



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

254631

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 473/38

(22) Přihlášeno 12 06 86

(21) PV 4330-86.R

(40) Zveřejněno 14 05 87

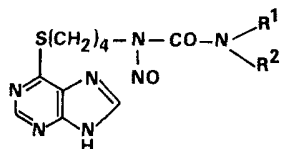
(45) vydáno 15 09 88

(75)
Autor vynálezu

ČERNÝ ANTONÍN RNDr. CSc., KOTVA RUDOLF RNDr. CSc., KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc.,
ŘEŽÁBEK KAREL MUDr. CSc., POKORNÁ STANISLAVA, PRAHA

(54) N-/4-(6-Purinythio)butyl/-N-nitrosomočoviny a způsob jejich výroby

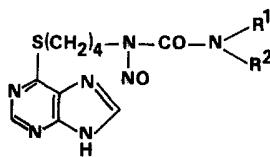
Řešení se týká antineoplasticky
účinných N-/4-(6-purinythio)butyl/-N-
-nitrosomočoviny obecného vzorce I



(I),

ve kterém R^1 značí alkylovou skupinu
s 1 až 4 atomy uhlíku, cyklohexylovou
nebo ethoxykarbonylmetylovou skupinu a
 R^2 značí atom vodíku nebo alkylovou
skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a způsobu
jejich výroby nitrosací příslušných
močoviny.

Vynález se týká N-/4-(6-purinylythio)butyl/N-nitrosomočoviny obecného vzorce I

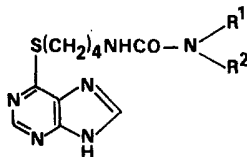


(I),

ve kterém R^1 značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cyklohexylovou nebo ethoxy-karbonylmetylovou skupinu a R^2 značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a způsobu jejich výroby.

Sloučeniny podle vynálezu jsou nová cytostatika mající jednak charakter látek s alkylačním účinkem a jednak charakter antimetabolitů purinových basí nukleových kyselin; obsahují jako nosič alkylačně působícího N-nitroso-močoviny zbytku 4-(6-purinylythio)butylovou skupinu odvozenou od antineoplasticky účinné kyseliny 5-(6-purinylythio)valerové; viz čs. pat. 82 287).

Podle vynálezu se N-/4-(6-purinylythio)butyl/-N-nitrosomočoviny obecného vzorce I vyrábějí tím způsobem, že se příslušná N-/4-(6-purinylythio)butyl/močovina obecného vzorce II



(II)

ve kterém R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, uvede ve vhodném prostředí do reakce s kyselinou dusitou.

Kyselina dusitá se uvolňuje účelně přímo v reakční směsi působením minerální kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, nebo působením organické kyseliny, například kyseliny mravenčí, kyseliny octové, směsi kyseliny octové s acetanhydridem, na alkalickou sůl kyseliny dusité, například dusitan sodný, nebo na nižší alkylester kyseliny dusité, například na butylnitrit. Reakce se provádí při teplotě 0 až 50 °C, za použití minimálně 2 molekvivalentů dusitanu alkalického kovu nebo alkylinitritu. Jako prostředí lze použít směs nižšího alkoholu, například metanolu nebo etanolu, s minerální kyselinou použitou k uvolnění kyseliny dusité ze soli nebo esteru, nebo přebytné bezvodé nižší alifatické karboxylové kyseliny.

Obvykle se postupuje tím způsobem, že se výchozí močovina obecného vzorce II rozpustí ve směsi etanolu s přebytnou kyselinou chlorovodíkovou, přidá se roztok 2 molekvivalentů dusitanu sodného a reakční směs se zahřívá na 50 °C, nebo, výhodněji, že se močovina obecného vzorce II rozpustí v nižší alifatické karboxylové kyselině a při teplotě 15 až 25 °C se přidají 2 molekvivalenty pevného dusitanu sodného.

N-nitrosomočoviny obecného vzorce I se izolují z reakčních směsí běžnými způsoby, například tak, že se reakční směs zředí vodou, látka se vyjme do organického rozpouštědla nemísitelného s vodou, například do chloroformu, a surový produkt se čistí krystalizací nebo sloupcovou chromatografií.

Potřebné výchozí N-/4-(6-purinylythio)butyl/močoviny obecného vzorce II se dají připravit podle československého autorského osvědčení 197 709. Dosud nepopsané výchozí N',N'-dimetyl-, N',N'-di-n-propyl- a N',N'-di-n-butyl-N-/4-(6-purinylythio)butyl/močoviny lze připravit analogickým způsobem.

N-/4-(6-Purinylythio)butyl/-N-nitrosomočoviny obecného vzorce I vykazaly při testování na experimentálních nádorech myši a krys kancerostatický účinek projevující se, ve srovnání

s kontrolními skupinami zvířat, buď přežíváním zvířat s experimentálními nádory, nebo snížením hmotnosti nádoru, nebo příznivým efektem v obou zmíněných parametrech.

Tak například N-/4-(6-purinylythio)butyl/-N-nitroso-N⁻-cyklohexylmočovina (I, R¹ = cyklohexyl, R² = atom vodíku) prodlužuje při orální aplikaci v dávce 100 mg/kg dobu života krys kmene Wistar s Yoshidovým ascitickým sarkomem na 172 % ve srovnání s dobou života kontrolní neléčené skupiny zvířat (= 100 %).

N-/4-(6-Purinylythio)butyl/-N-nitroso-N⁻-ethoxykarbonylmetylmočovina (I, R¹ = ethoxykarbonylmetyl, R² = atom vodíku) vykazala v dávce 200 mg/kg p.o. příznivý terapeutický účinek u Crockerova sarkomu 180 u myši kmene H, kde ve srovnání s kontrolní neléčenou skupinou zvířat prodloužila dobu života léčených zvířat na 138 %.

N-/4-(6-Purinylythio)butyl/-N-nitroso-N⁻,N⁻-dietylmočovina (I, R¹ = R² = etyl) byla účinná vůči Yoshidovu ascitickému sarkomu u krys kmene Wistar (v dávce 100 mg/kg p.o. prodloužila dobu života léčených zvířat na 156 % a v dávce 200 mg/kg p.o. na 220 %) a vůči ascitickému sarkomu 37 u myši kmene H (v dávce 100 mg/kg p.o. snížila velikost nádoru léčených zvířat na 51 %. U sarkomu S 180 v jednom ze dvou pokusů způsobila látka v dávce 200 mg/kg p.o. snížení hmotnosti nádorů na 64 %; v dávce 100 mg/kg p.o. na 73 %, v obou případech bez prodloužení doby života pokusných zvířat.

N-/4-(6-Purinylythio)butyl/-N-nitroso-N⁻,N⁻-dipropylmočovina (I, R¹ = R² = n-propyl) snížila v dávce 200 mg/kg p.o. hmotnost nádoru S 37 na 68 % za současného zkrácení doby přežití.

N-/4-(6-Purinylythio)butyl/-N-nitroso-N⁻,N⁻-dibutylmočovina (I, R¹ = R² = n-butyl) snížila v dávce 100 mg/kg p.o. hmotnost nádoru S 180 na 80 % za současného zkrácení doby přežití.

Způsob podle vynálezu jest blíže objasněn v následujících příkladech provedení, které však rozsah vynálezu nijak neomezuje. Teploty tání uvedených sloučenin jsou stanoveny na Koflerově bloku a jsou uvedeny, stejně jako ostatní údaje teplot, ve °C.

Příklady provedení

P ř í k l a d 1

N-/4-(6-Purinylythio)butyl/-N-nitroso-N⁻-metylmočovina

K roztoku 1,12 g (4 mmol) N-/4-(6-purinylythio)butyl/-N⁻-metylmočoviny ve směsi 40 ml etanolu s 13,2 ml (6,6 mmol) 0,5 N kyseliny chlorovodíkové se za míchání, při teplotě 20 až 25 °C přikape 6 ml (0,006 mol) 1 M roztoku dusitanu sodného. Reakční směs se zahřívá 6 hodin na 50 °C, pak se ponechá stát přes noc při teplotě místnosti a většina etanolu se oddestiluje za sníženého tlaku (lázně 30 °C). Odparek se rozřepe mezi vodu a chloroform, spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší (Na₂SO₄) a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Surový produkt (1,05 g, výtěžek 85 %) poskytne po překrystalizování ze směsi etanolu s chloroformem a hexanem N-/4-(6-purinylythio)butyl/-N-nitroso-N⁻-metylmočovinu ve světle žlutých krystalů o t.t. 144 až 145 °C.

P ř í k l a d 2

N-/4-(6-Purinylythio)butyl/-N-nitroso-N⁻-cyklohexylmočovina

Stejným způsobem jako v příkladu 1, ale za použití N-/4-(6-purinylythio)butyl/-N⁻-cyklohexylmočoviny jako výchozí látky místo N⁻-metylmočoviny se získá v nadpisu uvedené látky, t.t. 94 až 96 °C (ze směsi acetonu s hexanem).

P ř í k l a d 3

N-/4-(6-Purinylythio)butyl/-N-nitroso-N'-(ethoxykarbonylmetyl)močovina

K roztoku 1,41 g (4 mmol) N-/4-(6-purinylythio)butyl/-N'-(ethoxykarbonylmetyl)močoviny ve 4 ml 98 % kyseliny mravenčí se za míchání, při 15 až 20 °C, přidá po částech 0,414 g (6 mmol) rozetřeného dusitanu sodného. Reakční směs se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti, pak se zředí 40 ml vody, produkt se vyjme do chloroformu a chloroformový extrakt se zpracuje způsobem popsaným v příkladu 1. Surový produkt (1,50 g, prakticky 100 %) poskytne po chromatografii na sloupci silikagelu (15 g), za použití směsi chloroformu s etanolem 9:1 jako elučního činidla, žádanou látku ve formě světležlutých krystalků o t.t. 83 až 86 °C (ze směsi acetonu s hexanem).

P ř í k l a d 4

N-/4-(6-Purinylythio)butyl/-N-nitroso-N',N'-dietylmočovina

K roztoku 1,29 g (4 mmol) N-/4-(6-purinylythio)butyl/-N',N'-dietylmočoviny ve směsi 8 ml kyseliny octové a 2 ml acetanhydridu se za míchání, při teplotě 20 až 25 °C přidá po částech 0,414 g (6 mmol) rozetřeného dusitanu sodného, reakční směs se míchá 1 hodinu při stejné teplotě a pak se ponechá stát přes noc při teplotě místnosti. Po zpracování reakční směsi způsobem popsaným v příkladu 3 se získá žádaný produkt ve formě nažloutlých krystalků o t.t. 98 až 100 °C (ze směsi etanolu s hexanem).

P ř í k l a d 5

Stejným způsobem jako v příkladu 4, ale za použití N-/4-(6-purinylythio)butyl/-N',N'-dimetylmočoviny, N-/4-(6-purinylythio)butyl/-N',N'-dipropylmočoviny, popřípadě N-/4-(6-purinylythio)butyl/-N',N'-dibutylmočoviny byly připraveny

N-/4-(6-purinylythio)butyl/-N-nitroso-N',N'-dimetylmočovina, t.t. 106 až 108 °C;

N-/4-(6-purinylythio)butyl/-N-nitroso-N',N'-dipropylmočovina, t.t. 54 až 56 °C (ze směsi etanolu s cyklohexanem);

N-/4-(6-purinylythio)butyl/-N-nitroso-N',N'-dibutylmočovina, t.t. 82 až 84 °C (ze směsi etanolu s cyklohexanem)

P ř í k l a d 6

Dosud nepopsané N-/4-(6-purinylythio)butyl/-N',N'-dialkylmočoviny používané v příkladu 5 jako výchozí látky se připraví následujícím způsobem:

Suspense 13,87 g (0,05 mol) vysušeného azidu kyseliny 5-(6-purinylythio)valerové (čsl. AO 128 123) ve 150 ml bezvodého dioxanu se za vyloučení vzdušné vlhkosti zahřívá 10 minut k varu pod zpětným chladičem. Získaný roztok 4-(6-purinylythio)butylisokyanátu se ochladí na 20 až 25 °C a za míchání se přidá v případě a) 12,23 g (0,15 mol) hydrochloridu dimethylaminu a 30,3 g (0,3 mol) triethylaminu, v případě b) 15,2 g (0,15 mol) dipropylaminu, nebo v případě c) 19,4 g (0,15 mol) dibutylaminu, a směs se nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Těkavé podíly se oddestilují za sníženého tlaku, odparek se vyjme do směsi chloroformu s etanolem (9:1) a 0,1 M kyseliny chlorovodíkové, organický podíl se vysuší (Na_2SO_4) a roz-pouštědla se odpaří. Surový produkt se čistí směsí chloroformu s etanolem (9:1) k eluci a krystalisací odparku získaného oddestilováním rozpouštědel ze spojených jednotných frakcí.

Získá se

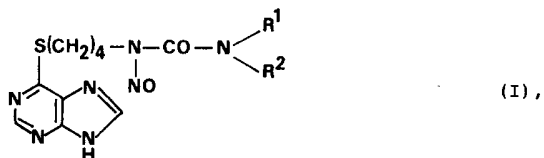
a) N-/4-(6-purinylythio)butyl/-N',N'-dimetylmočovina, t.t. 99 až 101 °C (z etanolu);

b) N-/4-(6-purinylythio)butyl/-N',N'-dipropylmočovina, t.t. 123 až 125 °C (ze směsi benzenu s etanolem);

c) N-/4-(6-purinylythio)butyl/-N⁻,N⁻-dibutylmočovina, t.t. 100 až 102 °C (z benzenu).

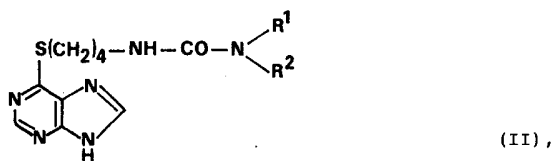
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. N-/4-(6-Purinylythio)butyl/-N-nitrosomočoviny obecného vzorce I



ve kterém R¹ značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cyklohexylovou nebo ethoxykarbonylmetylovou skupinu, a R² značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

2. Způsob výroby N-/4-(6-purinylythio)butyl/-N-nitrosomočoviny podle bodu 1 obecného vzorce I vyznačující se tím, že se N-/4-(6-purinylythio)butyl/močovina obecného vzorce II



ve kterém R¹ a R² mají shora uvedený význam, uvede ve vhodném prostředí do reakce s kyselinou dusitou.

3. Způsob podle bodu 2 vyznačující se tím, že se použije kyseliny dusité uvolněné v reakční směsi minerální kyselinou nebo nižší alifatickou karboxylovou kyselinou z dusitanu alkalického kovu nebo z nižšího alkylesteru kyseliny dusité.

4. Způsob podle bodu 3 vyznačující se tím, že se jako minerální kyseliny použije kyseliny chlorovodíkové.

5. Způsob podle bodu 3 vyznačující se tím, že se jako nižší alifatické karboxylové kyseliny použije kyseliny mravenčí, kyseliny octové nebo směsi kyseliny octové s octanhydridem.