



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

211196

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 13 06 80
(21) (PV 4194-80)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 239/54

(40) Zveřejněno 30 06 81

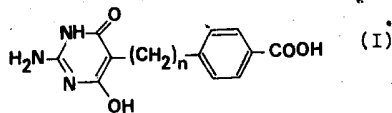
(45) Vydáno 15 02 84

(75)
Autor vynálezu

KOTVA RUDOLF RNDr. CSc., KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., REŽÁBEK KAREL MUDr.
CSc., PRAHA

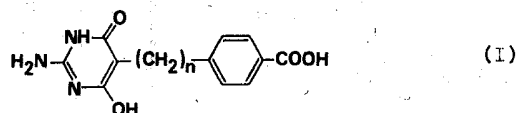
(54) Kyseliny 4-/omega-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl)-
alkyl/benzoové

Nové kyseliny 4-(omega-/2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl/alkyl) benzoové obecného vzorce I,



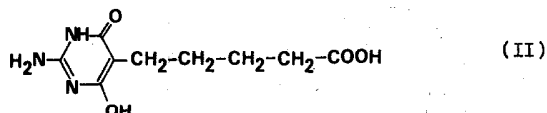
ve kterém $n = 1$ až 5, působící terapeuticky u zvířat s některými transplantovatelnými nádory, a to inhibičně na růst nádorů, a statisticky významně prodlužují dobu života proti kontrole.

Vynález se týká kyselin 4-(ω -/2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl/alkyl)benzoových obecného vzorce I,



ve kterém $n = 1$ až 5.

Látky obecného vzorce I jsou analogy kyseliny 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl)valerové vzorce II,

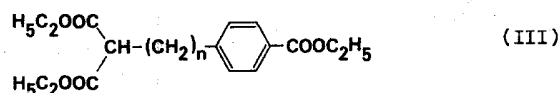


která byla pro svoje mimořádné biologické účinky vybrána pro klinický vývoj (čs. A0 číslo 176 667). Látky obecného vzorce I vykazují obdobné biologické efekty jako látka vzorce III a to se stejnou, nebo vyšší účinností, při zachování nízké toxicity. Tak např. kyselina 4-(/2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl/methyl)benzoová vykazala ve screenin- govém hodnocení statisticky signifikantní prodloužení doby života u S 180 o 44 % a u Y o 35 % po s. c. aplikaci dávky 100 mg/kg, a u Kr 2 při stejné dávce zmenšení nádoru o 27 %.

Orientační LD_{50} při s. c. aplikaci u myši S dosahuje 800 mg/kg. Kyselina 4-(2-/2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl/ethyl)benzoová statisticky významně prodloužila dobu života experimentálních zvířat s nádorem S 180 o 36 % a s Y o 24 % po s. c. aplikaci dávky 100 mg/kg a u nádoru S 37 zmenšila velikost nádoru o 36 % a u nádoru Kr 2 o 32 %.

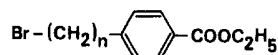
Kyselina 4-(3-/2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl/propyl)benzoová vyka- zovala v dávce 100 mg/kg s. c. zmenšení velikosti nádoru S 37, resp. Kr 2, o 36 %, resp. o 50 %. Kyselina 4-(4-/2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl/butyl)benzoová vykazala účinek u nádorů S 37 a Kr 2 v téže dávce a režimu podání, tj. zmenšila velikost nádoru S 37 o 67 % a Kr 2 o 46 %. Podobně účinná byla i kyselina 4-(5-/2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl/pentyl)benzoová.

Podle vynálezu lze látky obecného vzorce I vyrobit tím způsobem, že se triethylester trikarboxylové kyseliny obecného vzorce III,



kde $n = 1$ až 5, kondensuje s guanidinem, resp. s jeho adičním produktem s anorganickými nebo organickými kyselinami, výhodně s hydrochloridem, v přítomnosti alkoholátu sodného, výhodně methylátu sodného, načež se surový kondensát zmydelní a látka obecného vzorce I se z roztoku uvolní minerální kyselinou a přečistí se přesrážením z roztoku alkalické soli minerální kyselinou.

Látky obecného vzorce III jsou, kromě látky vzorce III, ve kterém n značí 1 (Titley A. F.: J. Chem. Soc. 1928, 2571), látky dosud nepopsané. Lze je všechny připravit, většinou ve velmi dobrém výtěžku, stejnou metodou, a to metodou popsanou např. pro syntesu triethylesteru kyseliny m-karboxybenzylmalonové (Schaeffer J. P. a spol.: J. Org. Chem. 32, 1372 /1967/), tj. kondensací sodné soli malonanu diethylnatého s ethylestery ω -halogeno- vaných 4-alkylbenzoových kyselin, výhodně ω -bromovaných, obecného vzorce IV,



(IV)

kde $n = 1$ až 5 . Látky obecného vzorce IV o výše uvedeném významu n jsou sloučeniny zčásti známé, zčásti dosud nepopsané. Lze je všechny připravit stejnou metodou, a to metodou popsanou např. pro syntesu ethylesteru kyseliny 4-(2-bromethyl)benzoové (Forenam L. a spol.: J. Am. Chem. Soc. 62, 1435 /1940/).

Bližší podrobnosti o způsobu přípravy látek obecného vzorce I vyplynou z následujícího příkladu provedení, který však rozsah tohoto vynálezu nikterak neomezuje. Kyselina 4-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl/methyl)benzoová.

K roztoku methylátu sodného, připraveného rozpuštěním $27,6 \text{ g}$ ($1,20 \text{ mol}$) sodíku ve 400 ml absolutního methanolu, se při teplotě 40 až 45°C , za míchání a v atmosféře dusíku, vnese $76,4 \text{ g}$ ($0,80 \text{ mol}$) hydrochloridu guanidinu a pak $128,9 \text{ g}$ ($0,40 \text{ mol}$) triethylesteru kyseliny 4-karboxybenzylmalonové. Reakční směs se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti a pak se nechá stát přes noc.

Po oddestilování methanolu za sníženého tlaku se odparek zmydělí 800 ml $0,5 \text{ N}$ 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 přesrážením z roztoku alkalické soli zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. T. t. 352°C (za rozkladu).

Stejným způsobem, jak uvedeno v příkladu, za užití odpovídajících triethylesterů ω-(4-karboxyfenyl)alkylmalonových kyselin obecného vzorce III, byly připraveny následující sloučeniny:

Kyselina 4-(2-/2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl/-ethyl)benzoová, t. rozkladu kolem 300°C , netaje do 360°C ;

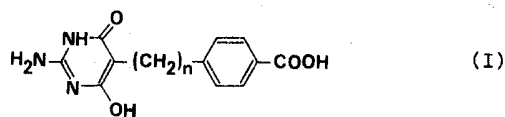
Kyselina 4-(3-/2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl/propyl)benzoová, t. t. 323 až 325°C (za rozkladu);

Kyselina 4-(4-/2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl/butyl)benzoová, t. t. 333 až 335°C (za rozkladu);

Kyselina 4-(5-/2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl/pentyl)benzoová, t. t. 286 až 288°C (za rozkladu).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Kyselina 4-(ω-2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl/alkyl)benzoové obecného vzorce I,



ve kterém $n = 1$ až 5.

2. Kyselina 4-(1-2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl/methyl)benzoová.
3. Kyselina 4-(2-2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl/ethyl)benzoová.
4. Kyselina 4-(3-2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl/propyl)benzoová.
5. Kyselina 4-(4-2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl/butyl)benzoová.
6. Kyselina 4-(5-2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl/pentyl)benzoová.