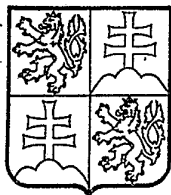


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

272 939

(21) PV 942-89.X

(22) Přihlášeno 14 02 89

(40) Zveřejněno 13 06 90

(45) Vydáno 16 12 91

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 473/18

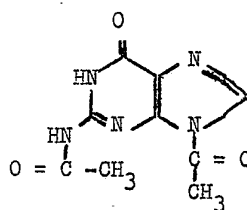
(75) Autor vynálezu

PÍCHA FRANTIŠEK RNDr.,
MAZÁNKOVÁ JITKA RNDr., BRNO
BĚLUŠA JINDŘICH ing., DOLNÍ LOUČKY

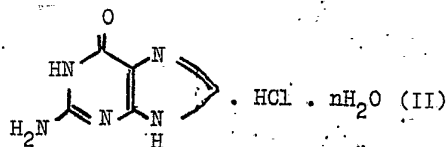
(54)

Způsob výroby N₂,9-diacetylguaninu

(57) Řešení se týká způsobu výroby N₂,9-diacetylguaninu vzorce I, který je důležitým meziproduktem pro výrobu farmaceuticky důležitých derivátů guaninu pro terapii virových onemocnění. Látka se připravuje tak, že reaguje guanin hydrochlorid vzorce II, kde n = 0 až 3, s acetanhydridem při teplotě 50 až 200 °C, s výhodou při 110 až 140 °C. Při výrobě podle řešení se zkrátí potřebná reakční doba na 4 až 5 hodin a čistota produktu je vyšší než 98 %.

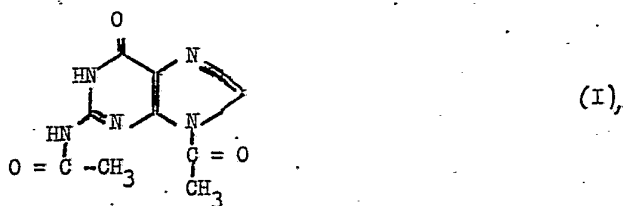


(I)



(II)

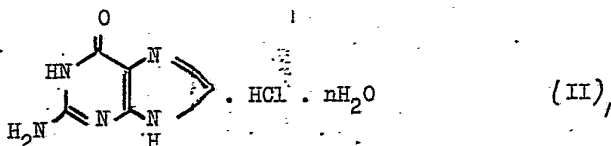
Vynález se týká způsobu přípravy $N_2,9$ -diacetylguaninu vzorce I



Tato látka je důležitým meziproduktem pro výrobu farmaceuticky důležitých derivátů guaninu, využívaných zejména pro terapii virových onemocnění. Typickým příkladem takových látek je acyklovir /9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanin/, účinný proti herpetickým virům. K jejich přípravě se $N_2,9$ -diacetylguanin využívá buď jako izolovaná látka, nebo se bez izolace převádí na N_2 -monoacetylguanin hydrolyzou acetylové skupiny v poloze 9 vodou nebo jiným protickým rozpouštědlem.

Stávající způsob přípravy $N_2,9$ -diacetylguaninu popsáný v literatuře (Ishido Y. et al.: Bull. Chem. Soc. Japan 37, 1389 /1964/) spočívá v zahřívání volné báze guaninu s acetanhydridem. Při varu acetanhydridu je potřebná reakční doba delší než 10 hodin. Navíc reakce většinou probíhá v heterogenním systému (výchozí látka i produkt reakce jsou v acetanhydridu jen velmi omezeně rozpustné), proto nepřesahuje konverze a tedy i čistota vyrobeného produktu 80 % a šarží od šarže silně kolísá v závislosti na míchání a velikosti krystalů guaninu.

Uvedené nedostatky odstraňuje způsob výroby $N_2,9$ -diacetylguaninu podle vynálezu. Jeho podstata spočívá v tom, že reaguje guanin hydrochlorid vzorce II



kde $n = 0$ až 3, s acetanhydridem při teplotě 50 až 200 °C, s výhodou při 110 až 140 °C.

Dále bylo zjištěno, že je výhodné provádět reakci za použití nadbytku acetanhydridu, optimálně v takovém množství, aby reakční směs měla po celou dobu reakce vzhled husté, ale přitom dobře míchatelné suspenze. Protože při reakci vznikají další těkavé produkty, jako jsou acetylchlorid a kyselina octová, a tím se teplota varu reakční směsi postupně snižuje, je výhodné tyto těkavé produkty během reakce odstraňovat destilací.

Po skončení reakce se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, pevná látka se odsaje, promyje vhodným aprotickým rozpouštědlem a vysuší. Odsátý acetanhydrid nebo inertním rozpouštědlem se s výhodou může použít do další šarže.

Při výrobě $N_2,9$ -diacetylguaninu podle vynálezu se zkrátí potřebná reakční doba na 4 až 5 hodin a čistota produktu je vyšší než 98 %. I když reakce probíhá v heterogenním systému, jsou výtěžky a kvalita produktu zcela reprodukovatelné.

Způsob podle vynálezu blíže objasňují příklady:

Příklad 1

Do 2litrové tříhrdlé skleněné baňky opatřené míchadlem, teploměrem a zpětným chladičem a vyhřívané olejovou lázní se předloží 50 g guanin hydrochloridu monohydrátu (0,24 mol) a 1 000 ml acetanhydridu. Směs se zahřívá k varu po dobu 4 hodin za intenzivního míchání. Po této době se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, pevná látka se odsaje a promyje su-

chým acetonem. Suší se do konstantní hmotnosti při teplotě do 60 °C.

Výtěžek: 49 g N₂,9-diacetylguaninu (86,5 % teorie) s obsahem účinné látky 98 % (¹H NMR).

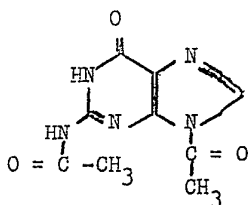
Příklad 2

Do 20litrového skleněného kotlíku opatřeného míchadlem, teploměrem a destilačním chladičem a vyhřívaného olejovou lázní se předloží 875 g guanin hydrochloridu monohydrátu (4,26 mol) a 14 litrů acetanhydridu. Směs se vyhřívá za míchání k varu po dobu 4 hodin, přičemž se z reakční směsi oddestilovávají těkavé produkty takovou rychlostí, aby do ukončení reakce bylo oddestilováno minimálně 1 500 ml kapaliny. Po 4 hodinách varu se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, pevná látka se odsaje a promyje suchým acetonem. Suší se do konstantní hmotnosti při teplotě do 60 °C.

Výtěžek: 890 g N₂,9-diacetylguaninu (89 % teorie), obsah účinné látky vyšší než 98 % (¹H NMR).

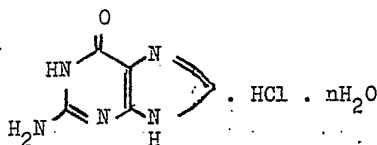
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy N₂,9-diacetylguaninu vzorce I



(I),

vyznačený tím, že reaguje guanin hydrochlorid vzorce II



(II),

kde $n = 0$ až 3 s acetenhydridem při teplotě 50 až 200 °C, s výhodou při 110 až 140 °C.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se reakce provádí při teplotě varu reakční směsi, přičemž se z reakční směsi během reakce oddestilují těkavé podíly, obsahující kyselinu octovou a acetylchlorid.