

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

269 127

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl. ⁴

C 07 D 473/34

(21) PV 562-88.G
(22) Přihlášeno 29 01 88

(40) Zveřejněno 12 09 89
(45) Vydáno 03 09 90

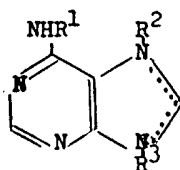
(75)
Autor vynálezu

BERAN MILOŠ RNDr. CSc.,
ADAMÍROVÁ HANA,
ČERNÝ ANTONÍN RNDr. CSc.,
KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA

(54) Deriváty adeninu

(57) N,N-bis(2-chlorethyl)-N'-purin-
-6-ylmočovina, 6-amino-7-bis-(2-chlor-
ethyl)karbamoylpurin a 6-amino-9-bis
(2-chlorethyl)karbamoylpurin připrave-
né reakcí sodné soli adeninu s bis(2-
-chlor-ethyl)karbamoylchloridem jsou
potenciálně kancerostaticky účinné.

Vynález se týká derivátů adeninu obecného vzorce I



(I),

ve kterém buď značí R^1 , R^2 atom vodíku, R^3 skupinu bis(2-chlorethyl)-karbamoylovou, nebo R^1 , R^3 atom vodíku, R^2 skupinu bis(2-chlorethyl)-karbamoylovou, nebo R^2 , R^3 atom vodíku a R^1 skupinu bis(2-chlorethyl)-karbamoylovou.

Tyto sloučeniny jsou nové potenciálně kancerostaticky účinné látky. Ve své molekule obsahují zbytek bis(2-chlorethyl)aminu vázaný přes karbonylovou skupinu na molekule adeninu, který jako součást nukleových kyselin je fyziologicky vlastní organismu a slouží zde jako nosič efektorové bis(2-chlorethyl)karbamoylové skupiny. U látek podle vynálezu byl prokázán slabý vliv na inkorporaci 5-jod-2'-deoxy-(6- ^3H)uridinu do desoxyribonukleové kyseliny a (U- ^{14}C)aminokyselinové směsi do buněk Yoshidova nádoru.

Látky obecného vzorce I o výše uvedeném významu R^1 , R^2 a R^3 se připravují reakcí 1gramekvivalentu adeninu s 1 až 1,1 gramekvivalentem bis(2-chlorethyl)karbamoylchloridu v dimethylformamidu, za přítomnosti 1 gramekvivalentu hydridu sodného při 20 až 25 °C a za vyloučení vzdušné vlhkosti. 6-Amino-7-bis(2-chlorethyl)karbamoylpurin a 6-amino-9-bis(2-chlorethyl)karbamoylpurin se získají ve směsi. Jejich struktura byla potvrzena infračervenou spektrometrií, kterou byla prokázána přítomnost volné aminoskupiny a elementární analýsou. Látky jsou podle tenkovrstevné chromatografie ve směsi přítomny v poměru 1 : 1.

Z matečného louhu byla izolována N,N-bis(2-chlorethyl)-N'-purin-6-yl-močovina, jejíž struktura byla potvrzena infračervenou spektrometrií, ^1H -nukleární magnetickou rezonancí a elementární analýsou. Bližší podrobnosti vyplývají z příkladu provedení.

Příklad

Ve 100 ml bezvodého dimethylformamidu bylo suspendováno 2,7 g (0,02 mol) adeninu. K suspensi bylo za míchání přidáno 0,48 g (0,02 mol) hydridu sodného. Po 4 hodinách míchání při 20 °C bylo do reakční směsi vneseno 4,5 g (0,022 mol) bis(2-chlorethyl)karbamoylchloridu a směs byla míchána 96 hodin při 20 °C. Reakce byla provedena za vyloučení vzdušné vlhkosti. Po dokončení reakce byl z reakční směsi odsát vyloučený produkt a pře-krytalizován ze směsi ethanol-voda (1 : 1). Směs izomerních 6-amino-7- a -9-bis(2-chlorethyl)karbamoylpurinů, které nebyly již dále děleny, váží 2,15 g, t.t. 322 - 324 °C (Koflerův blok).

Elementární analýsa:

pro $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}$ (303,16)

vypočteno: 39,62 % C, 3,99 % H, 27,72 % N, 23,39 % Cl

nalezeno : 38,90 % C, 3,90 % H, 27,53 % N, 23,81 % Cl

TLC (Silufol UV $_{254}$; soustava: chloroform-aceton-n-propanol-amoniak) : směs látek 1 : 1, R_F 0,2 a 0,3.

Matečný louh byl odpařen za sníženého tlaku k olejovitému odparku, který byl chromatografován na sloupci silikagelu ve směsi chloroformu s 10 % methanolu. Bylo získáno

0,74 g produktu, který byl překrystalizován z methanolu. Výtěžek N,N-bis(2-chlorethyl)-N'-purin-6-yl-močoviny byl 0,36 g, t.t. 178 až 180 °C (Koflerův blok).

Elementární analýza:

pro $C_{10}H_{12}Cl_2N_6O$ (303,16)

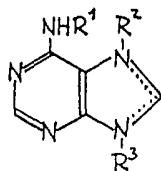
vypočteno: 39,62 % C, 3,99 % H, 27,72 % N, 23,39 % Cl

nalezeno : 39,32 % C, 3,88 % H, 27,82 % N, 24,19 % Cl

TLC (Silufol UV₂₅₄; soustava jako výše) : R_F 0,35.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Deriváty adeninu obecného vzorce I,



(I),

ve kterém buď značí R^1 , R^2 atom vodíku, R^3 skupinu bis(2-chlorethyl)-karbamoylovou, nebo R^1 , R^3 atom vodíku, R^2 skupinu bis(2-chlorethyl)-karbamoylovou, nebo R^2 , R^3 atom vodíku a R^1 skupinu bis(2-chlorethyl)-karbamoylovou.