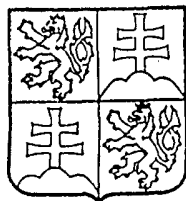


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

270 249

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁴
C 07 H 19/16

(21) pv 7057-88.C

(22) Přihlášeno 25 10 88

(30) Právo přednosti od 30 10 87 (8725466)
13 07 88 GB (8816612.9)

(40) Zveřejněno 13 10 89

(45) Vydáno 04 03 91

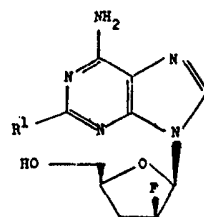
(72) Autor vynálezu LAMBERT ROBERT WILSON, WELWYN
MARTIN JOSEPH ARMSTRONG, HARPENDEN (GB)

(73) Majitel patentu F. HOFFMANN - LA ROCHE AG BASILEJ (CH)

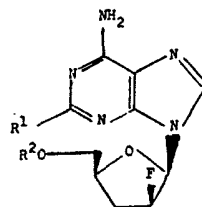
(54)

Způsob výroby nových derivátů purinu

(57) Nové sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R¹ znamená chlor, azidoskupinu nebo aminoskupinu, jakož i jejich amidy a Schiffovy báze se připravují odštěpením skupiny R² ze sloučeniny vzorce II, kde R² znamená trityl nebo substituovaný trityl, a případným převedením získané sloučeniny vzorce I na amid nebo na Schiffovu bázi. Vyráběné sloučeniny mají antivirové účinky a mohou se používat jako léčiva, zejména k léčení retrovirových infekcí, jako je HIV apod.



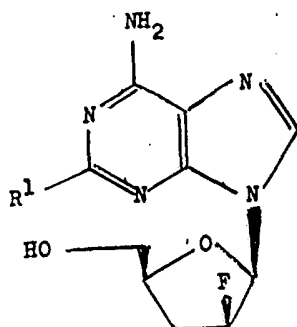
(I)



(II)

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových derivátů purinu, které mají cenné farmakologické vlastnosti.

Bylo zjištěno, že nové deriváty purinu obecného vzorce I



(I),

ve kterém

R^1 znamená atom chloru, azidoskupinu nebo aminoskupinu, jakož i jejich amidy a Schiffovy báze mají užitečné farmakodynamické vlastnosti. Zvláště pak mají antivirovou účinnost a mohou se používat k léčení nebo k prevenci virových onemocnění lidí a zvířat, zejména retrovirových infekcí, jako je HIV a pod.

Předložený vynález se tudíž týká nových derivátů purinu definovaných shora jako takových a jejich použití jako terapeuticky účinných látek. Dále se vynález týká způsobu výroby uvedených sloučenin, meziproductů potřebných při jejich výrobě, jakož i léčiv obsahujících uvedené sloučeniny a použití definovaných sloučenin k léčení nebo prevenci onemocnění, zvláště k léčení nebo prevenci virových onemocnění, nebo výroby léčiv vhodných k léčení nebo k profylaxi virových onemocnění.

Amidy sloučenin obecného vzorce I jsou tvořeny substitucí aminoskupiny v poloze 6 a, pokud je přítomna, substitucí aminoskupiny R^1 uvedených sloučenin jakoukoli obvyklou acylovou skupinou, jako alkanoylovou skupinou, například acetylovou skupinou, propionylovou skupinou, butyrylovou skupinou, pivaloylovou skupinou; dále aroylovou skupinou, například benzoylovou skupinou.

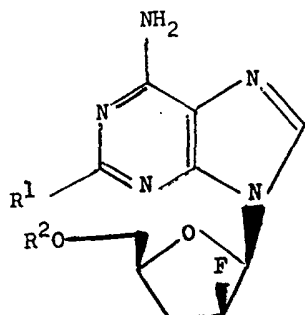
Schiffovy báze sloučenin vzorce I se podobně tvoří působením jakéhokoliv obvyklého aldehydu nebo ketonu, jako benzaldehydu, nebo působením acetalu dimethylformamidu.

Uvedené sloučeniny se mohou vyskytovat v tautomerních formách. Pod rozsah předloženého vynálezu spadají rovněž takovéto tautomery.

Zvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou následující sloučeniny:

6-amino-2-chlor-9-(2,3-dideoxy-2-fluor- β -D-threopentofuranosyl)-9H-purin,
6-amino-2-azido-9-(2,3-dideoxy-2-fluor- β -D-threopentofuranosyl)-9H-purin a
2,6-diamino-9-(2,3-dideoxy-2-fluor- β -D-threopentofuranosyl)-9H-purin.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby nových derivátů purinu shora uvedeného obecného vzorce I, který spočívá v tom, že se ze sloučeniny obecného vzorce II



(II),

ve kterém

R^1 má shora uvedený význam a

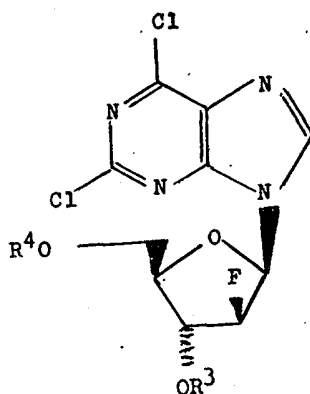
R^2 znamená tritylovou skupinu nebo substituovanou tritylovou skupinu, například monomethoxytritylovou skupinu,

odštěpí skupina R^2 , načež se popřípadě získaná sloučenina vzorce I přemění na amid nebo Schiffovu bázi.

Odštěpení skupiny R^2 ze sloučeniny obecného vzorce II se může provádět o sobě známými metodami. Tak například se může odštěpení provádět působením anorganické kyseliny, jako chlorovodíkové kyseliny ve vhodném rozpouštědle, jako v halogenovaném alifatickém uhlovodíku, například v chloroformu, obvykle při teplotách asi 0°C do teploty místnosti, nebo působením silné organické kyseliny, jako octové kyseliny, obvykle při zvýšené teplotě, například při teplotě asi 100°C .

Přeměna sloučeniny vzorce I na amid nebo na Schiffovu bázi se může provádět o sobě známým způsobem a to buď působením příslušného acylačního činidla nebo působením příslušného aldehydu, ketonu nebo acetalu dimethylformamidu.

Shora uvedené sloučeniny obecného vzorce II, které se používají jako výchozí látky při postupu podle vynálezu, se mohou připravovat za prvé reakcí sloučeniny obecného vzorce III



(III),

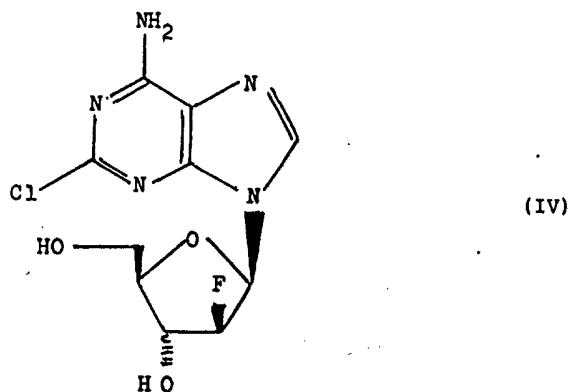
ve kterém

R^3 znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, například acetylovou skupinu, nebo aroylovou skupinu, například benzoylovou skupinu a

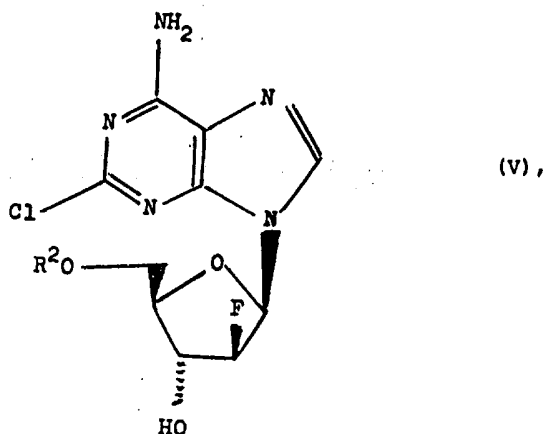
R^4 znamená aroylovou skupinu,

s amoniakem, obvykle s ethanolickým amoniakem v uzavřené nádobě při teplotě kolem teploty místnosti po dobu několika dní, například asi 7 dní.

Poté se 3'-hydroxyskupina odstraní z výsledného 6-amino-2-chlor-9-(2-deoxy-2-fluor- β -D-arabinofuranosyl)-9H-purinu vzorce IV



Odstraňování 3'-hydroxyskupiny ze sloučeniny vzorce IV se může provádět o sobě známým způsobem, nejdříve převedením sloučeniny vzorce IV na sloučeninu obecného vzorce V

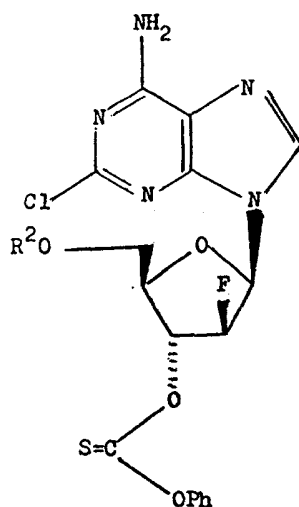


ve kterém

R^2 má shora uvedený význam.

Toto převedení se může provádět známým způsobem za použití tritylhalogenidu, například tritylchloridu, nebo substituovaného tritylhalogenidu v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu, například terciárního aminu, jako pyridinu, obvykle při zvýšené teplotě, například při teplotě kolem 100 °C.

Sloučenina obecného vzorce V se potom nechá reagovat s fenylthionochlorformiátem, obvykle v inertním organickém rozpouštědle, jako v acetonitrilu, v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu, jako terciárního aminu, například pyridinu, 4-dimethylaminopyridinu, a při teplotě kolem teploty místnosti, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI



(VI),

ve kterém

R^2 má shora uvedený význam a

Ph znamená fenylovou skupinu.

Sloučenina vzorce VI se potom přemění na sloučeninu vzorce II, ve které R^1 znamená atom chloru, působením tributylcínhydridu v přítomnosti iniciátoru volných radikálů, například azoisobutyronitrilu, obvykle v inertním organickém rozpouštědle, jako v aromatickém uhlovodíku, například benzenu, toluenu, a při zvýšené teplotě, například při teplotě kolem 60 až 90 °C.

Sloučenina obecného vzorce II, ve kterém R^1 znamená atom chloru, se může přeměnit na sloučeninu vzorce II, ve kterém R^1 znamená azidoskupinu nebo aminoskupinu, o sobě známými metodami. Tak například se může atom chloru ve významu symbolu R^1 nahradit azidoskupinou reakcí s hydrazinem a následující reakcí výsledné hydrazino-substituované sloučeniny s dusitanem alkalického kovu, například s dusitanem sodným, v přítomnosti silné organické kyseliny, jako octové kyseliny. Azidoskupinu ve významu symbolu R^1 lze přeměnit na aminoskupinu katalytickou hydrogenací v přítomnosti paladiového katalyzátoru a inertního organického rozpouštědla, například alkanolu, jako ethanolu, obvykle při teplotě kolem teploty místnosti. Alternativně lze atom chloru R^1 nahradit aminoskupinou reakcí s amoniakem v inertním organickém rozpouštědle, jako v nižším alkanolu, například methanolu, při zvýšené teplotě, například při teplotě asi 140 °C, v zatavené trubici.

Sloučeniny vzorce III uvedené shora jsou známými sloučeninami nebo analogy známých sloučenin, které lze připravovat analogickým způsobem jako známé sloučeniny.

Sloučeniny vzorců II, IV, V a VI, které jsou uvedeny shora, jsou novými sloučeninami a tvoří rovněž předmět předloženého vynálezu.

Účinnost derivátů purinu získaných postupem podle vynálezu proti viru HIV se může demonstrovat pomocí dále popsaného pokusu.

Při pokusu se používá viru HTLV-III vypěstovaného na buňkách C8166 (lidská CD⁺T lymfoblastoidní linie) za použití prostředí RPMI 1640 s hydrogenuhlíčitánovým pufrem, antibiotiky a 10% fetálním sérem skotu.

Suspenze buněk se infikuje desetinásobkem hodnoty TCD₅₀ viru a adsorpce se provádí po dobu 90 minut při teplotě 37 °C. Buňky se třikrát promyjí prostředím. Test se provádí ve zkumavkách o obsahu 6 ml, přičemž každá zkumavka obsahuje 2 x 10⁵ infiko-

vaných buněk v 1,5 ml prostředí. Testované sloučeniny se rozpustí buď ve vodném prostředí nebo v dimethylsulfoxidu, v závislosti na rozpustnosti, a přidá se 15 μ l roztoku testované sloučeniny. Kultury se inkubují při teplotě 37 °C po dobu 72 hodin ve zvlhčené atmosféře obsahující 5 % oxidu uhličitého ve vzduchu. Kultury se potom odstředí a alikvotní část supernatantu se rozpustí pomocí Nonidetu P40 a podrobí se testu na vazbu na antigen za použití primárního antiséra se zvláštní reaktivitou vůči virovému proteinu 24 a za použití peroxidázy z křenu jako detekčního systému. Vzniklé zbarvení se měří spektrofotometricky a vynáší se do grafů vůči koncentraci testované látky. Zjišťuje se koncentrace způsobující 50% ochranu (IC_{50} resp. IC_{90}).

Ke stanovení antivirové selektivity se spolu s výše uvedenou zkouškou provádí zkouška cytotoxicity založená na spotřebě barviva a metabolismu nebo na inkorporaci radioaktivně značené aminokyseliny.

Výsledky získané ve shora popsaném pokusu za použití vybraných sloučenin vzorce I jsou shrnuty v následující tabulce:

T a b u l k a

produkt z příkladu č.	IC_{50} (μ M)
1	1
2	10
3	1

Deriváty purinu vzorce I, vyráběné postupem podle předloženého vynálezu, se mohou používat jako léčiva ve formě farmaceutických přípravků, které je obsahují společně s kompatibilním farmaceutickým nosičem.

Tyto přípravky se mohou aplikovat perorálně, například ve formě tablet, dražé, tvrdých želatinových kapslí, měkkých želatinových kapslí, roztoků, emulzí nebo suspenzí; nebo parenterálně, například ve formě injekčních roztoků.

Shora uvedený nosný materiál může být představován anorganickým nebo organickým, farmaceuticky inertním, nosným materiálem. Jako příklady takových nosných látek, které lze používat pro přípravu tablet, dražé a tvrdých želatinových kapslí, lze uvést mléčný cukr, kukuřičný škrob nebo jeho deriváty, mastek, stearovou kyselinu nebo její soli. Jako příklady vhodných nosných látek pro měkké želatinové kapsle lze uvést rostlinné oleje, vosky, tuky, polotuhé a kapalné polyoly. Jako vhodné nosné látky pro přípravu roztoků a sirupů lze uvést například vodu, polyoly, sacharosu, invertní cukr a glukosu. Vhodnými nosnými látkami pro injekční roztoky jsou například voda, alkoholy, polyoly, glycerol a rostlinné oleje.

Farmaceutické přípravky mohou rovněž obsahovat obvyklé farmaceutické pomocné látky, jako jsou konzervační prostředky, pomocná rozpouštědla, stabilizátory, smáčedla, emulgátory, sladidla, barviva nebo aromatizující prostředky, soli ke změně osmotického tlaku, pufrů, povlakové prostředky nebo antioxidační prostředky. Farmaceutické přípravky mohou obsahovat také ještě další terapeuticky cenné látky.

Dávka, ve které se nové deriváty purinu, vyráběné podle tohoto vynálezu, mohou aplikovat, se může pohybovat v širokých mezích a to v závislosti na účinnosti použité sloučeniny, na stavu ošetřovaného a na potřebách pacienta. Tuto dávku stanoví ošetřující lékař. Obecně může denní dávka derivátu purinu činit asi 0,1 až 20 mg/kg, výhodně 0,2 až 15 mg/kg a zejména asi 0,4 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti, i když je nutno si uvědomit, že uvedený rozsah dávek je uváděn pouze jako příklad a lze jej měnit a to jak ve směru dolů, tak i ve směru nahoru.

Shora uvedené deriváty purinu lze podávat ve formě jednotlivé dávky, nebo, zejména v několika dílčích dávkách, například až v šesti dávkách rozdělených během dne. Vhodná dávkovací jednotka pro tuto aplikaci se může pohybovat například od asi 0,5 mg do 300 mg, výhodně od asi 1,0 mg do 300 mg a zejména pak od asi 2,0 mg do 200 mg derivátu purinu.

Farmaceutické přípravky se mohou vyrábět smísením shora uvedeného derivátu purinu a - pokud je to žádoucí - jedné nebo několika dalších terapeuticky cenných látek, s kompatibilní farmaceutickou nosnou látkou, a pokud je to žádoucí, s farmaceutickým pomocným prostředkem a převedením směsi na žádanou aplikační formu. Farmaceutické přípravky se mohou vyrábět o sobě známým způsobem.

Následující příklady vynález blíže ilustrují, avšak jeho rozsah v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d 1

Roztok obsahující 0,39 g 6-amino-2-chlor-9-(2,3-dideoxy-2-fluor-5-0-trityl- β -D-threopentofuranosyl)-9H-purinu ve 24 ml absolutního chloroformu se ochladí ledem a poté se k němu přidá 2,2 ml 0,35M roztoku chlorovodíku v chloroformu. Směs se míchá při teplotě 0 až 5 °C po dobu 15 minut, potom při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodiny a poté se odpaří za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá 20 ml diethyletheru a suspenze se míchá po dobu 30 minut. Nerozpustná bílá pevná látka se odfiltruje a promyje se diethyletherem. Získá se 0,16 g 6-amino-2-chlor-9-(2,3-dideoxy-2-fluor- β -D-threopentofuranosyl)-9H-purinu. Získaný surový produkt se rozpustí ve vodě a roztok se adsorbuje na sloupci iontoměničové pryskyřice (Zeocarb 225) v H^+ -cyklu. Po promytí vodou se sloupec vymývá 2M roztokem amoniaku. Odpařením eluátu se získá bílý pevný zbytek, který se překrystaluje z vody, přičemž se získá analyticky čistý 6-amino-2-chlor-9-(2,3-dideoxy-2-fluor- β -D-threopentofuranosyl)-9H-purin o teplotě tání 210 až 211 °C.

6-amino-2-chlor-9-(2,3-dideoxy-2-fluor-5-0-trityl- β -D-threopentofuranosyl)-9H-purin, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem:

Roztok 1,96 g 2,6-dichlor-9-(3-0-acetyl-5-0-benzoyl-2-deoxy-2-fluor- β -D-arabinofuranosyl)-9H-purinu ve 195 ml ethanolu, který byl předtím nasycen při teplotě -5 °C amoniakem, se udržuje 7 dnů při teplotě místnosti v uzavřeném autoklávu z nerezavějící oceli. Potom se roztok odpaří za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z 50 ml ethanolu. Získá se 0,38 g 6-amino-2-chlor-9-(2-deoxy-2-fluor- β -D-arabinofuranosyl)-9H-purinu o teplotě tání 212 až 215 °C (rozklad). Matečný louh se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí metodou velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití 10% methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla. Tímto způsobem se získá druhý podíl, tj. 0,56 g, žádaného produktu o teplotě tání 212 až 215 °C (rozklad). Vzorek překrystalovaný z ethanolu skýtá analyticky čistý produkt o teplotě tání 228 °C.

Roztok 0,83 g 6-amino-2-chlor-9-(2-deoxy-2-fluor- β -D-arabinofuranosyl)-9H-purinu v 7,5 ml absolutního pyridinu se zahřívá na teplotu 100 °C pod atmosférou argonu, přičemž se k němu přikape roztok 1,53 g tritylchloridu v 7,5 ml absolutního pyridinu. Směs se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 2 hodin a potom se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek po odpaření se rozdělí mezi 100 ml vody a 100 ml dichlormethanu. Vodná vrstva se oddělí a dvakrát se extrahuje vždy 50 ml dichlormethanu. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným, zfiltrují se a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí metodou velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití 5% methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla. Takto se získá 0,84 g 6-amino-2-chlor-9-(2-deoxy-2-fluor-5-0-trityl- β -D-arabinofuranosyl)-9H-purinu. Překrystalováním z ethylacetátu se získá analyticky čistý produkt o teplotě tání 210 až 212 °C.

Roztok obsahující 0,73 g 6-amino-2-chlor-9-(2-deoxy-2-fluor-5-0-trityl- β -D-arabinofuranosyl)-9H-purinu a 0,365 g 4-dimethylaminopyridinu ve 21 ml absolutního acetonitrilu se míchá při teplotě místnosti pod atmosférou argonu a přidá se k němu 0,20 ml fenyl-

chlorthionokarbonátu. Roztok se míchá při teplotě místnosti přes noc pod atmosférou argonu. Rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku a zbytek po odpaření se čistí metodou velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití 2% methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla. Takto se získá 0,72 g 6-amino-2-chlor-9-(2-deoxy-2-fluor-3-0-fenoxythiokarbonyl-5-0-trityl- β -D-arabinofuranosyl)-9H-purinu ve formě světle žluté pěny.

Roztok obsahující 0,72 g 6-amino-2-chlor-9-(2-deoxy-2-fluor-3-0-fenoxythiokarbonyl-5-0-trityl- β -D-arabinofuranosyl)-9H-purinu a 0,04 g azobisisobutyronitrilu ve 20 ml absolutního toluenu se míchá pod atmosférou argonu při teplotě místnosti a přidá se k němu 0,42 ml tributylcínhydridu. Roztokem se nechá probublávat argon po dobu 15 minut a potom se zahřívá na teplotu 75 °C pod atmosférou argonu pod dobu 2 hodin. Toluén se odstraní odpařením za sníženého tlaku a zbytek se čistí chromatografickým metodou velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití 10% acetonu v dichlormethanu jako elučního činidla. Takto se získá 0,45 g 6-amino-2-chlor-9-(2,3-dideoxy-2-fluor-5-0-trityl- β -D-threopentofuranosyl)-9H-purinu. Překrystalováním z diethyletheru se získá analyticky čistý produkt o teplotě tání 233 až 234 °C.

P ř í k l a d 2

75 mg 6-amino-2-azido-9-(2,3-dideoxy-2-fluor-5-0-trityl- β -D-threopentofuranosyl)-9H-purinu se zahřívá po dobu 45 minut na teplotu 100 °C v 5 ml směsi 80% octové kyseliny a vody. Směs se odpaří a zbytek se třikrát znovu rozpustí a odpaří za použití toluenu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 9:1 jako elučního činidla. Frakce obsahující žádaný produkt se spojí a odpaří se za vzniku prýžovité látky, která se rozpustí v diethyletheru a roztok se znovu odpaří za vzniku pevné látky. Tato pevná látka se dvakrát trituruje s diethyletherem a pevná látka se oddělí dekantací. Zbylá pevná látka se vysuší za sníženého tlaku. Získá se 20 mg 6-amino-2-azido-9-(2,3-dideoxy-2-fluor- β -D-threopentofuranosyl)-9H-purinu o teplotě tání 202 až 204 °C (rozklad).

6-amino-2-azido-9-(2,3-dideoxy-2-fluor-5-0-trityl- β -D-threopentofuranosyl)-9H-purin, který se používá jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem:

132 mg 6-amino-2-chlor-9-(2,3-dideoxy-2-fluor-5-0-trityl- β -D-threopentofuranosyl)-9H-purinu, připraveného způsobem popsaným v příkladu 1, se přidá k 5 ml bezvodného hydrazinu za míchání pod atmosférou dusíku. Výsledná suspenze se míchá 2 dny pod atmosférou dusíku. Potom se přidá 10 ml vody a směs se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se pak ještě třikrát znovu odpaří za použití isopropylalkoholu ve vysokém vakuu. Získá se 6-amino-2-hydrazino-9-(2,3-dideoxy-2-fluor-5-0-trityl- β -D-threopentofuranosyl)-9H-purin ve formě bílé pevné látky, která se používá bez dalšího čištění.

Shora uvedený 6-amino-2-hydrazino-9-(2,3-dideoxy-2-fluor-5-0-trityl- β -D-threopentofuranosyl)-9H-purin se rozpustí v 15 ml methanolu a k získanému roztoku se pak přidá 20 ml vody a poté 2 ml octové kyseliny. Reakční směs se míchá a potom se přidá 21 mg dusitanu sodného za vzniku roztoku. V míchání se pokračuje až do vysrážení pevné látky. Směs se ponechá v klidu při teplotě 4 °C po dobu 72 hodin, potom se odpaří na malý objem a zbytek se rozdělí mezi dichlormethan a vodu. Dichlormethanová fáze se odpaří, přičemž se získá pevná látka podobná gumě, která stále ještě obsahuje nějaký podíl shora zmíněného 2-hydrazino-derivátu. Tato pevná látka podobná gumě se rozpustí ve směsi 20 ml vody, 30 ml methanolu, 20 ml dichlormethanu a 4 ml octové kyseliny. K získanému roztoku se přidá 69 mg dusitanu sodného. Roztok se ponechá v klidu při teplotě místnosti po dobu 30 minut a potom se ponechá v klidu při teplotě 4 °C po dobu 2 hodin. Rozpouštědla se odstraní odpařením za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi dichlormethan a vodu. Dichlormethanová fáze se vysuší bezvodným síranem sodným a odpaří se za vzniku pevné látky, která se čistí chromatografickým na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a metha-

nolu v poměru 9:1 jako elučního činidla. Získá se 100 mg 6-amino-2-azido-9-(2,3-dideoxy-2-fluor-5-0-trityl- β -D-threopentofuranosyl)-9H-purinu ve formě světle hnědě zbarvené pevné látky o teplotě tání 220 až 222 °C.

P ř í k l a d 3

90 mg 2,6-diamino-9-(2,3-dideoxy-2-fluor-5-0-trityl- β -D-threopentofuranosyl)-9H-purinu se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 1 hodiny s 10 ml 80% octové kyseliny ve vodě. Směs se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se znovu dvakrát rozpustí a odpaří za použití toluenu a dvakrát za použití methanolu. Zbývá pevná látka se rozpustí ve směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 9:1 a tento roztok se chromatografuje na silikage-lu. Vymýváním směsí dichlormethanu a methanolu v poměru 9:1 se odstraní vedlejší pro-
dukt. Poté se eluce provádí směsí dichlormethanu a methanolu v poměru 4:1 za vzniku frak-
cí, které obsahují žádaný produkt. Tyto frakce se odpaří. Odparek se znovu rozpustí a
znovu odpaří za použití diethyletheru. Získá se 30 mg 2,6-diamino-9-(2,3-dideoxy-2-fluor-
- β -D-threopentofuranosyl)-9H-purinu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 235 až
237 °C (rozklad).

2,6-diamino-9-(2,3-dideoxy-2-fluor-5-0-trityl- β -D-threopentofuranosyl)-9H-purin,
který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem:

Směs 0,131 g 6-amino-2-chlor-9-(2,3-dideoxy-2-fluor-5-0-trityl- β -D-threopentofura-
nosyl)-9H-purinu, připraveného postupem popsáným v příkladu 1, 7 ml 33% vodného amonia-
ku a 10 ml methanolu se míchá pomocí magnetického míchadla v zatavené trubici při teplotě
140 °C po dobu 40 hodin. Reakční směs se odpaří a výsledná pevná látka se znovu rozpustí
a odpaří za použití ethanolu a potom za použití methanolu. Odparek se rozpustí ve směsi
dichlormethanu a methanolu v poměru 9:1 a získaný roztok se čistí metodou velmi rychlé
chromatografie na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 9:1 ja-
ko elučního činidla. Frakce obsahující žádaný produkt se spojí a odpaří se za vzniku kré-
mově zbarvené pevné látky. Opětovným rozpuštěním v diethyletheru a odpařením se získá
90 mg 2,6-diamino-9-(2,3-dideoxy-2-fluor-5-0-trityl- β -D-threopentofuranosyl)-9H-purin
ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 226 až 230 °C (rozklad), která se používá bez
dalšího čištění.

Následující příklady ilustrují typické farmaceutické přípravky, které obsahují jako
účinnou složku deriváty purinu, které se připravují postupem podle tohoto vynálezu:

P ř í k l a d A

Tablety, které obsahují dále uvedené složky, se mohou připravit obvyklým způsobem:

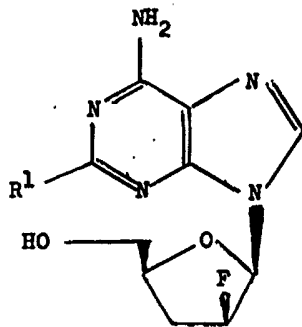
<u>složky</u>	<u>na 1 tabletu</u>
účinná složka	10 mg
mléčný cukr	20 mg
škrob	4 mg
polyvinylpyrrolidon	0,5 mg
hořečnatá sůl kyseliny stearové	0,5 mg
hmotnost tablety	35 mg

P ř í k l a d B

<u>složky</u>	<u>na 1 tabletu</u>
účinná složka,	25 mg
mléčný cukr	15 mg
sodná sůl glykolátu škrobu	2,5 mg
hořečnatá sůl stearové kyseliny	0,5 mg
hmotnost náplně kapsle	43 mg

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

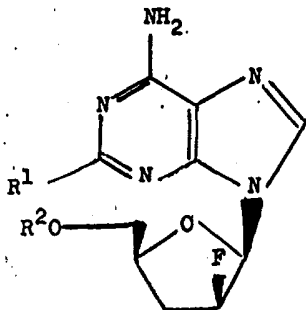
1. Způsob výroby nových derivátů purinu obecného vzorce I



(I),

ve kterém

R^1 znamená atom chloru, azidoskupinu nebo aminoskupinu, jakož i jejich amidů a Schiffových bází, vyznačující se tím, že se ze sloučeniny obecného vzorce II



(II),

ve kterém

R^1 má shora uvedený význam a

R^2 znamená tritylovou skupinu nebo substituovanou tritylovou skupinu,

odštěpí skupina R^2 a získaná sloučenina vzorce I se popřípadě převede na amid nebo na Schiffovu bázi.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látka použije odpovídající sloučenina obecného vzorce II za vzniku 6-amino-2-chlor-9-(2,3-dideoxy-2-fluor- β -D-threopentofuranosyl)-9H-purinu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látka použije odpovídající sloučenina obecného vzorce II za vzniku 6-amino-2-azido-9-(2,3-dideoxy-2-fluor- β -D-threopentofuranosyl)-9H-purinu.

4. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látka použije odpovídající sloučenina obecného vzorce II za vzniku 2,6-diamino-9-(2,3-dideoxy-2-fluor- β -D-threopentofuranosyl)-9H-purinu.