

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

66 601

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12o, 17/03

Zgłoszono: 17.XI.1966 (P 117 424)

Pierwszeństwo: 19.XI.1965 dla zastrz.
4—6
29.IX.1966 dla zastrz.
1—3
Szwajcaria

MKP C07c 127/16

Opublikowano: 10.II.1973

UKD

Właściciel patentu: Ciba Société Anonyme, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych dwufenylomoczników

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych dwufenylomoczników o wzorze 1, w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy, korzystnie metylowy, etylowy, propylowy, butylowy lub pentylowy.

Stwierdzono na podstawie badań na zwierzętach, na przykład na myszach, że nowe związki posiadają cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza działanie hamujące rozwój nowotworów. Są również skuteczne przeciw pierwotniakom i amebom, zwłaszcza przeciw trypanozonom, jak na przykład przeciw Trypanosoma gambiense lub Trypanosoma congolense. W związku z powyższym mogą znaleźć zastosowanie jako środki chemoterapeutyczne przeciwnowotworowe, trypanocydy i amebocydy. Mogą również służyć jako związki pośrednie, na przykład do wytwarzania farmakologicznie czynnych środków.

Sposób wytwarzania nowych dwufenylomoczników polega według wynalazku na tym, że związek o wzorze 2, w którym X oznacza niższą grupę alkanoilową zawierającą co najmniej 2 atomy węgla lub jej reaktywną, funkcyjną ketopochodną, poddaje się reakcji z guanylohydrazyną lub z solą guanylohydrazyny, albo związek o wzorze 2, w którym X oznacza zeteryfikowane ugrupowanie tiosemi- lub semikarbazonowe, poddaje się reakcji z amoniakiem lub aminą, albo w związku o wzorze 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a A oznacza grupę o wzorze 7, 8, 10 lub o wzorze

2

9, w którym Z_0 oznacza grupę dającą się przeprowadzić w grupę ketonową na drodze hydrolizy przy równoczesnym przekształceniu podwójnego wiązania $C=N$ w wiązanie pojedyncze, przekształca się grupę A na drodze hydrolizy w ugrupowanie mocznikowe o wzorze 6, albo związek o wzorze 11, w którym Y_0 oznacza wolną grupę aminową a R ma wyżej podane znaczenie, korzystnie w postaci jego monosoli, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 12, w którym R ma wyżej podane znaczenie, Y'_0 oznacza grupę o wzorze 13, w którym Z_1 oznacza atom wodoru, a Z oznacza grupę zdolną do wymiany lub Z_1 i Z razem oznaczają dodatkowe wiązanie między atomem węgla, a atomem azotu, przy czym grupy Y_0 i Y'_0 reagują ze sobą z utworzeniem mostka mocznikowego.

Do korzystnych jako podstawnik X niższych grup alkanoilowych zawierających co najmniej 2 atomy węgla zalicza się na przykład grupa acetylowa, propionylowa, butyrylowa lub enantioilowa. Wspomniane grupy alkanoilowe mogą występować też w postaci swych reaktywnych, funkcyjnych ketopochodnych, takich jak acetale, wodziany lub estry, oksymy, iminy, związki addycyjne z wodorosiarczynami i im podobnymi. Grupy te na drodze reakcji z guanylohydrazyną przekształca się w ugrupowania guanylohydrazonowe o wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie. Guanylohydrazynę stosuje się korzystnie w postaci jej soli.

Ugrupowania tiosemi- lub semikarbazonowe, ewentualnie zeteryfikowane na przykład reaktywnym estrem alkanolu lub aryloalkanolu, takim jak halogenek lub siarczan, stanowiące na przykład ugrupowanie o wzorze 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a T oznacza ewentualnie zeteryfikowaną grupę tioureidową lub ureidową, przekształca się w odpowiednie ugrupowania guanylohydrazonowe na drodze reakcji z amoniakiem lub aminą, w obecności lub ewentualnie po traktowaniu ich środkami wiążącymi siarkę, takimi jak tlenek ołowiu lub tlenek rtęci, ewentualnie w obecności środków odszczepiających wodę.

Grupę A we wzorze 5 dającą się przekształcić w ugrupowanie mocznikowe stanowi przede wszystkim zeteryfikowane na przykład alkanolem lub aralkanolem ugrupowanie mocznikowe lub tio-mocznikowe lub ugrupowanie kwasu parabanowego. Przeprowadzenia grupy A w ugrupowanie mocznikowe można dokonać na przykład drogą hydrolizy za pomocą traktowania wodą.

Hydrolizę prowadzi się w znany sposób ewentualnie w obecności środka utleniającego, takiego jak nadtlenek wodoru lub kwas azotowy lub środka wiążącego siarkę jak tlenek ołowiu lub tlenek rtęci.

Zdolną do wymiany grupę Z w związku o wzorze 13 stanowi na przykład reaktywnie zeteryfikowana grupa hydroksylowa, atom chlorowca, takiego jak chlor, brom lub jod, zeteryfikowana grupa hydroksylowa, taka jak grupa alkoksylowa, lub grupa aminowa, taka jak wolna grupa aminowa. Podstawnik Y' w związku o wzorze 12 oznacza korzystnie grupę izocyjanianową.

Reakcję prowadzi się w znany sposób w obecności lub bez rozpuszczalników oraz ewentualnie środków kondensujących, w temperaturze obniżonej, normalnej, lub podwyższonej.

W zależności od warunków w jakich prowadzi się reakcje i od substratów otrzymuje się produkty końcowe w postaci wolnej lub w postaci ich soli lub ewentualnie wodnianów. Sole produktów końcowych można w znany sposób, na przykład za pomocą alkali lub wymieniaczy jonowych przeprowadzić w wolne zasady. Z wolnych zasad można otrzymywać sole na drodze reakcji z organicznymi lub nieorganicznymi kwasami, zwłaszcza z takimi, które są odpowiednie do tworzenia farmakologicznie dopuszczalnych soli. Do takich kwasów zalicza się na przykład kwasy chlorowcowodorowe, kwasy siarkowe, kwasy fosforowe, kwas azotowy, oraz alifatyczne, alicykliczne, aromatyczne lub heterocykliczne kwasy karboksylowe lub sulfonowe, takie jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, maleinowy, hydroksymaleinowy, lub pirogronowy, kwas fenylooctowy, benzoesowy, p-aminobenzoesowy, antranilowy, p-hydroksybenzoesowy, salicylowy, lub p-aminosalicylowy, embonowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, etylenosulfonowy, halogenobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy lub sulfanilowy, metioninę lub tryptofan.

Takie i im podobne sole nowych związków można stosować jako związki pośrednie podczas oczysz-

czania wytwarzanych wolnych zasad, mianowicie surowe wolne zasady przekształca się w sole, które wyodrębnia się w czystej postaci i uwalnia z nich zasady. Wskutek ścisłego powiązania między nowymi związkami w postaci wolnej i w postaci soli należy wszystko co zostało wyżej podane jak i to co będzie podane odnosić ewentualnie i do odpowiednich soli.

W sposobie według wynalazku można jako substraty stosować związki otrzymane w etapach pośrednich wyżej omówionych reakcji. Można więc na przykład związek o wzorze 14, w którym R ma wyżej podane znaczenie, korzystnie w postaci monosoli, na przykład monochlorowodoru poddawać reakcji z dwuhalogenkiem kwasu węglowego, na przykład z fosgenem. W reakcji tej powstaje jako związek pośredni związek o wzorze 12, który następnie sposobem według wynalazku reaguje z drugą cząsteczką wyżej podanej aniliny do pochodnej mocznika.

Stosowane jako substraty kwasy parabanowe o wzorze 15, w którym R ma wyżej podane znaczenie są nowe. Otrzymuje się je na przykład ze związku o wzorze 16, w którym grupa X ma wyżej podane znaczenie, przez przekształcenie grupy X w grupę guanylohydrazonową, na przykład według wyżej podanych sposobów. Wytworzenie jej może nastąpić również w obecności produktu końcowego jako produktu przejściowego na przykład gdy związek o wzorze 1, w którym R ma podane wyżej znaczenie, korzystnie w postaci jego dwusoli, poddaje się reakcji z kwasem szczawiovym, korzystnie w postaci jego zdolnej do reakcji pochodnej jak ester, halogenek zwłaszcza chlorek oksalilu.

Pozostałe produkty wyjściowe są znane lub o ile są nowe, można je wytwarzać w znany sposób. Szczególnie wartościowym związkiem otrzymywanym sposobem według wynalazku jest dwuguanylohydrazon p,p'-dwuacetylo-dwufenylomocznika, który na przykład w postaci dwuwodzianu dwuchlorowodoru wykazuje działanie znacznie przedłużające życie chorym na leukemię (L 1210) myszom, przy stosowaniu dootrzewnowo dawek 10—30 mg/kg.

W sposobie według wynalazku stosuje się zwłaszcza takie produkty wyjściowe, które dają wyżej wspomniane korzystne związki. Nowe związki można stosować na przykład w postaci farmaceutycznych preparatów, które zawierają w postaci wolnej lub jako sole w mieszaninie z nośnikami odpowiednimi do stosowania dojelitowo, zewnątrznie lub pozajelitowo, organicznymi lub nieorganicznymi, stałymi lub ciekłymi. Do sporządzania preparatów stosuje się substancje, które nie wchodzi w reakcję z nowymi związkami, takie jak na przykład woda, żelatyna, laktoza, skrobia, alkohol stearylowy, żywica, glikol polialkilenowy, wazelina, cholesteryna lub inne znane nośniki do leków.

Farmaceutyczne preparaty mogą występować w postaci na przykład tabletek, drażetek, kapsulek, czopków, maści, kremów lub w postaci ciekłej, jako roztwory, zawiesiny lub emulsje. Można być ewentualnie sterylizowane oraz ewentualnie zawierać środki pomocnicze takie jak środki konser-

wujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, środki ułatwiające rozpuszczanie się lub sole do zmiany ciśnienia osmotycznego lub buforu. Preparaty farmaceutyczne mogą zawierać również inne wartościowe pod względem farmaceutycznym substancje. Otrzymuje się je w znany sposób. Zawierają zwłaszcza 10–15 mg substancji czynnej na dawkę jednostkową.

Wynalazek wyjaśniają bliżej następujące przykłady, w których temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 39,2 g dwuwęglanu aminoguanidyny w 60 ml wody zadaje się 61,5 ml 6,17 n kwasu solnego. Do otrzymanego roztworu chlorowodoru aminoguanidyny dodaje się 29,63 g p,p'-dwuacetylodwufenylomocznika i 200 ml dwumetyloformamidu i mieszaninę ogrzewa się podczas mieszania w łaźni olejowej do 80°C. Filtruje, odparowuje w próżni do połowy i dodaje 150 ml wody, po czym zawartość kolby krystalizuje. Otrzymany produkt przekrystalizowuje się najpierw ze 100 ml dwumetyloformamidu z dodatkiem 200 ml wody, a następnie ze 100 ml dwumetyloformamidu z dodatkiem 200 ml etanolu. Otrzymane kryształy wykazują temperaturę topnienia 238–242°C. (rozkład). Stanowią one dwuwodnian dwuchlorowodoru dwuguanylohydrazonu p,p'-dwuacetylo-dwufenylomocznika o wzorze 17.

25 g tego dwuchlorowodoru wprowadza się do 1,5 litra wrzącej wody i miesza aż do uzyskania przezroczystego roztworu. Sączy się, oziębia szybko w łaźni wodnej z lodem do temperatury 30°C i dodaje zanim dwuchlorowodorek znowu wykryształizuje od razu 150 ml 2 n ługu sodowego. Początkowo bezpostaciowy osad przy oziębieniu szybko krystalizuje. Produkt odsącza się, osad przemycywa na nuczki wodą i etanolem. Otrzymuje się dwuguanylohydrazon p,p'-dwuacetylodwufenylomocznika o temperaturze topnienia 221–223°C (rozkład).

20,45 g (0,05 mola) tego związku zawiesza się w 250 ml absolutnego etanolu i zadaje 52 ml 2 n etanolowego roztworu kwasu metanosulfonowego. Do zawiesiny tej dodaje się podczas ogrzewania na łaźni wodnej stopniowo 60 ml wody, aż do powstania przezroczystego roztworu. Sączy się, dodaje 300 ml absolutnego etanolu i pozostawia do wykryształizowania. Po odsączeniu i wysuszeniu otrzymuje się bis-metanosulfonian dwuguanylohydrazonu p,p'-dwuacetylodwufenylomocznika o temperaturze topnienia 179–183°C. Po wysuszeniu w próżni wysokiej produkt topnieje w temperaturze 190–195°C.

Przykład II. 39,2 g dwuwęglanu aminoguanidyny w 60 ml wody zadaje się 60 ml 6,43 n kwasu solnego. Do otrzymanego roztworu chlorowodoru aminoguanidyny dodaje się 29,63 g p,p'-dwuacetylodwufenylomocznika i 200 ml dwumetyloformamidu i mieszaninę ogrzewa się w łaźni olejowej podczas mieszania do temperatury 150°C w ciągu 5 godzin. Sączy się, odparowuje w próżni do połowy i dodaje 300 ml absolutnego etanolu, przy czym krystalizuje zawartość kolby. Tworzy się zawiesinę w 200 ml wody, odsącza i krystalizuje z mieszaniny etanolu i wody 2:3 (500 ml), po odparowaniu części rozpuszczalnika w próżni, z utworzonego roztworu i zadawanie absolutnym etanolem aż do

wystąpienia krystalizacji. Otrzymany w postaci kryształów dwuwodnian dwuchlorowodoru dwuguanylohydrazonu p,p'-dwuacetylo-dwufenylomocznika jest identyczny z produktem opisanym w przykładzie I.

Przykład III. Przez hydrolizę, zwłaszcza alkaliczną dwuguanylohydrazonu kwasu N,N'-(p,p'-dwuacetylo-dwufenyl)-parabanowego otrzymuje się p,p'-dwuacetylo-dwufenylomocznika dwuguanylohydrazon.

Stosowany jako produkt wyjściowy dwuguanylohydrazon kwasu N,N'-(p,p'-dwuacetylo-dwufenyl)-parabanowego wytwarza się następująco:

29,6 g p,p'-dwuacetylo-dwufenylomocznika zawiesza się w 300 ml chloroformu, zadaje kroplami 14,0 g chlorku oksalilu w 50 ml chloroformu i 6 godzin miesza w łaźni olejowej o temperaturze 70°C. Sączy się na gorąco, przemycywa chloroformem i krystalizuje ze 100 ml dwumetyloformamidu. Pierwszy krystalizat jest w znacznym stopniu zanieczyszczony produktem wyjściowym. Po dodaniu 100 ml etanolu do ługu macierzystego otrzymuje się kwas N,N'-(p,p'-dwuacetylo-dwufenyl)-parabanowy o temperaturze topnienia 259–262°C 3,50 g się kwas N,N'-(p,p'-dwuacetylodwufenyl)-parabanowego zawiesza się w 20 ml dwumetyloformamidu i wprowadza do roztworu 3,92 g dwuwęglanu aminoguanidyny w 6 ml wody i 6,15 ml kwasu solnego 1:1 (6,15 n). Miesza się 10 godzin w łaźni o temperaturze 80°C, pozostawia do oziębienia i sączy. Dodaje się 100 ml absolutnego etanolu i po pewnym czasie sączy. Ług macierzysty odparowuje się w próżni, a pozostałość rozpuszcza w 50 ml etanolu. Występuje krystalizacja. 3-ci krystalizat topnieje w temperaturze 225–231°C i stanowi go dwuwodnian dwuchlorowodoru dwuguanylohydrazonu kwasu N,N'-(p,p'-dwuacetylo-dwufenyl)-parabanowego o wzorze 18.

Przykład IV. 39,2 g dwuwęglanu aminoguanidyny zawiesza się w 60 ml dwumetyloformamidu. Do tego dodaje się 34,6 g kwasu metanosulfonowego w 30 ml ochłodzonego lodem dwumetyloformamidu, miesza się aż do uzyskania klarownego roztworu i dodaje się do tego 29,63 g 4,4'-dwuacetylokarbanilidu rozpuszczonego w 250 ml dwumetyloformamidu. Ogrzewa się w temperaturze 80°C podczas mieszania w ciągu 8 godzin. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod próżnią do około 1/3 objętości, zadaje się 300 ml absolutnego etanolu i pociera się, przy czym otrzymuje się kryształy o temperaturze topnienia 240–243°C. Przekrystalizowuje się ze 250 ml dwumetyloformamidu i 500 ml absolutnego etanolu i wyodrębnia się metanosulfonian o temperaturze topnienia 249–252°C. Jest to bezwodny produkt odpowiadający dwuwodnianowi z przykładu I, i można go przekształcić w dwuwodnian z przykładu I, przez krystalizację z mieszaniny wody i dwumetyloformamidu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych dwufenylomoczników o wzorze 1, w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy, korzystnie rodnik metylowy, **znamięn-**

ny tym, że związek o wzorze 2, w którym X oznacza niższą grupę alkanoilową o co najmniej 2 atomach węgla lub jej reaktywną, funkcyjną ketopochodną, poddaje się reakcji z guanylohydrazyną lub z solą guanylohydrazyny, albo związek o wzorze 2, w którym X oznacza zetyfikowane ugrupowanie tiosemi- lub semikarbazonowe, poddaje się reakcji z amoniakiem lub aminą, albo w związku o wzorze 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a A oznacza grupę o wzorze 7, 8, 10 lub o wzorze 9, w którym Z_0 oznacza grupę dającą się przeprowadzić w grupę ketonową na drodze hydrolizy przy równoczesnym przekształceniu podwójnego wiązania $C=N$ w wiązanie pojedyncze, przekształca się grupę A na drodze hydrolizy w ugrupowanie mocznikowe o wzorze 6, albo związek o wzorze 11, w którym Y_0 oznacza wolną grupę aminową, a R ma wyżej podane znaczenie, korzystnie w postaci jego monosoli, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 12, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a Y'_0 oznacza grupę o wzorze 13, w którym Z_1 oznacza atom wodoru, a Z oznacza grupę zdolną do wymiany lub Z_1 i Z razem oznaczają dodatkowe wiązanie między atomami węgla a atomem azotu, przy czym grupy Y_0 i Y'_0 reagują ze sobą z utworzeniem mostka mocznikowego, po czym związki

otrzymane w postaci wolnych zasad ewentualnie przekształca się w ich sole lub otrzymane sole przekształca się w wolne zasady.

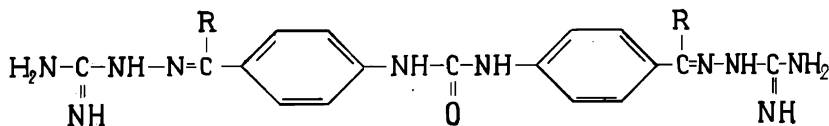
5 2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substrat stosuje się związek o wzorze 12, w którym R ma znaczenie podane w zastrz. 1, a Y'_0 oznacza grupę izocyjanianową.

10 3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że jako substrat stosuje się związek otrzymany jako produkt pośredni w jakiegokolwiek fazie procesu i stosuje się go ewentualnie w postaci jego soli.

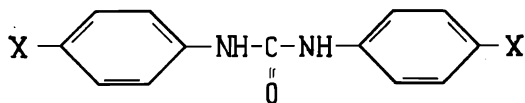
15 4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że związek o wzorze 14, w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy, poddaje się reakcji z dwuhalo- genkiem kwasu węglowego.

20 5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że związek o wzorze 14, stosuje się w postaci mono- soli.

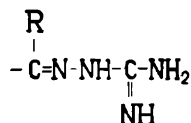
25 6. Sposób według zastrz. 4 i 5, **znamienny tym**, że jako dwuhalogenek kwasu węglowego stosuje się fosgen.



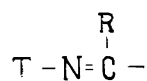
wzór 1.



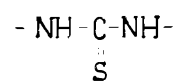
wzór 2.



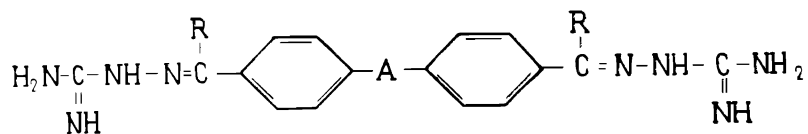
wzór 3



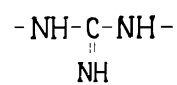
wzór 4.



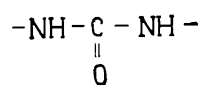
wzór 7.



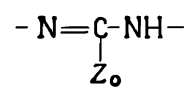
wzór 5



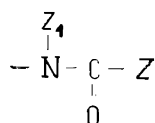
wzór 8.



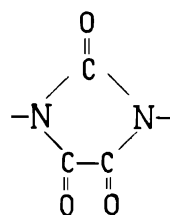
wzór 6.



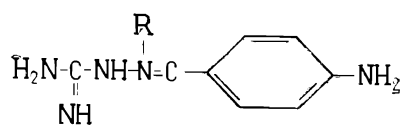
wzór 9.



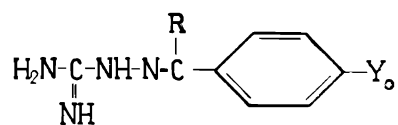
wzór 13.



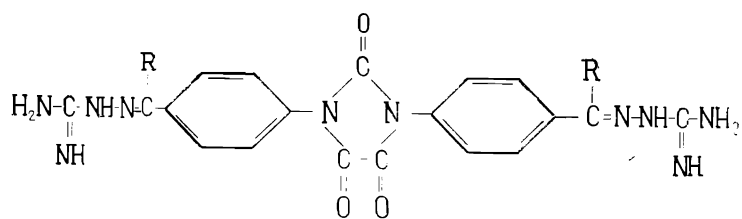
wzór 10.



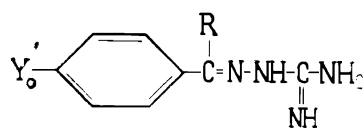
wzór 14.



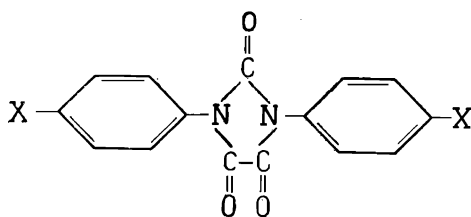
wzór 11.



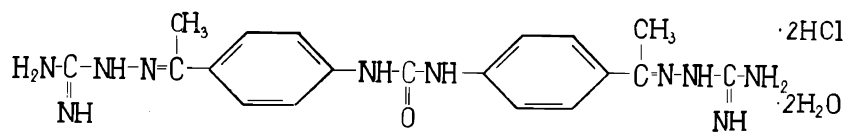
wzór 15



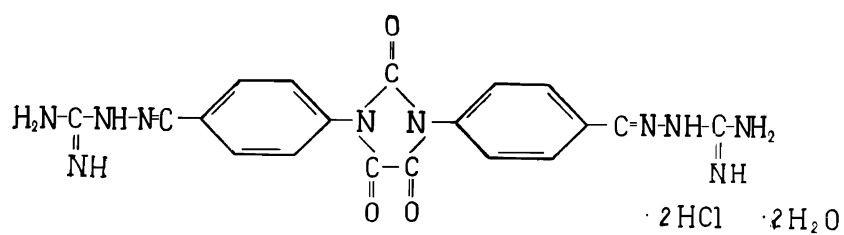
wzór 12



wzór 16.



wzór 17.



wzór 18.

ERRATA

Łam 6, wiersz 25

jest: się kwas

powinno być: kwasu

Łam 6, wiersz 26

jest: wego zawiesza się

powinno być: nowego zawiesza się