

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

214583

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 239/54

(22) Přihlášeno 09 03 81

(21) (PV 1715-81)

(40) Zveřejněno 15 09 81

(45) Vydáno 30 03 84

(75)

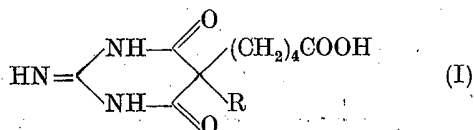
Autor vynálezu

KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., KOTVA RUDOLF RNDr. CSc., JANČÍK FEDOR
RNDr. CSc., KÖRBL JIŘÍ ing., PRAHA

(54) 5-Substituční deriváty kyseliny 2-imino-5-/4-karboxybutyl/barbiturové

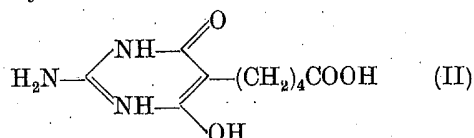
Vynález zahrnuje látkovou ochranu 5-substitučních derivátů kyseliny 2-imino-5-(4-karboxybutyl)-barbiturové, tj. derivátů cytostatika Damvar. Látky vykazují antineoplastický účinek u zvířat s experimentálními nádory. Vynález se týká rovněž způsobu výroby těchto látek, který spočívá v halogenaci nebo hydroxylaci polohy 5 působením vhodných oxidačních, chloračních a bromacíních činidel. Zavedení atomu jódu spočívá ve výměnné reakci za atom brómu, působením jodidu draselného, v analogii s Finkelsteinovou reakcí.

Vynález se týká 5-substitučních derivátů kyseliny 2-imino-5-(4-karboxybutyl)barbiturové obecného vzorce I,



ve kterém R značí atom chlóru, brómu, jódu nebo skupinu hydroxylovou, jakož i způsobu výroby těchto látek.

Látky obecného vzorce I, ve kterém R má výše uvedený význam, jsou deriváty 5-(4-karboxybutyl)-2-amino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidinu, tj. látky vzorce II,



která vykazala antineoplastický účinek u zvířat s experimentálními nádory a potenciační účinek na látky s cytostatickým účinkem, a která se klinicky zkoušejí pod pracovním označením Damvar v terapii nádorových onemocnění. Bližší podrobnosti o účinnosti látky vzorce II vyplývají z čs. autorského osvědčení č. 176 667. Látky obecného vzorce I o výše uvedeném významu R byly hodnoceny na antineoplastickou aktivitu u zvířat s experimentálními nádory a ve screeningovém hodnocení vykazaly protinádorový účinek, projevující se prodloužením doby přežití a snížením velikosti nádoru u pokusných zvířat s nádorem S 180 a S 37. Tyto látky vykazaly prakticky stejnou účinnost jako Damvar, při zachování příznivých toxikologických vlastností. Uvádíme příklady účinnosti vybraných látek:

2-Imino-5-hydroxy-5-(4-karboxybutyl)barbiturová kyselina, potenciální metabolit Damvaru, v dávce 100 mg/kg s. c. prodloužila přežití u nádoru S 180 o 54 %, snížila velikost nádoru S 37 o 31 %, při současném prodloužení přežití o 17 % a v dávce 50 mg/kg s. c. snížila velikost nádoru S 37 o 22 %.

2-Imino-5-brom-5-(4-karboxybutyl)barbiturová kyselina v dávce 50 mg/kg s. c. snížila velikost nádoru S 37 o 12 %.

2-Imino-5-jod-5-(4-karboxybutyl)barbiturová kyselina v dávce 50 mg/kg s. c. prodloužila přežití zvířat s nádorem S 37 o 33 % při neovlivnění velikosti nádoru.

2-Imino-5-chlor-5-(4-karboxybutyl)barbiturová kyselina snížila velikost nádoru S 37 o 15 % v dávce 50 mg/kg s. c.

Při p. o. aplikaci byly výše uvedené látky, podobně jako Damvar, méně účinné.

Látka obecného vzorce I, ve kterém R značí atom chlóru, se podle vynálezu připravuje z látky vzorce II, která se suspenduje ve zředěné kyselině chlorovodíkové (5 až 20 %), reakcí s chlórem, uvolňovaným v reakčním prostředí rozkladem kyseliny chlorovodíkové peroxidem vodíku v rozmezí teplot od 0°C do 40°C.

Jiné způsoby chlorace, využívající např. plynného chlóru, nebo uvolňování chlóru z kyseliny chlorovodíkové pomocí výšemocných sloučenin těžkých kovů lze principiálně rovněž využít, ale z hlediska čistoty konečného produktu se jeví jako méně výhodné.

Látka obecného vzorce I, ve kterém R značí atom brómu, se podle vynálezu připravuje z látky vzorce II působením brómu na suspenzi látky II ve vodě, nebo působením brómu uvolňovaného v reakčním prostředí z roztoku bromidu draselného a bromičnanu draselného v prostředí kyseliny chlorovodíkové, při teplotě od 0°C až do 50°C.

Látka obecného vzorce I, ve kterém R značí atom jódu, se podle vynálezu připraví z látky, obecného vzorce I, ve kterém R značí atom brómu suspendované ve vodě, působením jodidu draselného při teplotě od 0°C až do teploty 50°C.

Látka obecného vzorce I, ve kterém R značí hydroxyskupinu, se podle vynálezu připraví z látky vzorce II, suspendované ve vodě, působením oxidačního prostředí, výhodně kyseliny chromové, při teplotě 0°C až 50°C.

Jiné způsoby hydroxylace, využívající např. kyseliny dusičné, poskytují stejný produkt, avšak obtížně čistitelný.

Reakční směsi po výše uvedených reakcích se zpracují obvyklými postupy pro tento typ reakcí: nerozpuštěná látka se obvykle odsaje, promyje dokonale vodou a vysuší, resp. překrystaluje z vhodného rozpouštědla.

Látka vzorce II, používaná jako výchozí produkt k většině výše uvedených reakcí, je látkou známou a snadno připravitelnou podle čs. autorského osvědčení č. 176 667.

Podrobnější údaje o přípravě látek obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R, vyplynou z následujících příkladů provedení, které však rozsah vynálezu nikterak neomezuje. V příkladech provedení uvedené teploty tání jsou stanoveny na Koflerově bloku a nejsou korigovány.

Příklad 1

2-Imino-5-chlor-5-(4-karboxybutyl)barbiturová kyselina

K suspenzi 4,54 g (20 mmol) 2-amino-4-oxo-6-hydroxy-5-(4-karboxybutyl)-3,4-dihydropyrimidinu ve 150 ml zředěné kyseliny chlorovodíkové (1 : 2) se při teplotě 20 až 25°C přikape za stálého míchání 30 ml 30% peroxidu vodíku a reakční směs se ponechá stát při teplotě 20 až 25°C po dobu 1 týdne, načež se suspenze odsaje, promyje horkou vodou a vysuší. Získá se látka o t. t. 214 až 216°C (rozklad).

Příklad 2

2-Imino-5-brom-5-(4-karboxybutyl)barbiturová kyselina

K suspenzi 5 g (22 mmol) 2-amino-4-oxo-6-hydroxy-5-(4-karboxybutyl)-3,4-dihydropyrimidinu ve směsi 100 ml kyseliny octové, 20 ml 20%

bromidu draselného a 20 ml 20% kyseliny chlorovodíkové se za míchání přikape 40 ml 1 N bromičnanu draselného a reakční směs se míchá při laboratorní teplotě po dobu 1 hodiny. Poté se reakční směs zahustí na poloviční objem a ponechá se krystalizovat v chladničce. Krystalický produkt se odsaje, promyje vodou a ethanolem a vysuší se. Získá se látka o t.t. 193 až 197°C.

Příklad 3

2-Imino-5-brom-5-(4-karboxybutyl)barbiturová kyselina

K suspenzi 6,8 g (0,03 mol) 2-amino-4-oxo-6-hydroxy-5-(4-karboxybutyl)-3,4-dihydropyrimidinu ve 300 ml vody se přikape při teplotě 20 až 25°C, 4,8 g (0,06 mol) brómu a reakční směs se míchá po dobu 2 hodin. Suspenze látky se odsaje, promyje vodou a vysuší. Získá se látka o t.t. 193 až 195°C.

Příklad 4

2-Imino-5-jod-5-(4-karboxybutyl)barbiturová kyselina

K suspenzi 3,0 g (0,01 mol) 2-imino-5-brom-5-(4-karboxybutyl)barbiturové kyseliny, připravené podle příkladu 2 nebo 3, ve 30 ml vody se přidá 3,32 g (0,02 mol) jodidu draselného a reakční směs se míchá při teplotě 20 až 25°C po dobu 4 hodin. Suspenze se odsaje, promyje důkladně vodou a vysuší. Získá se látka o t.t. 303 až 305°C.

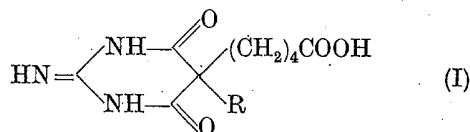
Příklad 5

2-Imino-5-hydroxy-5-(4-karboxybutyl)barbiturová kyselina

Suspenze 10 g (44 mmol) 2-amino-4-oxo-6-hydroxy-5-(4-karboxybutyl)-3,4-dihydropyrimidinu ve 100 ml vody se smísí s 10 g dvojchromanu draselného a 20 ml 5M kyseliny sírové a reakční směs se míchá při teplotě 20 až 25°C po dobu 1 hodiny. Krystalická suspenze se odsaje, promyje vodou a ethanolem, suspenduje se ve 30 ml vody a míchá při laboratorní teplotě po dobu 15 minut, načež se produkt znovu odfiltruje, promyje se vodou, ethanolem a vysuší. Získá se látka o t.t. 243 až 249°C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. 5-Substituční deriváty kyseliny 2-imino-5-(4-karboxybutyl)-barbiturové obecného vzorce



ve kterém R značí atom chlóru, brómu, jódu nebo hydroxyskupinu.

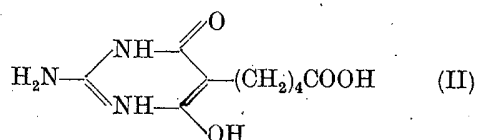
2. 2-Imino-5-chlor-5-(4-karboxybutyl)barbiturová kyselina.

3. 2-Imino-5-brom-5-(4-karboxybutyl)barbiturová kyselina.

4. 2-Imino-5-jod-5-(4-karboxybutyl)barbiturová kyselina.

5. 2-Imino-5-hydroxy-5-(4-karboxybutyl)barbiturová kyselina.

6. Způsob výroby látky obecného vzorce I, ve kterém R značí atom chlóru, vyznačující se tím, že se látka vzorce II



nechá reagovat s chlórem, uvolňovaným v reakčním prostředí rozkladem kyseliny chlorovodíkové působením peroxidu vodíku, v rozmezí teplot od 0°C až 40°C.

7. Způsob výroby látky obecného vzorce I, ve kterém R značí atom brómu, vyznačující se tím, že se látka vzorce II nechá reagovat s brómem ve vodném prostředí, při teplotě od 0°C až do 50°C.

8. Způsob podle bodu 7, vyznačený tím, že se na látku vzorce II působí brómem uvolňovaným v reakčním prostředí z roztoku bromidu a bromičnanu draselného působením kyseliny chlorovodíkové, při teplotě od 0°C až do 50°C.

9. Způsob výroby látky obecného vzorce I, ve kterém R značí atom jódu, vyznačený tím, že se na suspenzi látky vzorce I, ve kterém R značí atom brómu, působí jodidem draselným při teplotách od 0°C až do 50°C.

10. Způsob výroby látky obecného vzorce I, ve kterém R značí hydroxyskupinu, vyznačující se tím, že se na látku vzorce II působí oxidačním prostředím, výhodně kyselinou chromovou, při teplotách od 0°C až do 50°C.