



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) 178497

(13) B

(51) Int Cl⁶ C 07 D 473/18, 233/90

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	913686	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	19.03.90, PCT/DK90/00077
(22) Inng. dag	19.09.91	(85) Videreføringsdag	19.09.91
(24) Løpedag	19.03.90	(30) Prioritet	20.03.89, DK, 1354/89
(41) Alm. tilgj.	19.09.91		
(44) Utlegningsdato	02.01.96		

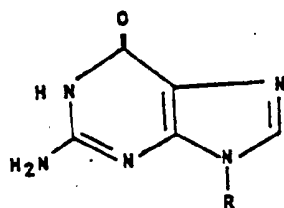
(71) Patentsøker	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik, Holger Danskes Vej 89, DK-2000 Frederiksberg, DK
(72) Oppfinner	Børge Alhede, Greve Strand, DK Finn Priess Clausen, Allerød, DK Jørgen Juhl-Christensen, Greve Strand, DK Klaus K. McCluskey, Slangerup, DK Herbert Preikschat, Birkerød, DK
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Oslo

(54) **Benevnelse** Fremgangsmåte for fremstilling av 9-substituerte guaninderivater og mellomprodukter for anvendelse i fremgangsmåten

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

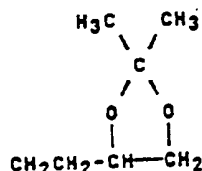
(57) **Sammendrag**

Fremgangsmåte for fremstilling av 9-substituerte guaninderivater med den generelle formel (I)



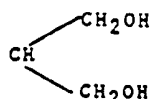
(I)

hvor R er C₁-C₄-alkyl som eventuelt er substituert med én eller flere hydrok-sygrupper, eller R er (α)



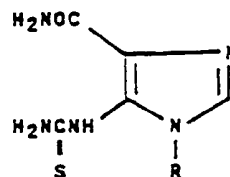
(α)

benzyl, ribosyl, 2'-deoksyribosyl eller (CH₂)_n-OR¹, hvor n er 1 eller 2, og R¹ er CH₂CH₂OH eller (β)



(β)

eller salter derav, hvor et 1-substitu-ert 5-(tiokarbamoyl)amino-1H-imidazol-4-karboksamid med den generelle formel (III)

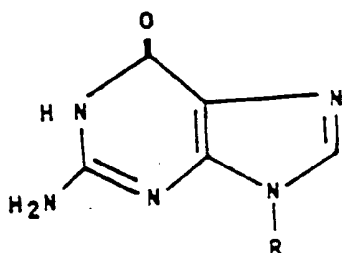


(III)

hvor R har den samme betydning som i formel (I), ringsluttet: a) ved behand-ling med et tungmetallsalt fra gruppen av Cu-, Ag-, Pb- og Hg-salter i et vandig, alkalisk medium inneholdende minst fire ekvivalenter OH⁻-ioner ved en temperatur fra ca. 0 °C til reflux-temperaturen, eller b) ved behandling med en peroksyforbindelse i et vandig, alkalisk medium ved en temperatur på ca. 0-30°C, hvoretter (I) isoleres ved behandling med syre og, om ønsket, om-dannes til et salt. Oppfinnelsen omfat-ter videre mellomprodukter for anven-delse ved fremstillingen av de ovenfor nevnte forbindelser.

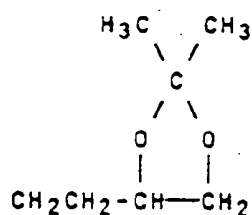
Teknisk område

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av 9-substituerte guaninderivater med den generelle formel I

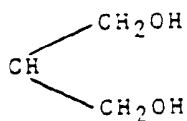


I,

hvor R er C₁-C₄-alkyl som eventuelt er substituert med én eller flere hydroksygrupper, eller R er



benzyl, ribosyl, 2'-deoksyribosyl eller (CH₂)_n-OR¹, hvor n er 1 eller 2, og R¹ er CH₂CH₂OH eller



eller salter derav.

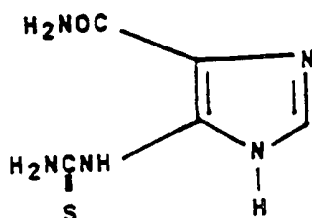
Forbindelser av denne type er terapeutisk aktive forbindelser som har en antiviral aktivitet, eller er mellomprodukter for fremstillingen av forbindelser av interesse innen genteknologi.

Teknikkens stand

Det er kjent (J. Org. Chem., 51, s. 1277-1282 (1986)) at guanosin kan fremstilles fra 4-karboksamid-5-amino-1-ribo-

furanosyl-imidazol ved en fremgangsmåte i tre trinn som omfatter kondensasjon med karbodiimidderivater, ringslutning med PdO til stede og behandling med NH_4OH . Denne fremgangsmåten er ikke attraktiv ettersom den krever bruk av den toksiske forbindelse fosgen for å fremstille karbodiimidderivatene, og fordi ringslutningen og den etterfølgende behandling med NH_4OH tar svært lang tid.

Det er også kjent at forbindelsen med formel I, hvor R er H, kan fremstilles ved en fremgangsmåte hvor forbindelsen med formel II



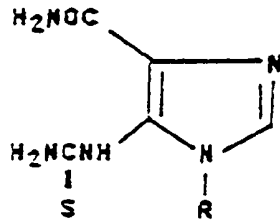
II

først metyleres for dannelselse av den tilsvarende tiometylforbindelse som så ringsluttes i alkalisk medium (A. Yamazaki, Nucl. Acids. Res., 3, 1976, s. 251-259). Denne fremgangsmåten har den ulempe at det toksiske og dårlig svellende metylmerkaptan dannes som et biprodukt, og dessuten er utbyttet dårlig. Det er rapportert i artikkelen at ringslutning av forbindelsen II under anvendelse av tungmetallsaltet HgO ikke er mulig.

Beskrivelse av oppfinnelsen

Overraskende har vi imidlertid funnet at det er mulig å utføre ringslutning av N^1 -substituerte derivater av forbindelser med formel II uten først å metylere, og anvende et tungmetallsalt i vandig, alkalisk medium eller anvende peroksyforbindelser.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er kjennetegnet ved at et 1-substituert 5-(tiokarbamoyl)amino-1H-imidazol-4-karboksamid med den generelle formel III



III,

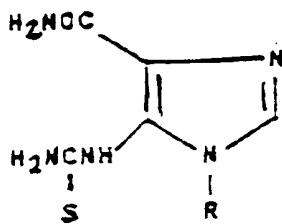
5 hvor R har den samme betydning som i formel I, ringsluttet

10 a) ved behandling med et tungmetallsalt fra gruppen Cu-, Ag-, Pb- og Hg-salter i et vandig, alkalisk medium inneholdende minst fire ekvivalenter OH⁻-ioner ved en temperatur fra 0 °C til refluks temperaturen, eller

b) ved behandling med en peroksyforbindelse i et 15 vandig, alkalisk medium ved en temperatur på 0-30 °C i nærvær av wolframioner som katalysator,

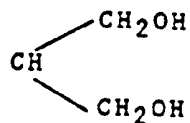
hvorefter I isoleres ved behandling med syre og, om ønsket, omdannes til et salt.

Utgangsforbindelsene med formel III



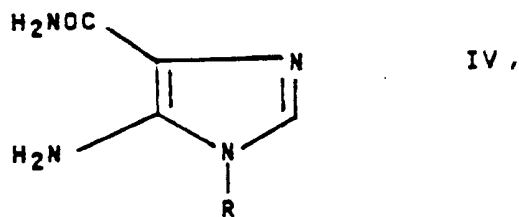
III,

20 hvor R er C₁-C₄-alkyl, benzyl, β-D-ribofuranosyl eller (CH₂)_n-OR¹, hvor n er 1 eller 2, og R¹ er CH₂CH₂OH eller



eller salter derav, er nye forbindelser, og oppfinnelsen omfatter derfor videre disse forbindelsene som mellomprodukter for fremstillingen av 9-substituerte guaninderivater med formel I.

Utgangsmaterialene med formel III kan fremstilles ved omsetning av 1-substituerte 5-amino-1H-imidazol-4-karboksamider med formel IV



15 hvor R har den samme betydning som i formel III og hvor eventuelle hydroksylgrupper i R kan være acylerte, med acyltiocyanat og etterfølgende hydrolyse for å fjerne N-acylgruppen og eventuelle andre acylgrupper.

Forbindelsene med formel IV kan fremstilles ved 20 alkylering av den kjente forbindelse 5-amino-1H-imidazol-4-karboksamid på kjent måte.

Beste måte å utføre oppfinnelsen på

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen i variant a) utføres fortrinnsvis under anvendelse av et kobbersalt som tungmetallsaltet. Herved fås et høyt utbytte med et billig reagens.

Fremgangsmåten i variant a) utføres dessuten fordelaktig på den måte at det vandige, alkaliske medium tilveiebringes med et alkalimetallhydroksid, fortrinnsvis natrium- eller kaliumhydroksid.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen i variant b) utføres fortrinnsvis under anvendelse av hydrogenperoksid som peroksyforbindelsen.

35

Fremstilling av utgangsmaterialer

Fremstilling av 5-(N'-benzoyltiokarbamoyl)amino-1-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid

5-amino-1-metyl-1H-imidazol-4-karboksamid (6,5 g,

45 mM) og benzoylisotiocyanat (7,7 g, 47 mM) ble kokt under tilbakeløpskjøling i aceton (90 ml) i 4 timer under N₂. Etter avkjøling på et isbad ble det dannede produkt frafiltrert, vasket med aceton og tørket. Herved ble det isolert 13,0 g
 5 (95 %) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver, sm.p. 194-196 °C.

5-(N'-benzoyltiokarbamoyl)amino-1-etyl-1H-imidazol-4-karboksamid ble fremstilt på en lignende måte fra 5-amino-1-etyl-1H-
 10 imidazol-4-karboksamid, sm.p. 178-180 °C.

5-(N'-benzoyltiokarbamoyl)amino-1-(1-propyl)-1H-imidazol-4-karboksamid ble fremstilt på en lignende måte fra 5-amino-1-(1-propyl)-1H-imidazol-4-karboksamid, sm.p. 163-164 °C.

15

5-(N'-benzoyltiokarbamoyl)amino-1-benzyl-1H-imidazol-4-karboksamid ble fremstilt på en lignende måte fra 5-amino-1-benzyl-1H-imidazol-4-karboksamid, sm.p. 181-182,5°C.

20 1-[(2-hydroksyetoksy)metyl]-5-(tiokarbamoyl)amino-1H-imidazol-4-karboksamid

5-amino-1-[[2-(acetyloksy)etoksy]metyl]-1H-imidazol-4-karboksamid (44,0 g, 182 mM) og benzoylisotiocyanat (29,7 g, 182 mM) ble kokt under tilbakeløpskjøling i aceton (430 ml) i
 25 1 time. Til den resulterende oppløsning ble det tilsatt metanol (430 ml) og kaliumkarbonat (14,9 g, 108 mM) oppløst i vann (45 ml), hvoretter blandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 4 timer. Etter avkjøling til værelsestemperatur ble eddiksyre tilsatt til en pH-verdi på 8. Det dannede produkt
 30 ble frafiltrert ved 0 °C, vasket og tørket. Herved ble det isolert 39,2 g (83 %) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver, sm.p. 181-182 °C (dek.). En prøve utkrystallisert fra vann hadde sm.p. 182-183 °C (dek.). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 183,9; 163,7; 134,9; 129,3; 127,9; 74,0; 70,4; 59,7.

35

Beregnet for C₈H₁₃N₅O₃S:

C 37,06 %, H 5,05 %, N 27,01 %, S 12,37 %

Funnet: C 36,92 %, H 5,07 %, N 27,30 %, S 12,28 %.

1-[1,3-dihydroksy-(2-propyloksy)metyl]-5-(tiokarbamoyl)amino-1H-imidazol-4-karboksamid ble fremstilt på en lignende måte fra 5-amino-[1,3-dihydroksy-(2-propyloksy)metyl]-1H-imidazol-4-karboksamid, sm.p. 185 °C (dek.). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

5 183,8; 163,9; 134,8; 129,2; 127,9; 80,2; 73,5; 60,7.

Beregnet for C₉H₁₅N₅O₄S:

C 37,36 %, H 5,23 %, N 24,21 %, S 11,08 %

Funnet: C 37,34 %, H 5,16 %, N 23,81 %, S 10,76 %.

10 1-[(2-hydroksyetoksy)metyl]-5-(tiokarbamoyl)amino-1H-imidazol-4-karboksamid

Benzoylklorid (5,9 g, 42 mM) ble tilsatt dråpevis under N₂ til en oppløsning av ammoniumtiocyanat (3,2 g, 42 mM) i aceton (80 ml) ved 25 °C i løpet av 5 min. Etter koking
15 under tilbakeløpskjøling i 15 min ble det avkjølt til 20 °C, og det dannede ammoniumklorid ble frafiltrert og vasket med aceton (20 ml).

Til filtratet ble det tilsatt 5-amino-1-[[2-(acetyl-oksy)etoksy]metyl]-1H-imidazol-4-karboksamid (9,7 g, 40 mM).

20 Blandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling under N₂ i 90 min. Så ble metanol (80 ml) og kaliumkarbonat (5,8 g, 42 mM) oppløst i vann (12 ml) tilsatt, og blandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 8 timer under N₂. Vann (70 ml) ble tilsatt til hydrolyseblandingen, og den ble behandlet med aktivkull
25 ved 25 °C. Oppløsningen ble så inndampet til ca. 70 ml og pH-verdien regulert til 7,0 med eddiksyre. Etter avkjøling til 5 °C ble det resulterende produkt frafiltrert, vasket med vann og tørket. Herved ble det isolert 8,0 g (77 %) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver, sm.p. 178-180 °C (dek.). HPLC
30 indikerte >96 % renhet.

1-[(2-hydroksyetoksy)metyl]-5-(tiokarbamoyl)amino-1H-imidazol-4-karboksamid

Acetylklorid (1,6 g, 21 mM) ble tilsatt dråpevis
35 under N₂ til en oppløsning av ammoniumtiocyanat (1,6 g, 21 mM) i aceton (30 ml) ved 25 °C i løpet av 5 min. Etter koking under tilbakeløpskjøling i 15 min ble det avkjølt til 20 °C, og det dannede ammoniumklorid ble frafiltrert og vasket med aceton (10 ml).

Til filtratet ble det tilsatt 5-amino-1-[[2-(acetyl-
oksy)etoksy]metyl]-1H-imidazol-4-karboksamid (4,8 g, 20 mM).
Blandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling under N₂ i
20 timer. Så ble metanol (40 ml) og kaliumkarbonat (5,8 g,
5 42 mM) oppløst i vann (12 ml) tilsatt, og blandingen ble kokt
under tilbakeløpskjøling i 7 timer under N₂. Vann (50 ml) ble
tilsatt til hydrolyseblandingen, og den ble behandlet med
aktivkull ved 25 °C. Oppløsningen ble så inndampet til ca.
30 ml og pH-verdien regulert til 7,0 med eddiksyre. Etter av-
10 kjøling til 5 °C ble det dannede produkt frafiltrert, vasket
med vann og tørket. Herved ble det isolert 3,2 g (62 %) av
tittelforbindelsen som et hvitt pulver, sm.p. 175-177 °C
(dek.). HPLC indikerte >94 % renhet.

15 1-metyl-5-(tiokarbamoyl)amino-1H-imidazol-4-karboksamid

5-(N'-benzoyltiokarbamoyl)amino-1-metyl-1H-imidazol-
4-karboksamid ble tilsatt til en blanding av aceton og metanol
(1:1) (200 ml). Kaliumkarbonat (2,8 g, 20 mM) oppløst i vann
(12 ml) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble kokt under til-
20 bakeløpskjøling under N₂ i 6 timer, hvorefter eddiksyre (2,9 g,
48 mM) ble tilsatt. Etter omrøring i et isbad ble produktet
fracfiltrert, vasket og tørket. Derved ble det isolert 7,7 g
(96 %) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver, sm.p. 270-
274 °C (dek.) (omdannelsen begynner ved ca. 220 °C).

25 En prøve utkrystallisert fra vann smelter ved 280-283
°C (dek.) (omdannelsen begynner ved ca. 220 °C). ¹³C-NMR (DMSO-
d₆) δ ppm: 184,0; 163,9; 134,8; 130,2; 127,3; 30,9.

Beregnet for C₆H₉N₅OS:

C 36,17 %, H 4,55 %, N 35,16 %

30 Funnet: C 36,06 %, H 4,53 %, N 35,05 %.

1-etyl-5-(tiokarbamoyl)amino-1H-imidazol-4-karboksamid ble
fremstilt på en lignende måte fra 5-(N'-benzoyltiokarbamoyl)-
amino-1-etyl-1H-imidazol-4-karboksamid, sm.p. 265-268 °C
35 (dek.). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 183,8; 163,9; 133,8; 129,1;
127,8; 39,0; 15,2.

Beregnet for C₇H₁₁N₅OS:

C 39,42 %, H 5,20 %, N 32,84 %

Funnet: C 39,37 %, H 5,19 %, N 32,71 %.

1-(1-propyl)-5-(tiokarbamoyl)amino-1H-imidazol-4-karboksamid

ble fremstilt på en lignende måte fra 5-(N'-benzoyltiokarbamoyl)amino-1-(1-propyl)-1H-imidazol-4-karboksamid, sm.p. 197-198 °C (dek.). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 183,8; 163,9; 134,4; 129,2; 127,7; 45,7; 22,7; 10,8.

Beregnet for C₈H₁₃N₅OS:

C 42,27 %, H 5,77 %, N 30,81 %

Funnet: C 42,16 %, H 5,84 %, N 30,86 %.

10 1-benzyl-5-(tiokarbamoyl)amino-1H-imidazol-4-karboksamid ble

fremstilt på en lignende måte fra 5-(N'-benzoyltiokarbamoyl)amino-1-benzyl-1H-imidazol-4-karboksamid, sm.p. 264-266 °C (dek.) (omdannelsen begynner ved ca. 205 °C). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 183,8; 163,9; 136,5; 134,5; 129,6; 128,6; 127,7; 127,4; 47,6.

Beregnet for C₁₂H₁₃N₅OS:

C 52,34 %, H 4,76 %, N 25,44 %

Funnet: C 52,31 %, H 4,73 %, N 25,52 %.

De følgende eksempler illustrerer fremgangsmåten

20 ifølge oppfinnelsen. Eksempelene 1-7 illustrerer fremgangsmåtevariant a), og eksemplene 8-12 illustrerer fremgangsmåtevariant b).

Eksempel 125 9-metylguanin

1-metyl-5-(tiokarbamoyl)amino-1H-imidazol-4-karboksamid (3,98 g, 20 mM) ble oppløst i 1 N natriumhydroksid (160 ml). Kobberacetat, H₂O (4,6 g, 23 mM) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble så kokt under tilbakeløpskjøling i 1 time. Etter avkjøling til 50 °C ble det dannede kobbersulfid 30 frafiltrert. Filtratet ble surgjort med eddiksyre til pH 5,0. Det resulterende produkt ble frafiltrert ved 25 °C, vasket med vann og tørket. Herved ble det isolert 3,16 g (96 %) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver, sm.p. >300 °C. ¹³C-NMR (1 N NaOD) δ ppm: 170,7; 163,6; 154,0; 141,4; 120,0; 32,2.

Beregnet for C₆H₇N₅O:

C 43,63 %, H 4,27 %, N 42,41 %

Funnet: C 43,05 %, H 4,20 %, N 41,95 %.

Eksempel 29-etylguanin

9-etylguanin ble fremstilt på en lignende måte fra 1-etyl-5-(tiokarbamoyl)amino-1H-imidazol-4-karboksamid, sm.p.

5 >300 °C.

Beregnet for $C_7H_9N_5O$, 1/4 H_2O :

C 45,77 %, H 5,21 %, N 38,13 %

Funnet: C 45,52 %, H 5,00 %, N 38,04 %.

Eksempel 39-(1-propyl)guanin

9-(1-propyl)guanin ble fremstilt på en lignende måte fra 1-(1-propyl)-5-(tiokarbamoyl)amino-1H-imidazol-4-karboksamid, sm.p. >300 °C. ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 156,8; 153,3;

15 151,0; 137,4; 116,5; 44,2; 22,7; 10,8.

Beregnet for $C_8H_{11}N_5O$:

C 49,73 %, H 5,74 %, N 36,25 %

Funnet: C 49,50 %, H 5,76 %, N 36,30 %.

Eksempel 49-benzylguanin

9-benzylguanin ble fremstilt på en lignende måte fra 1-benzyl-5-(tiokarbamoyl)amino-1H-imidazol-4-karboksamid, sm.p. >305-308 °C. ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 157,0; 153,8;

25 151,2; 137,6; 137,3; 128,7; 127,6; 127,2; 116,6; 45,9.

Beregnet for $C_{12}H_{11}N_5O$:

C 59,74 %, H 4,59 %, N 29,03 %

Funnet: C 59,50 %, H 4,51 %, N 28,91 %.

Eksempel 5a9-[(2-hydroksyetoksy)metyl]guanin (acyklovir)

1-[(2-hydroksyetoksy)metyl]-5-(tiokarbamoyl)amino-1H-imidazol-4-karboksamid (10,0 g, 38,6 mM) ble tilsatt til en suspensjon av kobbersulfat (7,0 g, 44 mM) i 6 N natriumhydroksid (80 ml) og ble omrørt ved værelsestemperatur i 4 timer. HPLC indikerte 100 % utbytte. Etter filtrering ble 50 % vandig eddiksyre (80 ml) tilsatt til filtratet. Etter en kort tid med koking under tilbakeløpskjøling ble materialet avkjølt til 5 °C. Produktet ble frafiltrert og utkrystallisert fra vann,

idet behandling ble gjort med aktivkull. Herved ble det isolert 7,8 g (85 %) 9-[(2-hydroksyetoksy)metyl]guanin, $3/4$ H₂O (acyklovir) som et hvitt pulver. HPLC indikerte >99 % renhet, sm.p. ca. 250 °C (dek.). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 156,8; 153,8; 151,4; 137,8; 116,5; 72,1; 70,4 og 59,9.

Beregnet for C₈H₁₁N₅O₃, $3/4$ H₂O:

C 40,25 %, H 5,28 %, N 29,34 %

Funnet: C 40,39 %, H 5,22 %, N 29,37 %.

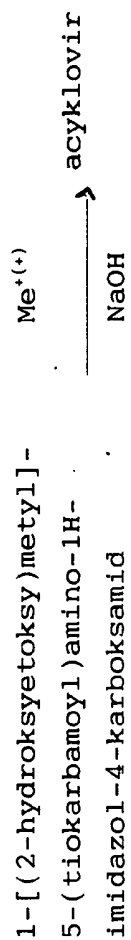
10 Eksempel 5b

9-[(2-hydroksyetoksy)metyl]guanin (acyklovir)

1-[(2-hydroksyetoksy)metyl]-5-(tiokarbamoyl)amino-1H-imidazol-4-karboksamid (1,30 g, 5,0 mM) ble tilsatt til en suspensjon av kobberacetat, H₂O (1,15 g, 5,75 mM) i 1 N natriumhydroksid (60 ml), og det ble kokt under tilbakeskjøling i 30 min. HPLC indikerte 100 % utbytte. Etter filtrering ble eddiksyre (5 ml) tilsatt til filtratet, og så ble oppvarming med aktivkull utført. Kullet ble frafiltrert, hvoretter materialet ble avkjølt til 5 °C. Det utfelte produkt ble frafiltrert, vasket med vann og tørket. Herved ble det isolert 0,92 g (77 %) 9-[(2-hydroksyetoksy)metyl]guanin, $3/4$ H₂O som et hvitt pulver. HPLC indikerte >99 % renhet.

Anvendelsen av andre tungmetallsalter og varierende mengder natriumhydroksid i fremgangsmåten ifølge eksempel 5 er vist i den følgende tabell.

Fremstilling av acyklovir



Metallion mol	Kons. NaOH N	Mol NaOH/mol utgangsforbindelse	Reaksjons-temp. °C	Reaksjonstid timer	Utbytte ifølge HPLC %	Isolert utbytte %
Cu ⁺⁺ (1,15)	0,1	4	100	2	42	-
Cu ⁺⁺ (1,15)	0,1	12	100	1	88	-
Cu ⁺⁺ (1,15)	1,0	6	25	45	94	-
Cu ⁺⁺ (1,15)	1,0	6	100	1	97	-
Cu ⁺⁺ (1,15)	1,0	12	100	0,5	100	77
Cu ⁺⁺ (1,15)	3,0	12	0	45	95	-
Cu ⁺⁺ (1,15)	6,0	12	25	4	100	85
Cu ⁺⁺ (1,15)	6,0	12	25	24	100	84
Hg ⁺⁺ (1,15)	3,0	12	100	0,5	87	-
Ag ⁺ (2,30)	3,0	12	100	2	100	-
Pb ⁺⁺ (1,15)	3,0	12	100	2	26	-

Eksempel 69-[1,3-dihydroksy-(2-propyloksy)metyl]guanin

1-[1,3-dihydroksy-(2-propyloksy)metyl]-5-(tiokarbamo-
moyl)amino-1H-imidazol-4-karboksamid (0,58 g, 2,0 mM) ble til-
5 satt til en suspensjon av kobbersulfat (0,32 g, 2,3 mM) i 3 N
natriumhydroksid (8 ml), og det ble kokt under tilbakeløps-
kjøling i 1 time. HPLC indikerte 100 % utbytte. Etter filt-
rering ble 33 % vandig eddiksyre (6 ml) tilsatt til filtratet,
og det ble kokt under tilbakeløpskjøling på nytt mens det ble
10 behandlet med aktivkull. Kullet ble frafiltrert, og oppløs-
ningen ble avkjølt til 5 °C. Filtrering, vasking med vann og
tørking resulterte i 0,33 g (61 %) 9-[1,3-dihydroksy-(2-
propyloksy)metyl]guanin, 3/4 H₂O som et hvitt pulver, sm.p. ca.
245 °C (dek.). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 157,0; 153,9; 151,3;
15 137,6; 116,3; 79,9; 71,4; 60,8.

Beregnet for C₉H₁₃N₅O₄, 3/4 H₂O:

C 40,22 %, H 5,43 %, N 26,06 %

Funnet: C 40,25 %, H 5,31 %, N 25,58 %.

Eksempel 79-β-D-ribofuranosylguanin (guanosin)

5-amino-1-(β-D-ribofuranosyl)-1H-imidazol-4-karboks-
amid (5,0 g, 19,4 mM) og benzoylisotiocyanat (3,3 g, 20 mM)
ble omrørt ved værelsestemperatur i DMF (40 ml) i 1 time. Opp-
25 løsningsmidlet ble strippet av i vannstrålevakuum. Resten ble
oppløst i metanol (160 ml), og kaliumkarbonat (1,6 g, 11,6 mM)
i vann (8 ml) ble tilsatt, hvoretter blandingen ble kokt under
tilbakeløpskjøling i 2 timer. Etter avkjøling til værelsestem-
peratur ble eddiksyre tilsatt inntil pH 6. Reaksjonsblandingen
30 ble inndampet i vannstrålevakuum, og resten ble krystallisert
fra etanol. Herved ble det isolert 5,0 g urent 1-(β-D-ribo-
furanosyl)-5-(tiokarbamoyl)amino-1H-imidazol-4-karboksamid.
HPLC indikerte en renhet på ca. 65 % (de gjenværende 35 % var
hovedsakelig kaliumacetat).

35 Det urene produkt av 1-(β-D-ribofuranosyl)-5-(tio-
karbamoyl)amino-1H-imidazol-4-karboksamid (5,0 g) ble tilsatt
til en suspensjon av kobbersulfat (2,9 g, 18 mM) i 3 N
natriumhydroksid (60 ml), og det ble kokt under tilbakeløps-
kjøling i 1 time. Etter filtrering ble 33 % vandig eddiksyre

(30 ml) tilsatt til filtratet, og det ble kokt under tilbake-
løpskjøling på nytt mens det ble behandlet med aktivkull.
Kullet ble frafiltrert, og oppløsningen ble avkjølt til værel-
sestemperatur over natten. Filtrering, vasking med vann og
5 tørking gav 2,0 g (65 %) 9- β -D-ribofuranosylguanin, H₂O (guano-
sin·H₂O) som et hvitt pulver, sm.p. 250 °C (dek.). Produktet
hadde de samme fysikalske data som en autentisk prøve av
guanosin·H₂O.

10 Eksempel 8

9-(1-propyl)guanin

1-(1-propyl)-5-(tiokarbamoyl)amino-1H-imidazol-4-
karboksamid (1,14 g, 5,0 mM) og natriumwolframat (0,2 g) ble
oppløst i 1 N natriumhydroksid (50 ml) ved 0 °C. 35 % hydro-
15 genperoksid (1,8 ml, 20 mM) i vann (5 ml) ble dråpevis tilsatt
ved 0-10 °C i løpet av 30 min. Etter omrøring i et isbad i
1 time ble pH regulert til 5 med eddiksyre. Det dannede
produkt ble frafiltrert, vasket med vann og tørket. Herved ble
det isolert 0,41 g (42 %) av tittelforbindelsen som et hvitt
20 pulver. HPLC indikerte > 98 % renhet. Produktet hadde de samme
fysikalske data som produktet ifølge eksempel 3.

Eksempel 9

9-benzylguanin

25 1-benzyl-5-(tiokarbamoyl)amino-1H-imidazol-4-karboks-
amid (2,75 g, 10,0 mM) og natriumwolframat (0,1 g) ble opp-
slemmet i 6 N natriumhydroksid (20 ml) ved 5 °C. 35 % hydro-
genperoksid (4,0 ml, 44 mM) ble dråpevis tilsatt ved 5-15 °C i
løpet av 30 min. Vann (60 ml) ble tilsatt til den resulterende
30 reaksjonsblanding. Etter omrøring i 1 time i et isbad ble pH
regulert til 5 med saltsyre. Det dannede produkt ble frafilt-
rert, vasket med vann og tørket. Herved ble det isolert 1,30 g
(54 %) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver. HPLC indi-
kerte ca. 98 % renhet. Produktet hadde de samme fysikalske
35 data som produktet ifølge eksempel 4.

Eksempel 10

9-metylguanin

9-metylguanin ble fremstilt på en lignende måte fra

1-metyl-5-(tiokarbamoyl)amino-1H-imidazol-4-karboksamid.

Produktet hadde de samme fysikalske data som produktet ifølge eksempel 1.

5 Eksempel 11

9-etylguanin

9-etylguanin ble fremstilt på en lignende måte fra 1-etyl-5-(tiokarbamoyl)amino-1H-imidazol-4-karboksamid. Produktet hadde de samme fysikalske data som produktet ifølge eksempel 2.

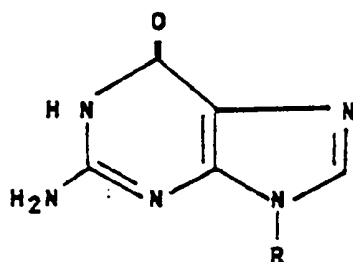
Eksempel 12

1-[(2-hydroksyetoksy)metyl]guanin (acyklovir)

1-[(2-hydroksyetoksy)metyl]-5-(tiokarbamoyl)amino-1H-imidazol-4-karboksamid (2,59 g, 10,0 mM) og natriumwolframat (0,05 g) ble oppløst i 6 N natriumhydroksid (20 ml) ved 5 °C. 35 % hydrogenperoksid (4,0 ml, 44 mM) ble dråpevis tilsatt ved 5-15 °C i løpet av 15 min. Etter omrøring i 15 min ved 0-5 °C indikerte HPLC 59 % utbytte av tittelforbindelsen. pH-verdien i reaksjonsblandingen ble regulert til 5,5 med 25 % vandig eddiksyre. Det resulterende produkt ble frafiltrert, vasket med vann og tørket, noe som gav 1,13 g (50 %) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver. HPLC indikerte en renhet på ca. 97 %. Produktet hadde de samme fysikalske data som produktet ifølge eksempel 5.

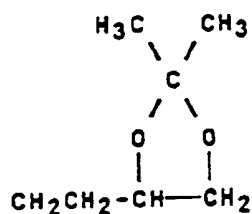
P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av 9-substituerte
 5 guaninderivater med den generelle formel I

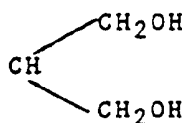


I,

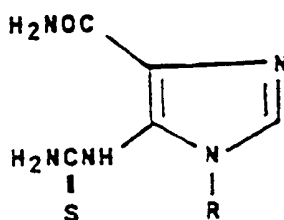
- 10 hvor R er C₁-C₄-alkyl, eventuelt substituert med én eller flere
 15 hydroksygrupper, eller R er



- 20 benzyl, ribosyl, 2'-deoksyribosyl eller (CH₂)_n-OR¹, hvor n er 1
 eller 2, og R¹ er CH₂CH₂OH eller



- 25 og salter derav,
 30 k a r a k t e r i s e r t v e d a t e t 1-substituert 5-
 (tiokarbamoyl)amino-1H-imidazol-4-karboksamid med den gene-
 relle formel III



III,

hvor R har den samme betydning som i formel I, ringsluttet

a) ved behandling med et tungmetallsalt fra gruppen av Cu-, Ag-, Pb- og Hg-salter i et vandig, alkalisk medium inneholdende minst fire ekvivalenter OH^- -ioner ved en
 5 temperatur fra 0 °C til refluks temperaturen, eller

b) ved behandling med en peroksyforbindelse i et vandig, alkalisk medium ved en temperatur på 0-30 °C i nærvær av wolframioner som katalysator,

10 hvorefter I isoleres ved behandling med syre og, om ønsket, omdannes til et salt.

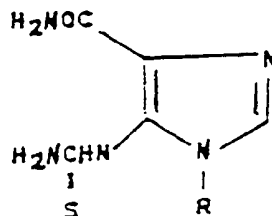
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1a),
 k a r a k t e r i s e r t v e d a t t u n g m e t a l l s a l t e t e r e t
 kobbersalt.

15

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1b),
 k a r a k t e r i s e r t v e d a t p e r o k s y f o r b i n d e l s e n e r
 hydrogenperoksid og at omsetningen fortrinnsvis utføres i nær-
 vær av wolframioner som katalysator.

20

4. Mellomprodukter for anvendelse ved fremstillingen av
 guaninforbindelser med den generelle formel (I) ifølge krav 1,
 k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e e r 1-s u b s t i t u e r t e 5-
 (tiokarbamoyl)amino-1H-imidazol-4-karboksamider med den gene-
 25 relle formel III

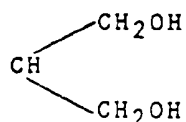


III,

30

hvor R er C_1 - C_4 -alkyl, benzyl, β -D-ribofuranosyl eller
 $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^1$, hvor n er 1 eller 2, og R^1 er $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ eller

35



eller salter derav.