



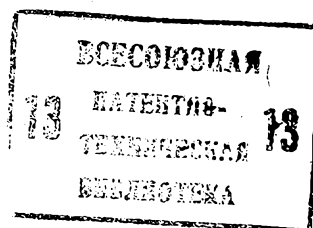
СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(09) SU (11) 1118287 A

3 (5D) C 07 D 249/12; A 61 K 31/41

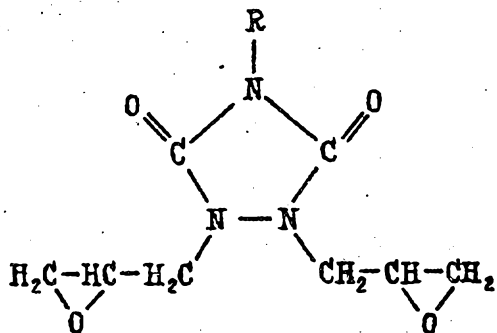
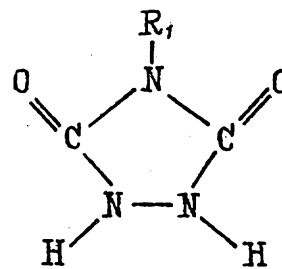
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- (21) 3381945/23-04
- (22) 20.01.82
- (31) Р 31 02 373.8
- (32) 24.01.81
- (33) ФРГ
- (46) 07.10.84. Бюл. № 37
- (72) Герберт Фишер, Бригитте Хазе, Гинрих Меллер, Ганс-Кристоф Вильк и Ульрих Цейдлер (ФРГ)
- (71) Хенкель КГаА (ФРГ)
- (53) 547.791.07(088.8)
- (56) 1. Патент СССР по заявке №2990883/23-04, кл. С 07 D 251/34, 1980.
- (54) (57) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЗОЛА общей формулы

где R - группа  $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2$  или метил-радикал,  
отличающийся тем, что  
соединение общей формулы



где R<sub>1</sub> - водород или метилрадикал, подвергают взаимодействию с эпихлоргидрином при температуре от 80°C до т.кип. реакционной смеси в среде полярного апротонного растворителя в присутствии бромида тетраэтиламмония с последующим дегидрогалогенированием гидроокисью натрия при 40-50°C и выделением целевого продукта.

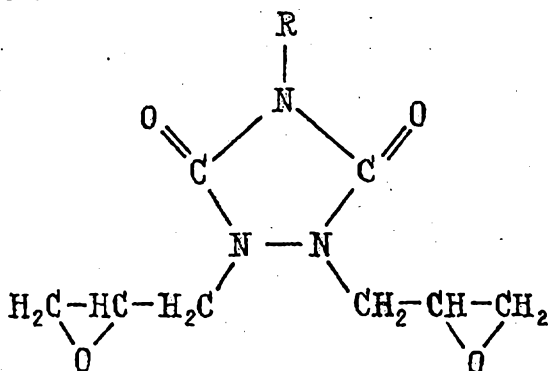
(09) SU (11) 1118287 A

Изобретение относится к способам получения новых соединений, обладающих цитостатической активностью, в частности к способам получения производных уразола.

Известны производные изоциануровой кислоты, например диглицидил 2,3-диоксипропилизоцианурат, который также обладает цитостатической активностью [1].

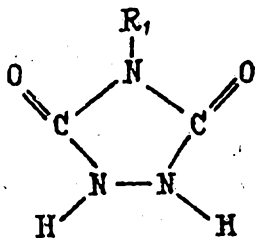
Целью изобретения является получение новых соединений, обладающих ценными цитостатическими свойствами и превосходящих структурные аналоги по активности в количественном отношении.

Поставленная цель достигается основанным на известной реакции взаимодействия N-содержащего гетероцикла с эпихлоргидрином способом получения производных уразола общей формулы



где R - группа  $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2$  или метил-радикал,

закключающимся в том, что соединение общей формулы



где  $R_1$  - водород или метилрадикал, подвергают взаимодействию с эпихлоргидрином при температуре от  $80^\circ\text{C}$  до температуры кипения реакционной смеси в среде полярного апротонного растворителя в присутствии бромид-тетраэтиламмония с последующим дегидрогалогенированием гидроокисью нат-

рия при  $40-50^\circ\text{C}$  и выделением целевого продукта.

**Пример 1.** Смесь 15,2 г (0,15 моль) уразола, 0,4 г бромида тетраэтиламмония, 0,5 г бензалкона А (торговый продукт; смесь 80% хлорида октадецилбензилдиметиламмония и 20% хлорида гексадецилбензилдиметиламмония) и 416 г (4,5 моль) эпихлоргидрина нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь, имеющую температуру  $117^\circ\text{C}$ , охлаждают и к получаемому раствору добавляют 28,8 г (0,72 моль) порошковой гидроокиси натрия, после чего смесь перемешивают при  $45^\circ\text{C}$  в течение 6 ч. Затем осадок отсасывают на фильтре, раствор упаривают досуха при  $40^\circ\text{C}$  под пониженным давлением, остаток растворяют в небольшом количестве метилхлорида и получаемый раствор подвергают хроматографии на колонне, содержащей силикагель, с применением смеси метилхлорида с метанолом (95:5) в качестве элюента.

Получаемые фракции соединяют после проведения контроля тонкослойной хроматографией. Вторую фракцию (вещество с вторым по величине значением  $R_f$ ) упаривают и получают 1,5 г 1,2,4-триглицидилуразола, который после перекристаллизации из этилацетата плавится при  $93-94^\circ\text{C}$ . Эпоксидное число: 17,1 (найдено), 17,8 (рассчитано).

**Пример 2.** 1,2-Диглицидил-4-метилуразол.

Смесь 8,5 г (0,074 моль) 4-метилуразола, 0,17 г бромида тетраэтиламмония и 230 мл (2,95 моль) эпихлоргидрина перемешивают при  $80^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. Раствор охлаждают и последовательно добавляют 65 г молекулярного сита размером 4А и 24 г 50%-ного натрового щелока (0,3 моль), после чего смесь перемешивают при  $40-50^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Отсасывают, фильтрат упаривают и светложелтый твердый остаток перекристаллизовывают из метанола. Получают 4,5 г (27% теории) белых кристаллов с т.пл.  $90^\circ\text{C}$ , содержащих 14% эпоксидного кислорода (рассчитано: 14,1%).

**Пример 3.** Цитостатическую активность новых соединений исследуют на мышах. При этом соединения свежеприготовливают в виде водного 1%-ного

раствора для впрыскивания непосредственно перед применением. Мышей инфицируют видом опухоли Р 388 (лейкемия; внутрипарентерально  $10^6$  клетки/мышь).

Определяют среднюю длительность переживания инфицированных животных контрольной группы, т.е. животных, которым не давались активные вещества. Другим животным, инфицированным тем же образом, что и животные контрольной группы, дают активные вещества и затем также определяют среднюю длительность переживания этих животных. Полученные при этом данные сравнивают с данными по средней длительности переживания животных контрольной группы с тем, чтобы определить процентную степень продления переживания.

Данные по процентной степени продления переживания в зависимости

от дозы активного вещества сведены в таблице.

	5	10	15	20
Активное вещество по примеру	Доза активного вещества, мг/кг	Степень продления средней длительности переживания животных		
1	50	298		
2	50	210		
Диглицидил-2,3-диоксиизоцианурат (известный)	50	203		

Составитель Г. Коннова

Редактор Н. Егорова Техред З.Палий

Корректор А. Ильин

Заказ 7290/45

Тираж 409

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ИПИ "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4