

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



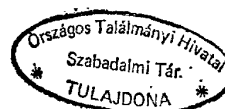
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)

196406



Bejelentés napja: (22) 1987.02.20. (21) (666/87)

Elsőbbsége: (33) JP: (32) 1986.08.13.
(31) (190830/86)

Közzététel napja: (41) (42) 1987.11.30.

Megjelent: (45) 1989.04.20.

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZÖ
C 07 D 473/18
C 07 D 473/30
A 61 K 31/52

Feltalálók: (72)
Taniyama Yoshio, Osaka,
Marumoto Ryuji, Hyogo, JP

Szabadalmaz: (73)
Takeda Chemical Industries, Ltd.,
Osaka, JP

(54) ELJÁRÁS KARBOCIKLIKUS PURIN NUKLEO- ZID-SZÁRMAZÉKOK ÉS ILYEN VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a vírusellenes hatású új (I) általános képletű karbociklikus purin nukleozid-származékok előállítására.

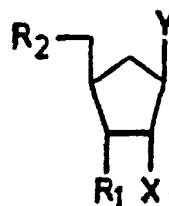
A képletben

R₁ és R₂ jelentése hidroxilcsoport vagy tritilcsoporttal védett hidroxilcsoport,

X jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy tritilcsoporttal védett hidroxilcsoport,

Y jelentése guanin-9-il-, izoguanin-9-il- vagy hipoxantin-9-il-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy Y jelentése a hipoxantin-9-il-csoporttól eltérő, ha X tritilcsoporttal adott esetben védett hidroxilcsoportot jelent.



196406

A találmány tárgya eljárás új karbociklikus purin nukleozid-származékok és ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány szerinti eljárással előállított karbociklikus purin nukleozid-származékok felhasználhatók továbbá egyéb purin nukleozidok helyettesítésére a géntechnológia, a biokémia és hasonló területeken.

Ismert karbociklikus purin nukleozid analóg például az (A) képletű ariszteromicin - a képletben Y' jelentése adenin-9-il-csoport [Chemical Communications, 852 (1967)] -, valamint olyan (A) képletű vegyület, ahol Y' jelentése hipoxamin-9-il-csoport [Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 24 2624 (1976)]. Ezek a vegyületek karbociklikus analóggént (a továbbiakban C-analóg) alkalmazhatók, előnyösen az adenzin és az inozin helyettesítésére.

Ismert, hogy néhány olyan enzimrendszerhez, amelyek rendszeren purin nukleozidokat kötnek meg, szubsztrátként kapcsolódhatnak a ciklopentándiol típusú purin nukleozid analógok, például az ariszteromicin [Journal of Biochemistry, 73, 945 (1973)].

Ismert továbbá, hogy purin nukleozidok C-analógjai vírus elleni hatással rendelkeznek [Science 227, 1296 (1985)].

Ismert végül, hogy a 2'-deoxipurin C-analógját tartalmazó DNS több vonatkozásban előnyösebben alkalmazható a géntechnológia céljaira, mint a deoxiadenozint tartalmazó DNS (215685/1985 és 137887/1986 számú japán közrebocsátási iratok).

Nem ismertek a deoxiguanozin és a guanozin C-analógjai. Szükség van tehát ezek és számos egyéb C-analóg szintézisére.

A találmány tárgya tehát eljárás az (I) általános képletű karbociklikus purin nukleozid-származékok előállítására, a képletben

R₁ és R₂ jelentése hidroxilcsoport vagy tritilcsoporttal védett hidroxilcsoport,
X jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy tritilcsoporttal védett hidroxilcsoport,
Y jelentése guanin-9-il-, izoguanin-9-il- vagy hipoxantin-9-il-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy Y jelentése a hipoxantin-9-il-csoporttól eltérő, ha X tritilcsoporttal adott esetben védett hidroxilcsoportot jelent, oly módon, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet, a képletben

R₁, R₂ és X jelentése a fenti,

a) benzoi-izotiocianáttal reagáltatunk, majd a kapott benzoi-tiokarbamid-származékot metilezzük és a metilezett vegyületet

1) alkálifém-hidroxid koncentrált oldatában melegítve Y helyén guanin-9-il-csoportot tartalmazó (I) általános kép-

letű vegyületté alakítjuk, vagy

2) alkálifém-hidroxid hígított oldatában melegítve Y helyén izoguanin-9-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítjuk,

vagy

b) formamiddal vagy hangyasavval reagáltatva Y helyén hipoxantin-9-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítunk,

és az R₁, R₂ és X jelentésében adott esetben előforduló tritilcsoporttal védett hidroxilcsoportról a védőcsoportot kívánt esetben eltávolítjuk.

A találmány tárgya továbbá eljárás vírus elleni gyógyszerkészítmény előállítására, amely hatóanyagként (I') általános képletű karbociklikus purin nukleozidot tartalmaz, a képletben

X₁ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport,

Y jelentése guanin-9-il-, izoguanin-9-il- vagy hipoxantin-9-il-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy Y jelentése hipoxantin-9-il-csoporttól eltérő, ha X₁ jelentése hidroxilcsoport.

Az (a) eljárás megvalósításához előnyösen úgy járunk el, hogy a (II) általános képletű vegyületet benzoil-izotiocianáttal reagáltatjuk forró acetonban, majd a kapott

benzoil-tiokarbamid-származékot metiljodiddal acetone és kálium-karbonát elegyben vagy dimetil-szulfáttal vizes nátrium-hidroxidban metilezzük és a metilezett terméket a gyűrűzáráshoz 2-6 n nátrium-hidroxidban melegítjük.

Ha a fent előállított benzoil-metil-izotiocarbamid köztterméket a gyűrűzáráshoz viszonylag alacsony koncentrációjú, előnyösen 0,1-1 n nátrium-hidroxidban melegítjük, úgy az Y helyén izoguanin-9-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet kapjuk.

A hidroxilcsoportok megvédésére alkalmazott tritilcsoportok a szokásos módon, például szerves sav, triklór-ecetsav, diklór-ecetsav, benzoil-szulfonsav vagy toluol-szulfonsav, valamint szerves sav, például sósav vagy kénsav, továbbá Lewis-sav, például cink-bromid vagy alumínium-klorid segítségével eltávolíthatók.

A kiindulási anyagként alkalmazott (II) általános képletű vegyületek előállításához (III) általános képletű vegyületet, a képletben

R₁, R₂ és X jelentése a fenti,
R₃ jelentése alkoxi-metil-csoport, lúggal kezelünk.

A (III) általános képletben szereplő R₃ előnyösen 2-7 szénatomos alkoxi-metil-csoportot jelent. így metoxi-metil-, etoxi-metil-,

propoxi-metil- vagy fenoxi-metil-csoportot, ezen belül elsősorban metoxi-metil-csoportot jelent.

A lúgos kezeléshez előnyösen alkálifém-hidroxidot alkalmazunk. Az eljárás egyik előnyös megvalósítása során a (III) általános képletű vegyületet 60-200 °C közötti hőmérsékleten 1-5 mól vizes nátrium- vagy kálium-hidroxid-oldattal reagáltatjuk adott esetben vízzel elegyedő semleges szerves oldószer, például alkohol vagy dioxán jelenlétében. A reakcióidő általában 10 perc és 2 óra között változik.

A (III) általános képletű vegyületek előállításához az ariszteromicin adenin-gyűrűjét hipoxantingyűrűvé alakítjuk [Chem. Pharm. Bull., 24, 2624 (1976)], majd a hidroxilcsoportokat kívánt esetben megvédjük, végül felvisszük az R₃ jelentésében szereplő alkoxi-metilcsoportot.

A hidroxilcsoportok védését a szokásos módon végezzük [például Can. J. Chem., 60, 111 (1982)]. Ha védett hidroxilcsoportokat tartalmazó (III) általános képletű vegyületet alkalmazunk, a hipoxantingyűrű lúgos kezelésével kapott hasított termék könnyen tisztítható.

A védőcsoportok beviteléhez a vegyületet például alkil-szilil-kloriddal, alkoxi-alkil-kloriddal, tritil-kloriddal, alkoxicsoporttal szubsztituált tritil-kloriddal, vagy alkil- vagy alkoxicsoporttal szubsztituált ciklikus éterrel reagáltatjuk szerves oldószer, így piridin, dimetil-formamid, diklór-metán, kloroform, dioxán, etil-éter, acetonnitril, dimetil-szulfoxid vagy nitrometán jelenlétében.

Az X helyén hidrogéncsoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek előállításához az R₁ és/vagy R₂ helyén lévő hidroxilcsoportokat megfelelő módon védjük, majd az X helyén lévő hidroxilcsoportot tiokarbonylezett formára alakítjuk, például fenil-tioformát észterre alakítjuk, majd szerves hidriddel végrehajtott gyökös reakcióval 2'-deoxicsoporttá alakítjuk [J. Org. Chem., 47, 485 (1982)].

Az R helyén szereplő alkoxi-metilcsoport bevitelét például a J. Am. Chem. Soc. 24, 2624 (1976) helyen leírt módon. Az alkoxi-metilcsoport jelenléte lehetővé teszi, hogy a hipoxantingyűrű hasítását viszonylag enyhe körülmények között végrehajtsuk, valamint hogy ezt a csoportot a későbbiekben könnyen eltávolítsuk.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek a géntechnológia vagy biokémia területén bázisként guanint, izoguanint vagy hipoxantint tartalmazó nukleozidok ekvivalenseként alkalmazhatók. Így például az Y helyén guanin-9-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek foszforsav-származéka felhasználható a dGTP helyett, amely a DNS polimeráz szubsztrátja. Az így kapott és a guanozin karbociklusos analógját tartalmazó DNS a re-

kombináns DNS-technológia számos területén felhasználható.

Ezen túlmenően az (I') általános képletű vegyületek vírus elleni hatást mutatnak, elsősorban a DNS vírus ellen. Ilyen vírusként említhető a herpesz viruscsoport, például I vagy II típusú herpesz szimplex vírus vagy a varicella-zoster vírus, továbbá az adenovírus, például a 3. típusú adenovírus, valamint a vakcinia vírus. A hatóanyagok különösen erős vírusellenes hatást mutatnak az adenovírus ellen. A hatóanyagok vírus elleni szerként felhasználhatók különböző vírus okozta betegségek kezelésére embereknél és állatoknál, előnyösen emlős állatoknál, így laboratóriumi állatoknál, például nyulaknál, patkányoknál és egereknél, továbbá kedvtelésből tartott háziállatoknál, például kutya- és macskáknál.

A gyógyszerkészítmények előállításához a hatóanyagokat gyógyszerészetben alkalmazható hordozóval, segédanyaggal vagy oldószerrel kombináljuk, és a keveréket adagolásra, előnyösen orális adagolásra alkalmas készítménnyé, így porkészítménnyé, granulátummá, tablettává, kapszulává, oldattá, ke-
nőccsé vagy injekcióvá alakíthatjuk.

Hordozóként alkalmazható a laktóz, keményítő, ásványi olaj, petróleum gél, polietilén-glikol, propilén-glikol, injekciós sóoldat és más hasonló anyagok.

A dózis mértéke a vírus fajtájától, a szimptomáktól, valamint a kezelt betegről és a kezelés módjától függ. Például a herpesz vírus kezelésére felnőtt betegnél intravénás adagolásnál a napi dózis mintegy 1-10 mg hatóanyag egy adagban vagy három részletben. Orális adagolásnál a hatóanyag mennyisége előnyösen 10-100 mg dózisonként, amelyet egy adagban, vagy legfeljebb három részletben adagolunk.

A találmány szerinti eljárást közelebbről az alábbi példákkal mutatjuk be.

1. példa

9-[(1R, 2S, 3R, 4R)-4-Metil-2-hidroxil-3,6-(tetraizopropil-disziloxanil)-dioxi-ciklopentán-1-il]-hipoxantin

10 g (37,5 mmól) inozin C-analógot 200 ml vízmentes dimetil-formamidban oldunk, hozzáadunk 13 ml (41 mmól) 1,3-diklór-1,1,3,3-tetraizopropil-disziloxánt és 11,3 g (165 mmól) imidázolt. A reakcióelegyet 2,5 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Ezután cseppenként 2 liter vizet adunk hozzá, majd a csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, gyorsan dietil-éterrel mossuk és szárítjuk. Így fehér por alakjában 17,2 g cím szerinti terméket kapunk. A termék egy részét diklórmetánból átkristályosítjuk, a kristályok olvadáspontja 135-138 °C.

2. példa

9-[(1R, 2S, 3R, 4R)-4-Metil-2-fenoxi-tio-karbonil-oxi-3,6-(tetraizopropil-disziloxa-nil)-dioxi-ciklopentán-1-il]-hipoxantin

11,2 g (22,3 mmól) 1. példa szerinti vegyületet 300 ml vízmentes acetonitrilben oldunk, majd hozzáadunk 15,8 g (53,5 mmól) dimetil-amino-piridint és 5 g (29 mmól) fenoxi-tiokarbonil-kloridot. A reakcióelegyet 7 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradékot 250 ml kloroformban oldjuk. Az oldatot kétszer 250 ml 0,5 mól/l kálium-dihidrogén-foszfát oldattal, majd 200 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Így sárga szirupot kapunk, amelyet szilikagélén CHCl_3 és $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 60 : 1 eluenssel kromatografáljuk. Így 13,0 g cím szerinti terméket kapunk világossárga fűszerű anyag formájában.

NMR (60 MHz, CDCl_3): δ = 1,0-1,23 (28H, m), 2,13-2,43 (3H, m, H_4' , H_5'), 3,93-4,10 (2H, m, H_6'), 4,80-5,20 (2H, m, H_1' , H_3'), 6,00-6,20 (H, m, H_2'), 7,03-7,50 (5H, m), 7,87 (1H, s) 8,13 (1H, s) ppm.

3. példa

9-[(1R, 3S, 4R)-4-Metil-3,6-(tetraizopropil-disziloxa-nil)-dioxi-ciklopentán-1-il]-hipoxantin

30 ml vízmentes toluolt adunk 13,0 g (20 mmól) 2. példa szerinti vegyülethez, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 300 ml vízmentes toluolban oldjuk és az oldatba 20 percen keresztül nitrogéngázt keverünk. Ezután 11 ml (40 mmól) tributil-ón-hidridet adunk hozzá és az elegyet 80 °C hőmérsékletre melegítjük. Az elegyhez négy részletben 15 perces időközökben 820 mg kristályos α, α' -azo-bisz-izobutironitrilt (AIBN) adunk. A reakcióelegyet 3 órán keresztül melegítés közben keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson bepároljuk. Az olajos maradékot szilikagélén CHCl_3 és $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 60 : 1-30 : 1 eluenssel kromatografáljuk. Így szintelen üvegszerű anyag formájában 10,4 g cím szerinti terméket kapunk. A termék egy részét etanolból átkristályosítva szintelen tüket kapunk, amelynek olvadáspontja 200-202 °C.

NMR (60 MHz, CDCl_3): δ = 0,93-1,20 (28H, s), 1,97-2,53 (5H, m, H_2' , H_4' , H_5'), 3,80-4,07 (2H, m, H_6'), 4,43-5,27 (2H, m, H_1' , H_3'), 7,87 (1H, s), 8,20 (1H, s) ppm.

4. példa

9-[(1R, 3S, 4R)-4-(Monometoxi-tritiloxi)-metil-3-hidroxil-ciklopentán-1-il]-(1-metoxi-metil-hipoxantin)

5

9,8 g (19,8 mmól) 3. példa szerinti vegyületet 240 ml vízmentes dioxánban oldunk és gyorsan 880 mg (21,8 mmól) nátrium-hidridet adunk hozzá, miközben az oldatot jéggel hűtjük és keverjük. A reakcióelegyet másfél órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd jeges hűtés közben gyorsan 2 ml (21,8 mmól) metoxi-metil-kloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet 3 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és az olajos maradékot 200 ml kloroformban oldjuk. Az oldatot kétszer 100 ml 0,1 mól/l trietil-ammonium-hidrogén-karbonát (TEAB) pufferral (pH = 7,5), majd 200 ml vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott szirup C_{18} szilikagélén aceton/víz 55-80% eluenssel kromatografálható. Így szintelen üvegszerű anyag formájában 8,5 g terméket kapunk.

8,0 g fenti terméket 32 ml tetrahidrofuranban oldunk, hozzáadunk 10 g tetrabutil-ammonium-fluorid-trihidrátot, és a reakcióelegyet fél órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradék olajat 100 ml vízben oldjuk. Az oldatot kétszer 100 ml dietil-éterrel mossuk, majd a tetrabutil-ammoniumsót Dowex-50 gyanta (piridil forma 60 ml) segítségével eltávolítjuk. A maradékot és a mosóvizet (240 ml) egyesítjük, bepároljuk és a koncentrátumot három részlet piridinnel azeotropikusan vízmentesítjük. A maradékot 100 ml piridinben oldjuk, hozzáadunk 5,4 g monometoxi-tritil-kloridot és a reakcióelegyet 34 °C hőmérsékleten kevertetjük 4 órán keresztül. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és az olajos maradékot 50 ml 0,1 mól/l TEAB pufferral és 100 ml CHCl_3 -mal kirázzuk, a szerves fázist 100 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot toluollal azeotrop desztillációval vízmentesítjük és így szintelen szirupot kapunk. A 0,1 mól/l TEAB puffert tartalmazó fázist és a mosóvizet egyesítjük, bepároljuk, amelynek során a monometoxi-tritilezetlen terméket visszanyerjük. Ezt a vegyületet HP-20 gyantán víz és 30% etanol tartalmazó víz segítségével tisztítjuk, majd bepároljuk és piridinnel azeotropos desztillációval vízmentesítjük, végül a fent leírt módon monometoxi-tritilezzük.

Az így kapott cím szerinti termékeket egyesítjük és szilikagélén $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 100 : 1, 60 : 1 és 50 : 1 eluenssel kromatografálisan tisztítjuk. Így 6,1 g szintelen üvegszerű terméket kapunk. Ha a termék diklórmetános

oldatot n-hexánhoz csepegtetjük, fehér port kapunk.

NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1,87-2,70 (5H, m, H2', H4', H5'), 3,20-3,40 (2H, m, H6'), 3,43 (3H, s, CH₃OCH₂), 3,80 (3H, s), 4,30-4,57 (1H, m, H3'), 4,87-5,10 (1H, m, H1'), 5,47 (2H, s, CH₃OCH₂-N), 6,73-6,97 (2H, m), 7,17-7,53 (12H, m), 7,73 (1H, s), 7,98 (1H, s) ppm.

5. példa

1-[(1R, 3S, 4R)-4-(Monometoxi-tritiloxi)-metil-3-hidroxi-ciklopentán-1-il]-(4-karbamoil-5-aminoimidazol)

6,1 g (10,7 mmól) 4. példa szerinti vegyületet 490 ml etanolban oldunk és visszafolyatás közben gyorsan melegített 130 ml mól/l vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet további 40 percen keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Az oldószer csökkentett nyomáson eltávolítjuk és az olajos maradékot 200 ml kloroformban oldjuk. Kétszer 100 ml vízzel, majd kétszer 100 ml 0,1 mól/l TEAB pufferrel, végül 100 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott szirupot szilikagélén CHCl₃/MeOH 100 : 1-20 : 1 eluenssel kromatográfiásan tisztítjuk, amelynek során 3,2 g terméket kapunk szintelen üvegszerű anyag formájában. A termék kloroformos oldatát n-pentánba csepegtetve kevertetés közben fehér port kapunk.

Elemanalízis a C₃₀H₃₂N₄O₄ x 0,5 H₂O összegképlet alapján (mólsúly: 521,616):

számolt: C 69,08% H 6,38%

N 10,74%;

talált: C 69,14% H 6,09%

N 10,54%.

NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 1,36-2,52 (5H, m), 3,00-3,40 (3H, m, H6', OH), 3,77 (3H, s), 4,12-4,60 (2H, m, H1', H3'), 4,80-5,28 (2H, bs, NH₂), 5,64-6,44 (2H, bs, NH₂), 6,76-6,94 (3H, m), 7,14-7,48 (12H, m) ppm.

6. példa

1-[(1R, 3S, 4R)-4-Hidroxi-metil-3-hidroxi-ciklopentán-1-il]-(4-karbamoil-5-aminoimidazol)

2,3 g (4,4 mmól) 5. példa szerinti vegyületet 50 ml 80%-os ecetsavban oldunk és az oldatot 7 órán keresztül 40 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután csökkentett nyomáson bepároljuk és azeotropos desztillációval toluollal majd etanollal vízmentesítjük. A maradékot 12 ml etanolban oldjuk, keverés közben 100 ml n-hexán/éter 1 : 1 elegyet csepegte-

tünk hozzá. A kapott szirupot C₁₈ szilikagélén víz és 50%-os acetonos víz eluenssel kromatografáljuk. A maradékot csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot etanolból átkristályosítjuk, így 0,93 g cím szerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 162-163 °C.

λ_{max} (nm): (H₂O); 234 (sh), 268

(H⁺); 244, 269

(OH⁻); 267,5.

NMR (60 MHz, DMSO-d₆+D₂O): δ = 1,67-2,67 (5H, m), 3,43-3,60 (2H, m, H6'), 3,90-5,00 (2H, m), 7,23 (1H, s, H₂); (DMSO-d₆): 5,77 (2H, bs, NH₂), 6,63 (2H, bs, NH₂) ppm.

Elemanalízis C₁₀H₁₆N₄O₃ összegképlet alapján (mólsúly 240,262):

számolt: C 49,99% H 6,71%

N 23,22%;

talált: C 49,32% H 6,34%

N 22,92%.

7. példa

1-[(1R, 3S, 4R)-4-(Monometoxi-tritiloxi)-metil-3-hidroxi-ciklopentán-1-il]-(4-karbamoil-5-(N-benzoil-S-metil-izotio-karbamoil)-aminoimidazol), (a) eljárás

0,88 g (1,7 mmól) 5. példa szerinti terméket 25 ml vízmentes acetonban oldunk és visszafolyatás közben 260 μ l (1,9 mmól) benzoil-izotiocianát 8 ml acetonban felvett oldatát csepegtetjük hozzá 10 perc alatt, majd 50 percen keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Az oldószer csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a visszamaradó világossárga üvegszerű terméket szilikagélén CHCl₃/MeOH 50 : 1-30 : 1 eluenssel tisztítjuk, amelynek során 0,87 g világossárga üvegszerű terméket kapunk.

0,84 g (1,2 mmól) fenti termékhez kevés acetont adunk, és a kapott szirupot 12,5 ml 0,2 N NaOH hozzáadásával hanghatás segítségével homogenizáljuk. Ezután 130 μ l (1,4 mmól) dimetil-szulfátot adunk hozzá keverés közben, majd 1 órán keresztül szobahőmérsékleten intenzíven keverjük. Ezután kétszer 15 ml CHCl₃-mal kirázzuk, a szerves fázist háromszor 15 ml 0,1 mól/l TEAB pufferrel és 20 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélén CHCl₃/MeOH 100 : 1-60 : 1 eluenssel kromatografáljuk. A kapott üvegszerű termékhez kevés diklórmétánt adunk, az elegyet cseppenként hexánhoz adagoljuk és a kapott csapadékot centrifugálással összegyűjtjük. Szárítás után 400 mg cím szerinti terméket kapunk por alakjában. Elemanalízis a C₃₉H₃₉N₅O₅S összegképlet alapján (mólsúly: 689,835):

számolt: C 67,90% H 5,70%

N 10,15%;

talált: C 67,45% H 5,45%
N 9,89%.

NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 1,34-2,60 (5H, m), 2,52 (3H, s, SCH₃), 3,04-3,44 (2H, m, H6'), 3,79 (3H, s, OCH₃), 4,08-4,44 (1H, m; H3'), 4,60-5,00 (1H, m, H1'), 5,64 (1H, bs, NH₂), 6,72-6,94 (3H, m), 7,12-7,52 (15H, m), 7,80-7,96 (2H, m), 11,35 (1H, bs, NH) ppm.

8. példa

1-[(1R, 3S, 4R)-4-Hidroxi-metil-3-hidroxil-ciklopentán-1-il]-[4-karbamoil-5-(N-benzoil-S-metil-izotioikarbamoil)-aminoimidazol], (c) eljárás

815 mg (3,4 mmól) 6. példa szerinti terméket acetonban felvett 1,1 mólekivivalens benzoil-izotiocianáttal reagáltatunk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és hozzáadunk 15 ml acetont/CHCl₃ (2 : 1) elegyet és étert. A kapott csapadékot szűrjük és szárítjuk. Az így kapott 1,4 g port 35 ml 0,2 N nátrium-hidroxidban oldjuk, hozzáadunk 340 μ l dimetil-szulfátot és az elegyet egy órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyhez jeges hűtés közben pH = 4-5 értékig ecetsavat adagolunk, majd a terméket a fehér zavaros reakcióelegyből 3 x 20 ml etanollal extraháljuk, az extraktumot kétszer 10 ml vízzel mossuk, az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a maradékot szilikagélén víz és 3% acetonos víz eluenssel extraháljuk. Így 920 mg világossárga üvegszerű terméket kapunk. Vízbe átkristályosítva színtelen kristályok formájában 570 mg cím szerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 119-120 °C. Elemanalízis a C₁₉H₂₃N₅SO₄·3H₂O összegképlet alapján (mólsúly: 422,886):

számolt: C 53,96% H 5,62%
N 16,56% S 7,58%;
talált: C 54,03% H 5,49%
N 16,44% S 7,53%.

NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,52 (3H, s, CH₃), 7,34-7,94 (6H, m), 11,85 (1H, bs, NH) ppm.

9. példa

9-[(1R, 3S, 4R)-4-Monometoxi-tritiloxi-metil-3-hidroxi-ciklopentán-1-il]-guanin, (a¹) eljárás

360 mg (0,53 mmól) 7. példa szerinti terméket 17 ml melegített 6 N nátrium-hidroxid oldathoz adjuk és az elegyet 1 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. A terméket CHCl₃ segítségével kiextraháljuk és az extraktumot 30 ml 0,1 mól/l TEAB pufferrel és 30 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szul-

fáton szárítjuk és a terméket szilikagélén CHCl₃/MeOH 40 : 1-6 : 1 eluenssel kromatografáljuk. A kapott üvegszerű termékhez kevés acetont adunk és az elegyet benzolhoz csepegtetjük, a kapott csapadékot centrifugáljuk és szárítjuk. Így 210 mg cím szerinti terméket kapunk por alakban.

Elemanalízis a C₃₁H₃₁N₅O₄·1,0 H₂O összegképlet alapján (mólsúly: 555,633):

10 számolt: C 67,01% H 5,99%
N 12,60%;
talált: C 67,01% H 5,69%
N 12,42%.

NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,50-2,60 (5H, m), 3,01 (2H, bs), 3,98-4,20 (1H, m), 4,70-4,96 (2H, m), 6,37 (2H, bs, NH₂), 6,82-7,46 (14H, m), 7,68 (1H, s, H8), 10,60 (1H, bs, NH) ppm.

10. példa

9-[(1R, 3S, 4R)-4-Hidroxi-metil-3-hidroxil-ciklopentán-1-il]-guanin

180 mg (0,33 mmól) 9. példa szerinti terméket 10 ml 80%-os ecetsavban oldunk és az oldatot 4,5 órán keresztül 40 °C hőmérsékleten keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a maradékot kétszer vízzel azeotrop desztilláljuk. Ezután 10 ml vizet adunk hozzá és az elegyet kétszer 10 ml éterrel mossuk, majd a vizet csökkentett nyomáson eltávolítjuk. Így színtelen kristályok formájában 41 mg cím szerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 246-248 °C.

[α]_D²⁵ = +7,7° (C = 0,5, DMF).

$\lambda_{\max}$ (nm): (H₂O); 255, 278 (sh)

(H⁺); 257, 282

(OH⁻); 256 (sh), 273

Elemanalízis a C₁₁H₁₅N₅O₃·0,5 H₂O·0,1 C₂H₅OH összegképletre (mólsúly 278,886):

számolt: C 48,24% H 6,00%
N 25,11%;
talált: C 48,61% H 6,41%
N 25,40%.

11. példa

9-[(1R, 3S, 4R)-4-Monometoxi-tritiloxi-metil-3-hidroxi-ciklopentán-1-il]-izoguanin, (a²) eljárás

585 mg (0,85 mmól) 7. példa szerinti vegyületet 10 ml etanolban oldjuk, majd 6 ml 1 N nátrium-hidroxidot és 44 ml vizet adunk hozzá. A reakcióelegyet visszafolyatás közben 2 órán keresztül forraljuk. Ezután 60 ml 0,1 N nátrium-hidroxidot adunk hozzá és további 2 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet ezután 1 N sósavval semlegesítjük, a terméket CHCl₃ segítségével extraháljuk, az extraktumot telített vizes

nátrium-hidroxid oldattal, majd vízzel mossuk, a kloroformot csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a kapott szirupot egy éjszakán keresztül hűtőszekrényben állni hagyjuk. így fehér kristályok formájában 200 mg cím szerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 245-247 °C. A szűrletet C₁₈ szilikagélén aceton/víz 50-90% eluenssel kromatografáljuk.

Elemanalízis a C₃₁H₃₁N₅O₄ összegképlet alapján (mólsúly 537,618):

számolt: C 69,26% H 5,81%

N 13,03%;

talált: C 68,80% H 5,86%

N 12,60%.

NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,46-2,46 (5H, m, 2H₂', 2H₅', H₄'), 3,00-3,38 (4H, m), 3,75 (3H, s, CH₃), 3,96-4,16 (1H, m, H₃'), 4,68-4,94 (2H, m), 6,38 (1H, bs, NH), 6,80-7,50 (14H, m), 7,77 (1H, s, H₈) ppm.

12. példa

9-[(1R, 3S, 4R)-4-Hidroxi-metil-3-hidroxil-ciklopentán-1-il]-izoguanin

148 mg (0,27 mmól) 11. példa szerinti vegyületet 11 ml 80%-os ecetsavban oldunk és az oldatot 45 °C hőmérsékleten keverjük 6 órán keresztül. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradékot vízzel azeotrop desztilláljuk. A reakcióelegyet vízes oldat formájában kétszer 10 ml éterrel mossuk. A vizet csökkentett nyomáson ledesztilláljuk és a kapott üvegszerű anyagot etanolban szuszpendáljuk. így 69 mg cím szerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 162-165 °C (bomlik).

Elemanalízis a C₁₁H₁₅N₅O₃ · 0,5 H₂O · 0,1 EtOH összegképlet alapján (mólsúly 278,887):

számított: C 48,24% H 6,00%

N 25,11%;

talált: C 47,92% H 6,05%

N 24,89%.

λ_{max} (nm): (H₂O); 249, 253, (sh), 294

(H⁺); 236, 242 (sh), 283

(OH⁻); 250, 285

NMR (100 MHz, DMSO-d₆ + D₂O): δ = 1,10-2,60 (5H, m, 2H₂', 2H₅', H₄'), 3,40-3,60 (2H, m, 2H₆'), 4,00-4,20 (1H, m, H₃'), 4,60-5,10 (1H, m, H₁'), 7,90 (1H, s, H₈) ppm.

13. példa

A 4. példa szerinti vegyület előállítása (alternatív megoldás)

420 mg 8. példa szerinti vegyületet 10 ml 6 N nátrium-hidroxidban oldjuk és az oldatot gyorsan felforraltjuk és 1 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Ezután

szobahőmérsékletre hűtjük és 1 N sósavval semlegesítjük, majd HP-20 segítségével víz és 10% etanolos víz eluenssel kromatografáljuk. Bepárlás után szintelen kristályokat kapunk. Kitermelés 174 mg. Olvadáspont 246-248 °C.

1. összehasonlító példa

9-[(1R, 2S, 3R, 4R)-4-Monometoxi-tritil-oxi-metil-2,3-(dimetil-metilén)-dioxi-ciklopentán-1-il]-hipoxantin

10 g (37,6 mmól) inozin C-analógot 380 ml acetonban szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz 23 ml 2,2-dimetoxi-propánt és 9,3 g p-tolilsavat adunk és a reakcióelegyet 3 órán keresztül 37 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután 40 ml koncentrált vízes ammóniát adunk hozzá jeges hűtés közben, majd csökkentett nyomáson bepároljuk és az oldhatatlan anyagot szűrjük, Ca szilikagélén 5%-os acetonos víz eluenssel kromatografáljuk és etanolból átkristályosítjuk. így 8,4 g kristályos anyagot kapunk. A szűrletet szilikagélén CHCl₃/MeOH 25 : 1-5 : 1 eluenssel tisztítva további szirupformájú terméket kapunk.

8,4 g (27 mmól) fenti kristályt kevés piridinben szuszpendálunk. Csökkentett nyomáson végrehajtott azeotrop víztelenítés után 150 ml vízmentes piridint adunk a maradékhoz. Az oldatot 9 g monometoxi-tritilkloriddal elegyítjük és az elegyet 13 órán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ezután 20 ml oldószert adunk hozzá és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot 150 ml CHCl₃-ban oldjuk. Az oldatot kétszer 100 ml 1 mól/l TEAB pufferrel, majd 100 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. így kristályos formában 9,4 g cím szerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 194-195 °C.

Hasonló módon monometoxi-tritilezzük a fent említett szirupot és a kapott terméket egyesítjük a fenti átkristályosítás anyalúgával. Az elegyet 70 ml CHCl₃-ban oldjuk, az oldatot cseppenként n-hexánhoz adagoljuk keverés közben, majd a kapott csapadékot szűrjük és szárítjuk. így 10,3 g cím szerinti terméket kapunk por alakban.

2. összehasonlító példa

9-[(1R, 2S, 3R, 4R)-4-Monometoxi-tritil-oxi-metil-2,3-(dimetil-metilén)-dioxi-ciklopentán-1-il]-(1-metoxi-metil-hipoxantin)

19,1 g (33 mmól) 1. összehasonlító példa szerinti anyagot 360 ml dioxán/dimetilformamid 3 : 1 elegyben oldjuk, majd 1,47 g nátrium-hidridet (60%-os olajban) adunk hozzá jeges hűtés közben. A reakcióelegyet rögtön

szobahőmérsékletre melegítjük és 1 órán keresztül ezen a hőmérsékleten keverjük. Ezután 3,2 ml metoxi-metil-kloridot adunk hozzá jeges hűtés közben és 4 órán keresztül jeges hűtés közben keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a maradékot 200 ml CHCl_3 -ban oldjuk. Az oldatot kétszer 200 ml 0,1 mól/l TEAB pufferrel, majd 200 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott üvegszerű anyagot szilikagélén $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 100 : 1-10 : 1 eluenssel durván tisztítjuk és Ca szilikagélén 55-90% acetonos víz eluenssel tovább tisztítjuk. így 16,8 g üvegszerű terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 97-102 °C.

NMR (90 MHz, CDCl_3): δ = 1,28 (3H, s, CH_3), 1,54 (3H, s, CH_3), 2,33-2,60 (3H, m, H_4' , H_5'), 3,10-3,40 (2H, m, H_6'), 3,43 (3H, s, CH_2OCH_3), 3,79 (3H, s, fenilcsoport-hoz kapcsolódó metoxicsoporthoz), 4,47-5,07 (3H, m, H_1' , H_2' , H_3'), 5,46 (2H, s, $\text{N-CH}_2\text{-O}$), 6,79 (1H, s), 6,88 (1H, s), 7,13-7,57 (12H, m), 7,82 (1H, s), 8,04 (1H, s) ppm.

3. összehasonlító példa

1-[(1R, 2S, 3R, 4R)-4-Monometoxi-tritiloxi-metil-2,3-(dimetil-metilén)-dioxi-ciklopentán-1-il]-(4-karbamoil-5-aminoimidazol)

16,8 g (26,5 mmól) 2. összehasonlító példa szerinti anyagot 685 ml etanolban oldunk és visszafolyatás közben gyorsan, mintegy 80 °C hőmérsékletre melegített 137 ml 5 M nátrium-hidroxidot adunk hozzá. A reakcióelegyet 20 percen keresztül visszafolyatás közben forraljuk, majd az etanolt csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A terméket 300 ml CHCl_3 -mal extraháljuk és az extraktumot kétszer 300 ml vízzel, 300 ml 0,1 mól/l TEAB pufferrel, végül 300 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Szilikagélén $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 100 : 1-50 : 1 eluenssel durván tisztítjuk, majd a tisztítást négyszer megismételjük. így 7,9 g színtelen, üvegszerű anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 107-112 °C.

NMR (90 MHz, CDCl_3): δ = 1,27 (3H, s), 1,58 (3H, s), 1,90-2,67 (3H, m), 3,23-3,40 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,07-4,50 (3H, m), 5,54 (2H, bs, NH_2), 6,80 (1H, s), 6,21 (2H, s), 7,20-7,57 (13H, m) ppm.

4. összehasonlító példa

1-[(1R, 2S, 3R, 4R)-4-Hidroxi-metil-2,3-(dimetil-metilén)-dioxi-ciklopentán-1-il]-

-(4-karbamoil-5-aminoimidazol) (4-1 összehasonlító példa), valamint

1-[(1R, 2S, 3R, 4R)-4-Hidroxi-metil-2,3-dihidroxi-ciklopentán-1-il]-(4-karbamoil-5-aminoimidazol) (4-2 összehasonlító példa)

7,9 g (13,9 mmól) 3. összehasonlító példa szerinti anyagot 120 ml 80%-os ecetsavban oldunk és az oldatot 7 órán keresztül 40 °C hőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk és vízzel többször azeotrop desztilláljuk. Ezután vízzel és éterrel kirázzuk, a vizes fázist éterrel mossuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A koncentrátumot Ca szilikagélén kromatográfiásan tisztítjuk. A vízzel és 5%-os acetonos vízzel eluált frakciókat összegyűjtjük, az oldószert csökkentett nyomással eltávolítjuk és etanollal kétszer azeotrop desztilláljuk. így 0,34 g kristályos anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 212-214 °C (4-2 összehasonlító példa).

A fenti frakcióktól elkülönítve összegyűjtjük a 15% acetonos vízzel eluált frakciókat, az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és etanollal azeotrop desztilláljuk. így 1,85 g kristályos anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 169-171 °C (bomlik). (4-1 összehasonlító példa)

A 4-1 összehasonlító példa szerinti anyag jellemző adatai:

Elemanalízis a $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,2 \text{ OH}_2\text{O}$ összegképlet alapján (mólsúly 299,928):

számolt:	C 52,06%	H 6,86%
	N 18,68%	
talált:	C 52,18%	H 6,60%
	N 18,63%	

NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,26 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,70-2,40 (3H, m), 3,40-3,60 (2H, m), 4,16-4,82 (4H, m, H_1' , H_2' , H_3' , OH), 5,72 (2H, bs, NH_2), 6,65 (2H, bs, NH_2), 7,26 (1H, s, H_2) ppm.

A 4-2. összehasonlító példa szerinti anyag jellemző adatai:

Elemanalízis a $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,2 \text{ C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ összegképlet alapján (mólsúly 274,482):

számolt:	C 45,50%	H 6,63%
	N 20,42%	
talált:	C 45,98%	H 6,32%
	N 20,42%	

NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,00-2,40 (3H, m, H_4' , H_5'), 3,38-3,54 (2H, m, H_6'), 3,68-4,34 (3H, m, H_1' , H_2' , H_3'), 4,56-5,00 (3H, m, OH), 5,69 (2H, bs, NH_2), 6,63 (2H, bs, NH_2), 7,22 (1H, s, H_2) ppm.

14. példa

1-[(1R, 2S, 3R, 4R)-4-Hidroxi-metil-2,3-(dimetil-metilén)-dioxi-ciklopentán-1-il]-[4-karbamoil-5-(N-benzoil-S-metil-izotio-karbamoil)-aminoimidazol]

300 mg (1 mmól) 4-1 összehasonlító példára szerinti anyagot 18 ml acetonban szuszpendálunk, visszafolyatás közben cseppenként 10 perc alatt 150 µl benzoil-izotiocianát 5 ml acetonos oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a maradékot 5 ml CHCl₃/aceton 1 : 1-ben oldjuk. Az oldathoz 100 ml n-hexánt csepegtetünk, majd a kapott csapadékot centrifugáljuk és szárítjuk. Így világossárga port kapunk. A port 10 ml 0,2 N nátrium-hidroxidban oldjuk, és 110 µl dimetil-szulfátot adunk hozzá. A reakcióelegyet másfél órán keresztül keverjük. Jeges hűtés közben ecetsavat csepegtetünk hozzá (pH = 6-7-ig) és a kapott csapadékot kétszer 10 ml CHCl₃-mal extraháljuk. Az extraktumot háromszor 20 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és szilikagélen CHCl₃/MeOH 100 : 1-40 : 1 eluenssel kromatografáljuk. Így szintelen üvegszerű terméket kapunk, amelyet 6 ml diklór-metánban oldunk és az oldatot cseppenként 100 ml n-hexánnal elegyítjük keverés közben. A kapott csapadékot centrifugáljuk és szárítjuk. Így 320 mg cím szerinti terméket kapunk fehér por formájában.

Elemanalízis a C₂₂H₂₇N₅S · 0,5 H₂O összegképlet alapján (mólsúly 482,561):

számolt: C 54,76% H 5,85%
N 14,51%

talált: C 54,75% H 5,40%
N 14,35%

λ_{max} (nm): (EtOH); 239, 321 (sh)
(H⁺); 247, 305 (sh)
(OH⁻); 264 (sh)

NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 1,30 (3H, s, CH₃), 1,54 (3H, s, CH₃), 2,0-2,52 (3H, m, H^{4'}, H^{5'}), 2,58 (3H, s, S-CH₃), 3,75 (2H, d, H^{6'}), 4,48-4,96 (3H, m, H^{1'}, H^{2'}, H^{3'}), 5,85 (1H, bs, NH), 7,58 (1H, s, NH), 7,26-7,54 (4H, m), 7,80-7,94 (2H, m) ppm.

15. példa

9-[(1R, 2S, 3R, 4R)-4-Hidroxi-metil-2,3-(dimetil-metilén)-dioxi-ciklopentán-1-il]-guanin

820 mg (1,75 mmól) 14. példa szerinti terméket 14 ml 6 N nátrium-hidroxidhoz adjuk és az elegyet gyorsan felforraljuk és oldódásig keverjük. Egy óra elteltével az elegyet 1 N sósavval jeges hűtés közben semlegesítjük. C₁₈ szilikagélen víz és 20% acetonos víz eluenssel kromatografálva durván tisztítjuk, a vizes eluátumot CHCl₃-mal mossuk, csökkentett nyomáson koncentrálnak és vízből átkristályosítjuk. Így 410 mg kristályt kapunk, amelynek olvadáspontja 287-288 °C.

Elemanalízis a C₁₄H₁₉N₅O₄ · 0,8 OH₂O összegképlet alapján (mólsúly 335,747):

számolt: C 50,08% H 6,18%
N 20,86%;

5 talált: C 50,28% H 5,89%
N 20,86%.

λ_{max} (nm): (H₂O); 254, 274 (sh)
(H⁺); 256, 281
(OH⁻); 258, (sh), 270

10 NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,26 (3H, s, CH₃), 1,51 (3H, s, CH₃), 1,84-2,40 (3H, m, H^{4'}, H^{5'}), 3,53 (2H, d, H^{6'}), 4,46-5,04 (3H, m, H^{1'}, H^{2'}, H^{3'}), 7,86 (1H, s, H₈), (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,31 (1H, bs, OH), 6,63 (2H, s, NH₂), 10,85 (1H, bs, NH) ppm.

16. példa

9-[(1R, 2S, 3R, 4R)-4-Hidroxi-metil-2,3-dihidroxi-ciklopentán-1-il]-guanin

150 mg (0,46 mmól) 15. példa szerinti vegyületet 20 ml 0,05 N sósavban oldunk és az oldatot 20 percen keresztül 70 °C hőmérsékleten melegítjük. Ezután 1 N nátrium-hidroxiddal semlegesítjük jeges hűtés közben, amelynek során 91 mg cím szerinti terméket kapunk kristályos formában, amelynek olvadáspontja 268-270 °C (bomlik). [α]_D²⁵ = -31,4° (C = 0,67, dimetil-formamid)

Elemanalízis a C₁₁H₁₅N₅O₄ · 0,7 H₂O összegképlet alapján (mólsúly 293,882):

35 számolt: C 44,96% H 5,62%
N 23,83%;

talált: C 45,19% H 5,95%
N 23,65%.

40

17. példa

9-[(1R, 3S, 4R)-4-Hidroxi-metil-3-hidroxici-klopentán-1-il]-hipoxantin

45

200 ml toluolban 12,37 g 9-[(1R, 3S, 4R)-4-metil-3,6-(tetraizopropil-disziloxanil)-dioxi-ciklopentán-1-il]-hipoxantint (3. példa), és 10 g tetrabutil-ammónium-fluoridot oldunk, és az oldatot 2 órán keresztül 75 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután szárazra pároljuk, a maradékot vízben oldjuk és 30 g aktivált szénen adszorbeáljuk. Az anyagot 1 liter 50%-os etanolos vízzel eluáljuk, majd éter/-metanol elegyből átkristályosítjuk. Így 2,6 g cím szerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 170 °C.

Elemanalízis a C₁₁H₁₄N₄O₃ · H₂O összegképlet alapján:

60 számolt: C 49,25% H 6,01%
N 20,88%;

talált: C 49,08% H 5,86%
N 20,81%.

18. példa

9-[(1R, 3S, 4R)-4-Hidroxi-metil-3-hidroxi-ciklopentán-il]-hipoxantin, (b) eljárás

240 mg (1 mmól) 6. példa szerinti vegyületet 10 ml etilén-glikol-monometiléterben oldunk. Hozzáadunk 0,5 g formamidot és az elegyet lezárt csőben 8 órán keresztül 160 °C hőmérsékleten melegítjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és az olajos maradékot éter/metanolelegyből átkristályosítjuk, így 210 mg cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspont 170 °C.

19. példa

Orális adagolásra alkalmas tabletta

10 mg 10. példa szerinti 9-[(1R, 3S, 4R)-4-hidroxi-metil-3-hidroxi-ciklopentán-1-il]-guanint, 250 mg laktózt, 50 mg keményítőt és 2 mg magnézium-sztearátot metanolban elkeverünk, majd a metanolt melegítéssel eltávolítjuk és a keveréket tablettává olvasztjuk.

20. példa

Kenőcs

0,1 g 10. példa szerinti 9-[(1R, 3S, 4R)-4-hidroxi-metil-3-hidroxi-ciklopentán-1-il]-guanint, 40,0 g fehér vazelin, 18,0 g etanol, 5,0 g szorbitán-szeszkviolet, 0,5 g poli(oxi-etilén)-lauril-alkohol-étert, 0,1 g metil-p-hidroxi-benzoátot és 36,3 g tisztított vizet 0,1% hatóanyag-tartalmú kenőccsé dolgozunk fel.

1. hatástani példa

HF törzsbeli herpesz típusú szimplex vírus elleni hatás

Hatóanyag	ID ₅₀	Citotoxicitás (μg/ml)
9-[(1R, 3S, 4R)-4-hidroxi-metil-3-hidroxi-ciklopentán-1-il]-guanin	0,049	12,5
Acyclovir	3,13	800
BUDR	25	100
IUDR	50	200
Ara-A	12,5	100
Ara-C	0,39	0,78
ariszteromicin	1,25	1,25

Vero sejteket 100 TCID₅₀ (50% tissue-culture infected doses) vírussal fertőzünk és különböző koncentrációjú hatóanyaggal tenyésztjük. A vírus elleni hatást ID₅₀ (50%-os hatás dózisa) 3 nappal a fertőzés után vizsgáltuk amikor a hatóanyag nélküli kontroll tenyészet 100%-os citopatogén hatást mutatott. A kontroll tenyészet citotoxikus hatása is megfigyelhető volt.

A táblázatban az ID₅₀ a vírus citopatogén hatásának 50%-os csökkentéséhez szükséges koncentrációt jelenti, míg a citotoxicitás alatt azt a minimális koncentrációt adtuk meg, amely a normális sejtmorfológiában látható romlást eredményez.

2. hatástani példa

Antiadeno vírus elleni hatás

Hatóanyag	3 típusú Adenovírus	
	ID ₅₀	Citotoxicitás (μg/ml)
9-[(1R, 3S, 4R)-4-hidroxi-metil-3-hidroxi-ciklopentán-1-il]-guanozin	0,39	3,13
Acyclovir	200	400

FL sejteket 100 TCID₅₀ vírussal fertőzünk és különböző koncentrációjú hatóanyaggal tenyésztettük. A vírus elleni hatást 8 nappal a fertőzés után vizsgáltuk, amikor a hatóanyag nélküli kontroll tenyészet 100%-os citopatogén hatást mutatott. A kontroll tenyészet citotoxikus hatása is megfigyelhető volt.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű karbo-ciklikus purin nukleozid-származékok előállítására, a képletben

50 R₁ és R₂ jelentése hidroxilcsoport vagy tritilcsoporttal védett hidroxilcsoport,

X jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy tritilcsoporttal védett hidroxilcsoport,

55 Y jelentése guanin-9-il-, izoguanin-9-il- vagy hipoxantin-9-il-csoport,

60 azzal a megkötéssel, hogy Y jelentése a hipoxantin-9-il csoporttól eltérő, ha X jelentése hidroxilcsoport, vagy tritilcsoporttal védett hidroxilcsoport, azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet, a képletben

R₁, R₂ és X jelentése a fenti,
a)

benzoil-izotiocianáttal reagáltatunk, majd a kapott benzoil-tiokarbamid-származékot metilezzük és a metilezett vegyület

1) alkálifém-hidroxid koncentrált oldatában melegítve Y helyén guanin-9-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, vagy

2) alkálifém-hidroxid hígított oldatában melegítve Y helyén izoguanin-9-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítjuk,

vagy

b) formamiddal vagy hangyasavval reagáltatva Y helyén hipoxantin-9-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté - ahol X jelentése hidrogénatom, R₁ és R₂ jelentése a tárgyi kör szerinti - alakítunk,

és az R₁, R₂ és X jelentésében adott esetben előforduló tritilcsoporttal védett hidroxilcsoportról a védőcsoportot kívánt esetben eltávolítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás, azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű vegyület és a benzoil-izotiocianát reakcióját aceton jelenlétében valósítjuk meg.

3. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás, azzal jellemezve, hogy benzo-tiokarbamid származék metilezését metiljodiddal vagy dimetil-szulfáttal végezzük.

5 4. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás, azzal jellemezve, hogy alkálifém-hidroxid koncentrált oldataként 2-6 n nátrium-hidroxid oldatot alkalmazunk.

10 5. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás, azzal jellemezve, hogy alkálifém-hidroxid hígított oldataként 0,1-1 n nátrium-hidroxid oldatot alkalmazunk.

15 6. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerint előállított (I') általános képletű karbociklikus purin nukleozidot, a képletben

X₁ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport,

20 Y jelentése guanin-9-il-, izoguanin-9-il- vagy hipoxantin-9-il-csoport,

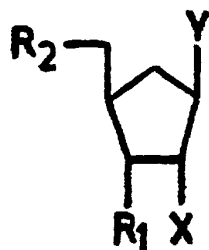
25 azzal a megkötéssel, hogy Y jelentése hipoxantin-9-il-csoporttól eltérő, ha X₁ jelentése hidroxilcsoport, gyógyszerészeti célra alkalmas vízóanyaggal és/vagy gyógyszerészeti segédanyaggal keverünk össze és a keveréket adagolásra alkalmas gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

30 7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy X₁ helyén hidrogénatomot és Y helyén guanin-9-il-csoportot tartalmazó (I') általános képletű vegyületet alkalmazunk.

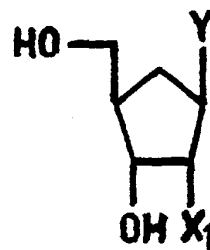
1 lap rajz

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

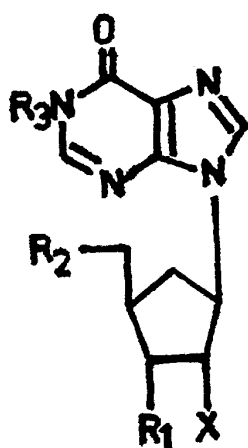
89.1247.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató



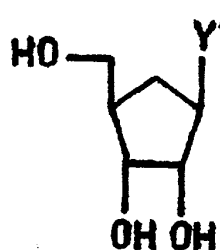
(I)



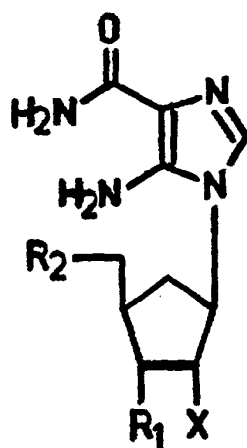
(I')



(III)



(A)



(II)