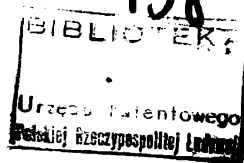


COY d 54/38



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 45626

Kl. 12 p, 7/10

The Wellcome Foundation Limited *)

Londyn, Wielka Brytania

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 2-aminopuryny

Patent trwa od dnia 9 lipca 1960 r.

Pierwszeństwo: 10 lipca 1959 r. dla zastrz. 1;

18 listopada 1959 r. dla zastrz. 2 (Stany Zjednoczone Ameryki).

Wynalazek dotyczy nowych pochodnych 2-aminopuryny o wzorze podanym na rysunku, w którym X oznacza atom jodu, grupę tiocyjanową lub cyjanową lub jej funkcjonalną pochodną. Funkcjonalne pochodne grupy cyjanowej obejmują grupę o wzorze $C(:A) \cdot B$, w którym A oznacza atom lub tlenu siarki lub grupę iminową, B oznacza grupę hydroksylową, niższą alkoksylową, aminową, niższą alkiloaminową, anilinową lub hydrazynową.

2-amino-6-jodopuryna stanowi odpowiedni produkt wyjściowy do wytwarzania innych związków o wzorze I i można ją otrzymywać przez reakcję 2-amino-6-chloropuryny z kwasem jo-

dowodorowym, 2-amino-6-tiocyjanopurynę i 2-amino-6-cyjanopurynę można wytworzyć przez traktowanie 2-amino-6-jodopuryny w obojętnym rozpuszczalniku tiocyjanianem metalu lub cyjankiem metalu. Następnie można grupę cyjanową przeprowadzić w pożądaną funkcjonalną pochodną w znany sposób.

Związki o wzorze podanym na rysunku mają działanie biologiczne w szczególności jako inhibitory niepożądanego rozmnażania się komórek i są również wartościowymi chemicznymi produktami przejściowymi.

2-amino-6-jodopuryna jest wartościowym produktem pośrednim w syntezie pochodnych 2-aminopuryny, w szczególności 2-amino-6-merkaptopuryny (tioguaniny) i innych pochodnych 2-amino-6-tiopuryny. W tym celu jest bardziej pożyteczna od 2-amino-6-chloropuryny, ponieważ ta ostatnia nie jest zdolna do reakcji i nie

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są George Herbert Hitchings, Gertrude Belle Elion, Irving Goodman i Lottie E. Mackay.

udaje się poddać jej pożądanym reakcjom.

2-amino-6-jodopurynę łatwo przeprowadza się w 2-amino-6-merkaptopurynę przez reakcję z wodorosiarczkiem amonowym w roztworze w temperaturze pokojowej. Inne reagenty zdolne do dostarczania jonu SH, wprost lub pośrednio, można również stosować. Wodorosiarczki nieletownych zasad dostarczają bezpośrednio tioguaninę. Tioguaninę można również wytworzyć z 2-amino-6-jodopuryny przez reakcję tej ostatniej najpierw ze związkiem zawierającym siarkę w celu wytworzenia podstawionej tioguaniny, która samorzutnie rozszczepia się lub może być rozszczepiona w 2-amino-6-merkaptopurynę. A więc reakcja 2-amino-6-jodopuryny z kwasem tiocytowym i z tiomocznikiem przypuszczalnie daje pośrednie pochodne podstawione siarką, lecz w tych przypadkach produkty pośrednie są zbyt nie stałe, żeby je można było korzystnie wyosobnić i tioguanina tworzy się samorzutnie w różnych warunkach. Można wytwarzać inne pochodne, których przemianą w tioguaninę można kierować. Wyjaśnia to reakcja 2-amino-6-jodopuryny z benzylomerkaptanem z wytworzeniem 2-amino-6-benzylomerkaptopuryny. Tę ostatnią rozszczepia się następnie sodem w ciełym amoniaku w celu utworzenia tioguaniny.

Gdy 2-amino-6-tiocyanoguaninę rozpuszcza się w alkaliach szybko przekształca się w tioguaninę. 2-amino-6-cyjanopurynę łatwo przeprowadza się w tioguaninę.

Związki o wzorze podanym na rysunku mogą występować w preparatach farmaceutycznych, wytwarzanych znanymi w farmacji sposobami.

Do ustnego podawania drobnosproszkowane lub granulowane związki miesza się z rozcieńczalnikami lub środkami dyspergującymi lub powierzchniowo-czynnymi. Preparaty farmaceutyczne mogą być również w postaci odpowiedniej do łykania lub do picia, w wodzie lub w syropie; w kapsułkach lub w opłatkach w stanie suchym lub w niewodnej zawieszynie, jeżeli czynnik zawieszający może być dodany; w tabletkach jeśli można dodać czynniki wiążące lub w zawieszynie w wodzie lub syropie albo w oleju lub w emulsji woda/olej, jeśli można dodać czynniki nadające smak i zapach, konserwujące, zawieszające, zagęszczające i emulgujące. Granulki lub tabletki mogą być powlekane.

Do podawania pozajelitowego związki mogą występować w wodnych roztworach, zawierających przeciwutleniacze, środki buforujące, bakteriostatyczne, czynniki powodujące rozpuszczanie się stosunkowo nierozpuszczalnego związku i ciała rozpuszczone, które sprawiają, że roztwo-

ry stają się izotonicznymi z krwią; w wodnych zawiesinach, jeśli czynniki zawieszające i zagęszczające mogą być dodane, lub w niewodnych roztworach i zawiesinach, jeśli woda oddziałuje na związek. Odręczne roztwory iniekcyjne można wytwarzać ze sterylnych pigułek, granuliek lub tabletek, które mogą zawierać rozcieńczalniki, czynniki dyspergujące lub powierzchniowo-czynne oraz czynniki wiążące.

Następujące przykłady wyjaśniają wynalazek. Temperatury są podane w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 2-amino-6-jodopuryna.

5,5 g 2-amino-6-chloropuryny dodawano porcjami w trakcie mieszania do 60 ml 47%-owego kwasu jodowodorowego w temperaturze 5°. Następnie mieszaninę mieszano w ciągu 45 minut w temperaturze 0–5° i w ciągu 20 minut po usunięciu z łaźni z lodem. Mieszaninę przesączono przez lejek Shott'a, osad zawieszono w 130 ml zfilnej wody i mieszaninę doprowadzono wodorotlenkiem amonowym do wartości $pH = 6$. Osad zebrano, przemyto wodą, alkoholem i eterem i wysuszono w eksykatorze próżniowym. Otrzymano 8 g 2-amino-6-jodopuryny. Produkt wykazywał widmo absorpcyjne w nadfiolecie o maksimach w 322 $m\mu$ przy wartości $pH = 1$ i 273, 315 $m\mu$ przy wartości $pH = 11$.

Przykład II. 2-amino-6-tiocyanopuryna.

Mieszaninę 3 g 2-amino-6-jodopuryny i 1,26 g tiocyjanianu potasowego w 75 ml dwumetyloformamidu pozostawiono w temperaturze pokojowej w zakorkowanej kolbie w ciągu 3 dni. Następnie mieszaninę wiano do 150 ml lodowatej wody i oddzielono 2,2 g wytrąconej 2-amino-6-tiocyanopuryny. Po przekrystalizowaniu w gorącej wodzie produkt wykazał widmo absorpcyjne w nadfiolecie o maksimum przy 326 $m\mu$ w dwumetyloformamidzie.

Przykład III. Niezdolność do reakcji 2-amino-6-chloropuryny.

Mieszaninę 1 g 2-amino-6-chloropuryny i 0,68 g tiocyjanianu potasowego w 30 ml dwumetyloformamidu trzymano w zakorkowanej kolbie w temperaturze pokojowej w ciągu 3 dni. Do końca tego okresu czasu 2-amino-6-chloropuryna pozostała niezmienniona. Następnie mieszaninę ogrzewano w zamkniętym naczyniu do temperatury 70° w ciągu 18 godzin. Widmo absorpcyjne w nadfiolecie wykazało, że reakcja nie zaszła.

Przykład IV. 2-amino-6-merkaptopuryna.

1 g 2-amino-6-tiocyanopuryny rozpuszczono w 5 ml n. wodorotlenku sodowego. Po 15 minu-

tach roztwór rozcieńczono do 25 ml i zakwaszono kwasem solnym do wartości $p_H = 5$. Zebrano wytrąconą tioguaninę, przemyto wodą i wysuszono w eksykatorze próżniowym.

Przykład V. 2-amino-6-merkaptopuryna.

Roztwór 1 g 2-amino-6-jodopuryny w 10 ml 8%-owego roztworu handlowego wodorosiarczku amonowego pozostawiono w zamkniętej kolbie, w temperaturze pokojowej na noc. Roztwór zakwaszono kwasem octowym do wartości $p_H = 5$ i zebrano wytrąconą tioguaninę, zanieczyszczoną siarką. Tioguaninę oczyszczono przez przekrystalizowanie w gorącej wodzie.

Przykład VI. 2-amino-6-merkaptopuryna.

Mieszaninę 1,4 g 2-amino-6-jodopuryny, 0,75 g tiomocznika, 20 ml dwumetyloformamidu i 80 ml 95%-owego etanolu ogrzewano na łaźni parowej w ciągu 45 minut w otwartym naczyniu. Roztwór rozcieńczono do 150 ml wodą zakwaszono do wartości $p_H = 4$, ochłodzono i wytrąconą tioguaninę (7 g) odsączono.

Przykład VII. 2-amino-6-benzylomerkaptopuryna.

2,72 g 2-amino-6-jodopuryny i 1,5 g benzylomerkaptanu rozpuszczono w 100 ml 0,2 n wodorotlenku sodowego i ogrzewano do temperatury 60° w ciągu 3 godzin. Po oziębieniu i zakwaszeniu do wartości $p_H = 5,0$ kwasem octowym 2-amino-6-benzylomerkaptopurynę oczyszczono przez przekrystalizowanie w 50%-owym wodnym acetonie. Temperatura topnienia $205-207^\circ$.

Przykład VIII. 2-amino-6-merkaptopuryna.

5 g 2-amino-6-benzylomerkaptopuryny rozpuszczono w 250 ml ciekłego amoniaku. Dodano małe kawałki sodu i mieszano aż roztwór stał się niebieski i nie zmieniał zabarwienia w ciągu kilku minut. Niebieskie zabarwienie związane z nadmiarem sodu zostało usunięte przez dodanie małej ilości chlorku amonowego i roztwór pozostawiono do samorzutnego odparowania do sucha. Pozostałość rozpuszczono w 200 ml eteru i 200 ml wody i doprowadzono do war-

tości $p_H = 9$. Warstwę eterową usunięto, a warstwę wodną nastawiono kwasem octowym do wartości $p_H = 5,0$. Wytrącono 2,8 g tioguaniny, którą wyosobniono.

Przykład IX. Mieszaninę 3 g 2-amino-6-jodopuryny, 1,6 g cyjanku miedzi i 50 ml suchej pirydyny ogrzewano do temperatury 130° w ciągu 4 godzin. Pirydynę usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość wylugowano 100 ml zimnego 0,5 n wodorotlenku sodowego i przesączono. Alkaliczny roztwór zakwaszono lodowatym kwasem octowym i zebrano wytrąconą 2-amino-6-cyjanopurynę, przemyto wodą i wysuszono w temperaturze pokojowej. Produkt oczyszczono przez sublimację w temperaturze 180° C przy 10μ , sublimuje on także w temperaturze 210° przy 80μ i 175° przy 1μ . Nie topnieje poniżej temperatury 300° . Maksyma absorpcyjne przy 355 m μ , przy wartości $p_H = 1$ i 302 i 355 m μ przy wartości $p_H = 11$.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 2-aminopuryny o wzorze podanym na rysunku, w którym X oznacza atom jodu lub grupę tiocyjanową, znamienny tym, że 2-amino-6-chloropurynę traktuje się kwasem jodowodorowym i otrzymaną 2-amino-6-jodopurynę przeprowadza w odpowiednie pochodne o wzorze 1.
2. Sposób według zastrz. 1, w przypadku gdy wytwarza się pochodne 2-aminopuryny o wzorze podanym na rysunku, w którym X oznacza grupę cyjanową lub jej funkcjonalną pochodną, znamienny tym, że 2-amino-6-jodopurynę traktuje się cyjankiem metalu, po czym grupę cyjanową ewentualnie przekształca w jej funkcjonalną pochodną.

The Wellcome Foundation Limited

Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy

