



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217216

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 15 04 81
(21) (PV 2873-81)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 239/24

(40) Zveřejněno 26 02 82
(45) Vydáno 15 03 85

(75)

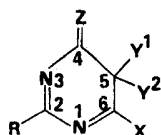
Autor vynálezu

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

(54) Substituované kyseliny omega-(4-oxo-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl)alkanové
a jejich deriváty

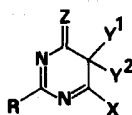
Vynález se týká substituovaných kyselin
ω-(4-oxo-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl)alkano-
vých, jejich derivátů obecného vzorce I
(význam substituentů R, X, Y¹, Y² a Z viz
popis vynálezu) a jejich farmaceuticky
vhodných solí.

Uvedené látky vykazaly u experimen-
tálních nádorů na myších mírný cytosta-
tický účinek.



I

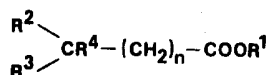
Vynález se týká substituovaných kyselin ω -(4-oxo-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl)-alkanových a jejich derivátů obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných solí.



I

Ve vzorci I značí R aminoskupinu, hydroxyskupinu nebo meraptoskupinu, X značí atom vodíku nebo aminoskupinu, Y^1 značí karboxymethylskupinu, karboxybutylskupinu nebo alkoxykarbonylmethylskupinu, přičemž alkoxykupina obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, Y^2 značí atom vodíku a v případě, že Y^1 značí karboxybutylskupinu, může značit Y^2 další karboxybutylskupinu a Z značí oxoskupinu nebo iminoskupinu. Podle povahy substituentů R, X, Y^1 , Y^2 a Z a podle povahy a pH prostředí může látkám obecného vzorce I příslušet některá z odpovídajících tautomerních forem, popřípadě se může jednat o směs tautomerů.

Látky obecného vzorce I, u nichž R, X, Y^1 , Y^2 a Z mají výše uvedený význam se vyrábějí tím způsobem, že se sloučeniny obecného vzorce II



II

ve kterém R^1 značí methyl nebo ethylskupinu, R^2 značí methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl nebo kyanskupinu, R^3 značí kyan nebo formylskupinu, R^4 značí atom vodíku nebo v případě, že R^2 a R^3 značí kyanskupinu, pak R^4 značí ethoxykarbonylbutylskupinu a $n = 1$ nebo 4, kondenzují s guanidinem, resp. s jeho adičním produktem s anorganickými nebo organickými kyselinami, např. s hydrochloridem guanidinu, s thiomocovinou nebo mocovinou v přítomnosti alkoholátu sodného, např. ethylátu sodného, za podmínek běžných pro přípravu imino-barbiturových, thiobarbiturových nebo barbiturových kyselin.

Látky obecného vzorce I, u nichž Y^1 značí alkoxykarbonylmethylovou skupinu, přičemž Y^2 značí atom vodíku se připravují za běžných podmínek esterifikace z odpovídajících volných karboxylových kyselin.

K přípravě solí látek obecného vzorce I se užívá buď farmaceuticky vhodných kyselin s kterými látky obecného vzorce I tvoří adiční soli, nebo v případě, že látky obecného vzorce I mají volnou karboxylovou skupinu, rovněž farmaceuticky vhodných zásad, např. hydroxidů alkalických kovů nebo uhličitánů alkalických kovů.

Látky obecného vzorce I, resp. jejich soli, aplikované per os nebo parenterálně ve formě mikrosuspense, resp. ve formě roztoku svých solí, jsou mírně cytostaticky účinné u myši kmene H se sarkomem Sak (vyvolaných methylakridinem), s adenokarcinomem mléčné žlázy HK, s ascitickým sarkomem S 37 a s Krebsovým ascitickým karcinomem.

Bližší podrobnosti způsobu přípravy látek obecného vzorce I i přípravy dosud nepopsaných látek obecného vzorce II vyplynou z následujících příkladů provedení, které však rozsah tohoto vynálezu nikterak neomezuji.

P ř í k l a d 1

Kyselina 5-(2,6-diamino-4-oxo-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl)pentanová

K roztoku methylátu sodného, připraveného z 0,7 g (0,03 mol) sodíku a 40 ml methanolu, se v atmosféře dusíku přidá 1,91 g (0,02 mol) hydrochloridu guanidinu a po 10 minutách míchání se vnese 2,41 g (0,01 mol) diethyl-2-kyanheptandioátu. Reakční směs se míchá

4 hodiny při teplotě místnosti a pak se nechá stát přes noc. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku, surový ester se rozpustí v 10 ml (0,01 mol) 1M roztoku hydroxidu sodného, roztok se ponechá stát přes noc při teplotě místnosti a pak se okyselí kyselinou chlorovodíkovou na pH 3. Surový produkt (1,75 g, výtěžek 78 %) poskytne po překrystalisování z vody žádanou kyselinu o t. t. 266 až 268 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 2

Kyselina 2-(2,6-diamino-4-oxo-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl)octová

Stejným postupem jako v příkladu 1, ale za použití diethyl-2-kyanbutandioátu místo diethyl-2-kyanheptandioátu, se připraví kyselina 2-(2,6-diamino-4-oxo-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl)octová. Surový produkt (výtěžek 87 %) poskytne překrystalisací z vody žádanou kyselinu, která se při teplotě nad 300 °C rozkládá, aniž by roztála. UV/VIS (0,1 M HCl, 50% methanol) $\lambda_{\max}$ (log ϵ): 270 nm (4.238).

P ř í k l a d 3

Kyselina 5-(6-amino-2-hydroxy-4-oxo-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl)pentanová

Směs methylátu sodného, připraveného z 0,46 g (0,02 mol) sodíku a 25 ml methanolu, 1,2 g (0,02 mol) močoviny a 2,41 g (0,01 mol) diethyl-2-kyanheptandioátu se zahřívá za míchání 4 h k varu pod zpětným chladičem. Po zpracování reakční směsi stejným způsobem jak je uvedeno v příkladu 1 se získá 1,47 g (výtěžek 65 %) produktu, který po překrystalisování z vody poskytne čistou kyselinu o t.t. 293 až 295 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 4

Kyselina 5-(6-amino-4-oxo-2-merkapt-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl)pentanová

Stejným způsobem jako v příkladu 3, ale za použití 1,52 g (0,02 mol) thiomčoviny místo močoviny se získá 1,8 g (výtěžek 74 %) produktu, který po překrystalisaci z vody poskytne čistou kyselinu o t.t. 288 až 290 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 5

5,5-Bis(4-karboxybutyl)-2,6-diamino-4-imino-4,5-dihydropyrimidin

K roztoku methylátu sodného připraveného rozpouštěním 2,76 g sodíku (0,12 mol) v 80 ml methanolu se přidá při teplotě 40 °C 7,64 g (0,08 mol) hydrochloridu guanidinu a reakční směs se míchá 10 min., načež se přidá 12,88 g (0,04 mol) diethyl-6,6-dikyan-1,11-undekandioátu, reakční směs se refluxuje 3 hodiny a ponechá se stát přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, k odparku se přidá 60 ml vody a 1,7 g (0,04 mol) hydroxidu sodného, směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, načež se zfiltruje přes filtr Slavia č.5 a filtrát se okyselí konc. kyselinou chlorovodíkovou na pH 4,2. Po ochlazení se vyloučená sraženina odsaje, promyje 20 ml studené vody a vysuší. Surový produkt (8,3 g výtěžek 64 %) poskytne po překrystalisaci z vody čistou látku o t.t. 304 až 306 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 6

Kyselina 5-(2,4,6-triamino-5-pyrimidinyl)pentanová

Stejným postupem jako v příkladu 5 se za užití ethyl-6,6-dikyanhexanoátu místo diethyl-6,6-dikyan-1,11-undekandioátu se připraví kyselina 5-(2,4,6-triamino-5-pyrimidinyl)pentanová. Surový produkt (výtěžek 66,7 %) poskytne krystalisací z vody čistou kyselinu o t.t. 276 až 278 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 7

Kyselina 2-(2-amino-4-oxo-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl)octová

Stejným postupem jako v příkladu 5, ale za užití dimethyl-2-formylbutandioátu místo diethyl-6,6-dikyan-1,11-undekandioátu, se připraví kyselina 2-(2-amino-4-oxo-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl)octová. Surový produkt (výtěžek 88,4 %) poskytne po překrystalisaci ze směsi dimethylsulfoxidu, ethanolu a vody žádanou kyselinu o t.t. 317 až 319 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 8

Ethyl-2-(2-amino-4-oxo-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl)acetát

Ke 20 ml absolutního ethanolu vychlazeného na -70 °C se přikape 2,02 g (1,23 ml; 0,017 mol) thionylchloridu a při téže teplotě se přidá po částech 2,54 g (0,015 mol) kyseliny 2-(2-amino-4-oxo-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl)octové. Směs se pak zahřeje na 40 °C a při této teplotě míchá 2 hodiny. Až dosud heterogenní směs přejde na směs homogenní. Potom se zvýší teplota až k refluxu, který se udržuje další 2 hodiny. Reakční směs se pak odpaří ve vakuu do sucha, odparek rozpustí v 50 ml vody a po filtraci se roztok alkalizuje pevným hydrogenuhličitanem sodným. Takto získaný surový produkt (2,32 g, výtěžek 78,4 %) poskytne po překrystalisaci z ethanolu žádaný ester o t.t. 212 až 214 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 9

n-Butyl-2-(2-amino-4-oxo-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl)acetát

Stejným postupem, jako v příkladu 8, ale za užití n-butanolu a kyseliny 2-(2-amino-4-oxo-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl)octové se připraví n-butyl-2-(2-amino-4-oxo-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl)acetát. Surový produkt (výtěžek 89 %) poskytne po překrystalisaci z n-butanolu žádaný ester o t.t. 217 až 218 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 10

Hydrochlorid 2,6-diamino-4-oxo-5-(4-karboxybutyl)-4,5-dihdropyrimidinu

V 3,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se za varu rozpustí 0,5 g 2,6-diamino-4-oxo-5-(4-karboxybutyl)-4,5-dihdropyrimidinu a roztok se odstaví na 4 hodiny ke krystalisaci v lednici. Získá se 0,53 g (výtěžek 91 %) hydrochloridu o t. t. 264 až 268 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 11

Sodná sůl 2-(2-amino-4-oxo-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl)octové kyseliny

Ve 35 ml vroucí vody se rozpustí 0,42 g (0,0025 mol) kyseliny 2-(2-amino-4-oxo-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl)octové a 0,21 g (0,0025 mol) hydrogenuhličitanu sodného. Po ochlazení se sodná sůl vyloučí přidávkem ethanolu. Získá se 0,39 g soli (výtěžek 81,5 %) o t.t. 260 až 265 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 12

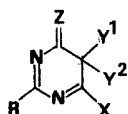
Ethyl-6,6-dikyanhexanoát a diethyl-6,6-dikyan-1,11-undekandioát

K roztoku ethylátu sodného připraveného rozpuštěním 12,7 g (0,55 mol) sodíku ve

450 ml ethanolu, zahřátému na 40 °C se přidá 36,3 g (0,55 mol) melanodinitrilu ve 30 ml ethanolu, míchá se 10 minut a pak se přikape při téže teplotě 104,6 g (0,5 mol) ethyl-5-brompentanoátu a reakční směs se refluxuje 5 hodin a ponechá stát přes noc. Po odsátí vyloučené soli (NaBr) se filtrát zahustí do kašovitě konzistence, zředí 500 ml vody a organický podíl se vyjme do chloroformu. Chloroformová fáze se po vytřepání stejným objemem vody vysuší síranem sodným, těkavé podíly se odeženou ve vakuu a zbytek se destiluje ve vakuu. V rozmezí 155 až 160 °C při 66 Pa se získá hexanoát a při 200 až 210 °C/66 Pa undekandioát. Redestilací se získá 15,6 g (výtěžek 14,7 %) hexanoátu o t.t. 130 až 133 °C/40 Pa a 20,1 g (výtěžek 11,3 %) undekandioátu o t.t. 185 až 190 °C/Pa. Ethyl-6,6-dikyanhexanoát je nestálý, rychle se rozkládá a je nutno jej uchovávat v lednici.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Substituované kyseliny ω -/4-oxo-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl/alkanové a jejich deriváty obecného vzorce I



/I/,

ve kterém značí R aminoskupinu, hydroxyskupinu nebo merkaptoskupinu, X značí atom vodíku nebo aminoskupinu, Y^1 značí karboxymethylskupinu, karboxybutylskupinu nebo alkoxykarboxymethylskupinu, přičemž alkoxy skupina obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, Y^2 značí atom vodíku a v případě, že Y^1 značí karboxybutylskupinu, může značit Y^2 další karboxybutylskupinu, Z značí oxoskupinu nebo iminoskupinu, jejich tautomerní formy nebo směs tautomerních forem, a jejich farmaceuticky vhodné soli.

2. Kyselina 5-/2,6-diamino-4-oxo-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl/-pentanová.
3. Kyselina 5-/6-amino-2-hydroxy-4-oxo-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl/pentanová.
4. Kyselina 5-/6-amino-4-oxo-2-merkpto-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl/pentanová.
5. Kyselina 2-/2,6-diamino-4-oxo-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl/octová.
6. Kyselina 2-(6-amino-4-oxo-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl)octová.
7. Ethyl-2-(2-amino-4-oxo-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl)acetát.
8. n-Butyl-2-(2-amino-4-oxo-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl)acetát.
9. Kyselina 5-(2,4,6-triamino-5-pyrimidinyl)pentanová.
10. 5,5-Bis(4-karboxybutyl)-2,6-diamino-4-imino-4,5-dihydropyrimidin.
11. Hydrochlorid 2,6-diamino-4-oxo-5-(4-karboxybutyl)-4,5-dihydropyrimidinu.
12. Sodná sůl 2-(2-amino-4-oxo-4,5-dihydro-5-pyrimidinyl)octové kyseliny.