



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 43550

Kl. 12 p, 7/10

The Wellcome Foundation Limited

Londyn, Wielka Brytania

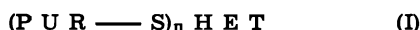
Sposób wytwarzania pochodnych purynowych

Patent trwa od dnia 7 marca 1959 r.

Pierwszeństwo: 11 marca 1958 r. (Stany Zjednoczone Ameryki).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych 6-merkaptopuryny.

Stwierdzono, że związki o wzorze (I) wykazują wysoki wskaźnik chemoterapeutyczny w przypadku doświadczalnie wywoływanych nowotworów u zwierząt w laboratorium. Związki te także hamują wzrost niektórych patogenicznych bakterii, szczególnie w obecności antagonisty kwasu foliowego, takiego jak „dapsone”



We wzorze tym n oznacza 1 lub 2, $P\ U\ R$ — oznacza rodnik 6-purynyłowy, lub 2-amino-6-purynyłowy, a $H\ E\ T$ oznacza jedno- lub dwuwartościowy rodnik niezredukowanego heterocyklicznego układu pierścieniowego, posiadającego 1 lub 2 pierścienie i nie więcej niż 10 atomów i przyłączonego do każdego rodnika ($P\ U\ R - S$) atomem węgla sąsiadującym z atomem azotu, a poza tym $H\ E\ T$ może mieć jeden lub kilka podstawników, posiadających nie więcej niż 10

atomów węgla, przy czym $P\ U\ R$ i $H\ E\ T$ muszą być podstawione grupami 6-purynyłowymi.

Na przykład $H\ E\ T$ może być rodnikiem 5-imidazoliłowym, 6-purynyłowym, 6-pirydazynyłowym, 2-pirydyłowym, 4-pirymidynyłowym, 2,4-pirymidynylenowym, 4,6-pirymidylenowym lub 2-chinoliłowym i może być podstawiony przy atomach azotu przez grupy alkilowe lub aralkilowe, a przy atomach węgla przez atomy chlorowca i grupy aminowe, wodorotlenowe i nitrowe.

Związki o wzorze (I) wytwarza się przez podanie reakcji, z usuwaniem chlorowcowodoru chlorku, bromku lub jodku jednego z rodników $P\ U\ R$ lub $H\ E\ T$ z merkaptanem drugiego rodnika. Reakcję korzystnie prowadzi się w rozpuszczalniku o wysokiej stałej dielektrycznej, w obecności akceptora protonów w temperaturze nie przewyższającej 130°C. Przebieg reakcji można śledzić przez okresowe usuwanie części masy reakcyjnej i badanie jej widma absorbcyj-

nego w nadfiolecie, ponieważ widma produktów reakcji zupełnie są odmienne od widm związków wyjściowych.

Następujące przykłady wyjaśniają wynalazek:

Przykład I. Roztwór 6-jodopuryny (2,5 g) i 4-merkaptopirymidyny (1,12 g) w 2n ługu sodowym (10 ml) ogrzewano na łaźni parowej w ciągu 24 godzin. Mieszaninę reakcyjną oziębiono i zobojętniono kwasem octowym. Osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono w eksyktorze próżniowym, otrzymując 4-(6-purynyliotio)-pirymidynę, o temperaturze topnienia 184–185°C z rozkładem. Jej widmo absorbcyjne w nadfiolecie wykazuje maksimum przy 273 i 300 m μ przy wartości pH = 1 i przy 280 i 305 m μ przy wartości pH = 11.

Przykład II. Roztwór 6-jodopuryny (10 g) i 2-amino-6-merkaptopuryny (7,3 g) w 2n ługu sodowym (60 ml — traktowano jak w przykładzie I i otrzymano 2-amino-6-(6-purynyliotio)-purynę, która nie topniała w temperaturze 325°C, a jej widmo absorbcyjne w nadfiolecie wykazywało maksimum przy 270, 302 i 330 m μ przy wartości pH = 1 i przy 287 i 328 m μ przy wartości pH = 11.

Przykład III. Roztwór 6-jodopuryny (10 g) i 2-hydroksy-4-merkaptopirymidyny (5,12 g) w 2n ługu sodowym (60 ml), traktowano sposobem z przykładu I i otrzymano 2-hydroksy-4-(6-purynyliotio)-pirymidynę, której widmo absorbcyjne w nadfiolecie wykazywało maksimum przy 320 m μ przy wartości pH = 1 i przy 310 m μ przy wartości pH = 11.

Przykład IV. Mieszaninę 3,6-dwuchloropirydazyny (3 g) 6-merkaptopuryny (3 g) i bezwodnego octanu sodowego (1,64 g) w bezwodnym sulfotlenku dwumetylu (75 ml) ogrzewano w temperaturze 125°C w ciągu 4 godzin, z osuszającą rurką na wierzchołku skraplacza. Po stanie przez noc w temperaturze pokojowej, mieszaninę reakcyjną wiano do wody (300 ml) i oziębiono. Odsączono 3-chloro-6-(6-purynyliotio) — pirydazynę przemyto wodą i wysuszono w temepaturze pokojowej. Jej widmo absorbcyjne w nadfiolecie wykazywało maksimum przy 290 m μ przy wartości pH = 1 i przy 295 m μ przy wartości pH = 11.

Przykład V. Mieszaninę 5-chloro-1-metylo-4-nitroimidazolu (5 g), bezwodnej 6-merkaptopuryny (4,6 g) i bezwodnego octanu sodowego (2,5 g) w bezwodnym sulfotlenku dwumetylu (100 ml) ogrzewano w temperaturze 100°C w ciągu 7 godzin. Po stanie przez noc w temperaturze pokojowej, mieszaninę wiano do zimnej wo-

dy (200 ml) i zebrano żółty osad (7,0 g) 1-metylo-4-nitro-5-(6-purynyliotio)-imidazolu. Po przekrystalizowaniu w 50%-owym wodnym roztworze octanu, produkt topniał w temperaturze 243–244°C z rozkładem. Jego widmo absorbcyjne w nadfiolecie wykazywało maskimum przy 280 m μ przy wartości pH = 1 i przy 285 m μ przy wartości pH = 11.

Przykład VI. Mieszaninę 4,6-dwuchloro-5-nitropirymidyny (3,84 g), bezwodnej 6-merkaptopuryny (6 g) i bezwodnego octanu sodowego (3,3 g) w bezwodnym sulfochloroku dwumetylu (150 ml) ogrzewano w temperaturze 100°C w ciągu 5 godzin. Mieszaninę reakcyjną wiano do zimnej wody (400 ml) i zebrano żółty osad (5,0 g) 5-nitro-4,6-bis-(purynyliotio)-pirymidyny, której widmo absorbcyjne w nadfiolecie wykazywało maksimum przy 260 i 360 m μ przy wartości pH = 1 i przy 275 i 390 m μ przy wartości pH = 11.

Przykład VII. Mieszaninę 5-chloro-1-metylo-4-nitromidazolu (5 g), 2-amino-6-merkaptopuryny (5 g) i bezwodnego octanu sodowego (2,5 g) w bezwodnym sulfotlenku dwumetylu (200 ml) ogrzewano w temperaturze 110°C w ciągu 5 godzin, oziębiono i wiano do wody (300 ml). Osączony 1-metylo-4-nitro-5-(2-amino-6-(purynyliotio)-imidazol (5,8 g) przemyto wodą i wysuszono w temperaturze pokojowej. Produkt ten powoli rozkładał się w temperaturze około 200°C. Jego widmo absorbcyjne w nadfiolecie wykazuje maksimum przy 320 m μ przy wartości pH = 1 i przy 315 m μ przy wartości pH = 11.

Przykład VIII. Roztwór 6-jodopuryny (6,6 g) i 2-merkaptochinolinę (5,8 g) w 2n ługu sodowym (3,3 ml) ogrzewano na łaźni parowej w ciągu 24 godzin, oziębiono i zobojętniono kwasem octowym. Zebrano 2-(6-purynyliotio)-chinolinę. Jej widmo absorbcyjne w nadfiolecie wykazywało maksimum przy 240, 280 i 348 m μ przy wartości pH = 1 i przy 295 m μ i przy 325 m μ wartości pH = 11.

Przykład IX. Roztwór 6-jodopuryny (5 g) i 2-merkaptopirydyny (2,2 g) w 2n ługu sodowym (20 ml) traktowano sposobem jak w przykładzie I. Otrzymano 2-(6-purynyliotio)-pirydynę. Jej widmo absorbcyjne w nadfiolecie wykazywało maksimum przy 277 i 312 m μ przy wartości pH = 1 i maksimum przy 298 m μ przy wartości pH = 11.

Przykład X. Roztwór 6-jodopuryny (770 mg) i soli amoniowej 4-merkapt-5-nitroimidazolu (500 mg) w 1n ługu sodowym (6 ml), ogrzewano

na łaźni parowej w ciągu 24 godzin. Przy oziębianiu wytrącał się 4-nitro-5-(6-purynylo-)-imidazol w postaci żółtych kryształków, które rozkładały się w temperaturze 220°C. Jego widmo absorbcyjne w nadfiolecie wykazywało maksimum przy 282 i 343 mμ przy wartości pH = 1 i przy 290 i 388 mμ przy wartości pH = 11.

Identyczny produkt wytworzono tym samym sposobem z roztworu 4-bromo-5-nitroimidazolu (580 mg) i 6-merkaptopuryny (500 mg) w 1n ługu sodowym (6 ml).

Identyczny produkt wytworzono tym samym sposobem z roztworu 6-chloropuryny (310 mg) i 4-merkapt-5-nitroimidazolu (320 mg) w 1n ługu sodowym (4 ml).

Przykład XI. Roztwór 4-bromo-5-nitroimidazolu (1,75 g) i 2-amino-6-merkaptopuryny (1,5 g) w 2n ługu sodowym (13,5 ml) ogrzewano na łaźni parowej w ciągu 48 godzin. Po oziębieniu wytrącił się 5-(2-amino-6-purynylo-)-amidazol. Jego widmo absorbcyjne w nadfiolecie wykazywało maksimum przy 325 mμ przy wartości pH = 1 i maksimum przy 312 mμ i 390 mμ przy pH = 11.

Przykład XII. 1-benzyl-4-nitro-5-(2-amino-6-purynylo-)-imidazol, o temperaturze topnienia 249°C z rozkładem, wytworzono sposobem analogicznym do sposobu w przykładzie VI. Jako produkty wyjściowe zastosowano 1-benzyl-5-bromo-4-nitroimidazol oraz 2-amino-6-merkaptopurynę.

Przykład XIII. 1-p-nitrobenzyl-4-nitro-5-(2-amino-6-purynylo-)-imidazol, który rozkłada się powoli w temperaturze około 210°C, wytworzono sposobem analogicznym do sposobu w przykładzie VII. Jako produkty wyjściowe zastosowano 5-bromo-1-p-nitrobenzyl-4-nitroimidazol oraz 2-amino-6-merkaptopurynę.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych purynowych o wzorze:



w którym n oznacza 1 lub 2, $P\ U\ R$ oznacza rodnik 6-purynyłowy lub 2-amino-6-purynyłowy, a $H\ E\ T$ oznacza jedno-lub dwuwartościowy rodnik niezredukowanego heterocyklicznego układu pierścieniowego, zawierającego 1 lub 2 pierścienie i nie więcej niż 10 atomów i przyłączonego do każdego rodnika ($P\ U\ R - S$) atomem węgla sąsiadującym w pierścieniu z atomem azotu, a poza tym $H\ E\ T$ może mieć jeden lub kilka podstawników, posiadających nie więcej niż 10 atomów węgla, przy czym $P\ U\ R$ i $H\ E\ T$ muszą być podstawione grupami 6-purynyłowymi, znamienny tym, że poddaje się reakcji z usuwaniem chlorowcowodoru, chlorek, bromek lub jodek jednego z rodników $P\ U\ R$ lub $H\ E\ T$ z merkaptanem drugiego rodnika.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku o wyskiej stałej dielektrycznej w obecności akceptora protonu w temperaturze nie przewyższającej 130°C.

The Wellcome Foundation Limited

Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy