

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

218548
(11) (B1)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

[22] Přihlášeno 27 10 81
[21] (PV 7876-81)

[40] Zveřejněno 25 06 82

[45] Vydáno 15 03 85

[51] Int. Cl.³
C 07 D 239/60

[75]

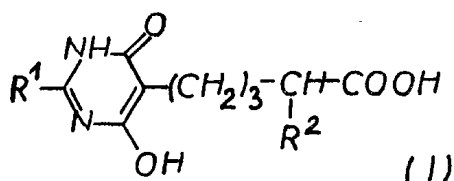
Autor vynálezu

KOTVA RUDOLF RNDr. CSc., KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA

[54] α -Substituční deriváty kyseliny 5-(4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-
pentanové a způsob jejich výroby

1

Vynález se týká α -substitučních derivátů kyseliny 5-(4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové obecného vzorce I



ve kterém R^1 značí hydroxy- nebo merkaptoskupinu a R^2 alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku nebo hydroxyskupinu, jakož i způsobu výroby uvedených látek.

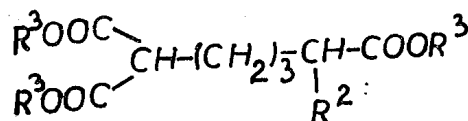
Deriváty obecného vzorce I jsou odvozeny od kyseliny 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové, tj. sloučeniny, ve které R^1 značí aminoskupinu a R^2 atom vodíku a která se projevila jako významný potenciátor účinku klinicky užívaných cytostatik. Látky obecného vzorce I mají podobné vlastnosti a jsou potenciálně využitelné jako chemoterapeutika a modulatory biologické odpovědi jiných farmak.

Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R^1 a R^2 , vykazovaly při screeningovém hodnocení na antineoplastický

2

účinek u zvířat s experimentálními nádory mírný antineoplastický účinek, v dávkovém rozmezí 50 až 100 mg/kg při s. c. aplikaci, projevující se zmenšením hmoty nádoru. Nejvýraznější aktivitu z látek obecného vzorce I o výše uvedeném významu R^1 a R^2 vykazovala látka vzorce I, kde R^1 značí merkaptoskupinu a R^2 značí pentylskupinu, která v dávce 100 mg/kg aplikovaná s. c. myším s nádorem Kr 2 zmenšila velikost nádoru o 22 %. Podobně látka obecného vzorce I, kde R^1 značí merkaptoskupinu a R^2 značí methylskupinu, prodloužila dobu přežití zvířat s nádorem Kr 2 v dávce 50 mg/kg s. c. o 21 %. Látka obecného vzorce I, kde R^1 značí hydroxyskupinu a R^2 značí metylskupinu podobně prodloužila přežití zvířat s ascitickou formou Yoshidova nádoru v dávce 100 mg/kg s. c. o 27 %.

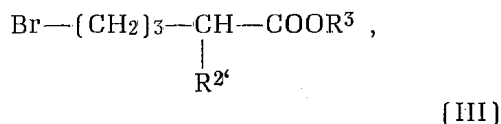
Podle vynálezu lze látky obecného vzorce I o výše uvedeném významu R^1 a R^2 vyrobit tím způsobem, že se triester trikarboxylové kyseliny obecného vzorce II



(II)

ve kterém R^3 značí methyl- nebo ethylskupinu a R^2 má stejný význam jako R^2 v obecném vzorci I nebo značí acetoxyskupinu, kondenzuje s močovinou, resp. s thiomocovinou v přítomnosti alkoholátu sodného, výhodně methylátu sodného, načež se surový kondenzát zmýdelní a látka obecného vzorce I o výše uvedeném významu R^1 a R^2 se z roztoku uvolní minerální kyselinou a přečistí se krystalizací.

Látky obecného vzorce II o výše uvedeném významu R^2 a R^3 lze připravit, většinou ve velmi dobrém výtěžku, metodou popsanou například pro syntézu triethylesteru kyseliny 2-karboxy-1,7-heptandiové [Karrer P. a spol.: *Helv. Chim. Acta* 27, 237 (1944)], tj. kondenzací sodné soli diethyl-1,3-dioátu nebo dimethyl-1,3-dioátu s methyl- nebo ethylestery 5-halogenovaných pentanových kyselin, výhodně bromovaných, obecného vzorce III



kde R^2 a R^3 mají stejný význam jak výše uvedeno. Látky obecného vzorce III lze připravit metodou popsanou například pro syntézu ethylesteru kyseliny 2-methyl-5-brompentanové [Kessar S. V. a spol.: *Tetrahedron* 24, 899 (1968)].

Blíží podrobnosti o způsobu přípravy látek obecného vzorce I o výše uvedeném významu R^1 a R^2 vyplynou z následujícího příkladu provedení, který však rozsah tohoto vynálezu nikterak neomezuje.

Kyselina 5-(2-merkapt-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -butylpentanová

K roztoku methylátu sodného, připraveného rozpuštěním 27,6 g (1,20 molu) sodíku ve 400 ml methanolu se při teplotě 40 až 50 °C za míchání vnese 91,35 g (1,20 molu)

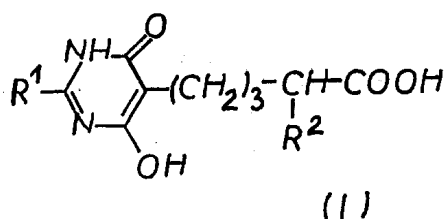
thiomocoviny a pak 137,78 g (0,40 molu) triethylesteru kyseliny 2-butyl-6-karboxy-1,7-heptandiové. Reakční směs se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti a pak se nechá stát přes noc. Po oddestilování methanolu za sníženého tlaku se odparek zmýdelní 800 ml 0,5 N NaOH při teplotě 20 až 25 °C, zfiltruje se a filtrát se okyslí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (1:1) na pH 3. Vyloučená látka se po ochlazení odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Získaná látka se přečistí krystalizací z 50% vodného ethanolu. T. t. 165 až 167 °C.

Stejným způsobem jak uvedeno v příkladu, za použití odpovídajících triesterů trikarboxylových kyselin obecného vzorce II a močoviny, resp. thiomocoviny, byly připraveny následující sloučeniny:

- kyselina 5-(2,6-dihydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -methylpentanová, t. t. 207 až 209 °C,
- kyselina 5-(2,6-dihydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -ethylpentanová, t. t. 163 až 164 °C,
- kyselina 5-(2,6-dihydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -propylpentanová, t. t. 137 až 138 °C,
- kyselina 5-(2,6-dihydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -butylpentanová, t. t. 132 až 134 °C,
- kyselina 5-(2,6-dihydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -pentylpentanová, t. t. 144 až 145 °C,
- kyselina 5-(2-merkapt-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -methylpentanová, t. t. 193 až 194 °C,
- kyselina 5-(2-merkapt-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -propylpentanová, t. t. 70 až 72 °C,
- kyselina 5-(2-merkapt-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -pentylpentanová, t. t. 75 až 77 °C,
- kyselina 5-(2-merkapt-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -hydroxypentanová (s 1 molekulou krystalové vody), t. t. 248 až 250 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. α -Substituční deriváty kyseliny 5-(4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové obecného vzorce I



ve kterém R^1 značí hydroxy- nebo merkaptoskupinu a R^2 alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku nebo hydroxyskupinu.

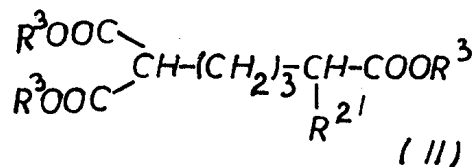
- 2. Kyselina 5-(2-merkapt-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -butylpentanová.
- 3. Kyselina 5-(2,6-dihydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -methylpentanová.
- 4. Kyselina 5-(2,6-dihydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -ethylpentanová.
- 5. Kyselina 5-(2,6-dihydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -propylpentanová.
- 6. Kyselina 5-(2,6-dihydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -butylpentanová.
- 7. Kyselina 5-(2,6-dihydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -pentylpentanová.
- 8. Kyselina 5-(2-merkapt-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -propylpentanová.

9. Kyselina 5-(2-merkaptto-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -pentyl-pentanová.

10. Kyselina 5-(2-merkaptto-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -methyl-pentanová.

11. Kyselina 5-(2-merkaptto-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -hydroxy-pentanová.

12. Způsob výroby sloučenin podle bodu 1, obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, vyznačující se tím, že se triester trikarboxylové kyseliny obecného vzorce II



ve kterém R^3 značí methyl- nebo ethylskupinu a $R^{2'}$ má stejný význam jako R^2 v obecném vzorci I nebo značí acetoxyskupinu, kondenzuje s močovinou, resp. s thiomocovinou v přítomnosti alkoholátu sodného, výhodně methylátu sodného, načež se surový kondenzát zmýdelní a látka obecného vzorce I o výše uvedeném významu R^1 a R^2 se z roztoku uvolní minerální kyselinou a přečistí se krystalizací.