



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 215 593

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)
(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 01 04 80
(21) PV 2262-80

(11) (B 1)

(51) Int. Cl.³ C 07 D 239/54

(40) Zveřejněno 30 11 81
(45) Vydáno 15 04 1984

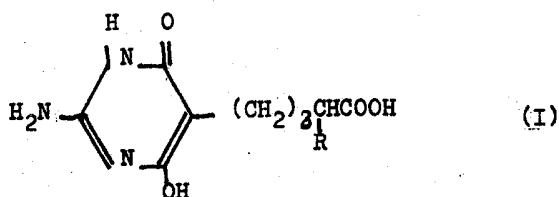
(75)
Autor vynálezu

KOTVA RUDOLF RNDr. CSc.,
KREPELKA JIŘÍ ing. CSc.,
ČERNÝ ANTONÍN RNDr. CSc.,
PUJMAN VOJTECH RNDr. CSc.,
SEMONSKÝ MIROSLAV doc. dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) -Substituční deriváty kyseliny 5-/2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-
pyrimidin-5-yl)valerové a způsob jejich výroby

1

Vynález se týká α -substitučních derivátů kyseliny 5-/2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)valerové obecného vzorce I,



ve kterém R znáčí alkylskupinu s rovným uhlíkatým řetězcem obsahujícím 1 až 5 atomů uhlíku, fenyl-, 3,4-dichlorfenyl-, 1-naftyl- nebo cyklohexylskupinu, thienyl nebo hydroxyskupinu, jakož i způsob výroby uvedených látek.

Látky obecného vzorce I o výše uvedeném významu R, jsou α -substitučními deriváty kyseliny 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,

4-dihydropyrimidin-5-yl)valerové, tj. látky obecného vzorce I, ve kterém R značí atom vodíku, která pod pracovním označením DAMVAR byla pro svoje mimořádné biologické účinky vybrána pro koinický vývoj (čs. a. o. č. 176667). Látky obecného vzorce I o výše uvedeném významu R, vykazují obdobné biologické efekty jako DAMVAR, a to se stejnou nebo vyšší účinností.

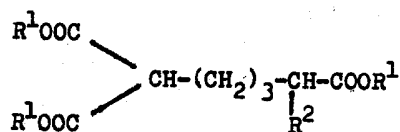
Látky obecného vzorce I o výše uvedeném významu R vykazaly terapeutický účinek u zvířat s experimentálními transplantovatelnými nádory, a to u myši s ascitickým nádorem S 37 nebo Kr 2 a se solidním nádorem S 180 (Crockerův sarkom). Při těchto pokusech byly testované látky aplikovány jednou denně, a to u myši s ascitickými nádory 8x ve dnech 1. až 5. a 7. až 9. po transplantaci nádoru a u myši se solidním nádorem rovněž 8x v podobném schématu, avšak počínaje 5. nebo 7. dnem po transplantaci. Velikost nádoru byla stanovena den po skončení aplikace a porovnána s hodnotami u neléčených zvířat (kontroly). Testované látky vykazaly prakticky stejný účinek na velikost nádoru S 37, Dr 2 a S 180 jako DAMVAR, pohybující se v rozmezí 10 až 40 % snížení velikosti nádoru, při podání dávky 100 mg/kg s.c.

Látky obecného vzorce I o výše uvedeném významu R, byly hodnoceny na posilující vliv na účinek 5-fluoruracilu, za užití modelu leukemie La. Leukemie La byla inokulována myším kmene C₅₇ Black (samci) v množství 20.10⁶ buněk a v den 3 po transplantaci byly zvířatům podány s.c. jednotlivě testované látky a 90 min poté byl injikován 5-fluoruracil v dávce 75 mg/kg s.c. Měřítkem potenciačního účinku testovaných látek byly změny mediánu přežití (% Ils) ve skupinách léčených kombinací, ve srovnání s mediánem přežití skupiny léčené samotným 5-fluoruracilem, který byl považován za 100 %.

Látky obecného vzorce I o výše uvedeném významu R zvyšovaly výrazně % Ils nad medián samotného 5-fluoruracilu, a to v užším nebo širším dávkovém rozmezí. Jako nejúčinnější látky se jevily: kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -butylvalerová, která v dávkovém rozmezí 150 až 250 mg/kg s.c. dosahovala Ils 50 %, kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -fenylylvalerová (v dávce 200 mg/kg s.c. Ils 30 %), kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -methylvalerová (v dávce 250 mg/kg s.c., Ils 30 %), kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -ethylvalerová (v dávce 300 mg/kg s.c., Ils 30 %). Ostatní látky obecného vzorce I o výše uvedeném významu R dosahovaly v dávkovém rozmezí od 50 do 300 mg/kg s.c. Ils v rozmezí 10 až 25 %.

Látky obecného vzorce I o výše uvedeném významu R nezvyšovaly v kombinaci prakticky jedovatost další terapeutické komponenty, v souhlase s výsledky nalezenými u DAMVARu (viz např. čs. a. o. č. 176667).

Podle vynálezu lze látky obecného vzorce I o výše uvedeném významu R vyrábět tak, že se triester trikarboxylové kyseliny obecného vzorce II,

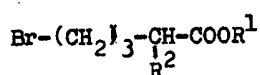


/II/

ve kterém R¹ značí methyl- nebo ethylskupinu a R² má stejný význam jako R v obecném vzorci I nebo značí acetoxy skupinu, konkrétně s guanidinem nebo s jeho edičním produktem s anorganickými nebo organickými kyselinami, s výhodou s hydrochloridem, v přítomnosti alkoholátu

sodného, s výhodou ethylátu sodného, načež se surový produkt zmýdelní a látka obecného vzorce I o výše uvedeném významu R se z roztoku uvolní okyselením minerální kyselinou a přečistí se krystalizací nebo přesrážením z roztoku soli s alkalickým kovem minerální kyselinou.

Látky obecného vzorce II o výše uvedeném významu R^2 a R^1 jsou látky dosud nepopsané. Lze je všechny připravit, většinou ve velmi dobrém výtěžku, stejnou metodou, a to metodou popsanou např. pro syntesu triethylesteru kyseliny α -karboxypimelové (Karrer P. a spol.: Helv. Chim. Acta 27, 237 /1944/), tj. kondensací sodné soli malonanu ethylnatého nebo methylnatého s methyl- nebo ethylestery δ -halogenovaných valerových kyselin, výhodně bromovaných, obecného vzorce III,



(III)

kde R^2 a R^1 mají stejný význam, jak výše uvedeno. Látky obecného vzorce III o výše uvedeném významu R^2 a R^1 jsou sloučeniny zčásti známé, zčásti dosud nepopsané. Lze je všechny připravit stejnou metodou, a to metodou popsanou např. pro syntesu ethylesteru kyseliny α -methyl- δ -bromvalerové (Kasser S. V. a spol.: Tetrahedron 24, 899 /1968/).

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

P ř í k l a d :

Kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,5-dihydropyrimidin-5-yl)- α -fenyvalerová

K roztoku ethylátu sodného, připraveného rozpuštěním 27,6 g (1,20 mol) sodíku ve 400 ml absolutního ethanolu, se při teplotě 40 až 45 °C, za míchání a v atmosféře dusíku, vnesou 76,4 g (0,80 mol) hydrochloridu guenidinu a pak 145,8 g (0,40 mol) triethylesteru kyseliny α -fenylnal- α -karboxypimelové. Reakční směs se míchá 4 h při teplotě místnosti a pak se nechá stát přes noc. Po oddestilování ethanolu za sníženého tlaku se odparek zmýdelní 800 ml 0,5 N NaOH při teplotě 20 až 25 °C, zfiltruje se a filtrát se okyselí 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. 300 až 302 °C (za rozkladu).

Stejným způsobem, jak uvedeno v příkladu, za užití odpovídajících derivátů kyseliny malonové obecného vzorce II, byly připraveny následující sloučeniny:

□ kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -methylvalerová, t.t. 285 až 287 °C (za rozkladu),

□ kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -ethylvalerová, t.t. 270 až 272 °C (za rozkladu),

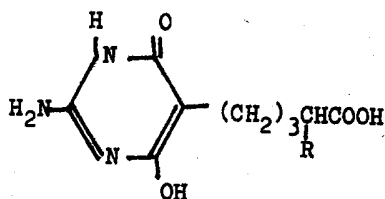
□ kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -propylvalerová, t.t. 262 až 264 °C (za rozkladu),

□ kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -butylvalerová, t.t. 266 až 268 °C (za rozkladu),

- kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -(pentylvalerová, t.t. 265 až 267 °C (za rozkladu),
- kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -hydroxyvalerová t.t. 255 až
- kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -(3,4-dichlor)fenylvalerová, t.t. 282 až 284 °C (za rozkladu),
- kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -(1-naftyl)valerová, t.t. 259 až 261 °C (za rozkladu),
- kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -(2-thienyl)valerová, t.t. 290 až 292 °C (za rozkladu),
- kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -cyklohexylvalerová, t. 258 až 260 °C (za rozkladu).

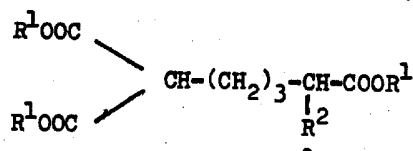
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. α -Substituční deriváty kyseliny 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)valerové obecného vzorce I.



ve kterém R značí alkylskupinu s rovným uhlíkatým řetězcem obsahujícím 1 až 5 atomů uhlíku, fenyl-, 3,4-dichlorfenyl-, 1-naftyl- nebo cyklohexylskupinu, thienyl nebo hydroxyskupinu.

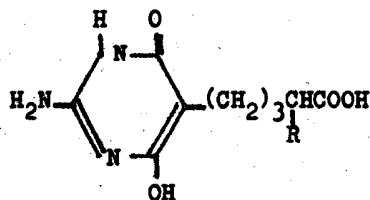
2. Kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -fenylvalerová.
3. Kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -methylvalerová.
4. Kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -ethylvalerová.
5. Kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -propylvalerová.
6. Kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -butylvalerová.
7. Kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -pentylvalerová.
8. Kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -hydroxyvalerová.
9. Kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -(3,3-dichlorfenyl)valerová.
10. Kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -(1-naftyl)valerová.
11. Kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -(2-thienyl)valerová.
12. Kyselina 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)- α -cyklohexylvalerová.
13. Způsob výroby α -substitučních derivátů kyseliny 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)valerové podle bodu 1 obecného vzorce I, ve kterém R má výše uvedený význam, vyznačující se tím, že se triester trikarboxylové kyseliny obecného vzorce II,



/II/

ve kterém R^1 značí methyl- nebo ethylskupinu a R^2 má stejný význam jako R v obecném vzorci I nebo značí acetoxyskupinu, kondenzuje s guanidinem nebo s jeho adičním produktem s anorganickými nebo organickými kyselinami, s výhodou s hydrochloridem, za přítomnosti alkoholátu sodného, s výhodou ethylátu sodného, načež se surový produkt zmýdelní a látka obecného vzorce I o výše uvedeném významu R se z roztoku uvolní okyselením minerální kyselinou.

a Nové -substituční deriváty kyseliny 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)valerové obecného vzorce I



kde R značí alkylskupinu s rovným uhlíkatým řetězcem o počtu uhlíků 1 až 5, cyklohexylskupinu, arylskupinu, případně substituovanou, thienyl nebo hydroxyskupinu a způsob jejich výroby kondensací triesterů trikarboxylových kyselin obecného vzorce II



ve kterém R^1 značí methyl- nebo ethylskupinu a R^2 má stejný význam jako R v obecném vzorci I nebo značí acetoxyskupinu, s guanidinem za přítomnosti alkoholátu sodného, zmýdlením surového kondensátu a uvolněním z roztoku kyselinou.

Uvedené látky působí terapeuticky u zvířat s některými transplantovatelnými nádory, a to inhibičně na růst nádorů a potencují účinek 5-fluoruracilu při léčbě leukemických myší.