



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 291 754 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 239/54

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

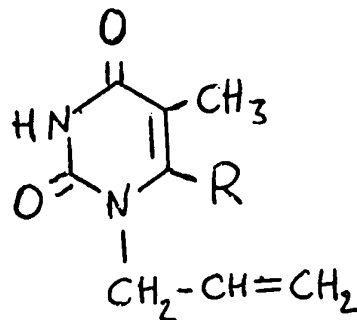
(21) DD C 07 D / 337 524 7 (22) 02.02.90 (44) 11.07.91

- (71) Akademie der Wissenschaften, Otto-Nuschke-Straße 22/23, O - 1080 Berlin, DE
- (72) von Janta-Lipinski, Martin, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Schildt, Jürgen; Gaertner, Klaus; Langen, Peter, Prof. Dr. habil. Dipl.-Biol., DE
- (73) Zentralinstitut für Molekularbiologie, AG Patent- und Neuererwesen, Robert-Rössle-Straße 10, O - 1115 Berlin-Buch, DE
- (74) siehe (73)

(54) Verfahren zur Herstellung von 6-substituierten N-1-Allylthyminen

(55) Verfahren; 6-substituiertes N-1-Allylthymin;
6-Fluorthymin; Allylhalogenid; Lewisäure, cytostatisch;
chemische, pharmazeutische Industrie;
2,4-Bis-O-Trimethylsilyl-Verbindung; 6-O-Alkylverbindung;
6-N-Alkylverbindung

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 6-substituierten N-1-Allylthyminen der allgemeinen Formel I, in der R das Fluoratom, die Aminogruppe, einen N-Alkyl- bzw. O-Alkylrest bedeutet. Anwendungsgebiet ist die chemische oder pharmazeutische Industrie. Erfindungsgemäß wird die 2,4-Bis-O-Trimethylsilyl-Verbindung des 6-Fluorthymins in Gegenwart einer Lewisäure mit einem Allylhalogenid behandelt. Aus dem erhaltenen 1-Allyl-6-fluorthymin werden durch Ersatz des Fluorsubstituenten die jeweiligen 6-O-Alkyl- bzw. 6-N-Alkylverbindungen erhalten. Die neuen Verbindungen besitzen cytostatische Wirksamkeit. Formel I



I

Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat das Ziel, ein geeignetes, technisch anwendbares Verfahren zur Herstellung von 6-substituierten N-1-Allylthyminen des Typs I zu entwickeln.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen der allgemeinen Formel I bereitzustellen. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel I dadurch hergestellt, indem 2,4-Bis-0-Trimethylsilyl-6-fluorthymin mit einem Allylhalogenid in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Acetonitril in Gegenwart einer Lewisäure, wie Zinntetrachlorid behandelt und anschließend gegebenenfalls mit Ammoniak, bzw. mit einem primären Alkohol mit einer Kettenlänge von 1–6 Kohlenstoffatomen in Gegenwart von Alkalihydroxid, bzw. mit einem primären Alkylamin mit einer Kettenlänge von 1–6 Kohlenstoffatomen zur Reaktion gebracht wird. Die Reaktion wird im allgemeinen in der Weise ausgeführt, daß die Lösung von 2,4-Bis-0-Trimethylsilyl-6-fluorthymin in Acetonitril mit der entsprechenden molaren Menge des Allylhalogenids, vornehmlich mit Allylbromid oder -chlorid und einer Lewisäure, vorzugsweise Zinntetrachlorid versetzt und unter Rühren und Ausschluß von Feuchtigkeit vorzugsweise bei 20°C für 10 bis 20 Stunden belassen wird. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der resultierende Rückstand wird je nach Zielverbindung in dem entsprechenden Alkohol, dessen Alkylrest 1–6 Kohlenstoffatome enthält, sowie etwas Alkalihydroxid, bzw. in 1,4-Dioxan gelöst und mit Ammoniak oder mit einem entsprechenden primären Alkylamin mit einer Anzahl von 1–6 Kohlenstoffatomen versetzt und für 2 bis 20 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, gegebenenfalls nach säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel mit Chloroform als Elutionsmittel, wird die entsprechende Verbindung des Typs I erhalten und umkristallisiert.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind cytotatisch aktiv.

Cytostatische Aktivität.

Ehrlich-Ascites-Mamma-Carcinom-Zellen (EMAC) werden zusammen mit dem Hemmstoff in Eagle (MEM) für 48 Std. bei 37°C in einem 1% CO₂-Luftgemisch inkubiert. Gemessen wird die prozentuale Hemmung der Zellproliferation.

Substanz	Hemmstoffkonzentration (Mol/l)			
	1 × 10 ⁻⁴	5 × 10 ⁻⁵	2 × 10 ⁻⁵	1 × 10 ⁻⁵
1-Allyl-6-fluorthymin	100	47	16	6
1-Allyl-6-aminothymin	10	–	–	–
1-Allyl-6-0-ethylthymin	16	–	–	–
1-Allyl-6- <i>p</i> -propylaminothymin	15	–	–	–

Die Erfindung wird an den nachfolgenden Beispielen näher erläutert.

Ausführungsbeispiele**Beispiel 1****Darstellung von 1-Allyl-6-fluorthymin**

17,3g (60 mMol) 2,4-Bis-0-Trimethylsilyl-6-fluorthymin werden in 100 ml Acetonitril gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 9,2g (120 mMol) Allylchlorid und 6,7 ml Zinntetrachlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch verbleibt 12 Stunden bei Raumtemperatur und wird anschließend mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung behandelt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel 40 (0,063–0,2 mm, MERCK) säulenchromatographisch mit Chloroform als Fließmittel getrennt. Aus den entsprechenden Fraktionen wird die Titelverbindung isoliert und aus Ether umkristallisiert.

F: 115–117°C

MS: m/z 184 (M⁺)

¹H-NMR (100 MHz): 10,28 (s, 1H, H-3N), 5,71 (m, 1H, H-2'), 5,18 (m, 2H, H-3'), 4,65 (m, 2H, H-1'), 2,05 (d, 3H, H-CH₃, J_{F,CH} = 2 Hz).

Beispiel 2**Darstellung von 1-Allyl-6-aminothymin**

1g (5,43 mMol) 1-Allyl-6-fluorthymin wird in 100 ml 1,4-Dioxan gelöst. In diese Lösung wird gasförmiges Ammoniak eingeleitet. Das Reaktionsgemisch wird 8 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt und anschließend zur Trockne konzentriert. Aus dem Rückstand wird 1-Allyl-6-aminothymin kristallin erhalten, das aus Ethanol umkristallisiert wird.

F: 168–172°C

MS: m/z 181 (M⁺);

¹H-NMR (100 MHz): 10,17 (s, 1H, H-N3), 5,94 (m, 1H, H-2'), 5,03 (m, 2H, H-3'), 4,46 (m, 2H, H-1'), 3,70 (d, 2H, H-N-H₂), 1,98 (s, 3H, H-CH₃).

Beispiel 3

Darstellung von 1-Allyl-6-O-ethylthymidin

1 g (5,43 mMol) 1-Allyl-6-fluorothymidin wird in 100 ml Ethanol gelöst, dem 0,5 g Natriumhydroxid zugefügt wurden. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur belassen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird aus dem Rückstand 1-Allyl-6-O-ethylthymidin erhalten, das aus Chloroform umkristallisiert wird.

F: 138–139°C

MS: m/z 210 (M⁺).

¹H-NMR (100 MHz): 10,15 (s, 1H, H-N3), 5,95 (m, 1H, H-2'), 5,38 (m, 2H, H-3'), 4,66 (m, 2H, H-1'), 4,31 (dd, 2H, 6-CH₂), 2,08 (s, 3H, 5-CH₃), 1,59 (t, 3H, 6-CH₃).

Beispiel 4

Darstellung von 1-Allyl-6-propylaminothymidin

1 g (5,43 mMol) 1-Allyl-6-fluorothymidin wird in 100 ml 1,4-Dioxan gelöst und mit 10 ml n-Propylamin versetzt. Für 20 Stunden verbleibt das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur. Anschließend werden die flüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel 40 (MERCK) säulenchromatographisch mit Chloroform (1% Methanol) als Elutionsmittel gereinigt. Aus den entsprechenden Fraktionen wird die Titelverbindung isoliert.

MS: m/z 223 (M⁺).