



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P920907 A2

HR P920907 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP⁵: C 07 D 473/18

(21) Broj prijave: P920907

(22) Datum podnošenja prijave patenta: 02.10.1992.

(43) Datum objave prijave patenta: 30.04.1994.

(31) Broj prve prijave: 1354/89

(32) Datum podnošenja prve prijave: 20.03.1989.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DK

(60) Podaci iz bivšeg SZP-a:

(21) P-545/90; (22) 20.03.1990.

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta:

(71) Podnositelj prijave:

A/S Gea Farmaceutisk Fabrik, 89 Holger Danskesvej, 2000
Frederiksberg, DK

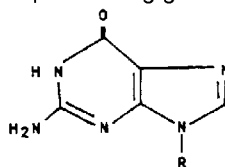
(72) Izumitelj:

Borge Alhede, Rypelyngvej 8, 2670 Greve Strand, DK
Finn Priess Clausen, Delfinvej 14, 3450 Alleroed, DK
Jorgen Juhl-Christensen, 23, Holmeas, 2670 Greve Strand, DK
Klaus K. McCluskey, 16, Hillerodvej, 3550 Slangerup, DK
Herbert Fritz Preikschat, Langkaergardsvej 22, 3460 Birkerod, DK
Hraste & Partneri odvjetničko društvo, Zagreb, HR

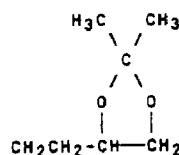
(74) Zastupnik:

(54) Naziv izuma: POSTUPAK ZA DOBIVANJE DERIVATA 9-SUPSTITUIRANIH GVANINA I INTERMEJERI
KOJI SE UPOTREBLJAVAJU U OVOM POSTUPKU

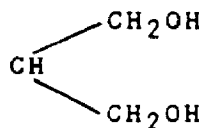
(57) Sažetak: Postupak za dobivanje derivata 9-supstituiranog gvanina opće formule I.



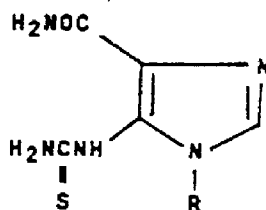
u kojoj je R C1-C4-alkil po izboru supstituiran sa jednom ili više hidroksilnih grupa, ili R je



benzil, ribozil, 2'-dezoksiribozil ili (CH2)_n-OR₁ gdje je n 1 ili 2, i R₁ je CH₂CH₂OH ili



ili njihovih soli, u kome se 1-supstituirani 5-(tiokarbamoil)- amino-1H-imidazol-4-karboksamid opće formule III.



gdje R ima isto značenje kao u formuli I, ciklizira a) tretiranjem sa soli teškog metala iz grupa od Cu-, Ag-, Pb- i Hg- soli u vodenom alkalnom mediju koji sadrži najmanje četiri ekvivalenta OH⁻ iona, na temperaturi od oko 0 stupnjeva C do temperature refluksa, ili b) tretiranjem sa peroksi spojem u vodenom alkalnom mediju na temperaturi od oko 0-30 stupnjeva C, poslije čega se izolira I. tretiranjem sa kiselinom, i ako se želi, prevede se u sol. Izum dalje obuhvaća intermedijere koji se upotrebljavaju za dobivanje gore spomenutih spojeva.

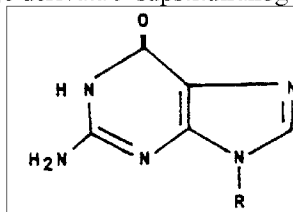
HR P920907 A2

Područje tehnike

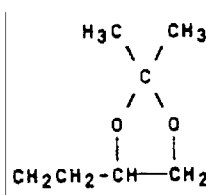
Ovaj izum je iz područja organske i farmaceutske kemije. Prema Međunarodnoj patentnoj klasifikaciji spada u skupinu C07 i A61K.

Tehnički problem

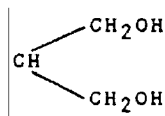
Ovaj izum se odnosi na postupak za dobivanje derivata 9-supstituiranog gvanina opće formule I



u kojoj je R C₁-C₄ alkil opcijski supstituiran s jednom ili više hidroksilnih skupina, ili je R



benzil, ribozil, 2'-dezoksiribozil ili (CH₂)_n-OR¹ gdje je n 1 ili 2, i R¹ je CH₂CH₂OH ili



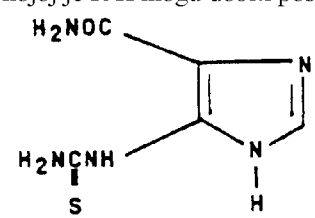
ili njihove soli.

Spojevi ovog tipa su terapijski aktivni spojevi koji imaju antivirusno djelovanje ili su intermedijeri za dobivanje spojeva koji su od interesa u tehnologiji gena.

Stanje tehnike

Poznato je (J. Org. Chem. 51 1271-1282 (1986)) da se gvanozin može dobiti iz 4-karboksamid-5-amino-1-ribofuranozil imidazola postupkom u tri stupnja koji obuhvaća kondenzaciju s derivatima karbodiimida, ciklizaciju sa PdO i tretiranje s NH₄OH. Ovaj postupak nije atraktivan jer zahtijeva upotrebu toksičnog spoja fosfena da bi se dobili derivati karbodiimida i zato jer je za ciklizaciju i naknadno tretiranje s NH₄OH potrebno veoma dugo vrijeme.

Također je poznato da se spojevi formule I u kojoj je R H mogu dobiti postupkom u kojem se spoj formule II

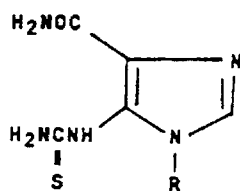


prvo metilira, pri čemu se stvara odgovarajući tiometil spoj, koji se zatim ciklizira u alkalnom mediju (A. Yamazaki, Nucl. Acids. Res., 3, 1976, 251-259). Ovaj postupak ima taj nedostatak, što se kao nusproizvod oblikuje metilmerkaptan, koji je toksičan i izaziva zloćudno bujanje, a osim toga prinos je mali. U članku je objavljeno da nije moguća ciklizacija spojeva II upotrebom soli teškog metala HgO.

Rješenje izuma

Međutim, mi smo iznenađujuće pronašli da je moguće izvesti ciklizaciju N1-supstituiranih derivata spojeva formule II bez prethodnog metiliranja, a upotrebom soli teškog metala u alkalnom mediju ili upotrebom peroksi spojeva.

Postupak prema izumu se karakterizira time što se 1-supstituirani 5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamid opće formule III

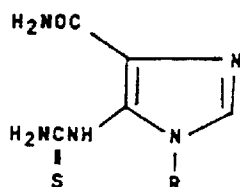


u kojoj R ima isto značenje kao u formuli I, ciklizira

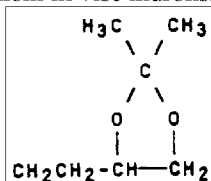
a) tretiranjem sa soli teškog metala iz skupine od Cu-, Ag-, Pb- i Hg-soli u vodenom alkalnom mediju koji sadrži najmanje četiri ekvivalenta OH^- iona na temperaturi od oko 0°C do temperature refluksa, ili

b) tretiranjem sa peroksi spojem u vodenom alkalnom mediju na temperaturi od oko $0-30^\circ\text{C}$, poslije čega se izolira I tretiranjem s kiselinom, i ako se želi, prevodi se u sol.

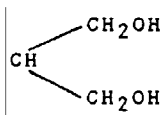
Polazni spojevi formule III



u kojoj je R $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil opcijski supstituiran s jednom ili više hidroksilnih skupina, ili je R

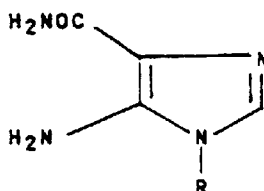


benzil, ribozil, 2'-dezoksiribozil ili $(\text{CH}_2)_n\text{-OR}^1$ gdje je n 1 ili 2, i R^1 je $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ili



ili njihove soli, su novi spojevi, i izum dalje obuhvaća ove spojeve kao intermedijere za dobivanje 9-supstituiranih derivata gvanina formule I.

Polazni materijali formule III mogu se dobiti reakcijom 1-supstituiranih 5-amino-1H-imidazol-4-karboksamida formule IV



u kojoj R ima isto značenje kao u formuli I i u kojoj hidroksilne skupine, ako ih ima, u R mogu biti acilirane, s acilizotiocijanatom i zatim podvrgnute hidrolizi da bi se uklonila N-acil skupina.

Spojevi formule IV mogu se dobiti alkiliranjem poznatog spoja 5-amino-1H-imidazol-4-karboksamida na poznat način.

Najbolji način za izvođenje izuma

Postupak prema izumu u varijanti a) prvenstveno se izvodi upotrebljavajući bakarnu sol kao sol teškog metala. Pritom se dobiva visok prinos s jeftinim reagensom.

Osim toga, izum se u varijanti a) pogodno izvodi na taj način, što se vodeni alkalni medij osigurava s hidroksidom alkalnog metala, prvenstveno s natrij ili kalij hidroksidom.

Postupak prema izumu u varijanti b) se prvenstveno izvodi upotrebljavajući vodik peroksid kao peroksidni spoj, a u prisustvu volframatnih iona kao katalizatora.

Dobivanje polaznih materijala

Dobivanje 5-(N'-benzoiltiokarbamoil)amino-1-metil-1H-imidazol-4-karboksamida

5-amino-1-metil-1H-imidazol-4-karboksamid (6,5 g, 45 nM) i benzoilizoticijanat (7,7 g, 47 nM) se refluksiraju u acetonu (90 ml) u tijeku četiri sata pod N₂. Poslije hlađenja u ledenoj kupki, oblikovani proizvod se profiltrira, opere se acetonom i osuši. Na taj način se izolira 13,0 g (95%) naslovnog spoja u obliku bijelog praha, t.t. 194-196°C.

5-(N'-benzoiltiokarbamoil)amino-1-etil-1H-imidazol-4-karboksamid

se dobiva na sličan način iz 5-amino-1-etil-1H-imidazol-4-karboksamida, t.t. 178-180°C.

5-(N'-benzoiltiokarbamoil)amino-1-(1-propil)-1H-imidazol-4-karboksamid

se dobiva na sličan način iz 5-amino-1-(1-propil)-1H-imidazol-4-karboksamida, t.t. 163-164°C.

5-(N'-benzoiltiokarbamoil)amino-1-benzil-1H-imidazol-4-karboksamid

se dobiva na sličan način iz 5-amino-(1-benzil)-1H-imidazol-4-karboksamida, t.t. 181-182°C.

1-(2-Hidroksietoksi)metil/5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamid

5-Amino-1-/2-(acetiloksi)etoksi/metil/-1H-imidazol-4-karboksamid (44,0 g, 182 nM) i benzoilizoticijanat (29,7 g, 182 nM) se refleksiра u acetonu (430 ml) tijekom jednog sata. U dobivenu otopinu se dodaje metanol (438 ml) i kalij karbonat (14,9 g, 108 mM) otopljen u vodi (45 ml) poslije čega se smjesa refluksiра tijekom četiri sata. Poslije hlađenja na sobnoj temperaturi dodaje se octena kiselina do pH vrijednosti od 8. Oblikovani proizvod se profiltrira na 0°C opere se i osuši. Na taj način se izolira 39,2 g (83%) naslovnog spoja kao bijelog praha, t.t. 181-182°C (rasp.). Uzorak kristaliziran iz vode imao je t.t. 182-183°C (rasp.). ¹³C-NMR(DMSO-d₆) ppm: 183.9; 163.7; 134.9; 129.3; 127.9; 74.0; 70.4; 59.7.

Izračunato za C ₈ H ₁₃ N ₃ O ₃ S:	C 37,06%,	H 5,05%,	N 27,01%,	S 12,37%
nađeno:	C 36,92%,	H 6,07%,	N 27,30%,	S 12,28%

1-/1,3-Dihidroksi-(2-propiloksi)metil/-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamid

se dobiva na sličan način iz 5-amino-/1,3-dihidroksi-(2-propiloksi)metil/-1H-imidazol-4-karboksamida, t.t. 185°C (rasp) ¹³C-NMR(DMSO-d₆) ppm: 183.8; 163.9; 134.8; 129.8; 127.9; 80.2; 73.5; 60.7.

Izračunato za C ₉ H ₁₅ N ₃ O ₄ S:	C 37,36%,	H 5,23%,	N 24,21%,	S 11,08%
nađeno:	C 37,34%,	H 5,16%,	N 23,81%,	S 10,76%

1-(2-Hidroksietoksi)metil/-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamid

Benzoilklorid (5,9 g 42 nM) se, pod N, dodaje ukapavanjem u otopinu amonijtiocijanata (3,2 g 42 nM) u acetonu (80 ml) na 20°C, i oblikovani amonij klorid se profiltrira i opere se acetonom (20 ml).

U filtrat se dodaje 5-amino-1-/2-(acetiloksi)etoksi/metil/1H-imidazol-4-karboksamid (9,7 g, 40 ml). Smjesa se refluksiра pod N₂ tijekom 90 minuta. Zatim se dodaje metanol (80 ml) i kalij karbonat (5,8 g, 42 mM) otopljen u vodi (12 ml) i smjesa se refluksiра osam sati pod N₂. Dodaje se voda (70 ml) da bi se hidrolizirala smjesa, i tretira se s aktiviranim ugljenom na 25°C.

Otopina se tada uparava na oko 70 ml, i pH vrijednost se podese s octenom kiselinom na 7.0. Poslije hlađenja na 5°C dobiveni proizvod se profiltrira, opere se vodom i osuši. Na taj način se izolira 8,0 g (77%) naslovnog spoja kao bijelog praha, t.t. 178-180°C (rasp.). HPLC pokazuje > 96% čistoće.

1-(2-Hidroksietoksi)metil/-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamid

Acetil klorid (1,6 g, 21 mM) se, pod N₂, dodaje ukapavanjem u otopinu amonij tiocijanata (1,6 g, 21 mM) u acetonu (30 ml) na 25°C tijekom pet minuta. Poslije refluksa tijekom 15 minuta ohladi se na 20°C, i oblikovani amonij klorid se profiltrira i opere se acetonom (10 ml).

U filtrat se dodaje 5-amino-1- β -(acetiloksi)etoksi-metil-1H-imidazol-4-karboksamid (4,8 g, 20 mM). Smjesa se refluksira pod N₂ tijekom 20 sati. Zatim se dodaje metanol (40 ml) i kalij karbonat (5,8 g, 42 mM) otopljen u vodi (12 ml) i smjesa se refluksira sedam sati pod N₂. Dodaje se voda (50 ml) da bi se hidrolizirala smjesa, i tretira se s aktiviranim ugljenom na 25°C. Otopina se tada uparava na oko 30 ml i pH se podese s octenom kiselinom na 7,0. Poslije hlađenja na 5°C oblikovani proizvod se filtrira, opere se vodom i osuši se. Na taj način se izolira 3,2 g (62%) naslovnog spoja kao bijelog praha, t.t. 175-177°C (rasp.). HPLC pokazuje > 94% čistoće.

1-Metil-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamid

5-(N'-benzoiltiokarbamoil)amino-1-metil-1H-imidazol-4-karboksamid (12,1 g, 40 mM) se dodaje u smjesu acetona i metanola (1:1) (200 ml). Dodaje se kalij karbonat (2,8 g, 20 ml) otopljenog u vodi (12 ml). Reakcijska smjesa se refluksira šest sati pod N₂, poslije čega se dodaje octena kiselina (2,9 g, 48 ml). Poslije miješanja u ledenoj kupki, proizvod se filtrira, opere se i osuši. Na taj način se izolira 7,7 g (96%) naslovnog spoja kao bijelog praha, t.t. 270-274°C (rasp.) (konverzija započinje na oko 220°C).

Uzorak kristaliziran iz vode se topi na 280-283°C (rasp.) (konverzija započinje na oko 220°C).

¹³C-NMR(DMSO-d₆) ppm: 184.0, 163.9; 134.8; 130.2; 127.3; 30.9.

Izračunato za C ₆ H ₉ N ₅ OS:	C 36,17%,	H 4,55%,	N 35,16%
Izračunato:	C 36,06%	H 4,53%	N 35,05%

1-Etil-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamid

se dobiva na sličan način iz (5-(N'-benzoiltiokarbamoil)amino-1-(1-propiloksi)-1H-imidazol-4-karboksamida, t.t. 197-198°C (rasp.) ¹³C-NMR(DMSO-d₆) ppm: 183.8; 163.9; 134.8; 129.2; 127.7; 45.7; 22.7; 10.8.

Izračunato za C ₈ H ₁₃ N ₅ OS:	C 42,27%	H 5,77%	N 30,81%
nađeno:	C 42,16%	H 5,84%	N 30,86%

1-Benzil-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamid

se dobiva na sličan način iz (5-(N'-benzoiltiokarbamoil)amino-1-1-benzil-1H-imidazol-4-karboksamida, t.t. 264-266°C (rasp.) (konverzija započinje na oko 205°C. ¹³C-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 183.8; 163.9; 136.5; 134.5; 129.6; 129.6; 128.6; 127.4; 47.6.

Izračunato za C ₁₂ H ₁₃ N ₅ OS:	C 52,34%	H 4,76%	N 25,44%
nađeno:	C 52,31%	H 4,73%	N 25,52%

Sljedeći primjeri ilustriraju postupak prema izumu. Primjeri 1-7 ilustriraju postupak varijante a), a primjeri 8-12 ilustriraju postupak varijante b).

Primjer 1

9-Metilgvanin

1-Metil-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamid (3,98 g, 20 mM) se otopi u 1 N natrij hidroksidu (160 ml). Dodaje se bakar acetat, H₂O (4,6 g, 23 mM) i reakcijska smjesa se tada refluksira tijekom jednog sata. Poslije hlađenja na 50°C oblikovani bakar sulfid se profiltrira. Filtrat se zakiseli s octenom kiselinom do pH 5.0. Dobiveni proizvod se profiltrira na 25°C, opere se vodom i osuši. Na taj način se izolira 3,16 g (96%) naslovnog spoja kao bijelog praha, t.t. > 300°C.

¹³C-NMR(1N NaOD) δ ppm: 170.7; 163.6; 154.0; 141.4; 120.0; 32.2

Izračunato za C ₆ H ₇ N ₅ O:	C 43,63%	H 4,27%	N 42,41%
nađeno:	C 43,05%	H 4,20%	N 41,95%

Primjer 2

9-Etilgvanin

9-Etilgvanin se dobiva na sličan način iz 1-etil-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamida, t.t. > 300°C.

Izračunato za $C_7H_9N_5O$, $1/4 H_2O$:	C 45,77%	H 5,21%N 38,13%
nađeno:	C 45,52%	H 5,00%N 38,04%

Primjer 39-(1-Propil)gvanin

9-(1-Propil)gvanin se dobiva na sličan način iz 1-(1propil)- 5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamida, t.t. > 300°C. ^{13}C -NMR(DMSO- d_6) δ ppm: 156.8; 153.3; 151.0; 137.4; 116.5; 44.2; 22.7; 10.8.

Izračunato za $C_8H_{11}N_5O$:	C 49,73%	H 5,74%N 36,25%
nađeno:	C 49,50%	H 5,76%N 36,30%

Primjer 49-Benzilgvanin

9-Benzilgvanin se dobiva na sličan način iz 1-benzil-5-(tio-karbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamida, t.t. 305-308°C.

^{13}C -NMR(DMSO- d_6) δ ppm: 157.0; 153.8; 151.2; 137.6; 137.3; 128.7; 127.2; 116.6; 45.9.

Izračunato za $C_{12}H_{11}N_5O$:	C 59,74%	H 4,59%N 29,03%
Nađeno:	C 59,50%	H 4,51%N 28,91%

Primjer 5A

9-(2-Hidroksietoksi)metil/gvanin (Aciklovir)

9-(2-Hidroksietoksi)metil/-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamid (10,0 g, 38,6 mM) se dodaje u suspenziju bakar sulfata (7,0 g, 44 mM) u 6 N natrij hidroksidu (80 ml) i miješa se na sobnoj temperaturi tijekom četiri sata. HPLC pokazuje 100% prinos. Poslije filtracije u filtrat se dodaje 50% vodena otopina octene kiseline (80 ml). Poslije kratkog perioda refluksa materijal se ohladi na 5°C. Proizvod se profiltrira i kristalizira iz vode, tretira se s aktiviranim ugljenom. Na ovaj način se izolira 7,8 g (85%) 9-(2-Hidroksietoksi)metil/gvanina, $3/4 H_2O$ (Aciklovira) kao bijelog praha, HPLC pokazuje > 99% čistoću, t.t. oko 250°C (rasp.). ^{13}C -NMR(DMSO- d_6) δ ppm: 156.8; 153.8; 151.4; 137.8; 116.5; 72.1; 70.4 i 59.9.

Izračunato za $C_8H_{11}N_5O_3$, $3/4 H_2O$	C 40,25%	H 5,28%N 29,34%
Nađeno:	C 40,39%	H 5,2% N 29,37%

Primjer 5B

9-(2-Hidroksietoksi)metil/gvanin (Aciklovir)

9-(2-Hidroksietoksi)metil/-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamid (1,30 g 5,0 mM) se dodaje u suspenziju bakar acetata, H_2O (1,15 g, 5,75 mM) u 1 N natrij hidroksidu (60 ml) i refluksira se tijekom 30 minuta. HPLC pokazuje 100% prinos.

Poslije filtracije, u filtrat se dodaje octena kiselina (5 ml) i zatim se zagrijava aktiviranim ugljenom. Ugljen se profiltrira, poslije čega se materijal ohladi na 5°C. Staloženi proizvod se profiltrira, opere se vodom i osuši. Na taj način se izolira 0,93 g (77%) 9-(2-Hidroksietoksi)metil/gvanin, $3/4 H_2O$, kao bijeli prah. HPLC pokazuje > 99% čistoće.

Upotreba drugih soli teških metala i različitih količina natrij hidroksida u postupku iz primjera 5 ilustrirana je u sljedećoj tabeli.

Dobivanje Aciklovira

1-(2-Hidroksietoksi)metil/ 5-(tiokarbamoil)amino-1H- imidazol-4-karboksamid	Me + (+) _____ NaOH	Aciklovir
---	---------------------------	-----------

Metalni ion mola	Konc. NaOH N	Mola NaOH mola polaznog jed.	reakcijska temp. °C	reakcijsko vrijeme sati	prinos prema HPLC %	izolirani prinos %
Cu ⁺⁺ (1,15)	0,1	4	100	2	42	-
Cu ⁺⁺ (1,15)	0,1	12	100	1	88	-
Cu ⁺⁺ (1,15)	1,0	6	25	45	94	-
Cu ⁺⁺ (1,15)	1,0	6	100	1	97	-
Cu ⁺⁺ (1,15)	1,0	12	100	0,5	100	77
Cu ⁺⁺ (1,15)	3,0	12	0	45	95	-
Cu ⁺⁺ (1,15)	6,0	12	25	4	100	85
Cu ⁺⁺ (1,15)	6,0	12	25	2	100	84
Hg ⁺⁺ (1,15)	3,0	12	100	0,5	87	-
Ag ⁺⁺ (1,15)	3,0	12	100	2	100	-
Pb ⁺⁺ (1,15)	3,0	12	100	2	26	-

Primjer 65 9-/1,3-dihidroksi-(2-propiloksi)metil/gvanin

1-/1,3-dihidroksi-(2-propiloksi)metil/-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamid (0,58 g, 2,0 mM) se dodaje u suspenziju bakar sulfata (0,32 g, 2,3 mM) u 3 N natrij hidroksidu (8 ml) i refluksira se tijekom jednog sata. HPLC pokazuje 100% prinos.

10

Poslije filtracije, u filtrat se dodaje 33% vodena otopina octene kiseline (6 ml) i refluksira se ponovno dok se tretira aktiviranim ugljenom. Ugljen se profiltrira i otopina se ohladi na 5°C. Filtracijom, pranjem vodom i sušenjem dobiva se 0,33 g (61%) 9-/1,3-dihidroksi-(2-propiloksi)metil/gvanina, 3/4 H₂O kao bijelog praha, t.t. oko 245°C (rasp) ¹³C-NMR(DMSO-d₆) βppm: 157,0; 153,9; 151,3; 137,6; 116,3; 79,9; 7,4; 60,8.

15

Izračunato za C₉H₁₃N₅O₄, 3/4 H₂O: C 40,22% H 5,43%N 26,06%
Nađeno: C 40,25% H 5,31%N 25,58%.

Primjer 7

20

9-β-D-Ribofuranozil gvanin (gvanozin)

5-Amino-1-(β-D-ribofuranozil)-1H-imidazol-4-karboksamid (5,0 g, 19,4 mM) i benzoilizoticijanat (3,3 g, 20 mM) se miješaju na sobnoj temperaturi u DMF (40 ml) jedan sat. Oslobađa se otapala u vakuumu dobivenom vodenim mlazom. Ostatak se otapa u metanolu (160 ml) i dodaje se kalij karbonat (1,6 g, 11,6 mM) u vodi (8 ml), poslije čega se smjesa refluksira dva sata. Poslije hlađenja na sobnoj temperaturi dodaje se octena kiselina do pH 6. Reakcijska smjesa se uparava u vodeno-mlaznom vakuumu i ostatak se kristalizira iz etanola. Na taj način se izolira 5,0 g sirovog 1-(β-D-Ribofuranozil)-5-(tiokarbamoil)-amino-1H-imidazol-4-karboksamida. HPLC pokazuje čistoću od oko 65% (ostatak od 35% je u biti kalij acetat).

30

Sirovi proizvod 1-(β-D-ribofuranozil)-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamid (5,0 g) se dodaje u suspenziju bakar sulfata (2,9 g, 18 mM) u 3 N natrij hidroksidu (60 ml) i refluksira se jedan sat. Poslije filtracije u filtrat se dodaje 33% vodena otopina octene kiseline (30 ml) i ponovno se refluksira uz tretiranje aktiviranim ugljenom. Ugljen se profiltrira, i otopina se ohladi na sobnu temperaturu preko noći. Filtracija, pranje vodom i sušenje daje 2,0 g (65%) 9-β-ribofuranozil gvanina, H₂O (gvanozina, H₂O) kao bijelog praha, t.t. 250°C (rasp.). Proizvod je imao iste fizičke podatke kao i autentičan uzorak gvanozina, H₂O.

35

Primjer 840 9-(1-propil)gvanin

1-(1-propil)-5-tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamid (1,14 g, 5,0 mM) i natrij volframat (0,2 g) se otope u 1 N natrij hidroksidu (50 ml) na 0°C. Ukapavanjem na 0-10°C tijekom 30 minuta se dodaje 35% vodik peroksid (1,8 ml, 20 mM) u vodi (5 ml). Poslije miješanja u ledenoj kupki tijekom jednog sata, pH se podese s octenom kiselinom na 5.

Oblikovani proizvod se profiltrira, opere se vodom i osuši. Na taj način se izolira 0,41 g (42%) naslovnog spoja kao bijelog praha. HPLC pokazuje > 98% čistoću. Proizvod je imao iste fizičke podatke kao i proizvod iz primjera 3.

Primjer 9

9-benzilgvanin

1-benzil-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamid (2,75 g, 10,0 mM) i natrij volframat (0,1 g) se suspendiraju u 6 N natrij hidroksidu (20 ml) na 5°C. Dodaje se ukapavanjem na 5-15°C tijekom 30 minuta 35% vodik peroksid (4,0 ml, 44 mM).

U dobivenu reakcijsku smjesu se dodaje voda (60 ml). Poslije miješanja tijekom jednog sata u ledenoj kupki, pH se podešava na 5 s klorovodičnom kiselinom. Oblikovani proizvod se profiltrira, opere se vodom i osuši se. Na taj način se izolira 1,30 g (54%) naslovnog spoja kao bijelog praha. HPLC pokazuje oko 98% čistoće. Proizvod je imao iste fizičke podatke kao i proizvod iz primjera 4.

Primjer 10

9-metilgvanin

9-metilgvanin se dobiva na sličan način iz 1-metil-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamida. Proizvod je imao iste fizičke podatke kao i proizvod iz primjera 1.

Primjer 11

9-etilgvanin

9-etilgvanin se dobiva na sličan način iz 1-etil-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamida. Proizvod je imao iste fizičke podatke kao i proizvod iz primjera 2.

Primjer 12

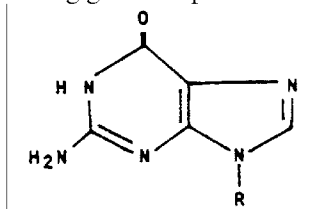
9-/(2-hidroksietoksi)metil/gvanin (Aciklovir)

1-/(2-hidroksietoksi)metil-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamid (2,59 g, 10,0 mM) i natrij volframat (0,05 g) se otope u 6 N natrij hidroksidu (20 ml) na 5°C. U tijeku 15 minuta se dodaje ukapavanjem 35% vodik peroksid (4,0 ml, 44 mM) na 5-15°C. Poslije miješanja 15 minuta na 0-5°C HPLC pokazuje 59% naslovnog spoja. pH vrijednost reakcijske smjese se podesi na 25% vodenom otopinom octene kiseline na 5,5.

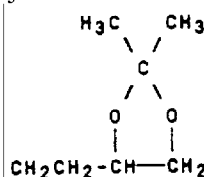
Dobiveni proizvod se profiltrira, opere se vodom i osuši se, pri čemu se dobiva 1,13 g (50%) naslovnog spoja kao bijelog praha. HPLC pokazuje čistoću od oko 97%. Proizvod je imao iste fizičke podatke kao i proizvod iz primjera 5.

PATENTNI ZAHTEJEVI

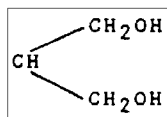
1. Postupak za dobivanje derivata 9-supstituiranog gvanina opće formule I



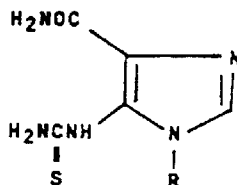
u kojoj je R C₁-C₄-alkil opcijski supstituiran s jednom ili više hidroksilnih skupina, ili R je



benzil, ribozil, 2'-dezoksiribozil ili (CH₂)_n-OR¹ gdje je n 1 ili 2, i R¹ je CH₂CH₂OH ili

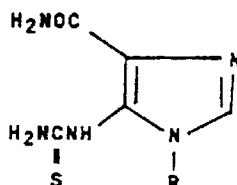


i njihovih soli, **naznačen time**, što se 1-supstituirani 5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamid opće formule III

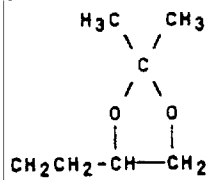


kojoj R ima isto značenje kao u formuli I, ciklizira

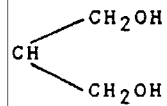
- a) tretiranjem sa soli teškog metala iz skupine od Cu-, Ag-, Pb- i Hg-soli u vodenom alkalnom mediju koji sadrži najmanje četiri ekvivalenta OH⁻ iona, na temperaturi od oko 0°C do temperature refluksa, ili
 - b) tretiranjem s peroksi spojem u vodenom alkalnom mediju na temperaturi od oko 0-30°C, poslije čega se izolira I tretiranjem sa kiselinom, i ako se želi, prevodi se u sol.
2. Postupak prema 1a), **naznačen time**, što je sol teškog metala sol bakra.
 3. Postupak prema zahtjevu 1b), **naznačen time**, što je peroksi spoj vodik peroksid, a reakcija se prvenstveno izvodi u prisutnosti volframatnih iona kao katalizatora.
 4. Intermedijeri koji se upotrebljavaju za dobivanje gvanin spojeva opće formule (I), prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što su oni 1-supstituirani 5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamidi opće formule III



u kojoj je R C₁-C₄-alkil opcijski supstituiran s jednom ili s više hidroksilnih skupina, ili R je



benzil, ribozil, 2'-deoksiribozil ili (CH₂)_n-OR¹ gdje je n 1 ili 2, i R¹ je CH₂CH₂OH ili

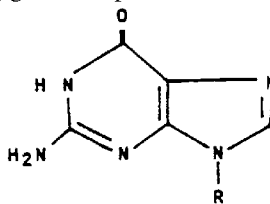


ili njihove soli.

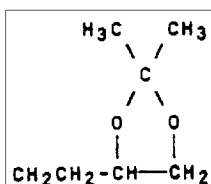
SAŽETAK

SAŽETAK

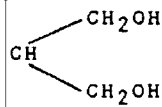
Postupak za dobivanje derivata 9-supstituiranog gvanina opće formule I



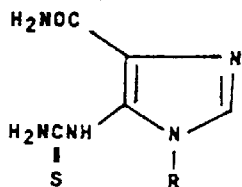
u kojoj je R C₁-C₄-alkil opcijski supstituiran s jednom ili više hidroksilnih skupina, ili R je



benzil, ribozil, 2'-dezoksiribozil ili $(\text{CH}_2)_n\text{-OR}^1$ gdje je n 1 ili 2, i R^1 je $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ili



ili njihovih soli, u kome se 1-supstituirani 5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamid opće formule III



5

u kojoj R ima isto značenje kao u formuli I, ciklizira

a) tretiranjem sa soli teškog metala iz skupine od Cu-, Ag-, Pb- i Hg-soli u vodenom alkalnom mediju koji sadrži najmanje četiri ekvivalenta OH^- iona, na temperaturi od oko 0°C do temperature refluksa, ili

10

b) tretiranjem s peroksi spojem u vodenom alkalnom mediju na temperaturi od oko $0\text{-}30^\circ\text{C}$, poslije čega se izolira I tretiranjem s kiselinom, i ako se želi, prevodi se u sol. Izum dalje obuhvaća intermedijere koji se upotrebljavaju za dobivanje gore spomenutih spojeva.