



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(22) Přihlášeno 25 11 77
(21) (PV 7815—77)

(40) Zveřejněno 31 07 79
(45) Vydáno 30 10 81

196852
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 473/00

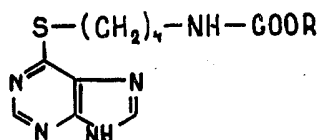
(75)
Autor vynálezu

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

(54) Estery kyseliny N-/δ-(6-purinythio) butyl/karbamové a způsob jejich výroby

1

Vynález se týká esterů kyseliny N-/δ-(6-purinythio) butyl/karbamové obecného vzorce I



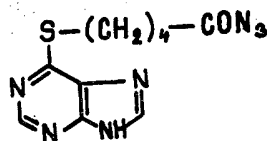
ve kterém R značí alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, allyl- nebo benzylskupinu a způsob jejich výroby.

Estery kyseliny N-/δ-(6-purinythio) butyl/karbamové obecného vzorce I jsou antimetabolity purinových bazí nukleových kyselin a vyznačují se kancerostatickým účinkem vůči experimentálním nádorům myši a krys. Na příklad butylester kyseliny N-/δ-(6-purinythio) butyl/karbamové prodlužuje, při orální aplikaci v dávce 200 mg/kg, dobu života krys kmene Wistar s Yoshidovým ascitickým sarkomem na 145 %, ve srovnání s dobou života kontrolní neléčené skupiny zvířat, jejichž doba života = 100 %. Obdobný účinek u krysy Wistar se stejným nádorem má při aplikaci ve stejné dávce např. ethylester kyseliny N-/δ-(6-purinythio) butyl/karbamové, který prodlužuje dobu života léčených zvířat na 133 %. Allylester kyseliny N-/δ-(6-purinythio) butyl/

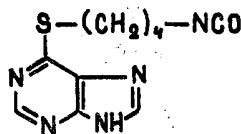
2

karbamové má příznivý terapeutický účinek u myši kmene H s adenokarcinomem mléčné žlázy: při dávce 100 mg/kg p. o. zmenšuje velikost nádoru na 73 % oproti kontrolní skupině zvířat neléčených a prodlužuje dobu života léčených zvířat na 124 %.

Podle vynálezu se estery kyseliny N-/δ-(6-purinythio) butyl/karbamové vyrobí tak, že azid kyseliny δ-(6-purinythio) valerové vzorce II



se zahřívá s přebytkem příslušného alkoholu ROH (III), ve kterém R má výše uvedený význam, na teplotu 60 až 120 °C. Meziproduktem této reakce je δ-(6-purinythio) butylisokyanát vzorce IV



Estery kyseliny N-/δ-(6-purinythio) butyl/karbamové I se izolují z reakčních směsí známými způsoby, např. oddestilováním po-

užitého přebytkého alkoholu a krystalizací získaného produktu, případně čištěním sloupcovou chromatografií.

Potřebný výchozí azid kyseliny δ -(6-purinylythio) valerové vzorce II se dá připravit podle čsl. patentového spisu 128123.

Bližší podrobnosti způsobu podle vynále-

zu vyplynou z následujících příkladů provedení, které však rozsah tohoto vynálezu nijak neomezuji. Teploty tání uvedených sloučenin jsou stanoveny na Koflerově bloku a jsou uvedeny, stejně jako ostatní údaje teplot, ve $^{\circ}\text{C}$.

PŘÍKLADY PROVEDENÍ

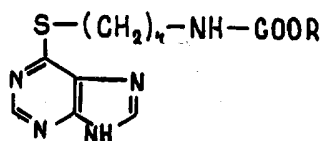
Ethylester kyseliny N- δ -(6-purinylythio) butyl/karbamové 2,77 g (0,01 mol) azidu kyseliny δ -(6-purinylythio) valerové se suspenduje v 60 ml ethanolu a za vyloučení vzdušné vlhkosti a za míchání se směs vaří pod zpětným chladičem 5 hodin. Horký roztok se sfiltruje přes fritu a z filtrátu se oddestiluje většina ethanolu za sníženého tlaku, při teplotě lázně 30 až 40° . Odparek poskytne po překrystalování ze směsi ethanol — heptan, za užití karborafinu, čistý ethylester kyseliny N- δ -(6-purinylythio) bu-

tyl/karbamové ve formě bílých krystalků o b. t. 113—115 $^{\circ}$.

Stejným způsobem, za použití příslušných alkoholů místo ethanolu, byly připraveny např. butylester kyseliny N- δ -(6-purinylythio) butyl/karbamové, t. t. 119 až 121 $^{\circ}$ (z acetonu), benzylester kyseliny N- δ -(6-purinylythio) butyl/karbamové, při reakční teplotě 120 $^{\circ}$, t. t. 130 až 131 $^{\circ}$ (z acetonu), allylester kyseliny N- δ -(6-purinylythio) butyl/karbamové, t. t. 92 až 94 $^{\circ}$ (z acetonu).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Estery kyseliny N- δ -(6-purinylythio) butyl/karbamové obecného vzorce I



ve kterém R značí alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, allyl- nebo benzylskupinu.

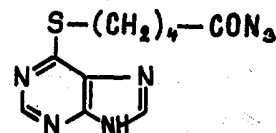
2. Ethylester kyseliny N- δ -(6-purinylythio) butyl/karbamové.

3. Butylester kyseliny N- δ -(6-purinylythio) butyl/karbamové.

4. Allylester kyseliny N- δ -(6-purinylythio) butyl/karbamové.

5. Benzylester kyseliny N- δ -(6-purinylythio) butyl/karbamové.

6. Způsob výroby esterů kyseliny N- δ -(6-purinylythio) butyl/karbamové obecného vzorce I, ve kterém R značí alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, allyl- nebo benzylskupinu, vyznačuje se tím, že azid kyseliny δ -(6-purinylythio) valerové vzorce II



se zahřívá s přebytkem příslušného alkoholu vzorce ROH, ve kterém má R výše uvedený význam, na teplotu 60 až 120 $^{\circ}\text{C}$.