

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

269 077

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl. ⁴

C 07 D 251/16

(21) PV 7087-87 E
(22) Přihlášeno 01 10 87

(40) Zveřejněno 12 09 89
(45) Vydáno 31 08 90

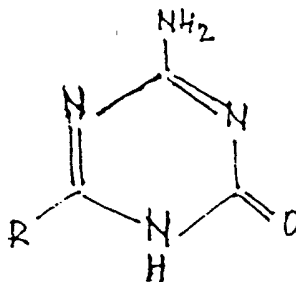
(75)
Autor vynálezu

PÍSKALA ALOIS RNDr. CSc.,
ČIHÁK ALOIS RNDr. DrSc.,
KORBOVÁ LIBUŠE doc. MUDr. CSc., PRAHA

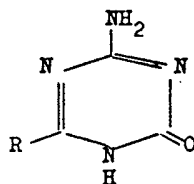
(54)

Způsob přípravy 5-azacytosinů

(57) Řešení spadá do oblasti výroby antisekretorických sloučenin. Způsob výroby dle řešení umožňuje výrobu velkých množství látky obecného vzorce I, kde R značí vodík, alkyl C₁ až C₆ nebo fenyl, ve vysokých výtěžcích a ve velmi dobré kvalitě. Způsob výroby dle řešení spočívá v zahřívání solí amidinomočovin s estery orthokyselin v prostředí N,N-dialkylamidů.



Vynález se týká způsoby přípravy 5-azacytosinů, tj. 4-amino-1,3,5-triazin-2(1H)-onů obecného vzorce I



/I/,

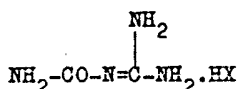
kde R značí vodík, alkyl s 1-6 atomy uhlíku nebo fenyl.

Některé sloučeniny obecného vzorce I vykazují antisekretorické účinky u savců a zároveň výrazně snižují výskyt a rozsah žaludečních vředů v dávkách, které jsou pro organismus netoxické. Tak samotný nesubstituovaný 5-azacytosin při dávce 30 mg/kg hmotnosti zamezuje téměř na 100 % tvorbu experimentálních žaludečních vředů [Čihák, Pískala, Korbová, Čížková, Kučerová: *Experientia* **42**, 32 (1986)]. Některé 6-aryl-5-azacytosiny inhibují tvorbu experimentálních žaludečních vředů na 41 až 86 %. [Hurai, Oochata, Aoyagi, Ueda: *Jap. pat. vykl. spis č. 7 670 780* (1976); *Chem. Abstr.* **86**, 29889 h (1977)]. 5-Azacytosin je také významným meziproduktem pro výrobu cytostaticky vysoce účinných 5-azacytosinových nukleosidů (5-azacytidin, 2'-deoxy-5-azacytidin a 1-β-D-arabinofuranosyl-5-azacytosin).

5-azacytosiny se dají připravit parciální hydrolýzou 2,4-diamino-1,3,5-triazinů, cyklizací acylamidinochovin, kondenzací kyanguanidinů s anhydridy kyselin, dále oxidací 2-amino-4-merkapt-1,3,5-triazinů nebo reakcí acylurethanů s guanidinem (Smolin, Rapoport: *s-Triazines and Derivatives*, Interscience, New York 1959). 5-Azacytosiny se dají dále připravit amonolýzou 4-methoxy-1,3,5-triazin-2(1H)-onů [Pískala, Gut: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **28**, 1681, (1963)] nebo cyklokondenzací amidinochovin s různými deriváty karboxylových kyselin [Pískala: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **32**, 3966 (1967)]. Nejlepších výsledků bylo přitom dosaženo při použití dimethylacetalu dimethylformamidu nebo esterů orthokyselin. Vzhledem k vysoké ceně dimethylacetalu dimethylformamidu a obtížné dostupnosti dialkylacetalů jiných dialkylamidů je z výrobního hlediska výhodnější použití esterů orthokyselin, které jsou podstatně levnější a obecně dobře dostupné. Nevýhodou esterů orthokyselin je jejich nižší reaktivita, což vyžaduje použití vyšších teplot (okolo 150 °C). Je-li také volné amidinochovin jsou při uvedených teplotách nestálé, dochází ke vzniku vedlejších produktů, což snižuje celkový výtěžek i kvalitu získávaných produktů.

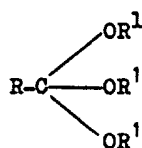
Dalším studiem tohoto přístupu k přípravě 5-azacytosinů bylo zjištěno, že uvedené nedostatky se dají odstranit použitím solí amidinochovin s minerálními nebo karboxylovými kyselinami. Reakce těchto solí s estery orthokyselin probíhá překvapivě snadno již při nižších teplotách, ve vysokých výtěžcích a získané produkty mají velmi dobrou kvalitu. Nejlepší průběh měla reakce při použití N,N-dialkylamidů jako rozpouštědel. Reakce byla prováděna zahříváním na 100 až 120 °C (teplota lázně), avšak probíhá pomaleji i při nižších teplotách. K cyklokondenzacím bylo užíváno alkylesterů orthokyselin, s výhodou ethylesterů orthokyselin. Výhodou předloženého postupu dále je, že zde odpadá příprava volné amidinochovin a výchozí soli amidinochovin jsou snadno dostupné hydrolýzou velmi levného dikyandiamidu.

Podstata vynálezu způsobu přípravy 5-azacytosinů obecného vzorce I spočívá v tom, že se sůl amidinochovin obecného vzorce II



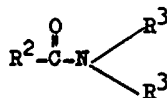
/II/,

kde X je anion kyseliny halogenvodíkové nebo karboxylové kyseliny s 1 až 4 atomy uhlíku, uvede do reakce s esterem orthokyseliny obecného vzorce III



/III/,

kde R značí totéž jako ve vzorci I a R^1 je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, v prostředí N,N-dialkylamidu obecného vzorce IV



/IV/,

kde R^2 je vodík nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a R^3 je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku.

Jako výchozí látky se osvědčily dobře dostupné soli amidinomočoviny s kyselinou mravenčí nebo chlorovodíkovou. Reakce měla rychlý průběh při zahřívání lázně na teplotu 100 až 120 °C, pomalu však probíhala již při teplotě místnosti. K cyklokondenzaci bylo s výhodou používáno nadbytku ethylesterů orthokyselin. Jako rozpouštědla byl užíván s výhodou N,N-dimethylformamid nebo N,N-dimethylacetamid. V jiných rozpouštědlech probíhala reakce pomalu.

Dále je vynález blíže objasněn v příkladech provedení, aniž se na ně omezuje.

Příklad 1

Příprava 5-azacytosinu

Směs 2,94 g mravenčanu amidinomočoviny, 20 ml orthomravenčanu ethylnatého a 30 ml N,N-dimethylformamidu se zahřívá 1 h na 100 až 120 °C (teplota lázně). Po ochlazení se vyloučený produkt odsaje, promyje methanolem a vysuší při 110 °C ve vakuu vodní vývěvy. Získá se 1,75 g (79 %) 5-azacytosinu; t. t. > 350 °C (rozklad); UV: $\lambda_{\text{max}}^{0,1 \text{ N-HCl}}$ 248 nm ($\log \epsilon$ 3,80).

Příklad 2

Směs 2,75 hydrochloridu amidinomočoviny, 20 ml orthomravenčanu ethylnatého a 30 ml N,N-dimethylformamidu se zahřívá 1,5 h na 100 až 120 °C (teplota lázně). Po ochlazení se vyloučený produkt odsaje a zpracuje jako v příkladu 1. Získá se 1,62 g (73 %) 5-azacytosinu, t. t. > 350 °C (rozklad); UV: $\lambda_{\text{max}}^{0,1 \text{ N-HCl}}$ 248 nm ($\log \epsilon$ 3,80).

Příklad 3

Příprava 6-methyl-5-azacytosinu

Směs 2,94 mravenčanu amidinomočoviny, 20 ml orthooctanu ethylnatého a 30 ml N,N-dimethylformamidu se zahřívá 30 min. na 100 až 120 °C (teplota lázně). Po ochlazení se vyloučený produkt odsaje, promyje methanolem a vysuší při 110 °C ve vakuu vodní vývěvy. Získá se 2,10 g (83 %) 6-methyl-5-azacytosinu; t. t. > 350 °C (rozklad); UV: $\lambda_{\text{max}}^{0,1 \text{ N-HCl}}$ 245 nm ($\log \epsilon$ 3,93).

Příklad 4

S použitím 2,75 g hydrochloridu amidinomočoviny se postupem podle příkladu 3 získá 2,02 g (80 %) 6-methyl-5-azacytosinu t. t. > 350 °C (rozklad); UV: $\lambda_{\text{max}}^{0,1 \text{ N-HCl}}$ 245 nm ($\log \epsilon$ 3,93).

Příklad 5

Postupem podle příkladu 3 se za použití N,N-dimethylacetamidu (30 ml) místo N,N-dimethylformamidu získá 2,15 g (85 %) 6-methyl-5-azacytosinu; t. t. > 350 °C (rozklad); UV: $\lambda_{\text{max}}^{0,1 \text{ N-HCl}}$ 245 nm ($\log \epsilon$ 3,93).

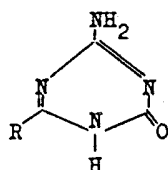
Příklad 6

Příprava 6-fenyl-5-azacytosinu

Směs 2,75 hydrochloridu amidinomočoviny, 20 ml orthobenzoanu ethylnatého a 30 ml N,N-dimethylformamidu se zahřívá 1,5 h na 100 až 120 °C (teplota lázně). Po ochlazení se vyloučený produkt odsaje, promyje methanolem a vysuší při 110 °C ve vakuu vodní vývěvy. Získá se 1,95 g (52 %) 6-fenyl-5-azacytosinu; t. t. 332 až 335 °C (rozklad); UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{pH}6,9}$ 248 nm ($\log \epsilon$ 4,28).

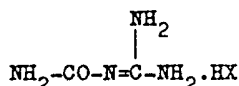
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 5-azacytosinů obecného vzorce I



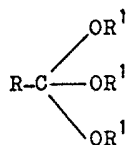
/I/,

kde R značí vodík, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenyl, vyznačující se tím, že se sůl amidinomočoviny obecného vzorce II



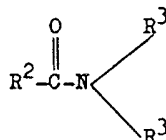
/II/,

kdě X je anion kyseliny halogenvodíkové nebo karboxylové kyseliny s 1 až 4 atomy uhlíku, uvede do reakce s esterem orthokyseliny obecného vzorce III



/III/,

kde R značí totéž jako ve vzorci I a R¹ je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, v prostředí N,N-dialkylamidu obecného vzorce IV



/IV/,

kde R² je vodík nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a R³ je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek použije mravenčanu nebo hydrochloridu amidinomočoviny.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se k cyklokondensaci použije ethylesterů orthokyselin.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v prostředí N,N-dimethylformamidu nebo N,N-dimethylacetamidu při teplotě lázně 100 až 120 °C.