



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

242050
(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 239/47

(22) Přihlášeno 22 12 84
(21) [PV 10 292-84]

(40) Zveřejněno 22 08 85

(45) Vydáno 15 09 87

(75)

Autor vynálezu

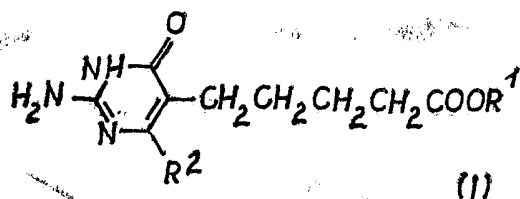
ŠIMONOVÁ MARIE ing.; KOTVA RUDOLF RNDr. CSc.;
KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA; MĚLKA MILAN MUDr. RNDr.,
HRADEC KRÁLOVÉ

(54) Antineoplasticky účinné estery kyselin 5-(2-amino-4-oxo-6-alkyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanových

1

2

Řešení se týká esterů kyselin 5-(2-amino-4-oxo-6-alkyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanových obecného vzorce I,

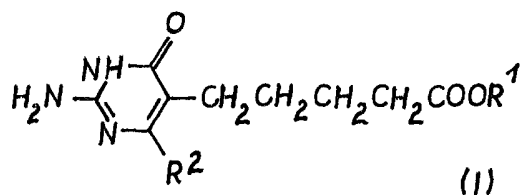


ve kterém

R¹ značí alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku s řetězcem přímým nebo rozvětvenými, allylovou, benzylovou, 3-chlorpropylovou, cyklohexylovou nebo 2-fenylethylovou skupinou a

R² značí přímý alkylový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku, vykazujících antineoplastickou aktivitu u zvířat s experimentálními nádory při s. c. i p. o. podání.

Vynález se týká antineoplasticky účinných esterů kyselin 5-(2-amino-4-oxo-6-alkyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanových obecného vzorce I,



ve kterém

R¹ značí alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku s řetězcem přímým nebo rozvětveným, allylovou, benzylovou, 3-chlorpropylovou, cyklohexylovou nebo 2-fenylethylovou skupinou a

R² značí přímý alkylový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku.

Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R¹ a R², jsou deriváty isocytosinu a lze u nich očekávat, v analogii s dřívějšími zjištěními u strukturně podobných látek se strukturou 5- a 6-substitučních derivátů 2-amino-4-oxopyrimidinu (čs. autorské osvědčení č. 226 946, č. 225 537, č. 231 636, č. 221 432, č. 221 324) antineoplastickou aktivitu.

Tento předpoklad byl potvrzen při biologickém hodnocení antineoplastického účinku u zvířat s experimentálními transplantovatelnými nádory, z něhož vyplynulo, že testované látky jsou potenciálními chemoterapeutiky lidských nádorových onemocnění. Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R¹, R² byly testovány na myších s ascitickými nádory KR 2, S 37, s ascitickou formou leukémie L 1210, se solidními nádory HK, STE a na krysách s Yoshidovým sarkomem.

Při těchto pokusech byly látky podávány níže uvedeným způsobem jednou denně, a to u myších ascitických nádorů 8krát, počínaje prvním dnem po transplantaci, u krysího Yoshidova nádoru 5krát, u myší leukémie L 1210 4 x. Podobné schéma bylo voleno pro myší solidní nádory, u nichž látky byly podávány 8krát, počínaje 5 dnem po transplantaci. Velikost nádoru byla stanovena v den po skončení aplikace. Velikost nádoru a doba přežívání byly porovnány s hodnotami u neléčených kontrolních zvířat.

Uvádíme příklady protinádorového účinku některých látek:

Methylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové snížil v dávkách 200 a 100 mg/kg p. o. a 100 mg/kg s. c. velikost nádoru Kr 2 o 59, 35 a 33 % a nádoru STE o 49, 41 a 37 %.

Ethylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-

-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové snížil v dávce 200 mg/kg p. o. velikost nádoru STE o 37 %, S 37 o 41 % a Kr 2 o 60 %. V dávce 100 mg/kg p. o. snížil velikost nádoru S 37 o 24 %. V dávce 100 mg/kg s. c. snížil velikost nádoru Kr 2 o 31 %.

Propylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové v dávce 200 mg/kg p. o. snížil velikost nádoru STE o 45 %.

3-Chlorpropylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové snížil v dávce 200 a 100 mg/kg p. o. velikost nádoru Kr 2 o 60 a 20 %; v dávce 100 mg/kg s. c. snížil velikost Kr 2 o 30 %. V dávce 200 mg/kg p. o. prodloužil přežití zvířat s Kr 2 o 27 %.

Allylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové v dávce 200 mg/kg p. o. snížil velikost nádoru Kr 2 o 64 %.

Butylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové v dávce 200 mg/kg p. o. zmenšil velikost nádoru Kr 2 o 58 % a STE o 26 %. V dávce 100 mg/kg p. o. S 37 o 20 %.

Isobutylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové v dávce 200 mg/kg p. o. zmenšil velikost nádoru STE o 31 %.

Cyklohexylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové v dávce 200 mg/kg p. o. snížil velikost nádoru Kr 2 o 26 % a STE o 33 %.

2-Fenylethylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové snížil v dávkách 200 mg/kg p. o., resp. 100 mg/kg s. c., statisticky nevýznamně velikosti nádoru Kr 2 o 33, resp. 25 %.

Ethylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-ethyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové v dávce 50 mg/kg p. o. zmenšil velikost nádoru S 37 o 17 % a v dávce 100 mg/kg p. o. o 15 %.

Ethylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-butyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové v dávce 200 mg/kg p. o. snížil velikost nádoru Kr 2 o 36 % a STE o 32 %.

Methylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-pentyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové v dávce 200 mg/kg p. o. snížil velikost nádoru STE o 39 %. V dávce 100 mg/kg p. o. snížil velikost nádoru STE o 41 % a nádoru Kr 2 o 38 %. V dávce 100 mg/kg s. c. snížil velikost nádoru Kr 2 o 63 %.

Ethylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-pentyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové v dávce 200 mg/kg p. o. snížil velikost nádoru HK o 28 % a v dávce 100 mg/kg p. o. Kr 2 o 64 %, S 37 o 45 % a HK o 18 %.

Allylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-pentyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové snížil v dávce 200 mg/kg p. o. velikost nádoru STE o 48 % a Kr 2 o 26 %. V dávce 50 mg/kg s. c. snížil velikost nádoru Kr 2 o 20 %.

Butylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-pentyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové v dávce 200 mg/kg p. o. snížil velikost nádoru STE o 32 % a Kr 2 o 44 %. V dávce 100 mg/kg p. o. snížil velikost nádoru Kr 2 o 34 % a prodloužil přežití zvířat s tímto nádorem o 24 %. V dávce 100 mg/kg s. c. snížil velikost nádoru Kr 2 o 25 %.

Pentylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-pentyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové v dávce 200 mg/kg p. o. snížil velikost nádoru STE o 36 % a Kr 2 o 46 %. V dávce 100 mg/kg p. o. snížil velikost nádoru STE o 37 % a Kr 2 o 53 %.

Ethylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-hexyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové v dávce 50 mg/kg p. o. snížil velikost nádoru Kr 2 o 29 %.

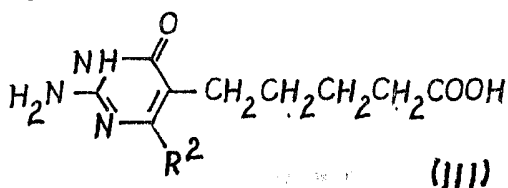
Benzylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-pentyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové v dávce 200 mg/kg p. o. snížil velikost nádoru Kr 2 o 36 % a rovněž v dávce 100 miligramů na kilogram p. o. o 36 %. V dávkách 100 mg/kg s. c., resp. 50 mg/kg s. c. snížil velikost nádoru Kr 2 o 35 %, resp. o 23 %.

Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R^1 a R^2 , se vyrábějí tím způsobem, že se thionylchlorid v množství 1 až 3 molekulivalentů, výhodně 1,1 molekulivalentu, přidá do přebytku látek obecného vzorce II,



ve kterém

R^1 má výše uvedený význam, ochlazené na teplotu -5 až $-40^\circ C$, přičemž látka obecného vzorce II, o výše uvedeném významu R^1 , se použije jako reakční prostředí, načež se vzniklý reaktivní derivát ponechá reagovat s látkami obecného vzorce III,



ve kterém

R^2 má výše uvedený význam, nejprve při teplotě -5 až $-40^\circ C$ a poté při teplotě od $40^\circ C$ až do teploty varu použitého reakčního prostředí.

Látky obecného vzorce III jsou látky známé a snadno získatelné postupem podle čs. autorského osvědčení č. 226 946.

Bližší podrobnosti o způsobu přípravy látek obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R^1 a R^2 , vyplynou z následujících příkladů provedení.

Příklad 1

Ethylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové

K 50 ml ethanolu, ochlazenému na -20 stupňů Celsia, se za míchání přikape 3,93 g (0,033 mol) thionylchloridu a k takto připravenému reaktivnímu derivátu se za chlazení přisype po částech 6,76 g (0,03 mol) kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové a vzniklá suspenze se míchá při téže teplotě 1 hodinu. Poté se reakční teplota zvýší na $40^\circ C$, reakční směs se míchá další 2 hodiny a reakce se dokončí 2 hodiny refluxem, přičemž se suspenze rozpustí. Přebytečný ethanol se z reakční směsi odstraní odpařením na rotačním vakuovém zařízení při vakuu vodní pumpy, vzniklý odparek se rozmíchá v 75 ml vody, vzniklá suspenze se zneutralizuje hydrogenuhličitánem sodným a odfiltruje se. Po promytí odfiltrované látky vodou a vysušení se získá surový produkt, který se přečistí krystalizací z ethanolu. Získá se látka o teplotě tání 197 až $199^\circ C$.

Stejným způsobem za užití příslušných alkoholů a výchozích kyselin obecného vzorce III k esterifikaci se připraví následující látky:

methylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové, teplota tání 207 až $208^\circ C$, (ethanol);

propylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové, teplota tání 193 až $194^\circ C$, (ethanol);

butylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové, teplota tání 188 až $190^\circ C$, (ethanol);

isobutylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové, teplota tání 181 až $183^\circ C$, (70% vodný ethanol);

allylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové, teplota tání 183 až $185^\circ C$, (ethanol);

3-chlorpropylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanové, teplota tání 160 až 162 °C, (ethanol);

cyklohexylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanové, teplota tání 193 až 195 °C, (ethanol);

2-fenylethylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanové, teplota tání 172 až 174 °C, (ethanol);

ethylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-ethyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanové, teplota tání 74 až 77 °C, (20% vodný ethanol);

ethylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-butyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanové, teplota tání 116 až 119 °C, (70% vodný ethanol);

ethylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-hexyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanové, teplota tání 197 až 199 °C, (70% vodný ethanol).

Příklad 2

Ethylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-pentyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanové

K 30 ml ethylalkoholu, ochlazenému na -10 °C, se za míchání přikape 1,31 g (0,011

mol) thionylchloridu a přidá se po částech 2,81 g (0,01 mol) kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-pentyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanové a vzniklá suspenze se ponechá reagovat 1 hodinu při téže teplotě. Další průběh reakce i zpracování reakční směsi se provede stejným postupem jako v příkladu 1. Získá se látka o teplotě tání 201 až 204 °C, po krystalizaci surového produktu ze 40% vodného roztoku ethanolu.

Stejným postupem za užití příslušných alkoholů se připraví následující látky:

methylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-pentyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanové, teplota tání 207 až 209 °C, (50% vodný ethanol);

butylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-pentyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanové, teplota tání 184 až 186 °C, (60% vodný ethanol);

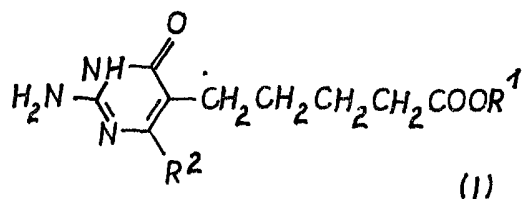
pentylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-pentyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanové, teplota tání 184 až 187 °C, (60% vodný ethanol);

allylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-pentyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanové, teplota tání 191 až 194 °C, (60% vodný ethanol);

benzylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-pentyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanové, teplota tání 200 až 202 °C, (50% vodný ethanol).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Antineoplasticky účinné estery kyselin 5-(2-amino-4-oxo-6-alkyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanových obecného vzorce I,



ve kterém

R¹ značí alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku s řetězcem přímým nebo rozvětveným, allylovou, benzylovou, 3-chlorpropylovou, cyklohexylovou nebo 2-fenylethylovou skupinou a

R² značí přímý alkylový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku.

2. Methylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanové.

3. Ethylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanové.

4. Propylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanové.

5. 3-Chlorpropylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanové.

6. Allylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanové.

7. Butylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanové.

8. Isobutylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanové.

9. Cyklohexylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanové.

10. 2-Fenylethylester kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanové.

11. Ethylester kyseliny 5-(2-amino-4-
-oxo-6-ethyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-
pentanové.

12. Ethylester kyseliny 5-(2-amino-4-
-oxo-6-butyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-
pentanové.

13. Methylester kyseliny 5-(2-amino-4-
-oxo-6-pentyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-
pentanové.

14. Ethylester kyseliny 5-(2-amino-4-
-oxo-6-pentyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-
pentanové.

15. Allylester kyseliny 5-(2-amino-4-

-oxo-6-pentyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-
pentanové.

16. Butylester kyseliny 5-(2-amino-4-
-oxo-6-pentyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-
pentanové.

17. Pentylester kyseliny 5-(2-amino-4-
-oxo-6-pentyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-
pentanové.

18. Ethylester kyseliny 5-(2-amino-4-
-oxo-6-hexyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-
pentanové.

19. Benzylester kyseliny 5-(2-amino-4-
-oxo-6-pentyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-
pentanové.