CH 632 758 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 473/18
C 07 D 473/16

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11) 632 758

(21) Gesuchsnummer: 5587/81

(62) Teilgesuch von: 2571/77

(22) Anmeldungsdatum: 01.03.1977

(30) Priorität(en): 01.03.1976 GB 7988/76
27.08.1976 US 718105

(24) Patent erteilt: 29.10.1982

(45) Patentschrift veröffentlicht: 29.10.1982

(73) Inhaber:
The Wellcome Foundation Limited, London NW1 (GB)

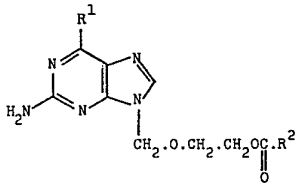
(72) Erfinder:
Howard John Schaeffer, Raleigh/NC (US)

(74) Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung substituierter Purine.

(57) Substituierte Purine der Formel I werden durch Abspaltung von Trialkylsilylamino- oder Trialkylsilyloxy-Gruppen in 2- und 6-Stellung hergestellt. Die Abspaltung erfolgt durch Alkoholyse oder neutrale Solvolyse. Die Symbole in der Formel I haben die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung.

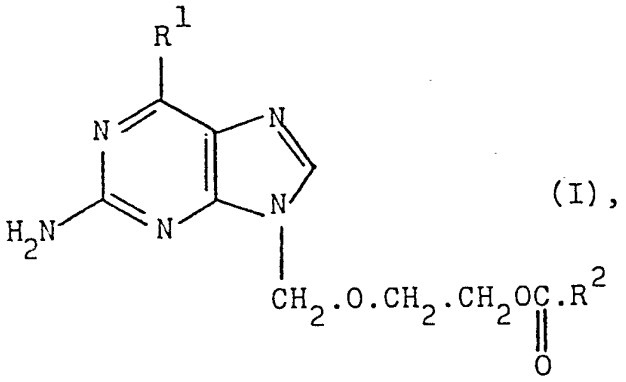
Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sind gegen verschiedenen Arten von Viren in vitro und in vivo wirksam.



(I)

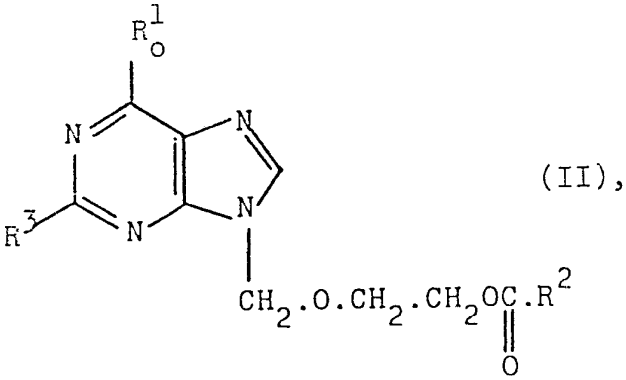
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung substituierter Purine der Formel I



(I),

worin
R^1 eine Hydroxy- oder Aminogruppe; und
R^2 Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit gerader oder verzweigter Kette und 2 bis 16 Kohlenstoffatomen, eine Naphthylgruppe oder eine substituierte Arylgruppe mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen
bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II



(II),

worin R_{o^1} Trialkylsilylamino oder Trialkylsilyloxy und R_3 Trialkylsilylamino bedeuten, der Alkoholyse oder neutralen Solvolyse unterwirft, und, falls das Verfahrensprodukt die freie Base ist, diese in ein Säureadditionssalz oder ein Alkalimetallsalz überführt oder, falls das Verfahrensprodukt ein Salz ist, dieses in die freie Base oder in ein anderes Salz überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin R^1 Hydroxy bedeutet, herstellt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin R^2 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit gerader oder verzweigter Kette und 2 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, herstellt.

4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin R^2 eine durch ein Halogenatom, eine Amino-, Nitrilo- oder Sulfonamidogruppe oder eine Acyl- oder Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Arylgruppe bedeutet, herstellt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin R^2 eine substituierte Arylgruppe mit weniger als 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, herstellt.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 9-(2-Formyloxyäthoxymethyl)guanin herstellt.

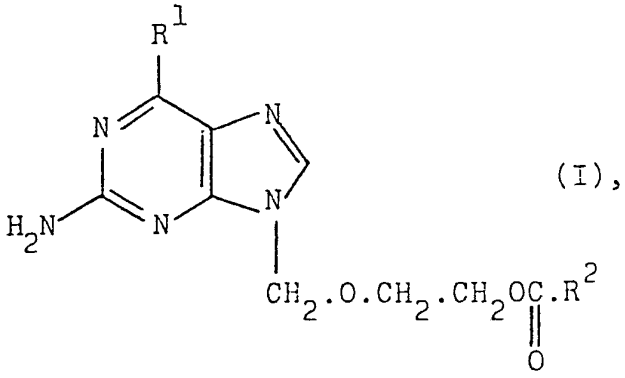
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 9-(2-Propionyloxyäthoxymethyl)guanin herstellt.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 9-[2-(2,2-Dimethyl-propionyloxy)äthoxymethyl]-guanin herstellt.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-Amino-9-(2-formyloxyäthoxymethyl)adenin herstellt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung substituierter Purine und deren Salze. Bevorzugt werden die Ester der 9-(2-Hydroxyäthoxymethyl)derivate von Guanin und 2,6-Diaminopurin sowie die pharmazeutisch annehmbaren Salze dieser Verbindungen hergestellt.

Es wurde nun gefunden, dass substituierte Purine der Formel I



(I),

worin
R^1 eine Hydroxy- oder Aminogruppe; und
R^2 Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 bis 16 Kohlenstoffatomen, eine Naphthylgruppe oder eine substituierte Arylgruppe mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mit weniger als 10 Kohlenstoffatomen,
bedeuten, gegen Viren wirksam sind, und zwar gegenüber verschiedenen Arten von DNA- und RNA-Viren in vitro und gegen DNA-Viren in vivo. Im besonderen sind diese Verbindungen besonders wirksam gegen Herpes-, Kuhpocken- und Rhinoviren, einschliesslich der Herpes simplex, Herpes zoster und Windpockenviren bei Säugetieren, welche Krankheiten wie Keratitis herpetica bei Kaninchen und Encephalitis herpetica bei Mäusen hervorrufen.

Gegenstand der Erfindung ist demnach ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^1 und R^2 die obengenannten Bedeutungen haben, oder einem Salz davon, insbesondere einem pharmazeutisch annehmbaren Salz.

Die Verbindungen der Formel I, worin R^1 Hydroxy bedeutet, oder deren Salze sind bevorzugt, ebenso wie Verbindungen, worin R^2 Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei 2 bis 4 Kohlenstoffatome besonders bevorzugt sind. Wenn R^2 eine substituierte Arylgruppe mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise weniger als 10, bedeutet, so sind die bevorzugten Substituenten an der Arylgruppe Halogenatome, Amino-, Nitrilo- oder Sulfonamidogruppen, sowie Acyl- oder Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

Die am meisten bevorzugten Verbindungen sind:

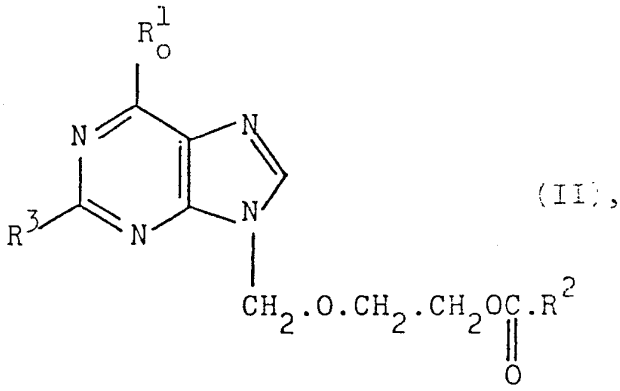
9-(2-Formyloxyäthoxymethyl)guanin;

9-(2-Propionyloxyäthoxymethyl)guanin;
9-[2-(2,2-Dimethylpropionyloxy)äthoxymethyl]guanin; und
2-Amino-9-(2-formyloxyäthoxymethyl)adenin.

Diese Verbindungen zeichnen sich durch ihre ausserordentlich starke Wirksamkeit gegenüber Herpesviren aus.

Für therapeutische Zwecke besonders geeignete Salze sind diejenigen pharmazeutisch annehmbarer Säuren wie Milchsäure, Essigsäure, Apfelsäure oder p-Toluolsulfonsäure sowie die Salze von pharmazeutisch annehmbaren Mineralsäuren, wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure. Bedeutet R^1 eine Hydroxygruppe, so kommen auch die pharmazeutisch annehmbaren Alkalimetallsalze in Betracht, wobei das Natriumsalz besonders bevorzugt ist. Andere Salze können ebenfalls hergestellt und anschliessend in für den jeweiligen Behandlungszweck geeignete Salze übergeführt werden.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von substituierten Purinen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II



(II),

worin R_0^1 Trialkylsilylamino oder Trialkylsilyloxy und R^3 Trialkylsilylamino bedeuten, der Alkoholyse oder neutralen Solvolyse unterwirft, und gegebenenfalls anschliessend eine Verbindung der Formel I durch Umesterung in eine andere Verbindung der Formel I überführt; oder wenn das Produkt einer der im vorhergehenden beschriebenen Reaktionen die freie Base ist, diese gegebenenfalls in ein Säureadditionssalz oder ein Alkalimetallsalz überführt oder, falls das erhaltene Produkt ein Salz einer Verbindung der Formel I ist, dieses gegebenenfalls in ein anderes Salz überführt oder die Base daraus freisetzt.

Die Ausgangsverbindung der Formel II, worin sowohl die Aminogruppe in 2-Stellung als auch der Substituent in 6-Stellung durch eine Trialkylsilylgruppe geschützt ist, kann durch Kondensation eines trialkylsilylierten Purins mit einem Ester oder Diester hergestellt werden. Gemäss einer bevorzugten Ausführungsform kondensiert man ein Purin, welches die gewünschten Substituenten in 2- und 6-Stellung aufweist, mit einem durch eine Acylgruppe geschützten 2-Halogenmethoxyäthanol oder einem durch eine Acylgruppe geschützten Acyloxymethoxyäthanol, z.B. 2-Propionyloxyäthoxymethylchlorid oder Butyryloxyäthoxymethylacetat, in einem stark polaren Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF) und in Gegenwart einer Base, z.B. Natriumhydrid. Die Umsetzung wird bevorzugt bei Raumtemperatur während einer längeren Zeitspanne durchgeführt. Um vernünftige Ausbeuten zu erhalten, können mehrere Stunden oder sogar Tage benötigt werden.

Die genannten Schutzgruppen sind sehr labil und werden durch Solvolyse z.B. mit alkoholischem oder wässrigem Ammoniak oder durch Alkoholyse entfernt.

Das erfindungsgemässe Verfahren beruht auf Zwischenprodukten, die aus einfach substituierten Purinen erhalten werden können. Derartige Purine sind leicht erhältlich und können nach an sich bekannten Verfahren, die in der Literatur und in Textbüchern wie «Heterocyclic compounds - Fused Pyrimidines Part II Purines», herausgegeben von D. J. Brown (1971), veröffentlicht bei Wiley-Interscience, beschrieben sind, hergestellt werden.

Eine erfindungsgemäss erhaltene Verbindung der Formel I kann gegebenenfalls durch Umesterung in eine andere Verbindung der Formel I übergeführt werden. Eine derartige Umwandlung kann beispielsweise durch Umsetzung der Verbindung der Formel I mit einer geeigneten Carbonsäure vorgenommen werden; so wird beispielsweise zur Herstellung von 9-(2-Propionyloxyäthoxymethyl)guanin Propionsäure benötigt. In bestimmten Fällen kann die Säure gleichzeitig als saurer Katalysator wirken, jedoch wird in anderen Fällen ein zusätzlicher saurer Katalysator benötigt, wofür zum Beispiel p-Toluolsulfonsäure in Betracht kommt.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch annehmbare Salze können zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen und Präparaten verarbeitet werden. In einem besonderen Ausführungsbeispiel einer pharmazeutischen Zubereitung liegt eine Verbindung der Formel I in Form einer «wirksamen Einzeldosis»-Zubereitung vor.

Der im vorhergehenden verwendete Ausdruck «wirksame Einzeldosis» bedeutet eine vorausbestimmte gegen Viren wirksame Menge, die genügt, um in vivo den Virusorganismus zu bekämpfen. Pharmazeutisch annehmbare Trägerstoffe sind Stoffe, welche sich zur Darreichung des Medikamentes eignen. Sie können fest, flüssig oder gasförmig sein, ausserdem sollen sie inert und medizinisch annehmbar und mit den Wirkstoffen verträglich sein.

Diese pharmazeutischen Zubereitungen können parenteral, oral, als Suppositorien oder als Pessar verabreicht werden; ferner können sie lokal als Salbe, Crème, Aerosol, Puder oder in Form von Augen- oder Nasentropfen verabreicht werden. Die jeweilige Zubereitungsform hängt davon ab, ob eine innerliche oder äusserliche Virusinfektion behandelt werden soll.

Bei innerlichen Infektionen werden die Zubereitungen für gewöhnlich oral oder parenteral in Dosen von 0,1 bis 250, vorzugsweise 1 bis 50, mg/kg Körpergewicht des Säugetieres, wobei die Menge des Wirkstoffes unter Bezug auf die freie Base berechnet wird, verabreicht. Bei Menschen werden diese Verbindungen in Form von Einzeldosen, und zwar mehrmals täglich, in einer Menge von 1 bis 250 mg je Einzeldosis verabreicht.

Für die orale Verabreichung kommen feine Pulver oder Granulate in Betracht, die Verdünnungsmittel, Dispergiermittel und/oder oberflächenaktive Mittel enthalten und in einer Mixtur, entweder in Wasser oder in einem Sirup, in Kapseln oder Sachets im trockenen Zustand oder in einer nicht-wässrigen Lösung oder Suspension, welche Suspendiermittel enthalten kann, angeboten werden können. Die Zubereitungen für die orale Verabreichung können ausserdem in Form von Tabletten, in welche Bindemittel oder Gleitmittel eingearbeitet werden können, oder in Form einer Suspension in Wasser oder Sirup vorliegen. Ausserdem können, sofern dies erwünscht oder notwendig ist, Geschmacksstoffe, Konservierungsmittel, Suspendiermittel, Dickungsmittel oder Emulgatoren zugesetzt werden. Von den genannten Zubereitungsformen sind Tabletten und Granulate bevorzugt, welche auch mit einem Überzug versehen sein können.

Für die parenterale Verabreichung oder für die Verabreichung in Tropfenform, beispielsweise bei Augeninfektionen, können die Verbindungen in wässriger Lösung in einer Kon-

zentration von 0,1 bis 10%, vorzugsweise 0,1 bis 1% und insbesondere 0,2% (Gew./Vol.), vorliegen. Diese Lösungen können Antioxydantien, Puffer und/oder andere Zusätze enthalten.

Bei Infektionen des Auges oder anderer äusserlicher Gewebe, z.B. im Mund oder auf der Haut, werden die Zubereitungen bevorzugt direkt auf den infizierten Teil des Körpers als topische Salbe oder Crème aufgebracht. Die Verbindungen können in einer Salbe, beispielsweise mit einer wasserlöslichen Salbengrundlage, oder in einer Crème, beispielsweise mit einer Öl-in-Wasser-Crèmegrundlage, in einer Konzentration von 0,1 bis 10%, vorzugsweise 0,3 bis 3% und insbesondere 1% (Gew./Vol.), verabreicht werden.

Die nachstehenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1

Herstellung von 9-(2-Propionyloxyäthoxymethyl)guanin

Ein Gemisch aus 4,9 g (0,03 M) Guanin, 3,6 g Ammoniumsulfat und 225 ml Hexamethyldisilazan wurde unter Stickstoff am Rückfluss während 20 Stunden erwärmt. Überschüssiges Hexamethyldisilazan wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. 40 ml trocknes Toluol wurden zum verbleibenden Öl gegeben, gefolgt von 11,6 ml (0,083 M) trocknem Triäthylamin und 6,6 g (0,04 M) 2-Propionyloxyäthoxymethylchlorid in 40 ml Toluol. Das Gemisch wurde während 6 Stunden unter Stickstoff am Rückfluss erwärmt, 5 ml Triäthylamin wurden zugegeben und das Erwärmen unter Rückfluss wurde während weiteren 18 Stunden fortgesetzt.

Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wurden 100 ml Äthanol zugegeben und das Gemisch wurde unter Rühren während 15 Minuten am Rückfluss erwärmt. Die Lösungsmittel wurden durch Entspannungsverdampfung unter Vakuum entfernt. Der erhaltene halbfeste Rückstand wurde in 300 ml Aceton, gefolgt von 150 ml Äthanol, aufgenommen. Die Waschflüssigkeiten Aceton und Äthanol wurden kombiniert, unter Vakuum bis zur Trockene eingedampft und in Wasser aufgenommen. Umkristallisieren aus Wasser ergab 3,1 g 9-(2-Propionyloxyäthoxymethyl)-guanin, dessen NMR- und UV-Spektren mit jenen einer bekannten Probe dieser Verbindung identisch waren. Die Ausbeute betrug 37% und der Schmelzpunkt 223 bis 226°C.

Beispiel 2

Herstellung von 9-[2-(3-Chlorbenzoyloxy)äthoxymethyl]guanin

78,3 g (0,5 M) 3-Chlorbenzoesäure (1 M), Äthylenglycol und 15 g eines Kationenaustauscherharzes (50 bis 100 mesh) in der Wasserstofform werden miteinander vermischt und unter Rühren in 180 ml Toluol während 18 Stunden am Rückfluss erhitzt. Eine Dean-Stark-Falle wird zum Auffangen des gebildeten Wassers am Reaktionsgefäss befestigt.

Das Toluol wird durch Verdampfen unter Wasserstrahlvakuum entfernt und die verbleibende Flüssigkeit wird bei einem Druck von 0,25 mm destilliert.

Die Fraktionen wurden mit Hilfe von NMR untersucht. Die Ausbeute an 2-(3-Chlorbenzoyloxy)äthanol betrug 67%.

Trockner Chlorwasserstoff wird in eine gekühlte (0°C) Suspension von 12,4 g (0,06 M) 2-(3-Chlorbenzoyloxy)äthanol und 1,8 g (0,02 M) Paraformaldehyd in 500 ml Dichlormethan eingeleitet, bis die Feststoffe sich gelöst haben und das Gemisch mit Chlorwasserstoff gesättigt ist. Das Gemisch wurde über Molekularsieben und Calciumchlorid getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel wurden durch Entspannungsverdampfung bei 30°C entfernt.

Das verbleibende Öl wurde mit NMR untersucht und direkt weiterverwendet. Die Ausbeute betrug ca. 75% der Theorie.

Eine Mischung von 1,0 g (6,6 mM) Guanin, 0,73 g Ammoniumsulfat und 40 ml Hexamethyldisilazan wurden unter Stickstoff über Nacht am Rückfluss erhitzt. Überschüssiges Hexamethyldisilazan wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. 30 ml trocknes Toluol wurden zum verbleibenden Öl gegeben, gefolgt von 0,12 g (0,7 mM) p-Toluolsulfonsäure und 1,6 g (6,9 mM) 2-(3-Chlorbenzoyloxy)äthoxymethylchlorid. Danach wurde das Gemisch unter Stickstoff über Nacht am Rückfluss erhitzt.

Das Lösungsmittel wurde durch Entspannungsverdampfung entfernt und das zurückbleibende Öl während 10 Minuten auf einem Dampfbad in Methanol erwärmt. Das Gemisch wurde abgekühlt, filtriert und der ausgefallene Niederschlag 2mal aus Methanol umkristallisiert. Es wurden 1,5 g analytisch reines (analysiert als Halbhydrat) 9-[2-(3-Chlorbenzoyloxy)äthoxymethyl]guanin erhalten, was einer 60%igen Ausbeute entspricht. Der Schmelzpunkt betrug 218 bis 220°C.

Beispiel 3

Herstellung von 9-(2-p-Toluoyloxyäthoxymethyl)guanin

68,08 g (0,5 M) p-Toluolsäure, 62,07 g (1 M) Äthylenglycol und 15 g (50 bis 100 mesh) Kationenaustauscherharz in der Wasserstofform wurden vermischt und in 180 ml Toluol während 18 Stunden unter Rühren am Rückfluss erhitzt. Eine Dean-Stark-Falle wurde zum Auffangen des gebildeten Wassers am Reaktionsgefäss befestigt.

Das Toluol wurde durch Verdampfen unter Wasserstrahlvakuum entfernt und die zurückbleibende Flüssigkeit wurde bis 0,25 mm Druck destilliert.

Die Fraktionen wurden mit NMR-Spektroskopie untersucht. Die Ausbeute an 2-(p-Toluoyloxy)äthanol betrug 67%.

Trockner Chlorwasserstoff wird in eine auf 0°C gekühlte Suspension von 10,8 g (0,06 M) 2-(p-Toluoyloxy)äthanol und 1,8 g (0,02 M) Paraformaldehyd in 500 ml Dichlormethan eingeleitet, bis die Feststoffe gelöst waren und das Gemisch mit Chlorwasserstoff gesättigt war. Das Gemisch wurde über Molekularsieben und Calciumchlorid getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel durch Entspannungsverdampfung bei 30°C entfernt.

Das erhaltene Öl wurde mit NMR-Spektroskopie untersucht und direkt weiterverwendet. Die Ausbeute betrug ca. 75%.

Ein Gemisch von 1,0 g (6,6 mM) Guanin, 0,73 g Ammoniumsulfat und 40 ml Hexamethyldisilazan wurden unter Stickstoff über Nacht am Rückfluss erhitzt. Überschüssiges Hexamethyldisilazan wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. 30 ml trocknes Toluol wurden zum verbleibenden Öl gegeben, gefolgt von 0,12 g (0,07 mM) p-Toluolsulfonsäure und 1,58 g (6,9 mM) 2-(p-Toluoyloxy)äthoxymethylchlorid. Das Gemisch wurde unter Stickstoff über Nacht am Rückfluss erhitzt.

Das Lösungsmittel wurde durch Entspannungsverdampfung entfernt und das verbleibende Öl wurde in Methanol während 10 Minuten auf einem Dampfbad erhitzt. Das Gemisch wurde gekühlt, filtriert und der Niederschlag 2mal aus Methanol umkristallisiert. Es wurden 1,19 g analytisch reines (analysiert als Halbhydrat) 9-(2-p-Toluoyloxyäthoxymethyl)guanin mit einem Schmelzpunkt von 220 bis 221°C erhalten. Dies entspricht einer 55%igen Ausbeute.

Beispiel 4

Herstellung von 9-(2-α-Naphtoyloxyäthoxymethyl)guanin

86,09 g (0,5 M) 9-Naphthoesäure, 62,07 g (1 M) Äthylenglycol und 15 g Kationenaustauscherharz in der Hydrogenform wurden vermischt und während 18 Stunden unter Rühren in 180 ml Toluol am Rückfluss erhitzt. Eine Dean-

Stark-Falle wurde zum Auffangen des gebildeten Wassers am Reaktionsgefäss befestigt.

Das Toluol wurde unter Wasserstrahlvakuum verdampft und die verbleibende Flüssigkeit wurde bei einem Druck von 0,25 mm destilliert.

Die Fraktionen wurden mit NMR-Spektroskopie untersucht. Die Ausbeute an Äthylenglycolmono-α-naphthoat betrug 67%.

Trockner Chlorwasserstoff wurde in eine auf 0°C gekühlte Suspension von 12,97 g (0,06 M) Äthylenglycolmono-α-naphthoat und 1,8 g (0,02 M) Paraformaldehyd in 500 ml Dichlormethan eingeleitet, bis die Feststoffe gelöst und das Gemisch mit Chlorwasserstoff gesättigt war. Das Gemisch wurde über Molekularsiebe und Calciumchlorid getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel wurden mittels Entspannungsverdampfung bei 30°C entfernt.

Das verbleibende Öl wurde mit NMR-Spektroskopie untersucht und direkt weiterverwendet. Die Ausbeute betrug ca. 75%.

Ein Gemisch aus 1,0 g (6,6 mM) Guanin, 0,73 g Ammoniumsulfat und 40 ml Hexamethyldisilazan wurden unter Stickstoff über Nacht am Rückfluss erhitzt. Überschüssiges Hexamethyldisilazan wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. 30 ml trocknes Toluol wurden zum verbleibenden Öl gegeben, gefolgt von 0,12 g (0,7 mM) p-Toluolsulfonsäure und 1,83 g (6,9 mM) 2-(α-Naphthoyloxy)äthoxymethylchlorid. Das Gemisch wurde unter Stickstoff über Nacht am Rückfluss erhitzt.

Das Lösungsmittel wurde durch Entspannungsverdampfung entfernt und das verbleibende Öl während 10 Minuten in Methanol auf einem Dampfbad erhitzt. Das Gemisch wurde gekühlt, filtriert und der Niederschlag 2mal aus Methanol umkristallisiert. Es wurden 1,18 g analytisch reines 9-(2-α-Naphthoyloxyäthoxymethyl)guanin mit einem Schmelzpunkt von 219 bis 220°C, d.h. 47% Ausbeute, erhalten.

Beispiel 5

Herstellung von 9-(2-Formyloxyäthoxymethyl)guanin

Chlorwasserstoff wurde in eine auf 0°C abgekühlte Suspension von 3,6 g Äthylenglycolmonoformat und 1,18 g Paraformaldehyd in 100 ml trocknem Dichlormethan eingeleitet, bis das Gemisch gesättigt war. Die ölige Suspension wurde über Molukularsieben und wasserfreiem Calciumchlorid getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde durch Entspannungsverdampfung (Badtemperatur kleiner als 30°C) entfernt. Es wurde 2-Formyloxyäthoxymethylchlorid erhalten.

Eine Lösung von 13 mM Tris-trimethylsilylguanin und 2,5 g des oben erhaltenen 2-Formyloxyäthoxymethylchlorids wurde in 50 ml trocknem Toluol gelöst und unter Stickstoff während 24 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels durch Entspannungsverdampfung wurde das verbleibende Öl während 1 Stunde bei Raumtemperatur in Methanol gerührt. Das Methanol wurde verdampft und der Rückstand wurde aus Dimethylformamid und Acetonitril umkristallisiert. Das erhaltene 9-(2-Formyloxyäthoxymethyl)guanin hatte einen Schmelzpunkt von 225 bis 227°C.

Beispiel 6

Herstellung von 9-(2-Propionyloxyäthoxymethyl)guaninhydrochlorid

Der pH-Wert einer Lösung von 300 mg 9-(2-Propionyloxyäthoxymethyl)guanin in 400 ml Äthanol wurde mit ätherischer Salzsäure bei Raumtemperatur auf 1,0, gemessen mit einem Breitband-pH-Papier, eingestellt. Die Lösung wurde mit trocknem Äther auf ein Volumen von 1,9 l verdünnt und über Nacht gekühlt. Die ausgefallenen Körnchen wurden filtriert, mit Äther gewaschen und in einem Exsikkator unter vermindertem Druck während 3 Tagen getrocknet. Sie wurden weiter bei 3,5 mm Hg während 2,5 Stunden getrocknet. Es wurden 260 mg 9-(2-Propionyloxyäthoxymethyl)guanin-hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 125 bis 131°C erhalten. Die Elementaranalyse und das NMR-Spektrum (DMSO-d_6) entsprachen der obigen Verbindung. Der Silbernitrattest war für Halogen positiv.

Beispiel 7

Natriumsalz von 9-(2-Propionyloxyäthoxymethyl)guanin

125 mg 9-(2-Propionyloxyäthoxymethyl)guanin wurden unter Rühren zu 44,5 ml einer gekühlten 0,01N Natriumhydroxydlösung gegeben. Das Gemisch wurde gefroren und lyophylisiert. Das Natriumsalz von 9-(2-Propionyloxyäthoxymethyl)guanin wurde erhalten. Die Elementaranalyse, das NMR- und IR-Spektrum entsprachen der obigen Verbindung.

Zubereitungen

1) Eine Tablettenzubereitung, die ein Gemisch von 100 mg 9-(2-Formyloxyäthoxymethyl)guanin, 200 mg Lactose, 50 mg Stärke, 5 mg Polyvinylpyrrolidon und 4 mg Magnesiumstearat enthielt, wurde durch Feuchtgranulieren hergestellt.

2) Eine Tablettenzubereitung, die ein Gemisch von 100 mg 2-Amino-9-(formyloxyäthoxymethyl)adenin, 200 mg Lactose, 50 mg Stärke, 5 mg Polyvinylpyrrolidon und 4 mg Magnesiumstearat enthielt, wurde durch Feuchtgranulieren hergestellt.

3) Eine Tablettenzubereitung, die ein Gemisch von 100 mg 9-(2-Propionyloxyäthoxymethyl)guanin, 200 mg Lactose, 50 mg Stärke, 5 mg Polyvinylpyrrolidon und 4 mg Magnesiumstearat enthielt, wurde durch Feuchtgranulieren hergestellt.

4) Eine Tablettenzubereitung, die ein Gemisch von 100 mg 9-[2-(2,2-Dimethylpropionyloxy)äthoxymethyl]guanin, 200 mg Lactose, 50 mg Stärke, 5 mg Polyvinylpyrrolidon und 4 mg Magnesiumstearat enthielt, wurde durch Feuchtgranulieren hergestellt.