



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

225 537

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 10 09 82
(21) PV 6559 - 82

(51) Int. Cl.³ C 07 D 239/46
(C 07 D 239/46, 239/54)

(40) Zveřejněno 24 06 83
(45) Vydáno 01 12 84

(75)

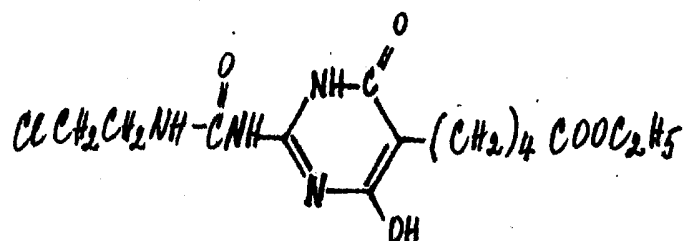
Autor vynálezu

KOTVA RUDOLF RNDr. CSc.,
KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA,
MĚLKA MILAN RNDr. MUDr., HRADEC KRÁLOVÉ

(54)

Antineoplasticky účinný ethyl 5-/2-(2-chlorethylkarbamoyl)amino-4-
-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl/pentanoát a způsob jeho
výroby

Vynález se týká antineoplasticky účinného ethyl 5-/2-(2-chlor-ethylkarbamoyl)amino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl/-pentanoátu vzorce I,



(I)

jakož i způsobu jeho výroby.

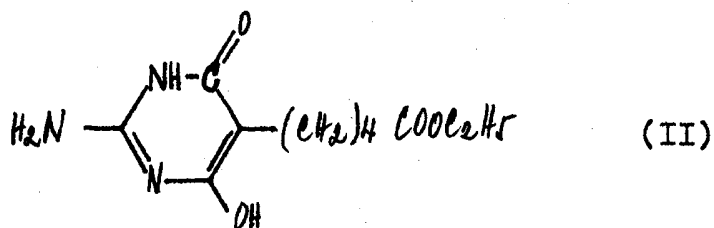
Látka vzorce I je derivátem kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové (Československé autorské osvědčení č. 176667), která vykazala některé farmakologické vlastnosti, využitelné při léčbě nádorových onemocnění zvířat i lidí (Semonský M. a sp.: Cancer chemotherapy, Part 2, 8, 1976, s. 107, Collection Czech.Chem.Comm. 45, 3583 (1980); Semonská S.: Sborník **XX**. Ostravského chemického symposia, 3. sekce, 1980, s. 22) a která je považována za modulátor biologické odpovědi farmak, podaných s ní v kombinaci. Struktura látky vzorce I představuje derivát N'-substituované N-(2-chlorethyl)močoviny, kde substituce na atomu N' představuje zbytek pyrimidinového antimetabolitu. Látka vzorce I byla testována na antineoplastickou aktivitu obvyklým screeningovým postupem in vivo, za užití experimentálních transplantovatelných nádorů u myší (Crockerův sarkom S 180, ascitický

sarkom Sa 137, Krebsův ascitický sarkom Kr 2) a krys (Yoshidův ascitický nádor Y) způsob testování viz například Jelínek V.: Neoplasma 12, 469 (1965)? 7, 146 (1960).

Látka vzorce I vykazala v dávce 50 mg/kg s.c. prodloužení přežití myši s nádorem S 180 o 19 %, u nádoru Sa 37 o 56 % při současném zmenšení velikosti nádoru o 12 % a u nádoru Kr 2 hodnotu totálního ascitokritu 72 % ve srovnání s kontrolní skupinou. V dávce 100 mg/kg s.c. snižovala velikost nádoru Sa 37 o 41 %, při hodnotě totálního ascitokritu 72 %. Při perorálním podání dávky 200 mg/kg u nádoru Kr 2 snižovala velikost nádoru o 17 % při hodnotě totálního ascitokritu 80 %, ve srovnání s kontrolní skupinou. Srovnáním antineoplastické aktivity látky vzorce I s aktivitou kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl) pentanovou vyplynula vyšší aktivita testované látky vzorce I, způsobená přítomností 2-chlorethylkarbamoylového zbytku v molekule.

Látka vzorce I, i když sama vykazuje zajímavý antineoplastický účinek, je zároveň vhodným meziproduktem pro syntézu dalších látek s potenciálním antineoplastickým účinkem.

Podle vynálezu se látka vzorce I připravuje tím způsobem, že se nechá reagovat látka vzorce II



s 1 až 2 molekvivalenty 2-chlorethylisokyanátu vzorce III,



výhodně s 1,1 molekvivalentem, v prostředí inertního rozpouštědla,

výhodně v dimethylformamidu, v rozmezí teplot od 20 °C až do teploty varu reakční směsi.

Po ukončení reakce se reakční směs zpracuje oddestilováním inertního rozpouštědla a surový produkt se přečistí krystalizací.

K přípravě substituované 2-chlorethylmočoviny lze použít i jiných postupů, běžně používaných v syntetické organické chemii, avšak použití 2-chlorethylisokyanátu přináší značné výhody v jednoduchosti provedení reakce.

Jako inertní prostředí pro provedení reakce lze použít jakékoliv prostředí nereagující s látkou vzorce II nebo III, a reakci je možné provádět v homogenní i heterogenní fázi. Průběh v homogenní fázi vyžaduje taková prostředí, v nichž se látka vzorce II rozpouští, to znamená látky typu dimethylformamidu, dimethylacetamidu, hexamethylfosfortriamidu, tetramethylmočoviny a podobně. Použití dimethylformamidu je dávána přednost z ekonomických důvodů a vzhledem k příznivým fyzikálně chemickým vlastnostem.

Látka vzorce II je látka známá a snadno vyrobitelná podle Československého autorského osvědčení č. 245 554.

Způsob výroby látky vzorce I vyplyne z následujícího příkladu provedení, který však rozsah vynálezu nikterak neomezuje.

Ethyl 5-/2-(2-chlorethylkarbamoyl)amino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl/pentanoát.

K roztoku 10,2 g (0,04 mol) ethyl 5-(2-amino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanoátu ve 100 ml dimethylformamidu se přidá při teplotě 100 °C 4,6 g (0,044 mol) 2-chlorethylisokyanátu a reakční směs se míchá při téže teplotě 5 hodin. Po oddestilování dimethylformamidu za vakua vodní pumpy se vzniklý odparek vyvaří v 90 % vodném roztoku ethanolu a nerozpouštěný zbytek se odfilt-

ruje, vysuší a překrystalizuje ze směsi dimethylformamid-methanol (1:2). Rekrytalizací se získá bílá krystalická látka o teplotě tání 240 až 242 °C.

1. Antineoplastický účinný ethyl 5-/2-(2-chlorethylkarbamoyl) amino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanoát vzorce I

