



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 232 492 A1

4(51) C 07 D 239/12

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 271 977 8

(22) 28.12.84

(44) 29.01.86

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, 1080 Berlin, Otto-Nuschke-Straße 22/23, DD

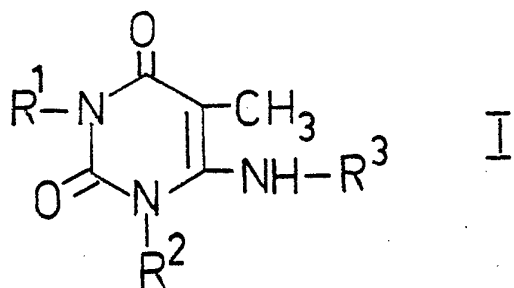
(72) Gaertner, Klaus; von Janta-Lipinski, Martin, Dr. rer. nat., Dipl.-Chem.; Langen, Peter, Prof. Dr. rer. nat. habil.; Plaul, Helga, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von nucleosidanalogen 6-amino-substituierten Thymin-Derivaten

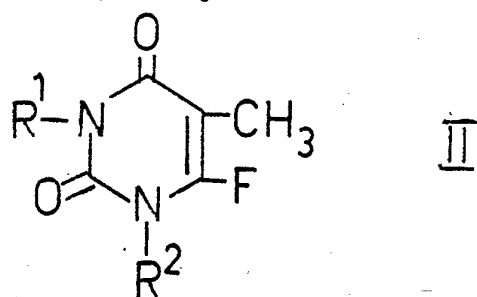
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 6-substituierten Thyminen. Anwendungsgebiet ist die chemische bzw. pharmazeutische Industrie. Die Erfindung hat das Ziel, ein technisch anwendbares Verfahren zur Herstellung der oben genannten Verbindungen zu entwickeln. Erfindungsgemäß werden 6-Fluorthymin-Verbindungen mit Ammoniak bzw. primären Aminen im Molverhältnis 1:2 bis 1:3, gegebenenfalls im entsprechenden Amin selbst, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel umgesetzt.

Erfindungsanspruch:

Verfahren zur Herstellung von nucleosidanalogen 6-amino-substituierten Thymin-Derivaten der allgemeinen Formel I,



in der R¹ Wasserstoff oder einen Alkyl-, O-Alkylether- bzw. cyclischen O-Alkyletherrest, R² einen Kohlenwasserstoffrest mit einer Kettenlänge von 2 bis 6 C-Atomen, einen Halogenalkylrest mit einer Kettenlänge von 2 bis 6 C-Atomen und einem Halogenatom an endständigen C-Atom, einen O-Alkyletherrest mit vornehmlich 3 bis 5 Kohlenstoffatomen oder einen cyclischen O-Alkyletherrest mit vornehmlich 4 bis 5 Kohlenstoffatomen und R³ Wasserstoff, einen Alkylrest mit einer Kettenlänge von 1 bis 4 C-Atomen, einen Cycloalkylrest mit vornehmlich 6 C-Atomen oder ein aromatisches Ringsystem mit 6 C-Atomen, das über eine n-Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vornehmlich aber mit einer CH₂-Gruppe an das Stickstoffatom gebunden ist, bedeutet, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 6-Fluorthymine der allgemeinen Formel II

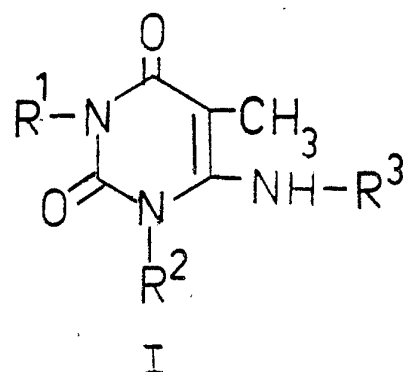


in der R¹ und R² die genannte Bedeutung besitzen mit Ammoniak oder primären Aminen der allgemeinen Formel III



in der R einen Alkylrest mit einer Kettenlänge von 1 bis 4 C-Atomen, einen Cycloalkylrest mit vornehmlich 6 C-Atomen oder ein aromatisches Ringsystem mit 6 C-Atomen, das über eine n-Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, vornehmlich mit einer CH₂-Gruppe an das Stickstoffatom gebunden ist, bedeutet, im Molverhältnis 1:2 bis 1:3, gegebenenfalls im Amin selbst, gegebenenfalls in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels umgesetzt und anschließend nach dem Vertreiben des Lösungsmittels aus dem Rückstand isoliert.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Derivaten des Thymins der allgemeinen Formel I



in der R¹ = einen Alkyl-, O-Alkylether- bzw. cyclischen O-Alkyletherrest, oder Wasserstoff
R² = einen Alkyl-, Halogenalkyl-, O-Alkylether- bzw. cyclischen O-Alkyletherrest und
R³ = einen Alkyl-, Cycloalkyl- bzw. Arylrest oder Wasserstoff bedeutet.

Das Verfahren ist in der chemischen bzw. pharmazeutischen Industrie anwendbar, wobei das hergestellte Produkt in der Medizin als Virostaticum verwendet werden kann.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Verbindungen der Formel I sind bisher unbekannt.

Diese Verbindungen können als Analoga von C-6-substituierten Thymin-Nucleosiden angesehen werden, von denen einige eine biologische Aktivität besitzen. Im Gegensatz zu den natürlich vorkommenden Derivaten des Heterocyclus Thymin und bisher daraus abgewandelten Verbindungen besitzen die erfindungsgemäß dargestellten anstelle des Wasserstoffs am C-6-Atom einen organischen Rest.

Die Einführung von Substituenten in die C-6-Position von Pyrimidin-Nucleosiden bzw. deren Analoga besaß bis in die jüngste Zeit kaum eine praktische Bedeutung, trotz der Kenntnis, daß insbesondere am C-5-Atom veränderte Pyrimidin-Derivate eine Vielzahl von biochemischen Wirkungen ausüben können (E. De CLERCQ, P. F. TORRENCE, J. Carbohydr. Nucleos. Nucleot., **5** (1978) 187–224; S. NAKAMURA, H. KONDO, Heterocycles, **8** (1977) 583–607; A. BLOCH (Ed.), Ann. N. Y. Acad. Sci. **255** (1975); E. De CLERCQ, Meth. and Find. Exptl. Clin. Pharmacol., **2** (5) (1980) 253–267; P. J. BARR, A. S. JONES, G. VERHELST, R. T. WALKER, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, (1981), 1665–1670; J. L. KELLEY, L. BEAUCHAMP, Ann. Rep. Med. Chem., **18** (1983) 139–148). Die Ursache dafür lag in den Schwierigkeiten der Synthese. Eine direkte Kondensation von 6-substituierten Pyrimidinen, wie 6-Methyluracil (M. PRYSTAS, F. SORM, Collect. Czech. Chem. Commun., **34** (1969) 2316; U. NIEBALLA, H. VORBRÜGGEN, J. Org. Chem., **31** (1974) 3660) bzw. Orotsäure (W. V. CURRAN, R. B. ANGLIER, J. Org. Chem., **31** (1966) 201) mit geeigneten Zuckerderivaten führt generell zur Bildung von N-3-Verbindungen, wahrscheinlich wegen der dirigierenden sterischen Einflüsse des Substituenten am C-6-Atom.

Daher wurde ein besonderes Augenmerk auf solche Methoden gerichtet, die auf der Abwandlung präformierter N-1-Strukturen beruhen. So können einfache Alkylgruppen durch eine Claisen-Umlagerung von 5-Allyloxyuridin zum 6-Allyl-5-hydroxy-uridin in die C-6-Position des Uridins eingeführt werden (B. A. OTTER, A. TAUBE, J. J. FOX, J. Org. Chem., **36** (1971) 1251–1255).

Andere Autoren beschreiben eine Addition des Cyanidions an das C-6-Atom von im Zuckerteil geschütztem 5-Bromuridin mit nachfolgender Debromierung zum 6-Cyanouridin, das weitere Modifizierungen gestattet (H. INOUE, T. UEDA, Chem. Pharm. Bull., **19** (1971) 1743–1744).

Weiterhin konnten Uridinderivate regiospezifisch am C-6-Atom lithiiert und aus den so erhaltenen Verbindungen mit Elektrophilen verschiedene 6-Aroyl- bzw. 6-Alkylthio-uridine erhalten werden (H. TANAKA, H. HAYAKAWA, T. MIYASAKA, T. UEDA, Chem. Pharm. Bull., **31** (1983) 1222–1227).

Reagiert geschütztes 5-Bromuridin mit 2-Lithio-1,3-thian, kann das Additionsprodukt zum 6-Formyluridin abgewandelt werden (A. ROSENTHAL, R. H. DODD, Carbohydr. Res., **85** (1980) 15–22).

Diese Reaktionsmöglichkeiten sind auf Uracil-Derivate beschränkt. Nachdem gefunden wurde, daß 6-Fluorthymin-Nucleoside die Influenza-Virusreplikation beeinflussen (C. SCHROEDER, Vth International Symposium of Socialist Countries, Riga, Sept. 6.–8. 1982; C. SCHROEDER et al., V. International Congress of Virology, Strasbourg, 1981, Abstr.), ist das Interesse an C-6-substituierten Thyminderivaten sowohl hinsichtlich ihrer DNS-Synthese-Hemmeigenschaften als auch ihrer virostatistischen Wirkungen gestiegen. Auf Grund dieser Befunde wurde in 6-Fluorthymin-Nucleosiden mit pyranoidem Zuckerringsystem das Fluoratom durch n-Alkylaminogruppen ersetzt, die 1–3 C-Atome im Alkylrest besitzen (M. v. JANTALIPINSKI, P. LANGEN, Nucleic Acids Res., Symp. Series, **9** (1981) 41).

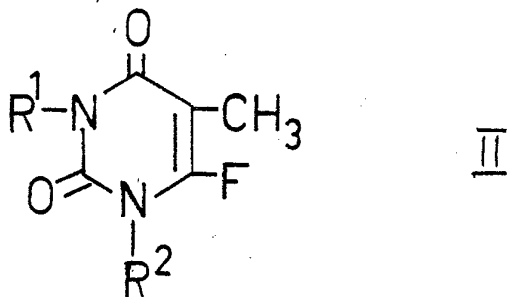
Methoden zur Darstellung von N-1-Alkyl-, -Alkylether- bzw. -Cycloalkylether-Thymin-Derivaten mit einem anderen Substituenten als Fluor am C-6-Atom sind dagegen bisher nicht beschrieben worden.

Ziel der Erfindung

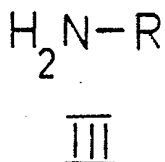
Die Erfindung hat das Ziel, ein geeignetes, technisch anwendbares Verfahren zur Herstellung von nucleosidanalogen 6-substituierten Thymin-Derivaten des Typs I zu entwickeln.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel I dadurch hergestellt, indem 6-Fluorthymin-Verbindungen der Formel II,



in der R¹ = Wasserstoff, einen n-Alkyl-, n-Alkylether-, bzw. Cycloalkyletherrest und R² = einen n-Alkyl-, n-Alkylhalogen-, Alkylether- bzw. Cycloalkyletherrest bedeutet, mit Ammoniak bzw. primären Aminen der Formel III



in der R einen n-Alkylrest mit vornehmlich 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylrest mit vornehmlich 6 Kohlenstoffatomen, bzw. ein aromatisches Ringsystem mit vornehmlich 6 Kohlenstoffatomen, das über eine n-Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vornehmlich aber mit einer CH₂-Gruppe an das N-Atom gebunden ist, bedeutet, im Molverhältnis 1:2 bis 1:3 in einem wasserfreien halogenierten Kohlenwasserstoff, vorzugsweise Dichlormethan, bzw. in einem wasserfreien Ether oder cyclischen Ether, vornehmlich 1,4-Dioxan, als Lösungsmittel umgesetzt wird. Die Reaktion wird im allgemeinen in der Weise ausgeführt, daß die 6-Fluorthymin-Verbindung II in einem wasserfreien Lösungsmittel, vorzugsweise in Dichlormethan oder 1,4-Dioxan mit der entsprechenden molaren Menge des jeweiligen Amins der Formel III versetzt und unter Ausschluß von Feuchtigkeit, vorzugsweise bei 100°C für 1 bis 2 Std. belassen wird. In einigen Fällen kann die Reaktion im jeweiligen Amin der Formel III ohne Verwendung der Lösungsmittel vorgenommen werden. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden die ausgefallenen Salze abfiltriert und das Filtrat wird zur Trockene eingengt. Aus dem Rückstand werden die Verbindungen des Typs I mit Methanol kristallin erhalten. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind virostatistisch aktiv. Die Erfindung wird in den nachfolgenden Beispielen näher beschrieben.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

563 mg (1,92 mMol) 1,3-Bis-(2-Hydroxyethoxymethyl)-6-fluorthymin werden mit 5 ml n-Propylamin versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Anschließend wird die Lösung im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird mehrmals in Ethanol gelöst (insgesamt in 60 ml) und die resultierende Lösung erneut eingeeengt. Schließlich wird der Rückstand in 1,4-Dioxan aufgenommen und durch Filtration von Salzen befreit. Das Lösungsmittel wird im Vakuum verdampft. Es verbleiben 263 mg (0,79 mMol) 1,3-Bis-(2-Hydroxyethoxymethyl)-6-propylaminothymin als farbloses Öl (Ausb. 41 % d. Th.).
M/z 331 (M^+), 286($M-CH_2CH_2OH$), 184($C_8H_{11}N_3O_2$, 6-n-Propylaminothymin) $C_{14}H_{25}N_3O_2$ (331,36)
Ber. C 50,74 H 7,60 N 12,68
Gef. C 50,47 H 7,53 N 12,51.

Beispiel 2

898 mg (4,1 mMol) 1-(2-Hydroxyethoxymethyl)-6-fluorthymin werden in 20 ml 1,4-Dioxan mit 1 g (10 mMol) Cyclohexylamin für 2 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vom Unlöslichen abfiltriert und die Lösung im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird portionsweise mit insgesamt 60 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte ergeben nach dem Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum 469 mg (1,57 mMol) 1-(2-Hydroxyethoxymethyl)-6-cyclohexylaminothymin (Ausb. 38,5% d. Th.) als farbloses Öl.
M/z 297 (M^+), 236($M-OCH_2CH_2OH$), 223(6-Cyclohexylaminothymin) $C_{14}H_{23}N_3O_4$ (297,34)
Ber. C 56,54 H 7,79 N 14,13
Gef. C 55,98 H 7,67 N 14,09.

Beispiel 3

590 mg (2,7 mMol) 1-(2-Hydroxyethoxymethyl)-6-fluorthymin werden mit 3 ml Benzylamin für 1 Stunde auf 100°C erhitzt und nach dem Abkühlen im Vakuum (2 mm) zur Trockene eingeeengt.
Beim Versetzen mit Methanol wird ein Teil des Rückstandes kristallin. Die Mutterlauge liefert nach mehrtägigem Stehen bei Raumtemperatur weiteres kristallines Material. Gesamtausbeute 495 mg (1,6 mMol), 59% d. Th.)
F.: 198–199°C, unkor. (Essigester)
M/z 305 (M^+), 231(6-Benzylaminothymin)
 $C_{15}H_{19}N_3O_4$ (305,52)
Ber. C 59,0 H 6,27 N 13,76
Gef. C 59,07 H 6,12 N 13,61.

Beispiel 4

300 mg (1,4 mMol) 1-Tetrahydrofuryl-6-fluorthymin werden in 5 ml mit NH_3 gesättigtem Dioxan gelöst und für 4 Std. bei 50°C belassen. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels werden mit Methanol aus dem Rückstand 174 mg (0,82 mMol) 1-Tetrahydrofuryl-6-aminothymin erhalten (Ausb. 58% d. Th.) F.: ab 225°C Zersetzung.
M/z 211 (M^+), 141($C_5H_7N_3O_2$, 6-Aminothymin), 70(C_4H_6O)
 $C_9H_{13}N_3O_3$ (211,21)
Ber. C 51,17 H 6,20 N 19,89
Gef. C 50,98 H 6,13 N 19,37.

Beispiel 5

Zur Lösung von 360 mg (1,36 mMol) 1-(3-Brompropyl)-6-fluorthymin in 10 ml Dichlormethan werden 300 mg (4,08 mMol) n-Butylamin hinzugefügt. Die Lösung verbleibt 2 Std. bei Raumtemperatur und wird anschließend eingeeengt. Aus dem Rückstand werden mit Methanol 287 mg (0,9 mMol) 1-(3-Brompropyl)-6-butylaminothymin (Ausb. 66% d. Th.)
F.: 153–154°C
M/z 318 (M^+), 197($C_9H_{15}N_3O_2$, 6-Butylaminothymin)
 $C_{12}H_{20}N_3O_2Br$ (318,21)
Ber. C 45,29 H 6,33 N 13,20
Gef. C 45,20 H 6,23 N 13,11.