



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU

## K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

224 996

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita  
(22) Přihlášeno 01 10 82  
(21) PV 7014 - 82

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

(40) Zveřejněno 27 05 83  
(45) Vydáno 01 12 84

(75)

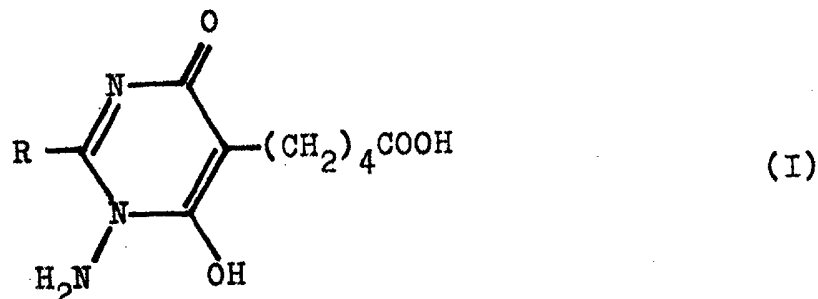
Autor vynálezu

KOTVA RUDOLF RNDr. CSc.,  
KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA.

(54)

Způsob výroby 2-substitučních derivátů kyseliny  
5-(1-amino-4-oxo-6-hydroxy-1,4-dihydropyrimidin-  
-5-yl)pentanové

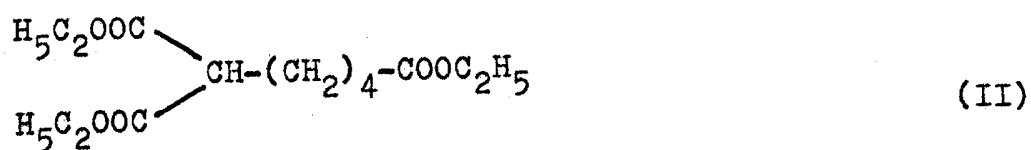
Vynález se týká způsobu výroby 2-substitučních derivátů kyseliny 5-(1-amino-4-oxo-6-hydroxy-1,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové obecného vzorce I,



ve kterém R značí hydroxy-, merkapto-, nebo aminoskupinu.

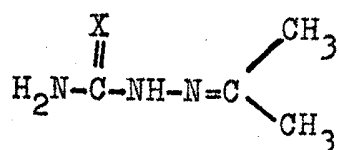
Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R, jsou analoga pyrimidinových antimetabolitů s potenciálním využitím v chemoterapii nádorových onemocnění. Tyto látky, vzhledem k přítomnosti reaktivních skupin na pyrimidinovém skeletu, speciálně N<sub>(1)</sub>-amino-skupiny, jsou cennými meziprodukty pro syntézu farmakologicky účinných látek, speciálně látek s protinádorovou aktivitou.

Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R, se podle vynálezu vyrábějí tím způsobem, že se kondensuje triethylester kyseliny 2-karboxy-1,7-heptandiové vzorce II,



s 1 až 3 molekvivalenty látek obecného vzorce III,

224 550



(III)

ve kterém X značí atom kyslíku, síry nebo iminoskupinu, v prostředí 1 až 3 molekvivalentů ethylátu sodného v prostředí ethanolu, v rozmezí teplot od 20 °C až do teploty varu reakční směsi, načež se vzniklý kondensát zmýdelní působením 5 až 10 molekvivalentů hydroxidu sodného v rozmezí teplot od 60 °C až do teploty varu reakční směsi, a reakce se dokončí neutralizací reakční směsi minerální kyselinou, výhodně kyselinou chlorovodíkovou.

Látka vzorce II je látkou známou a snadno získatelnou alkylací malonanu ethylatého 5-brompentanoátem.

Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R, se v závislosti na podmínkách a pH prostředí mohou vyskytovat v různých tautomerních formách, většinou jako 1,4-dihydropyrimidinové deriváty nebo 1,2,3,4-tetrahydropyrimidinové deriváty.

Způsob výroby látek obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R, vyplýne z následujícího příkladu provedení, který však rozsah vynálezu nikterak neomezuje.

Kyselina 5-(1-amino-2-merkapt-6-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová

K roztoku ethylátu sodného, připraveného rozpuštěním 6,9 g (0,3 mol) sodíku ve 100 ml ethanolu, se při teplotě 40 až 45 °C, vnese za míchání 39,3 g (0,3 mol) thiosemikarbazonu acetonu a 28,8 g (0,1 mol) triethylesteru kyseliny 2-karboxy-1,7-heptandiové a reakční směs se refluxuje 4 hodiny a poté se ponechá stát při teplotě 20 až 25 °C po dobu 12 hodin. Po oddestilování ethanolu za sníže-

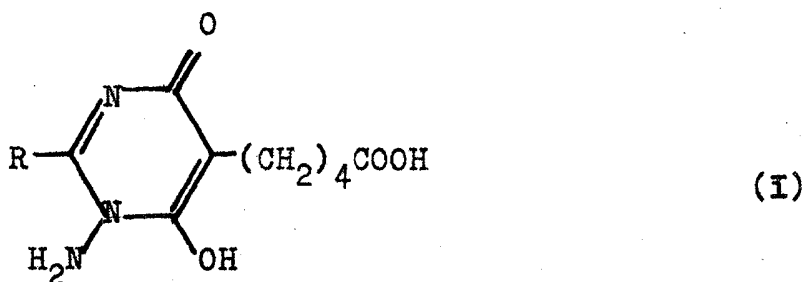
ného tlaku se vzniklý odparek přelije roztokem 20 g (0,5 mol) hydroxidu sodného ve 200 ml vody, vzniklý roztok se zahřívá 2 hodiny k varu, za horka se zfiltruje a filtrát se zneutralizuje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (1:1). Vyloučená kyselina se přečistí krystalizací z vody. Získá se látka o teplotě tání 189 až 191 °C.

Stejným postupem, za užití semikarbazonu acetonu, se připraví kyselina 5-(1-amino-2,6-dihydroxy-4-oxo-1,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanová o teplotě tání 158 až 160 °C; (voda), a za užití octanu guanylhyaazonu acetonu se připraví kyselina 5-(1,2-diamino-6-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydropyrimidin-5-yl) pentanová o teplotě tání 221 až 223 °C (voda).

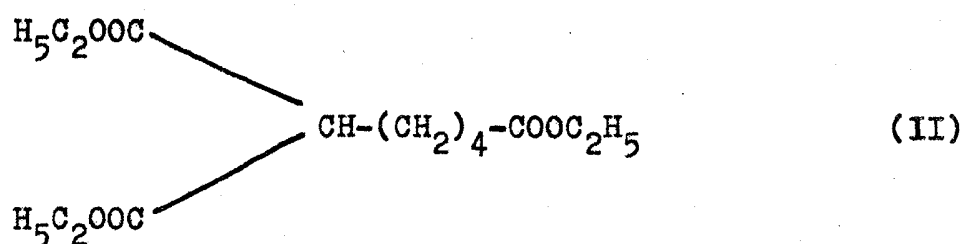
## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

224 996

Způsob výroby 2-substitučních derivátů kyseliny 5-(1-amino-4-oxo-6-hydroxy-1,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové obecného vzorce I,



ve kterém R značí hydroxy-, merkapto- nebo aminoskupinu, vyznačující se tím, že se kondenzuje triethylester kyseliny 2-karboxy-1,7-heptandiové vzorce II,



s 1 až 3 molekvivalenty látek obecného vzorce III,



ve kterém X značí atom kyslíku, síry nebo iminoskupinu, v prostředí 1 až 3 molekvivalentů ethylátu sodného v prostředí ethanolu, v rozmezí teplot od 20 °C až do teploty varu reakční směsi, načež se vzniklý kondensát zmýdelní působením 5 až 10 molekvivalentů hydroxidu sodného v rozmezí teplot od 60 °C až do teploty varu reakční směsi a reakce se dokončí neutralizací reakční směsi minerální kyselinou, výhodně kyselinou chlorovodíkovou.