



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

197709

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 127/00

(22) Přihlášeno 25 11 77

(21) (PV 7814-77)

(40) Zveřejněno 31 08 79

(45) Vydáno 28 02 83

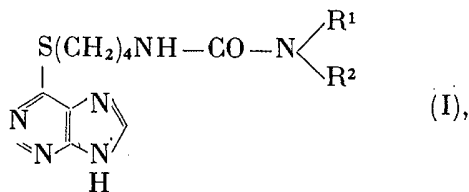
(75)

Autor vynálezu

ČERNÝ ANTONÍN RNDr. CSc., KOTVA RUDOLF RNDr. CSc.,
SEMONSKÝ MIROSLAV doc. dr. ing. DrSc. a
ŘEŽÁBEK KAREL MUDr. CSc., PRAHA

(54) N-[δ-(6-Purinylythio)butyl]močoviny a způsob jejich výroby

Vynález se týká nových N-[δ-(6-purinylythio)butyl]močoviny obecného vzorce I

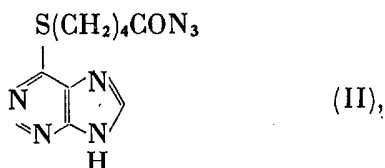


ve kterém R¹ značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 atomy uhlíku, 2-hydroxyethylovou, karboxymethylovou, ethoxykarbonylmethylovou nebo 1-karboxy-2-fenyl-1-ethylovou skupinu a R² značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, nebo ve kterém R¹ a R² tvoří spolu s dusíkem, na který jsou vázány, šestičlenný heterocyklický kruh obsahující 1 až 2 atomy dusíku, který může být popřípadě dále substituovaný fenylovou, karboxymethylovou nebo ethoxykarbonylmethylovou skupinou, a způsobu jejich výroby.

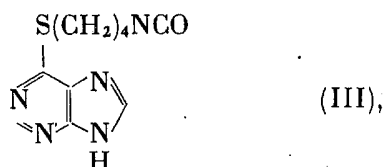
N-[δ-(6-Purinylythio)butyl]močoviny obecného vzorce I jsou antimetabolity purinových báseň nukleových kyselin a vyznačují se kancerostatickým účinkem vůči experimentálním nádorům myši a krys. Tak na příklad

N-[δ-(6-purinylythio)butyl]močovina (obecný vzorec I, R¹ = R² = H) prodlužuje při orální aplikaci v dávce 100 mg/kg dobu života krys kmene Wistar s Yoshidovým ascitickým sarkomem na 138 %, resp. při dávce 200 mg/kg p.o. na 171 %, ve srovnání s dobou života kontrolní neléčené skupiny zvířat (doba života této skupiny = 100 %). N-[δ-(6-Purinylythio)butyl]-N'-ethylmočovina (obecný vzorec I, R¹ = C₂H₅, R² = H) vykazala v dávce 100 mg/kg p.o. příznivý terapeutický účinek vůči ascitickému sarkomu 37 u myši kmene H, kde ve srovnání s kontrolní neléčenou skupinou zvířat snížila velikost nádoru na 63 % a prodloužila dobu života léčených zvířat na 113 %. N-[δ-(6-purinylythio)butyl]-N'-(karboxymethyl)močovina (obecný vzorec I, R¹ = CH₂COOH, R² = H) byla v dávce 200 mg/kg p.o. antineoplasticky účinná vůči Crockerovu sarkomu u myši kmene H (zmenšila velikost nádoru léčené skupiny zvířat na 77 % a prodloužila dobu jejich přežití na 126 %) a vůči adenokarcinomu mléčné žlázy u myši kmene H (zmenšila velikost nádoru léčené skupiny zvířat na 86 % a prodloužila dobu jejich přežití na 118 %).

Podle vynálezu se N-[δ-(6-purinylythio)butyl]močoviny obecného vzorce I dají vyrábět tím způsobem, že se azid kyseliny δ-(6-purinylythio)valerové vzorce II



převeďte na δ -(6-purinylythio)butylisokyanát vzorce III



který se uvede do reakce s aminem obecného vzorce IV



ve kterém R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, a získaná N-[δ -(6-purinylythio)butyl]-močovina obecného vzorce I, ve kterém R^1 , popřípadě R^1 a R^2 společně, značí zbytek obsahující ethoxykarbonylovou skupinu, se popřípadě zmýdelní na močovinu obecného vzorce I, ve kterém R^1 , popřípadě R^1 a R^2 společně, značí zbytek obsahující volnou karboxylovou skupinu.

Azid kyseliny II přechází na δ -(6-purinylythio)butylisokyanát vzorce III již při teplotě místnosti, ale reakce probíhá za uvedených podmínek relativně pomalu. Účelně se reakce provádí za zvýšené teploty, výhodně při 80 až 120 °C, ve vhodném inertním rozpouštědle, na příklad v dioxanu, dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu nebo v hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné. Reakci je třeba provádět za vyloučení vody a vzdušné vlhkosti, poněvadž isokyanát vzorce II se vodou rozkládá za odštěpení kyslíčnicku uhlíčitého na 4-(6-purinylythio)butylamin, jehož přítomnost v produktu reakce zhoršuje čištění a snižuje výtěžky žádané močoviny obecného vzorce I.

Reakce isokyanátu vzorce II s aminem obecného vzorce IV probíhá většinou snadno již při teplotě místnosti, a provádí se účelně tak, že se δ -(6-purinylythio)butylisokyanát vzorce II neisoluje, ale přímo v prostředí rozpouštědla, ve kterém byl připraven, uvede do reakce minimálně se 2 molekvivalenty příslušného aminu. Reakční doba se za těchto podmínek pohybuje v rozmezí 2 až 24 hodin.

Zmýdlnění N-[δ -(6-purinylythio)butyl]-močoviny obecného vzorce I, ve kterém R^1 , popřípadě R^1 a R^2 společně, značí zbytek s ethoxykarbonylovou skupinou, na příklad ve kterém R^1 značí skupinu $-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$, nebo $-\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$, nebo ve kterém R^1 a R^2

$\begin{array}{c} | \\ \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$
společně značí skupinu

$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} -\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$, se provádí působením minimálně 2 molekvivalentů hydroxidu

alkalického kovu, například hydroxidu sodného nebo draselného, na uvedený ester, a uvolněním kyseliny ze získaného vodného roztoku soli jeho okyselením silnou kyselinou, na příklad kyselinou chlorovodíkovou, na pH asi 3.

N-[δ -(6-purinylythio)butyl]-močoviny obecného vzorce I lze z reakční směsi izolovat běžnými způsoby. Výhodný způsob spočívá v oddestilování rozpouštědla, rozmíchání odparku se zředěnou vodnou kyselinou, na příklad se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou nebo octovou, a v čištění takto získaného surového produktu krystalizací, popřípadě sloupcovou chromatografií.

Potřebný výchozí azid kyseliny δ -(6-purinylythio)valerové vzorce II se dá připravit podle československého patentového spisu 128 123.

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplynou z následujících příkladů provedení, které však rozsah tohoto vynálezu nijak neomezují. Teploty tání uvedených sloučenin jsou stanoveny na Koflerově bloku a jsou uvedeny, stejně jako ostatní údaje teplot, ve °C.

Příklady provedení

Příklad 1

N-[δ -(6-Purinylythio)butyl]-močovina

Suspense 2,77 g (0,01 mol) vysušeného azidu kyseliny δ -(6-purinylythio)valerové v 60 ml bezvodého dioxanu se za vyloučení vzdušné vlhkosti a za míchání zahřívá 10 minut k varu pod zpětným chladičem. Získaný roztok isokyanátu III se ochladí na teplotu 20 až 25 °C a při této teplotě se do něho uvádí plynný amoniak 2 hodiny. Reakční směs se ponechá stát přes noc při teplotě místnosti, pak se většina dioxanu oddestiluje za sníženého tlaku a odparek se rozmíchá s 25 ml 0,1 N kyseliny chlorovodíkové. Vyloučená látka (2,42 g, výtěžek 82 %) poskytne po překrystalisování z vody žádaný produkt ve formě bezbarvých krystalků o t. t. 190 až 193 °.

Příklad 2

N-[δ -(6-Purinylythio)butyl]-N'-methylmočovina

K dioxanovému roztoku isokyanátu III připravenému způsobem popsáním v příkladu 1 ze 2,77 g (0,01 mol) azidu II, se při teplotě místnosti přidá 8 ml 40%ního vodného roztoku methylaminu (2,2 g, 0,07 mol) a směs se míchá 2 hodiny. Těkávé podíly se oddestilují za sníženého tlaku a odparek se rozmíchá s 25 ml 0,1 N kyseliny chlorovodíkové. Vyloučená látka (2,16 g, výtěžek 77 %) se odfiltruje a překrystalisuje z vody; b. t. 183 až 185 °.

Příklad 3

N-[δ-(6-Purinylythio)butyl]-N'-ethylmočovina

K dioxanovému roztoku isokyanátu III připravenému způsobem popsaným v příkladu 1 ze 2,77 g (0,01 mol) azidu II, se při teplotě asi 20 °C přidá 2,25 g (0,05 mol) ethylaminu a reakční směs se nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Těkavé podíly se oddestilují za sníženého tlaku a odparek se rozmíchá s 25 ml 0,1 N kyseliny chlorovodíkové. Vyloučená látka (2,32 g, výtěžek 79 %) poskytné po překrystalisování z ethanolu žádaný produkt o t. t. 180 až 181°.

Stejným způsobem, za použití příslušných primárních aminů místo ethylaminu, se připraví na příklad následující močoviny obecného vzorce I:

N-[δ-(6-purinylythio)butyl]-N'-butylmočovina, t. t. 156 až 157° (z vodného ethanolu);
N-[δ-(6-purinylythio)butyl]-N'-cyklohexylmočovina, t. t. 202 až 203° (vodný ethanol);
N-[δ-(6-purinylythio)butyl]-N'-(2-hydroxyethyl)močovina, t. t. 168 až 170° (z vodného acetonu);
N-[δ-(6-purinylythio)butyl]-N'-(ethoxykarbonylmethyl)močovina, t. t. 180 až 181° (vodný ethanol).

Příklad 4

N-[δ-(6-Purinylythio)butyl]-N',N'-diethylmočovina

Způsobem popsaným v příkladu 3, ale za použití 3,66 g (0,05 mol) diethylaminu místo ethylaminu, se získá surový produkt (2,28 g, výtěžek 71 %), který se čistí chromatografií na sloupci silikagelu (23 g), za použití směsi chloroformu s ethanolem 9 : 1 k eluci látek.

Frakce obsahující žádaný produkt se spojí, rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku a odparek se překrystalisuje z vodného ethanolu. Získá se žádaný produkt o t. t. 142 až 143°.

Stejným způsobem, za použití příslušných sekundárních aminů místo diethylaminu, se připraví na příklad následující močoviny obecného vzorce I:

N-[δ-(6-purinylythio)butyl]-N',N'-pentamethylenmočovina, t. t. 197 až 198° (z vodného ethanolu);
N-fenyl-N'-{N'-[δ-(6-purinylythio)butyl]karbamoyl}piperazin, t. t. 163 až 165° (ze směsi ethanolu s hexanem);
N-ethoxykarbonylmethyl-N'-{N'-[δ-(6-purinylythio)butyl]karbamoyl}piperazin, t. t. 111 až 113° (z acetonu).

Příklad 5

N-[δ-(6-Purinylythio)butyl]-N'-(karboxymethyl)močovina

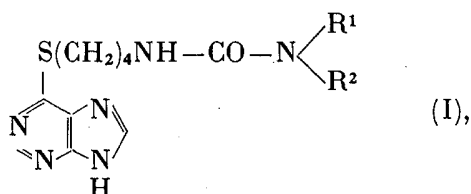
N-[δ-(6-Purinylythio)butyl]-N'-(ethoxykarbonylmethyl)močovina (3,52 g, 0,01 mol) se vnese za míchání, při teplotě 20 až 25°, do 1 N roztoku hydroxidu sodného (20 ml, 0,02 mol) a po rozpuštění se reakční směs nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Roztok se odparví aktivním uhlím, zfiltruje, filtrát se okyslí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (1 : 1) na pH asi 3 a vyloučený produkt se překrystalisuje z vody; t. t. 205 až 209°.

Stejným způsobem, za použití příslušných ethoxykarbonylderivátů močoviny obecného vzorce I, se připraví na příklad následující kyseliny obecného vzorce I:

N-karboxymethyl-N'-{N'-[δ-(6-purinylythio)butyl]karbamoyl}piperazin, monohydrát, t. t. 176 až 179° (z vody);
DL-N-{N-[δ-(6-purinylythio)butyl]karbamoyl}-fenylalanin, t. t. 170 až 172° (z vody).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. N-[δ-(6-Purinylythio)butyl]močoviny obecného vzorce I



ve kterém R¹ značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 atomy uhlíku, 2-hydroxyethylovou, karboxymethylovou, ethoxykarbonylmethylovou nebo 1-karboxy-2-fenyl-1-ethylovou skupinu a R² značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, nebo ve kterém R¹ a R² tvoří spolu s du-

sikem, na který jsou vázány, šestičlenný heterocyklický kruh obsahující 1 až 2 atomy dusíku, který může být popřípadě dále substituovaný fenylovou, karboxymethylovou nebo ethoxykarbonylmethylovou skupinou.

2. N-[δ-(6-Purinylythio)butyl]močovina.

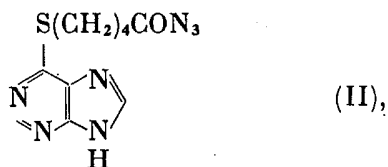
3. N-[δ-(6-Purinylythio)butyl]-N'-ethylmočovina.

4. N-[δ-(6-Purinylythio)butyl]-N'-(ethoxykarbonylmethyl)močovina.

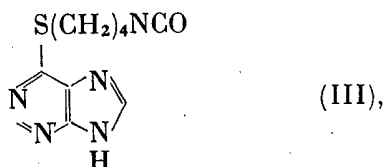
5. N-[δ-(6-Purinylythio)butyl]-N'-(karboxymethyl)močovina.

6. N-[δ-(6-Purinylythio)butyl]-N',N'-diethylmočovina.

7. Způsob výroby N-[δ-(6-purinylythio)butyl]močoviny výše uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R¹ a R² mají shora uvedený význam, vyznačující se tím, že se azid kyseliny δ-(6-purinylythio)valerové vzorce II



převede na δ -(6-purinythio)isokyanát vzorce III



který se uvede do reakce s aminem obecného vzorce IV



ve kterém R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, a získaná N-[δ -(6-purinythio)butyl]-močovina obecného vzorce I, ve kterém R^1 , popřípadě R^1 a R^2 společně, značí zbytek obsahující ethoxykarbonylovou skupinu, se popřípadě zmýdelní na močovinu obecného

vzorce I, ve kterém R^1 , popřípadě R^1 a R^2 společně, značí zbytek obsahující volnou karboxylovou skupinu.

8. Způsob podle bodu 7 vyznačující se tím, že se azid vzorce II převede na isokyanát vzorce III zahříváním na teplotu 80 až 120 °C v prostředí inertního organického rozpouštědla.

9. Způsob podle bodu 8 vyznačující se tím, že se jako inertního rozpouštědla použije dioxanu, dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu nebo hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné.

10. Způsob podle bodu 7 vyznačující se tím, že se isokyanát vzorce III bez izolace, v prostředí ve kterém byl připraven, uvede do reakce s minimálně 2 molekvivalenty aminu obecného vzorce IV při teplotě 15 až 25 °C.

11. Způsob podle bodu 7 vyznačující se tím, že se močovina obecného vzorce I, ve kterém R^1 , popřípadě R^1 a R^2 společně, značí zbytek obsahující ethoxykarbonylovou skupinu, zmýdelní na močovinu obecného vzorce I, ve kterém R^1 , popřípadě R^1 a R^2 společně, značí zbytek obsahující karboxylovou skupinu, působením minimálně 2 molekvivalentů hydroxidu alkalického kovu.