisch wird erhitzt, um sicherzustellen, daß es neutralisiert ist und anschließend auf übliche Weise das gewünschte Produkt der Formel I isoliert, wobei R_3 Wasserstoff ist. Die anschließenden Reaktionen zur Bildung von Verbindungen der Formel 7 und 8 wie in Schema 3 Verfahren C beschrieben, werden durchgeführt wie oben für die entsprechenden Stufen in Schema 1 Verfahren B angegeben.
Es hat sich gezeigt, daß die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen eine deutliche Enzymhemmwirkung und cytotoxische Aktivität besitzen. Bei dem Purinnucelosid-phosphorylase (PNP-4) Enzym-Assay wurde eine vollständige Hemmung bei einer Konzentration von weniger als etwa 300 μmol mit bestimmten erfindungsgemäß erhältliche Verbindungen erzielt. PNP–4–Aktivität wurde radiochemisch gemessen, durch Messung der Bildung von [^{14}C]–Hypoxanthin aus [^{14}C]–Inosin [Biomedicine, 33, 39 (1980)] unter Verwendung von Humanerythrocyten als Enzymquelle. Die gleichen Verbindungen erwiesen sich auch bei Standardversuchen (HTBA-1) [Science, 214, 1137, (1981)] als selektiv cytotoxisch gegenüber T-Zellen in Gegenwart von 2'-Desoxyguanosin in einem ähnlichen Konzentrationsbereich und nicht toxisch gegenüber B-Zellen in Gegenwart der gleichen Menge 2'-Desoxyguanosin. Repräsentative Beispiele sind zusammen mit ihrer Aktivität in der Aktivitätstabelle angegeben.

Aktivitätstabelle

Beispiel Nr.	Ar[1]	Herstellungs-verfahren	PNP-4 IC_{50} (µM)	HTBA-1 T-Zellen + dGuo (10 µM) IC50 (µM)
1	3-Py	B	21,9	54,1
2 or 9a	2-Th	A or B	0,17	0,83
3	2-Th-5-Et	B	0,93	4,15
9b	2-Fu	B or A	0,25	2,57
9c	3-Th	A, B, or C	0,085	0,49
9d	2-Th-3-CH_3	B	4,05	8,6
16Ad	3-TH-2-CH_3	A	1,72	18,2
16Ac	CH_2-2-Th	A	6,25	17,6
16Ak	3-TH-5-CH_3	A	0,63	2,8
16Ag		A	8,45	>12,5
9e		B	140	
16Ae	2-Th-5-Me	A		
16Af	2-Py	A	4,6	

[1]Py = Pyridin , Th = Thiophen , Fu = Furan

Da T-Zellen eine zentrale Rolle bei der Immunreaktion spielen, wird die Verwendung der erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen in Betracht gezogen zur Immunregulation bei Autoimmunerkrankungen wie rheumatischer Arthritis, systemischem Lupus erythematodis, entzündlichen Blasenkrankheiten, Multipler sklerose, Myasthemia gravis, Transplantationen, juvenilem Diabetes, Krebs und Viruserkrankungen. Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen können daher in Form von Arzneimitteln, die diese Verbindungen der Formel I enthalten, angewandt werden zur Behandlung von Erkrankungen wie Autoimmunerkrankungen, die durch eine annomalen Immunreaktion hervorgerufen werden bei Warmblütern. Dabei werden diese Eigenschaften der erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen ausgenutzt, indem einem Warmblüter eine wirksame Menge eines Arzneimittels verabreicht wird, das als Wirkstoff mindestens etwa 0,1 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, mindestens einer erfindungsgemäß herstellbaren Verbindung erhält. Die Arzneimittel können auf geeignete Weise hergestellt werden, vorzugsweise zusammen mit einem inerten Träger zur oralen, parenteralen, ophthalmischen, topischen Verabreichung oder als Suppositorien. Zum Beispiel können die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen in Dosisformen wie Tabletten oder Sirups verarbeitet werden durch Vermischen mit einem inerten pharmazeutischen Träger wie Lactose oder einfachem Sirup nach an sich bekannten Verfahren. Für injizierbare Dosisformen werden sie mit Trägern wie Wasser, Propylenglykol, Erdnußöl, Sesamöl u. ä. zubereitet. Bei diesen Dosisformen beträgt die Menge an Wirkstoff etwa 0,05 bis 0,5 g/Dosiseinheit.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

9–[(3–Pyridinyl)methyl]guanin
3–Pyridylmethylamin (15,8 ml; 0,1517 mol) wurde zu einer Suspension von 2–Amino–6–chlor–4–hydroxy–5–nitropyrimidin (14,45 g; 0,0758 mol) in Isopropanol (600 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt und dann über nacht bei Raumtemperatur gerührt, wobei das Produkt 2–Amino–4–hydroxy–6–[(3–pyridyl)methylamino]–5–nitropyrimidin auskristallisierte. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.
Das rohe Nitropyrimidin (25,32 g), das wie oben erhalten worden war, wurde in 150 ml Formamid und 50 ml 90%iger Ameisensäure suspendiert und die Suspension im Wasserbad auf 70 °C erwärmt. Natriumdithionit wurde vorsichtig zu der warmen Suspension gegeben und das Gemisch 15 bis 20 min zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 300 ml heißem Wasser verdünnt, mit Aktivkohle behandelt und dann weitere 20 bis 25 min zum Sieden erhitzt, durch Kieselgur (Celite) filtriert abgekühlt und unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhielt Formamidopyrimidin, das abfiltriert, mit Aceton gewaschen und unter Vakuum bei 56 °C getrocknet wurde.
Das oben erhaltene Produkt wurde erneut in 100 ml Formamid und 8 ml Ameisensäure suspendiert und 3,5 h unter Rückfluß erhitzt, auf 400 ml Eiswasser ausgegossen und dann filtriert. 2maliges Umkristallisieren aus siedendem Wasser ergab eine analytisch reine Probe des gewünschten Produktes (4,5 g) Fp. > 300 °C.

Beispiel 2
Das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wurde wiederholt zur Herstellung der folgenden 9–(heterocyclischen, aromatischen oder substituierten heterocyclischen aromatischen)–Methylguanine ausgehend von entsprechenden heterocyclischen, aromatischen oder substituierten heterocyclischen aromatischen Methylaminen.
9–(2–Thienylmethyl)guanin, Fp. > 300 °C
9–[(2–Pyridinyl)methyl]guanin, Fp. > 300 °C
9–(2–Furanylmethyl)guanin, Fp. 296–299 °C, (Zers.)
(bekannt: J. Am. Chem. Soc., 1959, 81:3046)
9–[(3–Methyl–2–thienyl)methyl]guanin, Fp. > 290 °C (Zers.)
9[(2–Methyl–3–thienyl)methyl]guanin, Fp. > 270 °C (Zers.)
9–[(Benzo[b]thien–3–yl)methyl]guanin, Fp. > 300 °C (Zers.)
9–(3–Thienylmethyl)guanin, Fp. 320–322 °C (Zers.)

Beispiel 2A

2–Amino–9–[(2–thienyl)methyl]–6–chlorpurin
Ein Gemisch aus 2–Amino–6–chlorpurin (Aldrich Chemical Co.) (7,47 g; 0,44 mol), Kaliumcarbonat (6,64 g, 0,048 mol) und 3–Thenylbromid (s. US-PS 3746724) (7,8 g; 0,44 mol) in DMF (200 ml) wurde 48 h bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Das Gemisch wurde filtriert und das Filtrat unter Vakuum zur Trockene eingedampft, Ethylether zugegeben und der Niederschlag abfiltriert, wobei man ein Gemisch von 7 und 9 substituierten Chlorpurinen erhielt. Eine Probe des reinen 9–Isomeren wurde hergestellt durch Chromatographie über Silicagel mit 5% Methanol/Methylen-chlorid als Eluens, um es von dem 7–Isomer abzutrennen. Eine analytisch reine Probe wurde erhalten durch Umkristallisieren aus einem Aceton/Methanol-Gemisch. Ausbeute 2,36 g, Fp.: erweicht bei 185 °C (Zers.) und schmilzt dann bei 203 bis 204 °C (Zers.).

Beispiel 2B
Das in Beispiel 2A beschriebene Verfahren wurde wiederholt zur Herstellung der folgenden 2–Amino–9–[(heteroaryl oder substituierten heteroaryl)methyl]–6–chlorpurine, ausgehend von den entsprechendenen Heteroaryl- oder substituierten Heteroarylmethylhalogeniden.
2-Amino-9-[(2,5-dimethyl-3-thienyl)methyl]-6-chlorpurin, Fp. 190–192 °C (Ausgangsmaterial 2,5-Dimethyl-3-thenyl-chlorid hergestellt nach Buu-Hoi und Nguyen-Hoan, Rec. Trav. Chim, 1949, 68:5).
2-Amino-9-(3-furanylmethyl)-6-chlorpurin (Ausgangsmaterial 3-Furfurylchlorid hergestellt nach S. P. Tanis, Tet. Letts, 1982, 23:3115).

Beispiel 2C
9-[(2,5-Dimethyl-3-thienyl)methyl]guanin
Ein Gemisch aus 2-Amino-9-[(2,5-dimethyl-3-thienyl)methyl]-6-chlorpurin (3,8 g, 0,0129 mol) und 2 n HCl wurde 3 h auf dem Dampfbad und dann eine weitere Stunde unter Rückfluß erhitzt. Am Ende dieser Zeit wurde 1 n NaOH-Lösung zu der Lösung gegeben bis diese basisch war und das Gemisch weitere 5 min erhitzt. Das Gemisch wurde dann mit Essigsäure angesäuert, gekühlt und filtriert, wobei man 3,6 g des Produktes erhielt. Eine analytisch reine Probe wurde erhalten durch Chromatographie über Silicagel unter Verwendung von 10% Methanol/Chloroform als Eluens, Fp. > 300 °C (Zers.).

Beispiel 2D
Das in Beispiel 2C beschriebene Verfahren wurde wiederholt, zur Herstellung von 9(3-Thenyl)guanin, Fp. 320–322 °C (Zers.)

Beispiel 2E
9-(3-Furanylmethyl)guanin
Das rohe 2-Amino-9-(3-furfuryl)-6-chlorpurin (4,74 g, 0,019 mol) wurde in 175 ml Methanol suspendiert und eine Lösung von Natriummethoxid, die hergestellt worden war aus 1,75 g (0,076 g-Atom) Natriummetall und 75 ml Methanol wurde langsam zu der Suspension zugegeben und anschließend 2-Mercapto-ethanol (6,1 ml = 6,8 g; 0,087 mol und 0,35 ml Wasser). Das Reaktionsgemisch wurde unter Stickstoffatmosphäre 2 h unter Rückfluß erhitzt und dann eine zusätzliche Menge von Natriummethoxid aus 1,14 g (0,05 g-Atom) Natrium und 25 ml Methanol zugegeben. Nach weiterem 2,5 h langem Sieden unter Rückfluß wurde das Reaktionsgemisch unter Vakuum auf 75 ml eingeengt und dann mit 200 ml Wasser verdünnt und mit Essigsäure auf einen *p*H-Wert von 5,5 angesäuert. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 4,05 g Fp. 308-310 °C

Beispiel 3
9-[(5-Ethyl-2-thienyl)methyl]guanin
2-Amino-6-chlor-4-pyrimidinol-monohydrat (22,96 g; 0,1193 mol) wurde in 300 ml Methoxyethanol suspendiert und 5-Ethyl-2-thenylamin (16,58 g; 0,1193 mol) hergestellt aus 2-Ethylthiophen nach (JACS, 1948, 70:4018) zu der Suspension gegeben. Die erhaltene Lösung wurde 1 h unter Rückfluß erhitzt und dann 16,8 ml Triethylamin zugegeben und weitere 18 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in 600 ml Eiswasser gegossen, mit 100 ml Essigsäure verdünnt und dann mit einer Lösung von 16 g Natriumnitrit in 100 ml Wasser behandelt. Das Gemisch wurde 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt und die erhaltene lachsfarbene Nitrosoverbindung abfiltriert und mit Wasser gewaschen.
Das rohe Nitrosopyrimidin wurde dann mit Natriumdithionit in 200 ml Formamid und 100 ml 90%iger Ameisensäure bei 70 °C reduziert und dann 20 min zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 300 ml Wasser verdünnt und weitere 30 min zum Sieden erhitzt, heiß filtriert und dann im Kühlschrank auskristallisieren gelassen. Das rohe N-Formyl-Derivat (28 g) wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen, an der Luft getrocknet und dann aus 10 ml Ameisensäure und 100 ml Formamid durch 1stündiges Sieden unter Rückfluß cyclisiert. Das heiße Reaktionsgemisch wurde auf 500 ml Eiswasser gegossen, wobei man das rote Guanin erhielt, das dann durch Lösen in siedender 1,5 n HCl, Behandeln mit Aktivkohle und Ausfällen mit Ammoniumhydroxid gereinigt wurde. Das rohe Guanin wurde dann in heißer 1 n NaOH-Lösung erneut gelöst, mit Aktivkohle behandelt, filtriert und das Filtrat mit Essigsäure angesäuert, wobei man das gewünschte Produkt erhielt, das in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Beispiel 4
Das in Beispiel 3 beschriebene Verfahren wurde wiederholt zur Herstellung von 9-(2-Thenyl)guanin, Fp. > 300 °C, ausgehend von 2-Amino-6-chlor-4-pyrimidinol und 2-Thenylamin.

Beispiel 5
8-Brom-9-(2-thienylmethyl)guanin
N-Bromsuccinimid (2,82 g; 15,7 mmol) wurde zu einer kalten (0 °C) Suspension von 9-(2-Thenyl)guanin (3,5 g; 14,1 mmol) in 100 ml DMF gegeben und das Gemisch 30 min bei 0 °C und dann 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 75 ml Wasser verdünnt und filtriert. Beim Umkristallisieren des Produktes aus DMF erhielt man die analytisch reine Probe, Ausbeute 3,1 g, Fp. 294-295 °C (Zers.).

Beispiel 6
Das im Beispiel 5 beschriebene Verfahren wurde wiederholt zur Herstellung der folgenden 8-Brom-9-[(substituierten heteroaryl)methyl]guanine, ausgehend von entsprechenden 9-[(substituierten Heteroaryl)methyl]guaninen.
8-Brom-9-(5-ethyl-2-thienylmethyl)guanin
8-Brom-9-(2-furanylmethyl)guanin, Fp. > 340 °C,
8-Brom-9-[(2-Methyl-3-thienyl)methyl]guanin, Fp. > 280 °C (Zers.).
8-Brom-9-[(benz[b]thien-3-yl)methyl]guanin, Fp. 258–260 °C (Zers.).

Beispiel 7
8-Brom-9-[(3-pyridinyl)methyl]guanin
N-Bromsuccinimid (1,59 g; 8,95 mmol) wurde zu einer Suspension von 9-[(3-Pyridyl)methyl]guanin (2,0 g; 8,14 mmol) in 20 ml Eisessig gegeben und das Gemisch 3,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde unter vermindertem Druck eingeengt und dann mit Wasser verdünnt und filtriert. Das rohe Produkt wurde mit Wasser verrieben, filtriert und mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 1,91 g, Fp. > 300 °C.

Beispiel 8
8-Amino-9-(5-ethyl-2-thienylmethyl)guanin
Ein Gemisch aus 8-Brom-9-(5-ethyl-2-thenyl)guanin (6,5 g; 18,3 mmol) und 60% wäßrigem Hydrazin (200 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre 20 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wurden 50 ml 2-Methoxyethanol zugegeben und weitere 48 h an der offenen Luft unter Rückfluß erhitzt. Die orangebraune Lösung wurde abgekühlt, mit 150 ml Wasser verdünnt und im Kühlschrank über Nacht auskristallisieren gelassen. Das so erhaltene Produkt wurde in das Hydrochloridsalz umgewandelt durch Umkristallisieren aus siedendem Isopropanol und 1 n HCl. Ausbeute 0,49 g, Fp. 215–218 °C (Zers.).

Beispiel 9

Das im Beispiel 8 beschriebene Verfahren wurde wiederholt zur Herstellung der folgenden 8-Amino-9-[(substituierten heteroaryl)methyl]guaninen, ausgehend von entsprechenden 8-Brom-9-[(substituierten heteroaryl)methyl]guaninen: 8-Amino-9-[(3-pyridyl)methyl]guanin, Fp. >300°C, sowie der weiteren Verbindungen a bis e.

a. 8-Amino-9-(2-thenyl)guanin oder 8-Amino-9-[(2-thienyl)-methyl]guanin als Hydrochloridsalz · 0,5 H_2O, Fp. 223–226°C (Zers.).

b. 8-Amino-9-(2-furanylmethyl)guanin-monohydrochlorid · 1,0 H_2O, Fp. 197–199°C (Zers.).

c. 8-Amino-9-[3-thienyl)methyl]guanin monohydrochlorid-monohydrat, Fp. 275–278°C (Zers.).

d. 8-Amino-9-[(3-methyl-2-thienyl)methyl]guanin · 0,25 H_2O, Fp. 290°C (Zers.).

e. 8-Amino-9-[(benzo[b]thien-3-yl)methyl]guanin · 0,5 H_2O, Fp. >300°C (Zers.).

Die Ausgangsmaterialien wie 2-, 3- oder 4-Pyridylmethylamine, 2-Thenylamin, das auch als 2-(Aminomethyl)thiophen oder 2-Thiophenmethylamin bezeichnet wird, und 2-Furfurylamin sind im Handel erhältlich (z. B. von Aldrich Chemical Company). Die substituierten Thenylamine wurden hergestellt aus den substituierten Thiophenen nach allgemeinen Verfahren. (H. D. Hartough und S. L. Meisel, J. Am. Chem. Soc., 1948, **70**:4018).

2-Amino-6-chlor-4-hydroxy-5-nitropyrimidin wurde hergestellt nach einem Verfahren, wie es beschrieben ist von A. Stuart and H. C. S. Wood, J. Chem. Soc., 1963:4186.

2-Amino-6-chlor-4-pyrimidinol-monohydrat ist im Handel von Aldrich Chemical Company.

Beispiel 10

2-Amino-4-[[(2-thienyl)methyl]amino]-5-(formamido)-6-pyrimidinol (Schema 2 Formel IV, in der n = 1, m = 0, R_4 = R_5 = H, Ar = 2-Thienyl)

2-Amino-6-chlor-4-pyrimidinol-monohydrat (85%, 100,0 g 0,5197 mol) wurde in 700 ml Methoxyethanol suspendiert und 2-Thiophenmethylamin (96%, 61,3 g, 0,5197 mol) zu der Suspension gegeben. Das Gemisch wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt und dann 73 ml Triethylamin (d = 0,726, 0,52 mol) zugegeben und weitere 18 h unter Rückfluß erhitzt.

Die Reaktion wurde durch Dünnschichtchromatographie (TLC) überwacht: 20% Methanol/$CHCl_3$. Das Reaktionsgemisch wurde in 1000 ml Eiswasser gegossen, mit 400 ml Essigsäure verdünnt und dann mit einer Lösung von 80 g (1,16 mol) Natriumnitrit in 300 ml Wasser behandelt. Das Gemisch wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt, und die erhaltene rötliche Nitroseverbindung (X) wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen (die Reaktion wurde überwacht durch Beobachtung der Farbänderung bei der Bildung des Niederschlags).

Das rohe Nitros pyrimidin der Formel X, (Schema 2, Formel X, n = 1, m = 0, R_4 und R_5 = H und Ar = 2-Thienyl), das wie oben hergestellt worden war, wurde in zwei Teile geteilt und jeder mit Natriumdithionit (>90%, 70 g, 0,36 mol) in 300 ml Formamid und 300 ml 90%iger Ameisensäure bei 80°C reduziert und dann 20 min zum Sieden erhitzt. Die Temperatur betrug zu diesem Zeitpunkt etwa 130–140°C. Die Reaktion war vollständig, als die rote Farbe vollständig verschwunden war und anorganisches Salz ausfiel. Das Reaktionsgemisch wurde mit 300 ml Wasser verdünnt und weitere 30 min zum Sieden erhitzt, heiß filtriert und dann im Kühlschrank auskristallisiert. Die Reaktion wurde auf Vollständigkeit durch Dünnschichtchromatographie (TLC) (SiO_2; 20% CH_3OH in $CHCl_3$) überwacht. Das rohe N-Formylderivat 2-Amino-4[[(2-thienyl)methyl]amino]-5-(formamido)-6-pyrimidinol, (100 g) wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet und in den meisten Fällen für die nächste Stufe ohne weitere Reinigung verwendet.

Beispiel 10A

Das in Beispiel 10 beschriebene Verfahren wurde wiederholt zur Herstellung von 2-Amino[[(3-thienyl)-methyl]amino]-5-(formamido)-6-pyrimidinol, ausgehend von 3-Thiophen-methylamin und 2-Amino-6-chlor-4-pyrimidinol.

Beispiel 11

2-Amino-4-[[(2-furanylmethyl)amino]-5-(formamido)-6-pyrimidinol

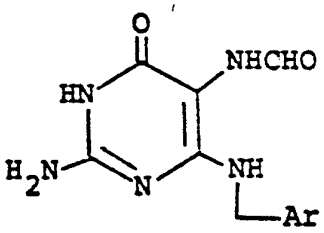
Ein Gemisch aus 2-Amino-6-chlor-5-nitro-4-pyrimidinol (J. Chem. Soc., 1962, S. 4186) (31,5 g; 0,15 mol), Methanol (1200 ml) und Furfurylamin (29,1 g; 0,3 mol) wurde 6 h gerührt und unter Stickstoffatmosphäre am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, filtriert, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 34,43 g eines gelben Feststoffes, Fp. 286–289°C (Zers.), der für die nächste Umsetzung verwendet wurde.

Das rohe Nitropyrimidin (33,9 g; 0,135 mol) wurde in 200 ml Formamid und 145 ml 88%iger Ameisensäure suspendiert und dann auf 80°C erwärmt. Natriumdithionit (57 g; 0,327 mol) wurde langsam zu der warmen (80–85°C) Suspension innerhalb von 50 min zugegeben und die Temperatur (~85°C) weitere 30 min beibehalten, das Gemisch dann mit 1200 ml siedendem Wasser verdünnt und weitere 20 min auf etwa 85°C gekühlt, wobei lohfarbene Kristalle entstanden. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und unter Vakuum über Nacht über P_2O_5 getrocknet. Ausbeute 23,4 g, Fp. 246–247°C (Zers.). In den meisten Fällen wurden diese Verbindungen ohne Charakterisierung für die weiteren Reaktionsfolgen verwendet.

Beispiel 11A

Das im Beispiel 11 beschriebene Verfahren wurde wiederholt zur Herstellung der folgenden 2-Amino-4-[[(heteroaryl oder substituierten heteroaryl)methyl]amino]-5-(formamido)-6-pyrimidinole, (Tabelle 1) ausgehend von entsprechenden Heteroaryl- oder substituierten Heteroaryl-methylaminen und 2-Amino-6-chlor-5-nitro-4-pyrimidinol.

TABELLE 1



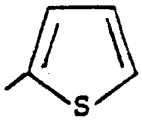
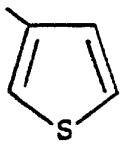
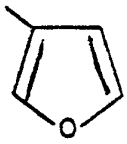
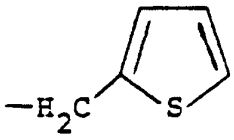
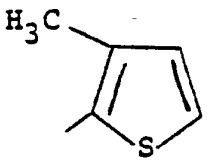
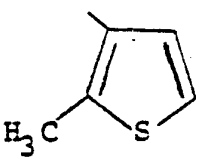
Ar	bzw.	Ar
2-Thienyl		
3-Thienyl		
3-Furanyl		
(2-Thienyl)methyl		
3-Me-2-thienyl		
2-Me-3-thienyl		

TABELLE 1 (Fortsetzung)

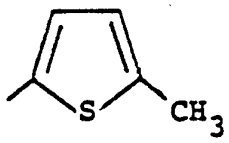
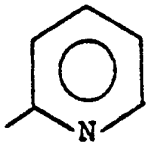
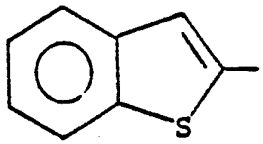
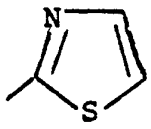
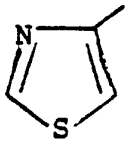
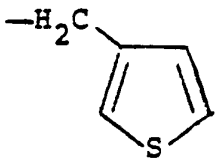
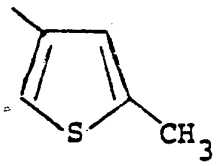
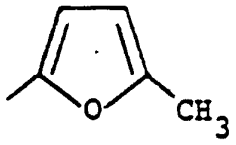
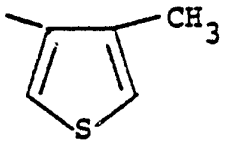
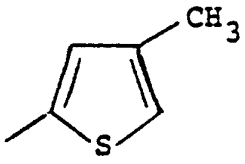
Ar	bzw.	Ar
5-Me-2-thienyl		
2-Pyridinyl		
Benzo[b]thien-2-yl		
2-Thiazolyl		
4-Thiazolyl		
(3-Thienyl)methyl		
5-Me-3-thienyl		

TABELLE 1 (Fortsetzung)

Ar	bzw.	Ar
5-Me-2-furanyl		
4-Me-3-thienyl		
4-Me-2-thienyl		

Beispiel 12

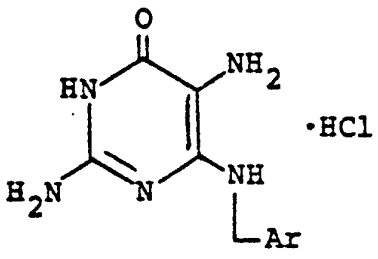
2,5-Diamino-4-[(2-thienylmethyl)amino]pyrimidin-6-ol-dihydrochlorid (Schema 2, Formel IVa, n = 1, m = 0, R_4 = R_5 = H und Ar = 2-Thienyl)

Das entsprechend Beispiel 10 hergestellte rohe N-Formylderivat (40 g, 0,1508 mol) wurde in 500 ml wasserfreiem Methanol suspendiert und ein Strom von trockenem HCl-Gas durch die Lösung geleitet, während das Gemisch unter Rückfluß siedete. Die Reaktion wurde 2,5 h fortgesetzt, wobei eine klare Lösung entstand und anschließend ein kristalliner Niederschlag. Das Gemisch wurde im Eisbad gekühlt und kristallisiert. Man erhielt das Salz 2,5-Diamino-4-[(2-thienylmethyl)amino]pyrimidin-6-ol-dihydrochlorid, (28,6 g). Beim Einengen der Mutterlauge erhielt man eine weitere Menge des Salzes (8,65 g). Gesamtausbeute 37,25 g, (79 %). Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung weiter verwendet.
Wahlweise wurde das N-Formylderivat mit 5 % methanolischer HCl (Gas) unter Rückfluß erhitzt, um das gewünschte Diamin · 2HCl-Salz zu erhalten.

Beispiel 12A

Das im Beispiel 12 beschriebene Verfahren wurde wiederholt zur Herstellung der folgenden 2,5-Diamino-4-[[(heteroaryl oder substituierten heteroaryl)methyl]amino]pyrimidin-6-ole als Dihydrochloridsalze (Tabelle 2), ausgehend von dem entsprechenden 2-Amino-4-[[(heteroaryl- oder substituierten heteroaryl)methyl]amino]-5-(formamido)-6-pyrimidinol (Tabelle 1).

TABELLE 2



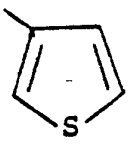
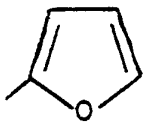
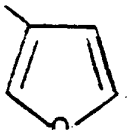
Ar	bzw.	Ar
3-Thienyl		

TABELLE 2 (Fortsetzung)

2-Furanyl

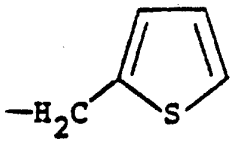


3-Furanyl

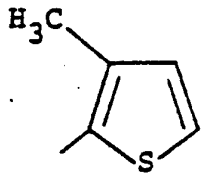


Ar bzw. Ar

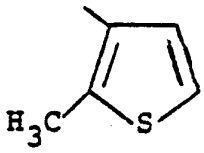
(2-Thienyl)methyl



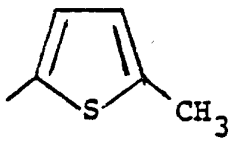
3-Me-2-thienyl



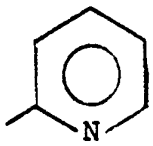
2-Me-3-thienyl



5-Me-2-thienyl



2-Pyridinyl



Benzo[b]thien-2-yl

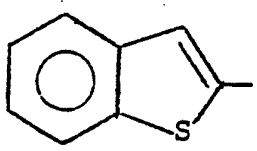
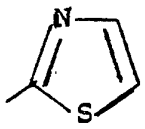


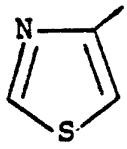
TABELLE 2 (Fortsetzung)

2-Thiazolyl

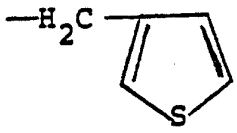


Ar bzw. Ar

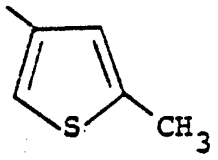
4-Thiazolyl



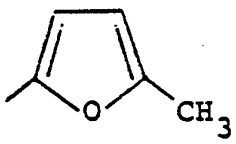
(3-Thienyl)methyl



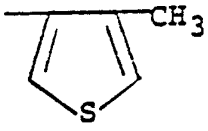
5-Me-3-thienyl



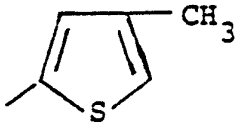
5-Me-2-furanyl



4-Me-3-thienyl



4-Me-2-thienyl



Beispiel 13

Methyl-[[[2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-4-[(2-thienylmethyl)-amino]-5-pyrimidinyl]amino]thioxomethyl]carbamat (Schema 2, Formel II, R_6 = Methyl, n = 1, m = 0, R_4 = R_5 = H und Ar = 2-Thienyl)

Das rohe Dihydrochloridsalz, das entsprechend Beispiel 12 hergestellt worden war, (37,2 g, 0,12 mol) wurde in 300 ml Wasser suspendiert und dann mit einem Gemisch von konzentriertem NH_4OH und 97%igem Hydrazin (3:1) (40 ml) basisch gemacht, um die freie Base zu erhalten, die im Vakuum über P_2O_5 20 h getrocknet wurde. Ausbeute 26,1 g (97%) der in Schema II als Verbindung IVb bezeichneten Verbindung, bei der n, m, R_4, R_5 und Ar wie oben definiert sind. Diese freie Base war instabil.

Eine Suspension von Kaliumthiocyanat (18,1 g; 0,186 mol) in Acetonitril (250 ml) wurde mit Methylchlorformiat (99%) (13,8 ml, 0,177 mol) behandelt und das Gemisch 1 h unter Rückfluß erhitzt, gekühlt und dann zur Entfernung anorganischer Salze filtriert. Das leuchtend gelb gefärbte Filtrat wurde über Nacht bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Es ist darauf zu achten, daß das gesamte Methylchloroformiat reagiert hat, bevor weitergearbeitet wird. Die trockene Base (26,1 g) wurde zu der Lösung von Methoxycarbonylisothiocyanat gegeben und weitere 36 h bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Die Reaktion wurde auf Vollständigkeit durch Dünnschichtchromatographie (SiO_2, 20% CH_3OH in $CHCl_3$) überwacht. Das Produkt wurde abfiltriert und mit Methanol gewaschen und ergab das Thioharnstoffderivat Methyl-[[[2-amino,1,6-dihydro-6-oxo-4-[(2-thienylmethyl)-amino]-5-pyrimidinyl]amino]thioxomethyl]carbamat. Ausbeute 37,4 g (96%), Fp. 225–226°C; (96,6% rein nach HPLC).

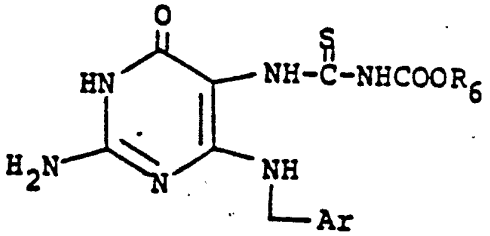
Wahlweise können die Nitro- oder Nitrosopyrimidine katalytisch reduziert und unmittelbar mit Ethoxycarbonylisothiocyanat umgesetzt werden, um das Thioharnstoffderivat zu erhalten.

Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe übernommen.

Beispiel 13A

Das in Beispiel 13 beschriebene Verfahren wurde wiederholt zur Herstellung der folgenden Methyl- (oder Ethyl-)-[[[2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-4-[[(heteroaryl oder substituierten heteroaryl)methyl]amino]-5-pyrimidinyl]-amino]-thioxomethyl]carbamate (Tabelle 3), ausgehend von den entsprechenden 2,5-Diamino-4-[[(heteroaryl oder substituierten heteroaryl)methyl]amino]pyrimidin-6-ol-dihydrochlorid-salzen (Tabelle 3).

TABELLE 3



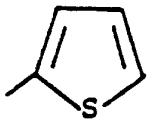
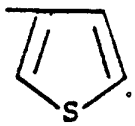
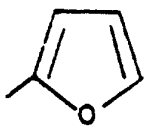
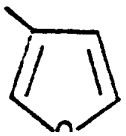
Ar	bzw. Ar	R_6
2-Thienyl		Et
3-Thienyl		CH_3
2-Furanyl		CH_3
3-Furanyl		CH_3 Fp. 246-249°C

TABELLE 3 (Fortsetzung)

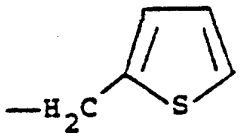
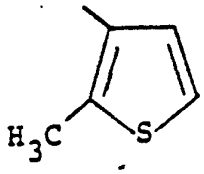
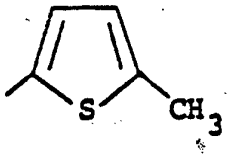
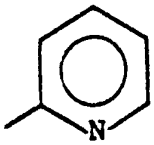
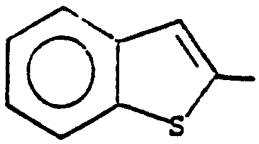
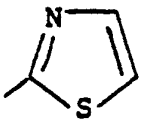
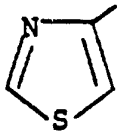
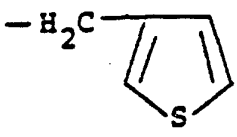
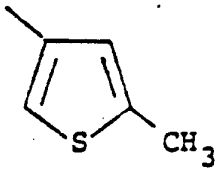
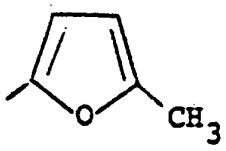
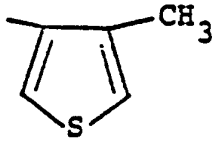
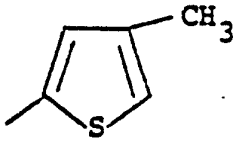
Ar	bzw. Ar	R_6
(2-Thienyl)methyl		CH_3 Fp. 234-239°C (Zers.)
2-Me-3-thienyl		CH_3 Fp. 235-237°C (Zers.)
5-Me-2-thienyl		CH_3, Fp. 227-230°C (Zers.)
2-Me-2-thienyl	"	Et
2-Pyridinyl		CH_3
Benzo[b]thien-2-yl		CH_3
2-Thiazolyl		CH_3 Fp.214-215°C
4-Thiazolyl		CH_3 Fp.217-218°C
(3-Thienyl)methyl		CH_3

TABELLE 3 (Fortsetzung)

Ar	bzw. Ar	R_6
5-Me-3-thienyl		CH_3
5-Me-2-furanyl		CH_3 Fp. 228-229°C (Zers.)
4-Me-3-thienyl		CH_3, Et
4-Me-2-thienyl		CH_3, Et

Beispiel 14

Methyl-[5-amino-7-[(2-thienylmethyl)amino]-oxazolo[5,4-d]-pyrimidin-2-yl]carbamat (Schema 2, Formel III, R_6 = Methyl, n = 1, m = 0, R_4 = R_5 = H und Ar = 2-Thienyl)

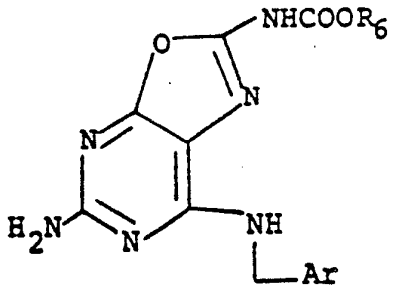
Ein Gemisch des entsprechend Beispiel 13 hergestellten Thioharnstoffderivats (35 g; 0,096 mol) und N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) (59,4 g, 0,288 mol) wurde in 1800 ml trockenem DMF suspendiert und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Verlauf der Reaktion wurde durch Dünnschichtchromatographie (SiO_2; 20% CH_3OH in $CHCl_3$, überwacht. Das DMF wurde unter Vakuum vollständig abdestilliert und der Rückstand zweimal mit CH_2Cl_2 verrieben, um das gewünschte Carbamat Methyl-[5-amino-7-[(2-thienylmethyl)amino]oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]carbamat zu erhalten. Ausbeute 27,8 g (90%) Fp. 300°C, Reinheit 97,6% (HPLC).

Dieses Produkt wurde ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet.

Beispiel 14A

Das in Beispiel 14 beschriebene Verfahren wurde wiederholt zur Herstellung der folgenden Methyl- (oder Ethyl-)-[5-amino-7-[[(heteroaryl oder substituierten heteroaryl)-methyl]amino]oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]carbamate (Tabelle 4), ausgehend von den entsprechenden Methyl- (oder Ethyl-)-[[[2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-4-[[(heteroaryl- oder substituierten heteroaryl)methyl]amino]-5-pyrimidinyl]-amino]-thioxomethyl]carbamaten (Tabelle 3).

TABELLE 4



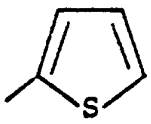
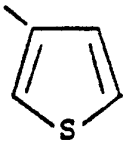
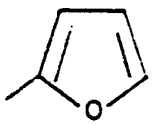
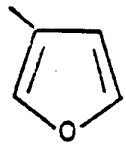
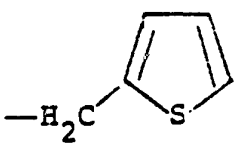
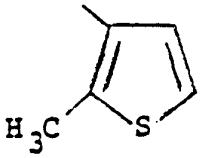
Ar	bzw. Ar	R6
2-Thienyl		Et
3-Thienyl		CH_3
2-Furanyl		CH_3
3-Furanyl		CH_3 Fp. 288-291°C (Zers.)
(2-Thienyl)methyl		CH_3 Fp. >270°C (Zers.)
2-Me-3-thienyl		CH_3 Fp. >270°C (Zers.)

TABELLE 4 (Fortsetzung)

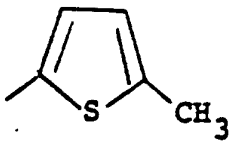
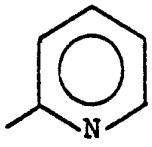
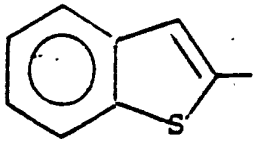
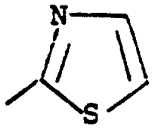
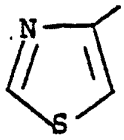
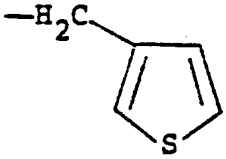
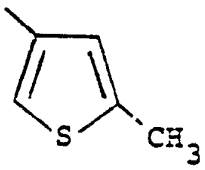
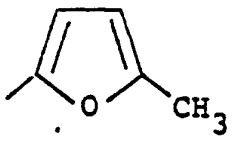
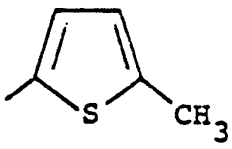
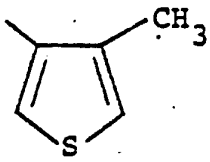
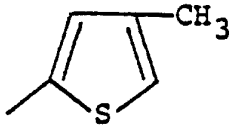
Ar	bzw. Ar	R_6
5-Me-2-thienyl		CH_3, Et Fp.: >250°C (Zers.)
2-Pyridinyl		CH_3
Benzo[b]thien-2-yl		CH_3
2-Thiazolyl		CH_3
4-Thiazolyl		CH_3
(3-Thienyl)methyl		CH_3
5-Me-3-thienyl		CH_3

TABELLE 4 (Fortsetzung)

Ar	bzw. Ar	R_6
5-Me-2-furanyl		CH_3
5-Me-2-thienyl		CH_3, Et
5-Me-3-thienyl		CH_3
4-Me-2-thienyl		Et Fp.>260°C (Zers.)

Beispiel 15

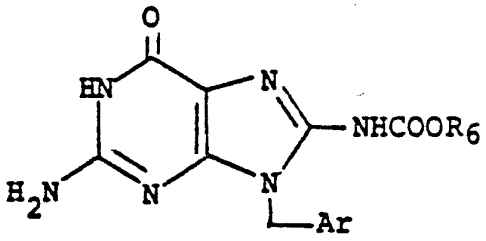
Methyl-[2-amino-6,9-dihydro-6-oxo-9-(2-thienylmethyl)-1H-purin-8-yl]carbamat (Schema 2, Formel I, R_3 = NHCOOR$_6$, R_6 = Methyl, n = 1, m = 0, R_4 = R_5 = H und Ar = 2-Thienyl

Ein Gemisch des entsprechend Beispiel 14 hergestellten Oxazolocarbamates (25 g; 0,078 mol) und wasserfreiem K_2CO_3 wurde in wasserfreiem Methanol suspendiert und 8 h unter Rückfluß erhitzt. Der Verlauf der Reaktion wurde durch das oben erwähnte Dünnschichtchromatographie-System überwacht. Das Reaktionsgemisch wurde dann unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und der Rückstand in Ammoniumchloridlösung (16,8 g; 0,312 mol in 200 ml Wasser) gelöst. Der erhaltene Niederschlag wurde gesammelt und getrocknet. Man erhielt 24,39 g des Methyl[2-amino-6,9-dihydro-6-oxo-9-(2-thienylmethyl)-1H-purin-8-yl]carbamates, manchmal verunreinigt mit der 8-Aminoverbindung, und zwar in diesem Beispiel 89,58% Carbamat und 9,54% 8-Aminoverbindung, 8-Amino-9-[(2-thienyl)methyl]guanin oder Formel I, bei der R_3 NH_2 ist.
Dieses Produkt wurde ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet.

Beispiel 15A

Das in Beispiel 15 beschriebene Verfahren wurde wiederholt zur Herstellung der folgenden Methyl- (oder Ethyl-)[2-amino-6,9-dihydro-6-oxo-9-[(heteroaryl oder substituierten heteroaryl)methyl-1H-purin-8-yl]-carbamate (Tabelle 5) ausgehend von den entsprechenden Methyl- (oder Ethyl-)-[5-amino-7-[[(heteroaryl oder substituierten heteroaryl)methyl]-amino]oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-carbamaten (Tabelle 4).

TABELLE 5



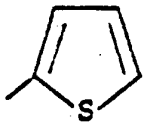
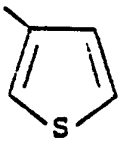
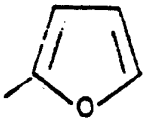
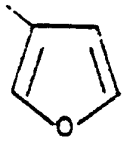
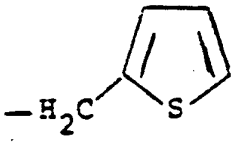
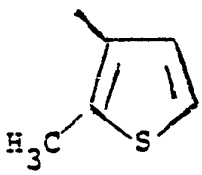
Ar	Ar bzw.	R_6
2-Thienyl		Et, Fp >250°C (Zers.)
3-Thienyl		CH_3
2-Furanyl		CH_3 Fp. >300°C (Zers.)
3-Furanyl		CH_3 Fp. >270°C (Zers.)
(2-Thienyl)methyl		CH_3
2-Me-3-thienyl		CH_3

TABELLE 5 (Fortsetzung)

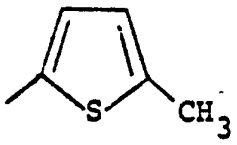
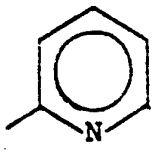
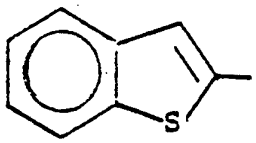
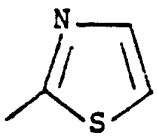
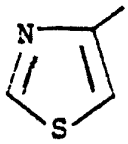
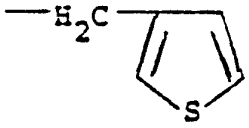
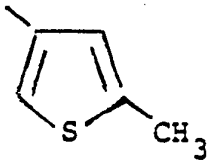
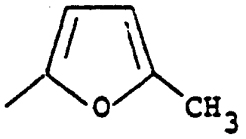
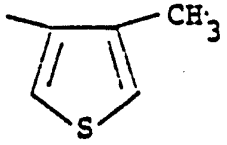
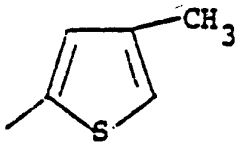
Ar	bzw. Ar	R_6
5-Me-2-thienyl		CH_3, Et Fp.: >250°C (Zers.)
2-Pyridinyl		CH_3
Benzo[b]thien-2-yl		CH_3
2-Thiazolyl		CH_3
4-Thiazolyl		CH_3
(3-Thienyl)methyl		CH_3
5-Me-3-thienyl		CH_3

TABELLE 5 (Fortsetzung)

Ar	bzw.	Ar	R_6
5-Me-2-furanyl			CH_3 Fp. >250°C (Zers.)
4-Me-3-thienyl			CH_3, Et
4-Me-2-thienyl			CH_3, Et

Beispiel 16

8-Amino-9-[(2-thienyl)methyl]guanin (Schema 2, Formel I, $R_3 = NH_2$, n = 1, m = 0, $R_4 = R_5 = H$ und Ar = 2-Thienyl).

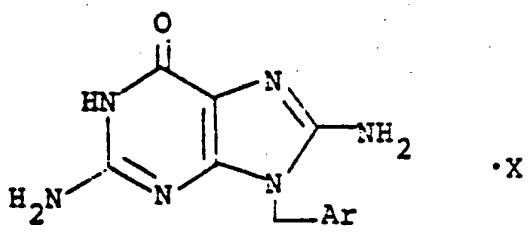
Das entsprechend Beispiel 13 hergestellte rohe Carbamat (89,5% Carbamat plus 9,5% der 8-Aminoverbindung) (20,39 g; 0,064 mol) aus der oben angegebenen Reaktion wurde in 125 ml Isopropanol suspendiert und 125 ml (0,125 mol) 1 n HCl zugegeben und das Gemisch ungefähr 20 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wurde durch Dünnschichtchromatographie überwacht (SiO_2; 20% MeOH in $CHCl_3$; CH_3CN:HOAc:H_2O 8:1:1) als eine klare Lösung entstanden war. Beim Abkühlen kristallisierte das Produkt aus der Lösung als Hydrochloridsalz von 8-Amino-9[(2-thienyl)-methyl]guanin aus. Ausbeute 15,1 g (76%), Reinheit 98% nach HPLC, Fp. 219–222°C (Zers.)

Die Hydrolyse wurde auch in 10%iger methanolischer Natriumhydroxidlösung unter Rückflußtemperatur durchgeführt und anschließende Neutralisation und Umkristallisation aus einem entsprechenden Lösungsmittel.

Beispiel 16A

Das in Beispiel 16 beschriebene Verfahren wurde wiederholt zur Herstellung der folgenden 8-Amino-9[(heteroaryl oder substituierten heteroaryl)methyl]guanine (Tabelle 6), ausgehend von den entsprechenden Methyl- (oder Ethyl-)[2-amino-6,9-dihydro-6-oxo-9-[(heteroaryl oder substituierten heteroaryl)methyl-1 H-purin-8-yl]-carbamaten (Tabelle 5).

TABELLE 6



·X

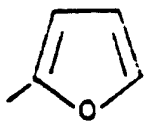
Ar	bzw.	X	Fp. °C
2-Furanyl		HCl	253-7

TABELLE 6 (Fortsetzung)

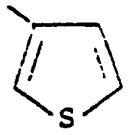
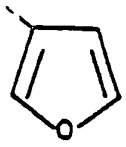
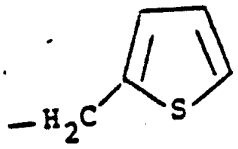
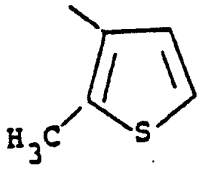
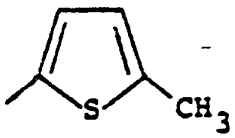
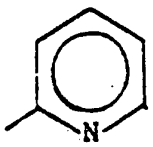
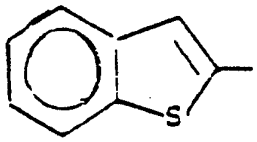
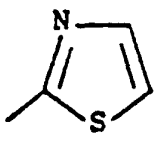
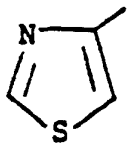
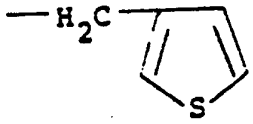
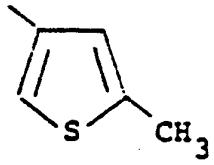
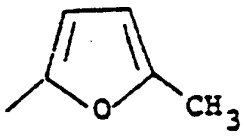
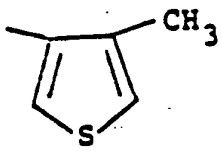
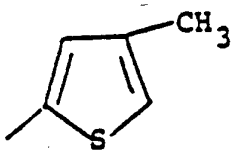
a.	3-Thienyl		$HCl \cdot H_2O$	275-8 (d)
Ar		Ar bzw.	X	Fp. °C
b.	3-Furanyl		HCl	293-4 (Zers.)
c.	(2-thienyl)methyl		$HCl \cdot H_2O$	153-5 (Zers.)
d.	2-Me-3-thienyl		HCl	266-8 (Zers.)
e.	5-Me-2-thienyl		$HCl \cdot 0.25 H_2O$	>260
f.	2-Pyridinyl		$1.5 HCl \cdot 0.25 H_2O$	270-2 (Zers.)
g.	Benzo[b]thien-2-yl		$0.25 H_2O$	>300 (Zers.)

TABELLE 6 (Fortsetzung)

Ar	bzw. Ar	X	Fp. °C
h. 2-Thiazolyl		1,2 HCl 1,2 H_2O	>250
i. 4-Thiazolyl		1,1 HCl 0,3 H_2O	>250
j. (3-Thienyl)methyl		0,9 HCl· H_2O	177-83 (Zers.)
k. 5-Me-3-thienyl		HCl·0,5 H_2O	212-5 (Zers.)
l. 5-Me-2-furanyl		HCl·1,15 H_2O	212-4 (Zers.)
m. 4-Me-3-thienyl		0.9 HCl 1.25 H_2O	>240 (Zers.)
n. 4-Me-2-thienyl			

Beispiel 17

2,8-Diamino-1,9-dihydro-9-(2-thienyl)methyl-6H-purin-6-thion

Ein Gemisch aus P_2S_5 (2,4g; 10,95mmol), Pyridin (30ml) und 8-Amino-9[(2-thienyl)methyl]-guanin (1,5g; 4,87mmol) wurde 4,5h unter Rückfluß erhitzt und dann in 200ml siedendes Wasser gegossen und 1h am Sieden gehalten. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Der ausgefallene Niederschlag wurde gesammelt, in 1n NaOH gelöst, mit Aktivkohle behandelt, filtriert und mit Eisessig auf einen *p*H-Wert von 5,4 angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wurde gesammelt, in 1n HCl gelöst, mit Aktivkohle behandelt, filtriert und mit NH_4OH auf *p*H 7,07 neutralisiert, wobei man 542mg des gewünschten Produktes erhielt, Fp. >300°C.

Beispiel 17A

Das in Beispiel 17 beschriebene Verfahren wurde wiederholt zur Herstellung der folgenden 2,8-Diamino-1,9-dihydro-9-[(heteroaryl oder substituierten heteroaryl)-methyl]-6H-purin-6-thione, ausgehend von den entsprechenden 8-Amino-9[(heteroaryl- oder substituierten heteroaryl)alkyl]guaninen.

2,8-Diamino-1,9-dihydro-9-(3-thienylmethyl)-6H-purin-6-thion · 0,5H_2O, Fp. 275°C (Zers.).

2,8-Diamino-1,9-dihydro-9-[2-(2-thienyl)ethyl]-6H-purin-6-thion · 0,25H_2O, Fp. >260°C (Zers.).

Beispiel 18

2-Amino-7,9-dihydro-9-(2-thienylmethyl)-1H-purin-6,8-dion

Ein Gemisch aus 8-Brom-9-[(2-thienyl)methyl]guanin (siehe Beispiel 5) (3,12g; 9,56mmol), Essigsäureanhydrid (75ml), Eisessig (75ml) und wasserfreiem Natriumacetat (14,9g; 0,1816mol) wurde 20h unter Rückfluß erhitzt. Die entstandene dunkle Lösung wurde dann unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 150ml wäßrigem Methylamin gelöst, bei Raumtemperatur 48h gerührt und dann 2,5h unter Rückfluß erhitzt. Das Methylamin wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand aus einem siedenden Methanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert. Man erhielt 1,23g des analytisch reinen Produktes, Fp. >300°C.

Beispiel 19

2-Amino-1,7,8,9-tetrahydro-9-(2-thienylmethyl)-8-thioxo-6H-purin-6-on

Ein Gemisch aus 8-Brom-9[(2-thienyl)methyl]-guanin (siehe Beispiel 5) (2,0g; 6,13mmol), DMF (250ml) und Thioharnstoff (0,93g; 12,26mmol) wurden 20 h unter Rückfluß erhitzt und dann das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bis zur Trockne des Produktes abgedampft. Der Rückstand wurde in 1n NaOH gelöst, mit Aktivkohle behandelt, filtriert und mit Eisessig (AcOH) angesäuert, wobei ein blaßgelber Feststoff entstand. Eine analytisch reine Probe wurde hergestellt durch Wiederholung des Reinigungsverfahrens. Ausbeute 709mg; Fp. >280°C.

Beispiel 20

N,N'-[6,9-Dihydro-6-oxo-9-(2-thienylmethyl)-1H-purin-2,8-di-yl]bis-acetamid

Ein Gemisch aus 8-Amino-9-[(2-thienyl)methyl]-guanin (0,5g; 1,88mmol), DMF (10ml), Pyridin (5ml) und Essigsäureanhydrid (5ml) wurde 36h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit 50ml Ether verdünnt und filtriert, um das analytisch reine Produkt zu erhalten, Fp. 243–244°C.

Ausgangsmaterialien

Die Ausgangsmaterialien wurden folgendermaßen unter Anwendung bekannter Verfahren oder nach Verfahren, die bekannten Verfahren analog sind, hergestellt.

5-Methyl-2-thienylmethylamin, H. Hartough et al, J. Am. Chem. Soc., 1948, **70**:4018.

Benzo[b]thiophen-2-yl-mehtylamin, D. Shirley et al, J. Am. Chem. Soc., 1952, **74**:664.

3-Methyl-2-thienylmethylamin, H. Hartough et al, J. Am. Chem. Soc., 1948, **70**:4018.

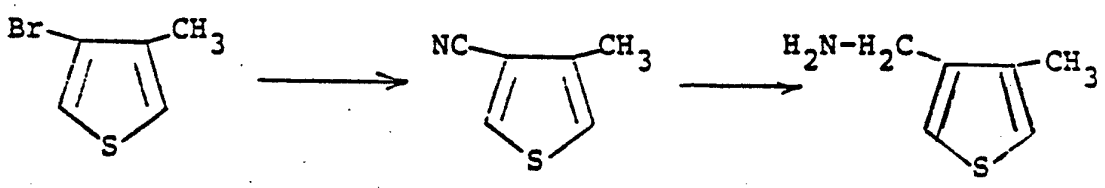
Benzo[b]thiophen-3-yl-methylamin wurde hergestellt durch Gabriel-Synthese aus der entsprechenden Chlorverbindung (W. King et al, J. Org. Chem., 1948, **13**:635).

2-Methyl-3-thienylmethylamin wurde hergestellt durch Reduktion des entsprechenden Nitrils mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH) (M. Janda et al, Coll. Czech. Comm., 1974, **39**:959).

2-(2-Thienyl)ethylamin und 2-(3-Thienyl)ethylamin wurden hergestellt nach W. Hertz et al, in J. Am. Chem. Soc., 1951, **73**:351.

2-Methyl-4-thienyl-methylamin wurde hergestellt durch Reduktion von 2-Methyl-4-cyano-thiophen, das aus der entsprechenden 4-Bromverbindung (Y. Goldfarb et al, Zh. Obs. Khim. 1964, **34**:969) und CuCN erhalten worden war, mit LAH.

3-Methyl-4-thienylmethylamin wurde folgendermaßen ähnlich hergestellt



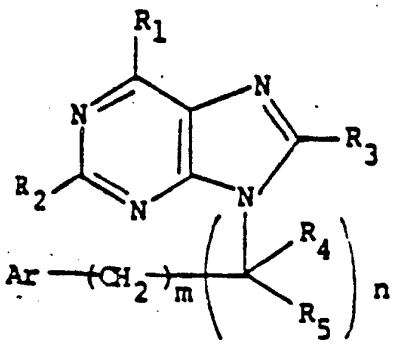
4-Methyl-2-thienylmethylamin wurde hergestellt durch Reduktion des entsprechenden Aldoximes mit LAH.

2- und 4-Thiazolylmethyl-amine wurden hergestellt nach R. G. Jones et al, J. Am. Chem. Soc., 1950, **72**:4526.

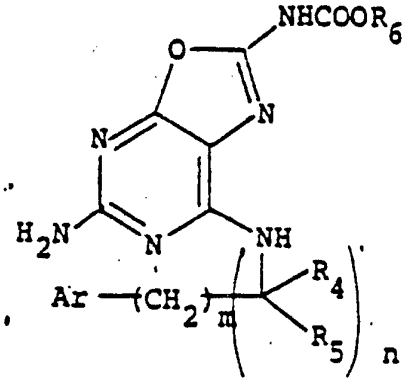
Bevorzugte erfindungsgemäß herstellbare Verbindungen sind 9-[(3-Pyridinyl)methyl]guanin, 9-[(2-Thienyl)methyl]guanin, 9-[(2-Pyridinyl)methyl]guanin, 9-[(5-Ethyl-2-thienyl)methyl]guanin, 8-Brom-9-(2-thienylmethyl)guanin, 8-Brom-9-[(5-Ethyl-2-thienyl)methyl]guanin, 8-Brom-9-(2-furanylmethyl)guanin, 8-Brom-9-[(3-pyridinyl)methyl]guanin, 8-Amino-9-[(5-ethyl-2-thienyl)methyl]guanin, 8-Amino-[9-(2-thienyl)methyl]guanin, das Monohydrochlorid-Hemihydrat, 8-Amino-[9-(3-pyridinyl) methyl]guanin, 9-[(3-methyl-2-thienyl)methyl]guanin, 9-[(2-Methyl-3-thienyl)methyl]guanin, 9-[(Benzo[b]thien-3-yl)methyl]guanin, 9-(3-Thienyl)methyl-guanin, 9-[(2,5-Dimethyl-3-thienyl)methyl]guanin, 9-(3-Furanylmethyl)guanin, 8-Brom-9-(2-furanylmethyl)guanin, 8-Brom-9-[(2-methyl-3-thienyl)methyl]guanin, 8-Brom-9-[(benzo[b]thien-3-yl)methyl]guanin, 8-Brom-9-[(2-thienyl)methyl]guanin.

8-Amino-9-(2-furanylmethyl)guanin und das Monohydrochloridhydrat, 8-Amino-9-[(3-thienyl)methyl]guanin und das Monohydrochlorid-monohydrat, 8-Amino-9-[(3-methyl-2-thienyl)methyl]guanin und das 0,25 Hydrat, 8-Amino-9-[(benzo[b]thien-3-yl)methyl]guanin und das Hemihydrat, Methyl[2-amino-6,9-dihydro-6-oxo-9-(2-thienylmethyl)-1 H-purin-8-yl]carbamat, Ethyl[2-amono-6,9-dihydro-6-oxo-9-(2-thienylmethyl-1 H-purin-8-yl]carbamat, 8-Amino-9-[(3-furanyl)methyl]guanin und das Hydrochlorid, 8-Amino-9-[2-(2-thienyl)ethyl]guanin und das Hydrochlorid, 8-Amino-9-[(2-methyl-3-thienyl)methyl]guanin und das Hydrochlorid, 8-Amino-9-[(5-methyl-2-thienyl)methyl]guanin, 8-Amino-9-[(2-pyridinyl)methyl]guanin und das 1,5 HCl · 0,25 H_2O Salz, 8-Amono-9-[benzo[b]thien-2-yl)methyl]guanin und das 0,25 Hydrat, 8-Amino-9-[(2-thiazolyl)methyl]guanin, 8-Amino-9-[4-thiazolyl)methyl]guanin, 8-Amino-9-[(2-(3-thienyl)ethyl]guanin und das 0,9 HCl-Monohydrat, 8-Amino-9-[(5-methyl-3-thienyl)guanin und das Hydrochlorid-Hemihydrat, 8-Amino-9-[(5-methyl-2-furanyl)methyl]guanin und das Hydrochlorid-1,15-Hydrat, 8-Amino-9-[(4-methyl-3-thienyl)methyl]guanin, 8-Amino-9-[(4-methyl-2-thienyl)methyl]guanin, 2,8-Diamino-1,9-dihydro-9-(2-thienylmethyl)-6H-purin-6-thion, 2,8-Diamino-1,9-dihydro-9-(3-thienylmethyl)-6H-purin-6-thion, 2,8-Diamino-1,9-dihydro-9-(2-(2-thienyl)ethyl]-6H-purin-6-thion, 2-Amino-7,9-dihydro-9-(2-thienylmethyl)-1 H-purin-6,8-dion, 2-Amino-1,7,8,9-tetrahydro-9-(2-thienylmethyl)-8-thioxo-6H-purin-6-on, N,N'-[6,9-Dihydro-6-oxo-9-(2-thienylmethyl)-1 H-purin-2,8-diyl]bisacetamid.

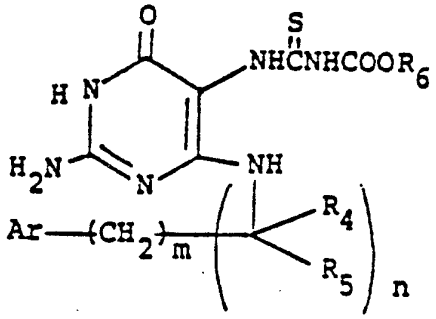
Formelschema



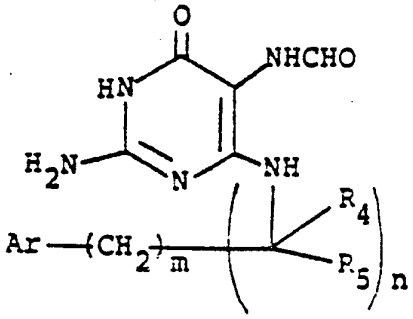
I



III



II



IV