



Государственный комитет  
СССР  
по делам изобретений  
и открытий

# О П И САНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

## К ПАТЕНТУ

(11) 799664

- (61) Дополнительный к патенту —  
(22) Заявлено 18.10.79 (21) 2169001/  
2833104/23-04  
(23) Приоритет 02.09.75 (32) 02.09.74  
(31) 38278/74 (33) Великобритания  
Опубликовано 23.01.81. Бюллетень № 3  
Дата опубликования описания 26.01.81

(51) М. Кл.<sup>3</sup>  
С 07 0 473/18

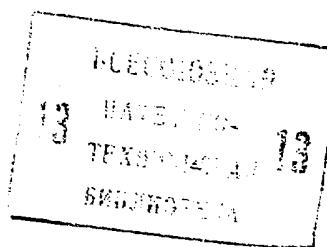
(53) УДК 547.857.  
(088.8)

(72) Автор  
изобретения

Иностранец  
Ховард Джон Шаффер  
(США)

(71) Заявитель

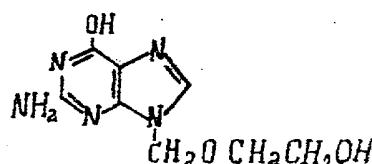
Иностранная фирма  
"Дзе Велкам Фаундейшн Лимитед"  
(Великобритания)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 9-(2-ОКСИЭТОКСИМЕТИЛ)-  
ГУАНИНА ИЛИ ЕГО СОЛЕЙ

1

Изобретение относится к области органической химии, конкретно к гетероциклическим соединениям, к способу получения замещенных пурино- 5 вых соединений и в частности 9-(2-оксиэтоксиметил) гуанина формулы I



Соединение I представляет интерес как фармакологически активное соединение и может быть использовано в лекарственных препаратах. В частности, соединение активно против цито- 20 мегаловируса, адено-вируса, как напри- мер адено-вируса 5, инфекционного моноуклеоза, риновируса, вируса Менго и вируса Синдрома. Особенную активность проявляет против коровьей 25 оспы и вирусов пузырчатого лишая, включая простейший зостер и варицеллу у млекопитающих, которые вызывают также заболевания, как гирпетический кератит у кроликов и гипертический

энцефалит у мышей. Ее соли, особенно удобные для терапевтического применения, представляют собой соли органических кислот (молочная, уксусная, яблочная или *p*-толуолсульфоновая кислота), а также соли минеральных кислот (соляная или серная кислота).

Известен синтез нескольких пуриновых ациклических нуклеозидов при исследовании энзиматического взаимодействия аденоазин-деминазы с субстратом. В частности, описан 9-(2-оксиэтоксиметил) аденин и измерена его субстратная активность с адено-зиндеиназой [1].

Цель изобретения - получение новых замещенных гуанина, обладающих ценностными свойствами.

Поставленная цель достигается способом получения 9-(2-оксиэтоксиметил) гуанина формулы I или его солей, заключающимся в том, что 2-амино-9-(2-оксиэтоксиметил) аденин подвергают взаимодействию с энзимом диаминазы с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

Процесс проводят в водной суспензии при 37°C и начальном pH 7,0.

30

Кроме того, получение фармацевтических составов или препаратов, содержащих соединение формулы I, или их фармацевтически приемлемых солей осуществляют вместе с фармацевтически приемлемым носителем для них. В отдельном виде фармацевтический состав содержит соединение формулы I в эффективной единице дозированной формы.

Термин "эффективная единица дозировки" или "эффективная единица дозы" означает заранее определенное противовирусное количество соединения, достаточное для того, чтобы быть эффективным против вирусных микрорганизмов *in vivo*. Фармацевтически приемлемыми носителями являются вещества, пригодные для приема лекарства, они могут быть твердыми, кидкими или газообразными веществами, которые должны быть инертными, применяться в медицине и быть совместимыми с активными составными частями.

Эти фармацевтические составы могут назначаться парентерально и орально, использоваться в виде суппозиторий или пессарий, применяться наружно в виде мази, крема, аэрозоля, порошка, или назначаться в виде глазных или носовых капель и др., в зависимости от того, используется ли препарат для лечения внутренних или наружных вирусных инфекций.

Для орального назначения тонкоизмельченные порошки или гранулы могут содержать разбавляющие, диспергирующие и/или поверхностно-активные генты и могут находиться в дозе жидкого лекарства, в воде или в сиропе; капсулах или мешочках в сухом состоянии или в не водном растворе или успензии, в которую могут быть включены связывающие и смазочные вещества; или в сусpenзии в воде или сиропе. могут быть включены, где это желательно или необходимо, ароматизирующие, консервирующие, суспендирующие, агущающие или эмульгирующие агенты. аблетки и гранулы являются предпочтительными, они не могут быть покрыты боялкой.

Для парентерального назначения или назначения в виде капель при глазных инфекциях, соединения могут находиться в водном растворе при концентрации от 0,1 до 10%, более предпочтительно от 0,1 до 7%, наиболее предпочтительно 0,2 вес./об%. Раствор может содержать антиокислители, буферные вещества и т.д.

С другой стороны, при инфекционных болезнях глаз или других наружных болезнях, например рта и кожи,

на инфицированную часть тела пациента в виде наружной мази или крема. Соединения могут находиться в мази, например, с водорастворимой основой для мази, или в креме, например, маслом в водной основе для крема, при концентрации от 0,1 до 7%, более предпочтительно 1 вес./об.%.

Кроме того, предлагается способ лечения вирусных инфекций у млекопитающих, который включает назначение эффективного противовирусного количества замещенного пурина формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. Назначение является предпочтительным для наружного применения или для орального или перентерального использования.

Изобретение иллюстрируется примерами.

Пример 1. 9-(2-оксиэтоксиметил) гуанин.

В раствор 0,22 г 2-амино-9-(2-оксиэтоксиметил) аденина в 30 мл воды вводят супензию диаминазы аденоозина в водном растворе сульфата аммония (0,44 мл, содержащих 4,4 мг фермента). Реакционную смесь с первоначальным pH 7,0 нагревают 18 часов при 37°C, после чего pH и тонкослойная хроматограмма (пластины силикагеля, проявляемые системой из метанола-хлороформа 15-85%) указывают на единственный продукт, отличающийся от исходных. Реакционную смесь постепенно охлаждают на ледяной бане, образовавшийся белый осадок отфильтровывают и тщательно промывают холодной водой. Продукт сушат при 100°C, 0,1 мм рт.ст. в течение 16 ч и получают 0,20 г.

9-(2-оксиэтоксиметил) гуанина, содержащего 1/4 H<sub>2</sub>O, структура которого подтверждается температурой плавления, тонкослойной хроматограммой, УФ-, ЯМР- и масс-спектрами. После перекристаллизации из метанола получают безводный 9-(2-оксиэтоксиметил) гуанин с т.пл. 256,5-257°C.

Пример 2. Кремовая основа (масло в воде), г;

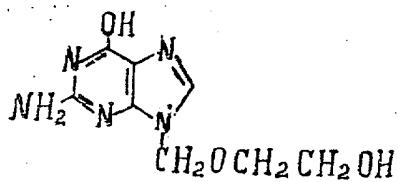
9-(2-оксиэтоксиметил) гуанин	5,0
Ланолин, безводный	20,0
Полисорбат 60	4,0
Монопальмитат сорбитана	2,0
Светлый жидкий парафин	4,0
Пропиленгликоль	5,0
Метилоксибензоат	0,1
Очищенная вода	До 100

Пример 3. Таблетки (общий вес 359 мг) мг;

9-(2-оксиэтоксиметил) гуанин	100
Лактоза	200
Крахмал	50
Поливинилпирролидон	-

## Формула изобретения

Способ получения 9-(2-оксиэтокси-  
метил) гуанина формулы



или его солей, з а к л ю ч а ю щ и я-  
с я в том, что 2-амино-9-(2-оксиэток-  
симетил)аденин подвергают взаимодействию  
с энзимом диаминазы с последующим  
выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

Источники информации,  
принятые во внимание при экспертизе  
1. Howard J. Schaffer и др. "Novel  
Substrate of Adenosine Deaminase".  
J. Med. Chem. 1971, IV, p. 367.

5

10

Составитель В.Полетаев

Редактор Г.Кацалап Техред Ж.Кастелевич Корректор С.Шекмар

Заказ 10106/87 Тираж 454 Подписьное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35. Рачурская наб. № 4/5