



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

202 214

(11) (B1)

[51] Int. Cl.³

C 07 C 13/72

[22] Přihlášeno 13 03 78

[21] PV 1585-78

[40] Zveřejněno 30 04 80

[45] Vydáno 30 06 82

[75]

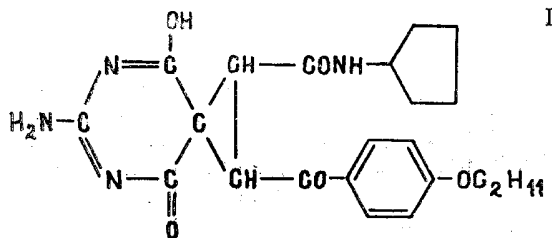
Autor vynálezu

ZIKÁN Viktor, Ing., CSc., SEMONSKÝ Miroslav, doc., dr., Ing., DrSc. a
ŘEŽÁBEK Karel, MUDr. CSc., Praha

(54) 1-Cyklopentylkarbamoyl-2-(4-pentoxybenzoyl)-6-amino-8-hydroxy-4-oxo-5,7-diazaspiro[2.5]okta-5,7-dien a způsob jeho přípravy

1

Vynález se týká 1-cyklopentyl-2-(4-pentoxybenzoyl)-6-amino-8-hydroxy-4-oxo-5,7-diazaspiro[2.5]okta-5,7-dienu vzorce I a způsobu jeho přípravy



Látka vzorce I ovlivňuje příznivě dobu života pokusných zvířat s některými transplantovatelnými nádory. Např. u myši kmen H s nádorem S 37, kterým byla látka aplikována per os kontinuálně po dobu 10 dní, počínaje 3 dnem implantace, při denní dávce 100 mg/kg, došlo k prodloužení doby života zvířat o 33 %; u krys Wistar s Yoshidovým ascitickým sarkomem došlo, při stejném dávkování a 6. denní per os aplikaci látky počínaje 2. dnem od implantace nádoru, k prodloužení doby života zvířat o 22 %.

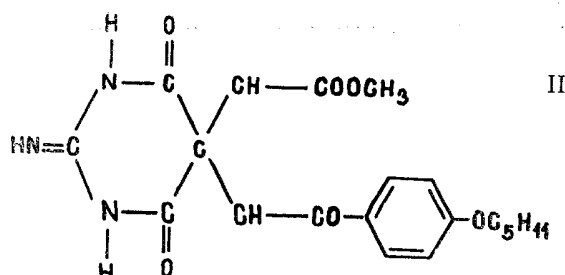
Podle vynálezu se látka vzorce I připraví tak, že se o sobě známý diethylester kyseliny 3-(4-pentoxybenzoyl)-2-methoxykarbonylcyklopropan-1,1-dikarboxylové kondensuje minimálně s jedním ekvivalentem guanidinu v přítomnosti alkoholátu alkalického kovu, výhodně natriummethylátu, v methanolu, načež se získaný 1-methoxykarbonyl-

2

2-(4-pentoxybenzoyl)-6-imino-4,8-dioxo-5,7-diazaspiro[2.5]oktan vzorce II alkalicky zmýdelní, volná kyselina odpovídající látce vzorce II se reakcí s N,N'-karbonyldiimidazolem převede v imidazolid kyseliny, a ten se kondensuje, bez izolace, s cyklopentylaminem.

Zpracování reakční směsi obsahující látku vzorce II provede se běžným způsobem, včetně užití sloupcové chromatografie na silikagelu ve fázi čištění citovaného surového produktu. Zmýdlnění methylesteru vzorce II na 1-karboxy-2-(4-pentoxybenzoyl)-6-imino-4,8-dioxo-5,7-diazaspiro[2.5]oktan se výhodně provede reakcí s přebytkem 1 M NaOH při teplotě 20 °C. Reakce posléze uvedená kyseliny s N,N'-karbonyldiimidazolem se účelně provede v prostředí dimethylformamidu, načež k roztoku vzniklého imidazolidu kyseliny se přidá, při teplotě 20 °C, přebytkový cyklopentylamin. Látka vzorce I se z reakční směsi izoluje běžným způsobem a čistí se krystalizací.

Struktura látek vzorce I a II byla potvrzena pomocí spektrální analýsy.



Další podrobnosti způsobu přípravy látky vzorce I vyplývají z příkladu provedení, ve kterém jsou údaje teploty udávány ve °C.

Příklad provedení

1-Methoxykarbonyl-2-(4-pentoxybenzoyl)-6-amino-4,8-dioxo-5,7-diazaspiro[2.5]oktan

K roztoku 1,08 g (0,047 mol) sodíku ve 150 ml methanolu byly přidány 2,23 g (0,023 mol) hydrochloridu guanidinu a ku směsi přilít roztok 10 g (0,023 mol) diethylesteru kyseliny 3-(4-pentoxybenzoyl)-2-methoxykarbonylcyklopropan-1,1-dikarboxylové v 80 ml methanolu. Reakční směs byla refluxována 19 h pod uzávěrem s KOH, zředěna 270 ml methanolu a za horka zfiltrována spolu s aktivním uhlím. Filtrát byl zbaven rozpouštědla destilací za vakua vodní vývěvy. Odparek byl rozpuštěn v 10 ml methanolu, roztok zředěn 900 ml etheru a po 2 h stání směsi při 0° byl vyloučený produkt odsát, pak krátce zavařen s 30 ml směsi chloroformu s methanolem. Nerozpuštěný podíl byl odsát a filtrát odpařen do sucha za vakua vodní vývěvy. Odparek byl čištěn chromatografií na sloupci silikagelu, za užití směsi chloroformu s methanolem, resp. methanolu pro vymytí koncových frakcí, jako elučního činidla. Spojením odpovídajících jednotných frakcí (3,5 g, 38 %) byl získán produkt, který po krystalisaci z vodného methanolu zahříváním nad 200° zvolna tmavne, aniž by roztál.

1-Karboxy-2-(4-pentoxybenzoyl)-6-imino-4,8-dioxo-5,7-diazaspiro[2.5]oktan

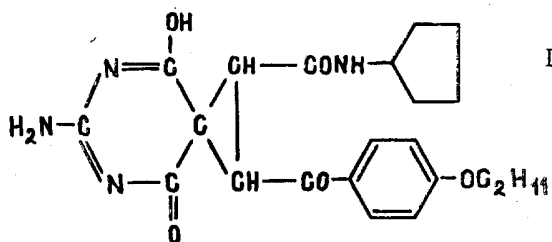
3,7 g (0,009 mol) látky vzorce II bylo rozpuštěno v 75 ml 1 M NaOH při 20° a reakční směs odstavena 2 h při této teplotě. Roztok byl zfiltrován a okyselen zředěnou kyselinou solnou na kongo. Po 2 dnech stání při 0° byla vyloučená látka odsáta, rozpuštěna v 25 ml dimethylformamidu, roztok zředěn 25 ml vody a po 3 h stání při teplotě 0° byl vyloučený produkt odsát; (3,4 g); po překrystalisování z vodného dimethylformamidu taje při 252 až 253°.

1-Cyklopentylkarbamoyl-2-(4-pentoxybenzoyl)-6-amino-8-hydroxy-4-oxo-5,7-diazaspiro[2.5]okta-5,7-dien

K roztoku 1,14 g (0,003 mol) výše uvedené kyseliny ve 30 ml dimethylformamidu bylo při teplotě 20° přidáno 0,54 g (0,003 mol) N,N'-karbonyldiimidazolu a po 2 h stání, při téže teplotě, za vyloučení vzdušné vlhkosti bylo přidáno 0,6 ml (0,007 mol) cyklopentylaminu. Po 6 dnech stání směsi při 20° bylo rozpouštědlo oddestilováno za vakua vodní vývěvy. Viskosní odparek byl rozmíchan s 15 ml vody, směs odstavena přes noc při teplotě 3° a vyloučený produkt byl odsát. Po opakované krystalisaci takto získaného surového produktu ze směsi chloroformu s methanolem byla získána čistá látka t. t. 275 až 277°.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. 1-Cyklopentylkarbamoyl-2-(4-pentoxybenzoyl)-6-amino-8-hydroxy-4-oxo-5,7-diazaspiro[2.5]okta-5,7-dien vzorce I



2. Způsob výroby látky vzorce I vyznačující se tím, že se o sobě známý diethylester kyseliny 3-(4-pentoxybenzoyl)-2-methoxykarbonylcyklopropan-1,1-dikarboxylové kondensuje minimálně s jedním ekvivalentem guanidinu v přítomnosti alkoholátu alkalickeho kovu, výhodně natriummethylátu, ve

vroucím methanolu, načež se získaný 1-methoxykarbonyl-2-(4-pentoxybenzoyl)-6-imino-4,8-dioxo-5,7-diazaspiro[2.5]oktan vzorce II alkalicky zmýdelní, volná kyselina odpovídající látce vzorce II se reakcí s N,N'-karbonyldiimidazolem převede v imidazolid kyseliny, a ten se kondensuje, bez izolace, s cyklopentylaminem

