



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

226946
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 239/47

(22) Přihlášeno 19 08 82
(21) (PV 6077-82)

(40) Zveřejněno 24 06 83

(45) Vydáno 15 05 86

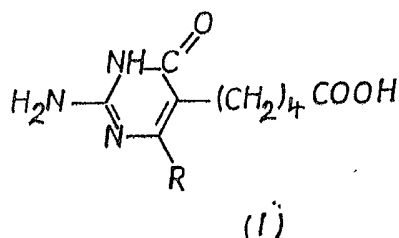
(75)
Autor vynálezu

KOTVA RUDOLF RNDr. CSc., KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA,
MĚLKA MILAN MUDR. RNDr., HRADEC KRÁLOVÉ,
GRIMOVÁ JAROSLAVA MUDR. CSc., PRAHA

(54) 6-Substituční deriváty kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové

1

Vynález se týká 6-substitučních derivátů kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové obecného vzorce I,



ve kterém R značí skupinu methylovou, n-pentylovou, fenylovou, p-tolylovou nebo 3,4,5-trimethoxyfenylovou.

Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R, lze na základě jejich struktury považovat za deriváty isocytosinu, a očekávat u nich antineoplastickou aktivitu typu pyrimidinových antimetabolitů. Tento předpoklad byl potvrzen hodnocením antineoplastické aktivity látek této skupiny u zvířat s experimentálními nádory (adenokarcinom mléčné žlázy HK, solidní forma Ehrlichova nádoru STE, ascitický sarkom Sa 37, Krebsův ascitický karcinom Kr 2, leukémie LA) in vivo metodou podle Jelínka

2

[Neoplasma 12, 469 (1965), ibid. 7, 146 (1960)], a rovněž in vitro postupem podle Mika [Cancer Res. 39, 4242 (1979); Neoplasma 26, 449 (1979), ibid. 16, 161 (1969)] modifikovaným podle Matterna (Mattern J. et al.: Studies on the Drug Sensitivity of Short Term Cultured Tumour Cell Suspensions. V „Human Tumours in Short Term Culture“, str. 301, Academic Press 1976) v pokusech s radioaktivními prekursory nukleových kyselin a bílkovin.

Kyselina 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová v dávce 100 miligramů/kg s. c. vykazala snížení velikosti nádoru Kr 2 na 43 % při prodloužení přežití o 34 % (totální ascitokrit 35 %), u nádoru Sa 37 snížila velikost nádoru na 50 % (totální ascitokrit 80 %) a u nádoru HK snížila velikost nádoru na 70 %. V dávce 50 mg/kg s. c. snížila velikost nádoru Kr 2 na 72 % při prodloužení přežití o 26 proc. (totální ascitokrit 66 %). V dávce 200 mg/kg p. o. snížila velikost nádoru Kr 2 na 62 %.

Kyselina 5-(2-amino-4-oxo-6-fenyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová v dávce 100 mg/kg s. c. prodloužila přežití zvířat s nádorem Sa 37 o 31 % a v dávce 50 mg/kg s. c. snížila velikost téhož nádoru na 63 % (totální ascitokrit 75 %).

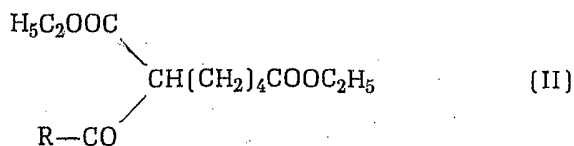
Kyselina 5-[2-amino-4-oxo-6-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-3,4-dihydropyrimidin-5-yl]pentanová v dávce 50 mg/kg s. c. snížila totální ascitokrit u Kr 2 na 81 %.

Kyselina 5-(2-amino-4-oxo-6-p-tolyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová v dávce 100 mg/kg s. c. snížila totální ascitokrit u nádoru Kr 2 na 79 %. V pokusech in vitro inhibovala syntézu proteinů v buňkách Yoshidova ascitického nádoru ($IC_{50} = 10^{-4}$ mol/l).

Kyselina 5-(2-amino-6-pentyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová v dávce 50 mg/kg s. c. snížila velikost nádoru Sa 37 na 35 % (totální ascitokrit 54 %), u Kr 2 na 49 %, při prodloužení přežití o 19 % (totální ascitokrit 56 %). V dávce 25 mg/kg s. c. snížila velikost nádoru Kr 2 na 65 % při prodloužení přežití o 18 % (totální ascitokrit 69 %). V dávce 100 mg/kg s. c. snížila velikost nádoru Kr 2 na 38 % (totální ascitokrit 51 %) a v dávce 200 mg/kg p. o. na 48 % (totální ascitokrit 62 %). Veškeré výše uvedené procentuální údaje jsou vztaženy k neléčené kontrolní skupině zvířat. Tato látka v pokusech in vitro na buňkách Yoshidova nádoru v koncentraci 10^{-4} mol/l kompletně inhibovala inkorporaci 2'-deoxy-(6- 3H)uridinu a při simultánní inkorporaci směsi ^{14}C -aminokyselin a 5-jóddeoxyuridinu- 3H v téže koncentraci docházelo ke zvýšení inkorporace ^{14}C , zatímco inkorporace 3H nebyla ovlivněna.

Z výše uvedených výsledků vyplývá protinádorový účinek testovaných látek, který se projevuje i při p. o. podání, což jest u látek podobné struktury novým zjištěním (viz například československé autorské osvědčení č. 221 324, č. 218 548, č. 211 196 a č. 215 593).

Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R, se vyrábějí tím způsobem, že se kondenzují látky obecného vzorce II, ve kterém R má výše uvedený význam,



s guanidinem nebo jeho adičním produktem s organickými nebo anorganickými kyselinami, výhodně s hydrochloridem, v prostředí alkoholického roztoku alkalického alko-

holátu, výhodně v methanolu s methylátem sodným při laboratorní teplotě, a surový kondenzát se zmýdelní vodným roztokem alkalického hydroxidu; s výhodou hydroxidem sodným a požadované látky se uvolní z roztoku alkalické soli působením minerální kyseliny. Surové produkty se přečistí přesrážením přes alkalickou sůl nebo krystalizací.

Látky obecného vzorce II, o výše uvedeném významu R, jsou látky z části známé, které lze připravit, většinou ve velmi dobrém výtěžku v analogii podle Bourquin J. a sp.: *Helv. Chim. Acta* **28**, 528 (1945).

Bližší podrobnosti o způsobu přípravy látek obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R, vyplynou z následujícího příkladu provedení.

Kyselina 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová

K roztoku methylátu sodného, připraveného rozpuštěním 34,5 g (1,50 mol) sodíku v 500 ml methanolu, se při teplotě 40 až 45 °C vnese za míchání 95,5 g (1,00 mol) hydrochloridu guanidinu a pak 129,2 g (0,50 mol) diethylesteru kyseliny 2-acetyl-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 1 l 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. Teplota tání 294 až 296 °C.

Stejným způsobem, jak uvedeno v příkladu 1, za užití odpovídajících látek obecného vzorce II, byly připraveny následující sloučeniny:

kyselina 5-(2-amino-4-oxo-6-pentyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová, teplota tání 207 až 209 °C

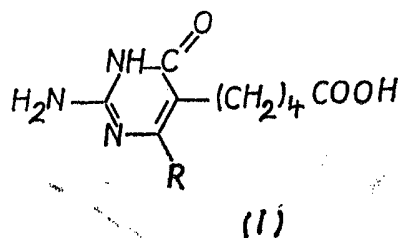
kyselina 5-(2-amino-4-oxo-6-fenyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová, teplota tání 252 až 254 °C

kyselina 5-(2-amino-4-oxo-6-p-tolyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová, teplota tání 261 až 263 °C

kyselina 5-[2-amino-4-oxo-6-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-3,4-dihydropyrimidin-5-yl]pentanová, teplota tání 233 až 236 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



ve kterém R značí skupinu methylovou, n-pentylovou, fenylovou, p-tolylovou nebo 3,4,5-trimethoxyfenylovou.

2. Kyselina 5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová.

3. Kyselina 5-(2-amino-4-oxo-6-pentyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová.

4. Kyselina 5-(2-amino-4-oxo-6-fenyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová.

5. Kyselina 5-(2-amino-4-oxo-6-p-tolyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová.

6. Kyselina 5-[2-amino-4-oxo-6-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-3,4-dihydropyrimidin-5-yl]pentanová.