



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

221324
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 239/54

(22) Přihlášeno 12 11 81
(21) (PV 8326-81)

(40) Zveřejněno 15 09 82

(45) Vydáno 15 01 86

[75]

Autor vynálezu

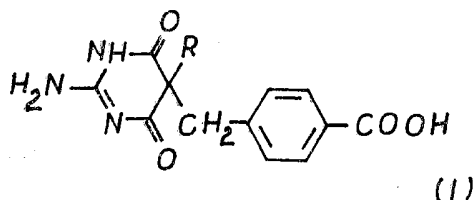
KOTVA RUDOLF RNDr. CSc., KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., ŘEŽÁBEK
KAREL MUDr. CSc., PRAHA

(54) 5,5-Disubstituované kyseliny 2-aminobarbiturové

1

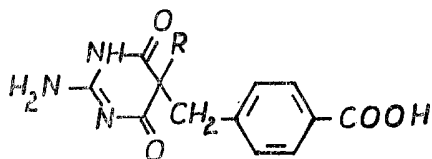
2

5,5-disubstituované kyseliny 2-aminobarbiturové obecného vzorce I,



ve kterém R značí atom chloru, bromu, propylovou, allylovou, propargylovou, fenylovou nebo 4-karboxybutylovou skupinu, vykazující antineoplastický účinek u zvířat s experimentálními transplantovatelnými nádory.

Vynález se týká 5,5-disubstituovaných kyselin 2-aminobarbiturových obecného vzorce I

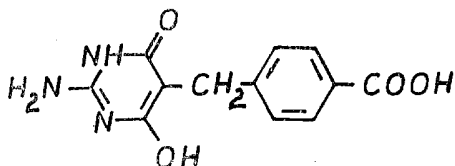


(I)

ve kterém R značí atom chloru, bromu, propylovou, allylovou, propargylovou, fenylovou nebo 4-karboxybutylovou skupinu.

Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R, jsou deriváty kyseliny 4-[(2-amino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl)methyl]benzoové, respektive její tautomerní formy, která vykazovala výrazný antineoplastický účinek u zvířat s experimentálními nádory (viz například čs. autorské osvědčení č. 211 196). Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R, vykazovaly při screeningovém hodnocení u zvířat s experimentálními transplantovatelnými nádory antineoplastický účinek, v dávkovém rozmezí 50 až 100 mg/kg, podaných subkutánně, projevující se zmenšením velikosti experimentálního nádoru, nebo prodloužením přežití experimentálních zvířat. Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R, ovlivňovaly vždy jeden ze sledovaných parametrů v rozmezí 10 až 20 %. Nejvýraznější aktivita byla zjištěna u látky vzorce I, ve kterém R značí atom bromu, která v dávce 100 mg/kg podaná subkutánně myším s nádorem Sa 37 zmenšila velikost nádoru o 31 % a v dávce 50 mg/kg o 25 %. Podobně látka obecného vzorce I, ve kterém R značí allylskupinu, prodloužila přežití experimentálních zvířat s nádorem S 180, v dávce 100 mg/kg o 20 % a při aplikaci téže dávky zvířatům (krysy) s ascitickou formou Yoshidova nádoru o 21 %.

Látky obecného vzorce I, ve kterém R značí atom chloru nebo bromu, se podle vynálezu se vyrábějí halogenací látky vzorce II,

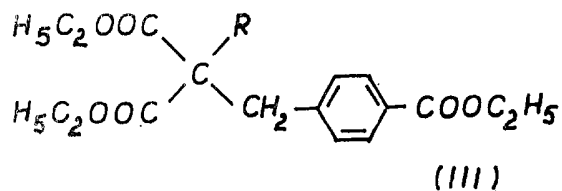


(II)

působením volného nebo v reakční směsi uvolněného halogenu, ve vodném prostředí, při teplotě místnosti.

Látky obecného vzorce I, ve kterém R značí propylovou, allylovou, propargylovou, fenylovou nebo 4-karboxybutylovou skupinu, se podle vynálezu vyrábějí kondenzací tri-

ethylesteru trikarboxylové kyseliny obecného vzorce III,



(III)

ve kterém R má výše uvedený význam, kondenzací s guanidinem, respektive s jeho aduktem s anorganickými nebo organickými kyselinami, výhodně s hydrochloridem, v přítomnosti alkoholátu sodného, výhodně methylátu sodného, načež se surový kondenzační produkt zmýdelní a látka se z roztoku uvolní minerální kyselinou.

Látky obecného vzorce III, o výše uvedeném významu R, lze připravit, většinou ve velmi dobrém výtěžku, stejnou metodou, popsanou například pro syntézu triethylesteru kyseliny 2-(3-karboxybenzyl)-1,3-propanodiové [Schaeffer J. P. a spol.: J. Org. Chem. 32, 1372 (1967)]. Látka vzorce II je látka známá a snadno získatelná podle čs. autorského osvědčení č. 211 196.

Bližší podrobnosti o způsobu výroby látek vyplnou z následujících příkladů provedení, které však rozsah vynálezu neomezuji.

Příklad 1

Kyselina 4-[(2-amino-4,6-dioxo-5-chlor-3,4,5,6-tetrahydro-5-pyrimidinyl)methyl]benzoová

7,84 g (0,03 molu) kyseliny 4-[(2-amino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl)methyl]benzoové se suspenduje ve směsi 240 ml 10% kyseliny chlorovodíkové a 48 ml 30% peroxidu vodíku a reakční směs se nechá stát 14 dní při teplotě místnosti za občasného protřepání. Reakční produkt se odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Po přečištění krystalizací ze směsi dimethylformamid—methanol se získá látka netající do 360 °C.

Příklad 2

Kyselina 4-[(2-amino-4,6-dioxo-5-brom-3,4,5,6-tetrahydro-5-pyrimidinyl)methyl]benzoová

5,22 g (0,02 molu) kyseliny 4-[(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl)methyl]benzoové se suspenduje ve 200 ml vody a za míchání se pomalu přikape 2 ml bromu. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, produkt se odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Po přečištění krystalizací ze směsi dimethylformamid—methanol se získá látka rozkládající se kolem 280 °C, aniž dochází k tání.

Příklad 3

Triethylester kyseliny 2-allyl-2-(4-karboxybenzyl)-1,3-propandiové

K roztoku 2,3 g (0,1 molu) sodíku v 70 ml ethanolu se přikape 22,03 g (0,11 molu) diethylesteru kyseliny 2-allyl-1,3-propandiové, refluxuje se 10 minut za míchání, načež se přikape 26,8 g (0,11 molu) ethylesteru kyseliny 4-brommethylbenzoové a reakční směs se refluxuje za míchání 6 hodin. Po vakuovém odpaření ethanolu se k reakční směsi přidá voda, organický podíl se vyjme do etheru, extrakt se vysuší bezvodým síranem sodným a ether se vakuově odpaří. Surový produkt se přečistí vakuovou destilací. Jímá se frakce vroucí při 174 až 179 °Celsia/27 Pa.

Stejným způsobem za užití odpovídajících diethylesterů 2-substituovaných kyselin 1,3-propandiových se připraví:

triethylester kyseliny 2-propyl-2-(4-karboxybenzyl)-1,3-propandiové, teplota varu 182 až 186 °C/27 Pa,

triethylester kyseliny 2-propargyl-2-(4-karboxybenzyl)-1,3-propandiové, teplota varu 184 až 186 °C/27 Pa,

triethylester kyseliny 2-fenyl-2-(4-karboxybenzyl)-1,3-propandiové, teplota varu 198 až 204 °C/52 Pa,

triethylester kyseliny 2-(4-ethoxykarbonylbutyl)-2-(4-karboxybenzyl)-1,3-propandiové, teplota varu 246 až 251 °C/13 Pa.

Příklad 4

Kyselina 4-[(2-amino-4,6-dioxo-5-allyl-

-3,4,5,6-tetrahydro-5-pyrimidinyl)methyl]-benzoová

K roztoku methylátu sodného, připraveného rozpuštěním 2,76 g (0,12 molu) sodíku ve 40 ml methanolu, se přidá 7,64 g (0,08 molu) hydrochloridu guanidinu, suspenze se míchá 10 minut, přilije se 14,5 g (0,04 molu) triethylesteru kyseliny 2-allyl-2-(4-karboxybenzyl)-1,3-propandiové a reakční směs se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Po oddestilování methanolu za sníženého tlaku se odparek zmýdelní 80 ml 0,5 NaOH při teplotě 20 až 25 °C, zfiltruje se a filtrát se okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (1:1) na pH 2. Vyloučená látka se po ochlazení odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Získaná látka se přečistí přesrážením z roztoku ve zředěném hydroxidu sodném působením kyseliny chlorovodíkové. Získá se látka o teplotě tání 335 až 337 °C.

Stejným způsobem jako v příkladu 4, za užití odpovídajících triethylesterů 2-substituovaných kyselin 2-(4-karboxybenzyl)-1,3-propandiových, byly připraveny:

kyselina 4-[(2-amino-4,6-dioxo-5-propyl-3,4,5,6-tetrahydro-5-pyrimidinyl)methyl]-benzoová, teplota tání 339 až 341 °C,

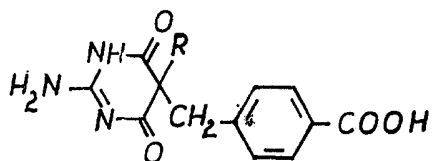
kyselina 4-[(2-amino-4,6-dioxo-5-propargyl-3,4,5,6-tetrahydro-5-pyrimidinyl)methyl]-benzoová, teplota tání nad 360 °C,

kyselina 4-[(2-amino-4,6-dioxo-5-fenyl-3,4,5,6-tetrahydro-5-pyrimidinyl)methyl]-benzoová, teplota tání 324 až 327 °C,

kyselina 4-[(2-amino-4,6-dioxo-5-(4-karboxybutyl)-3,4,5,6-tetrahydro-5-pyrimidinyl)methyl]benzoová, teplota tání 317 až 319 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. 5,5-disubstituované kyseliny 2-amino-barbiturové obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R značí atom chloru, bromu, propylovou, allylovou, propargylovou, fenyllovou nebo 4-karboxybutylovou skupinu.

2. Kyselina 4-[(2-amino-4,6-dioxo-5-chlor-3,4,5,6-tetrahydro-5-pyrimidinyl)methyl]-benzoová.

3. Kyselina 4-[(2-amino-4,6-dioxo-5-brom-3,4,5,6-tetrahydro-5-pyrimidinyl)methyl]-benzoová.

4. Kyselina 4-[(2-amino-4,6-dioxo-5-allyl-3,4,5,6-tetrahydro-5-pyrimidinyl)methyl]-benzoová.

5. Kyselina 4-[(2-amino-4,6-dioxo-5-propyl-3,4,5,6-tetrahydro-5-pyrimidinyl)methyl]-benzoová.

6. Kyselina 4-[(2-amino-4,6-dioxo-5-propargyl-3,4,5,6-tetrahydro-5-pyrimidinyl)methyl]benzoová.

7. Kyselina 4-[(2-amino-4,6-dioxo-5-fenyl-3,4,5,6-tetrahydro-5-pyrimidinyl)methyl]-benzoová.

8. Kyselina 4-[(2-amino-4,6-dioxo-5-(4-karboxybutyl)-3,4,5,6-tetrahydro-5-pyrimidinyl)methyl]benzoová.