



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

225001

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 239/62

(22) Přihlášeno 03 12 80
(21) (PV 8433-80)

(40) Zveřejněno 10 09 81

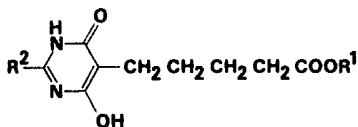
(45) Vydáno 15 02 86

(75)
Autor vynálezu

BENEŠ JAN ing. CSc., POUZAR VLADIMÍR RNDr. CSc.,
KOTVA RUDOLF RNDr. CSc., KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA

(54) 2-Substituční deriváty kyseliny 5-(6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové, jejich estery a způsob jejich výroby

Vynález se týká nových 2-substitučních derivátů kyseliny 5-(6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové a jejich esterů, tj. 2-substitučních derivátů preparátu Damvar. Struktura nových látek je vyjádřena obecným vzorcem I

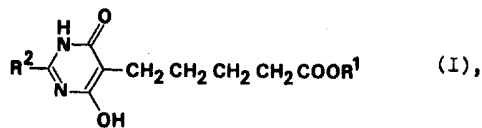


ve kterém R¹ značí atom vodíku nebo alkylskupinu s jedním až třemi atomy uhlíku v přímém řetězci a R² značí zbytek primárního nebo sekundárního aminu.

Vynález se týká rovněž způsobu výroby uvedených látek spočívajícím v kondensaci příslušně substituovaných guanidinů s triethylesterem kyseliny 1,1,7-heptantriové.

Látky vykazaly podobné biologické účinky jako Damvar; antineoplastický účinek u zvířat s experimentálními nádory a potenciální účinek na 5-fluoruracil.

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



ve kterém R^1 značí atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až třemi atomy uhlíku s řetězcem přímým, R^2 značí zbytek morfolinu nebo R^2 značí seskupení obecného vzorce II



a R^3 značí alkylskupinu a 1 až 4 atomy uhlíku v přímém řetězci, benzylovou, nitrilovou, karboxymethylovou nebo ethoxykarbonylmethylovou skupinu. Vynález se rovněž týká způsobu výroby uvedených látek.

Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R^1 a R^2 jsou substitučními deriváty kyseliny 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové kyseliny, tj. látky obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí hydroxyskupinu a R^2 značí aminoskupinu, která pod pracovním označením Damvar byla pro svoje mimořádně biologické účinky vybrána pro klinický vývoj (čs. autorské osvědčení č. 176 667). Tato látka vykazuje jednak antineoplastický účinek u zvířat s experimentálními nádory a jednak potencuje účinnost druhých cytostatik podaných s ní v kombinaci. Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R^1 a R^2 , které jsou předmětem tohoto vynálezu, vykazují obdobné biologické efekty. Tyto látky například vykazovaly terapeutický účinek u zvířat s experimentálními transplantovatelnými nádory a to u myši s ascitickou formou nádoru S 37 nebo Kr 2 a se solidním nádorem S 180 (Crockerův sarkom) a u krysa s Yoshidovým nádorem.

Při těchto pokusech byly látky aplikovány jednou denně v dávce 50 nebo 100 mg/kg subkutánně a to u myši s ascitickými nádory 8x ve dnech 1 až 5 a 7 až 9 po transplantaci nádorů a u myši se solidním nádorem rovněž 8x v podobném schématu, avšak počínaje 5. nebo 7. dnem po transplantaci. V případě Yoshidova nádoru byly látky aplikovány 5x, 1. až 5. den po transplantaci. Velikost nádoru byla stanovena den po skončení aplikace a porovnávána s hodnotami u neléčených kontrol. Testované látky vykazovaly prakticky stejný účinek na inhibici růstu nádoru jako Damvar, pohybující se v rozmezí 10 až 60 % snížení velikosti nádoru. Navíc některé z nich vykazovaly prodloužení přežití u krysa s Yoshidovým nádorem pohybující se v rozmezí 20 až 35 %. Tak například kyselina 5-(2-n-butylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová prodloužila v dávce 100 mg/kg s. c. přežití pokusných zvířat o 35 % a snížila velikost nádoru Kr 2 o 15 %. V dávce 50 mg/kg s. c. snížila velikost nádoru S 37 o 14 %. Kyselina 5-(2-allylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová v dávce 100 mg/kg s. c. zmenšila velikost nádoru S 37 o 24 % a Kr 2 o 62 % v dávce 50 mg/kg s. c. snížila velikost nádoru Kr 2 o 26 % při totálním ascitokritu 75 %.

Ethylester zmíněné kyseliny snížil velikost nádoru S 37 a Kr 2 o 15 % a nádoru S 180 o 33 % v dávce 100 mg/kg s. c. Kyselina 5-(2-benzylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová v dávce 100 mg/kg s. c. snížila velikost nádoru S 37 o 60 % a totální ascitokrit na 44 %, u nádoru Kr 2 snížila velikost o 33 % a nádoru S 180 o 12 %. V dávce 50 mg/kg s. c. snížila velikost nádoru S 37 o 41 % a Kr 2 o 24 %. n-Propylester této kyseliny snížil velikost nádoru S 37 o 27 % při totálním ascitokritu 76 %, Kr 2 o 14 % a S 180 o 20 %. V dávce 50 mg/kg s. c. snížil velikost nádoru S 37 o 33 %. Kyselina 5-(2-ethylamino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová snížila velikost nádoru S 180 o 13 % v dávce 100 mg/kg s. c. snížila velikost nádoru Kr 2 o 12 %. U Yoshidova nádoru prodloužila přežití zvířat v dávce 100 mg/kg s. c. o 17 %.

Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R^1 a R^2 byly rovněž hodnoceny na posilující vliv na účinek 5-fluoruracilu, za užití modelu leukemie La. Leukemie byla inokulo-

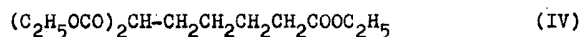
vána myším kmene C₅₇Black (samci) v množství 20.10⁶ buněk. V den 3 po transplantaci byly zvířatům podány jednotlivé látky s. c. a 90 min poté 75 mg/kg s. c. 5-fluoruracilu. Měřitkem potenciačního účinku testovaných látek byly změny mediánu přežití (%ILS) ve skupinách léčených kombinací, ve srovnání s mediánem přežití skupiny léčené samotným 5-fluoruracilem, který byl považován za 100 %.

Testované látky zvyšovaly %ILS nad medián samotného 5-fluoruracilu a to v širším nebo užším dávkovém rozmezí o 10 až 25 %. Nejvýraznější účinek na potenciaci 5-fluoruracilu vykazovala kyselina 5-(2-kyanamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová, která v dávkách 150 a 300 mg/kg s. c. zvyšovala účinek samotného 5-fluoruracilu.

Látky obecného vzorce I, ve kterém R¹ značí atom vodíku a R² se podle vynálezu připravují kondensací látek obecného vzorce III



ve kterém R² má výše uvedený význam, nebo jejich adičních solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, s triesterem trikarboxylové kyseliny (IV) vzorce IV



v prostředí nižšího alkoholu, výhodně methanolu nebo ethanolu působením alkoholátu sodného, výhodně methylátu sodného, při teplotě od 20 °C až do bodu varu reakční směsi, načež se látka v roztoku uvolní minerální kyselinou a přečistí se krystalisací nebo přesrážením z roztoku alkalické soli minerální kyselinou.

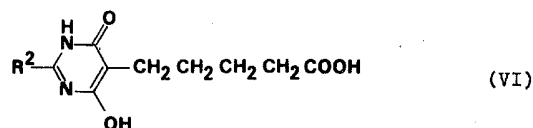
Látky obecného vzorce III, o výše uvedeném významu R², jsou vesměs látky známé, a lze je připravit stejnou metodou popsanou např. Safirem a spol.: J. Org. Chem. **13**, 924 (1948), tj. kondensací S-methylisothiomočoviny, ve formě adičního produktu s minerální kyselinou, s látkami obecného vzorce V



ve kterém R² má výše uvedený význam.

Látka vzorce IV, tj. triethylesterkyseliny 1, 1, 7-heptantriové, je látka známá a snadno získatelná např. podle Karrer P. a spol.: Helv. Chim. Acta **27**, 237 (1944).

Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R², ve kterém R¹ značí alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v přímém řetězci, se podle vynálezu připravují z látek obecného vzorce VI



ve kterém R² má výše uvedený význam, reakci s reaktivním aduktem, připraveným reakcí látek obecného vzorce VII



ve kterém R¹ má výše uvedený význam, s thionylchloridem, minimálně s 1 molekvivalentem, výhodně s jeho 10% až 20% přebytkem, v rozmezí teplot od -70 °C do -10 °C, přičemž se látky obecného vzorce VII, použijí jako reakční prostředí, načež se vlastní reakce aduktů s látkou vzorce VI provede v rozmezí teplot od -70 °C až do bodu varu reakční směsi, výhodně v rozmezí teplot od -10 °C do 80 °C. Reakční směsi se po výše uvedených reakcích zpracovávají

obvyklými postupy, např. po oddestilování těkavých podílů ve vakuu vodní pumpy se vzniklé odparky rozmíchají ve vodě, zalkalísují a vyloučené suspense se odsají a po promytí vodou a vysušení se překrystalují z vhodných rozpouštědel nebo jejich směsí.

Bližší podrobnosti o přípravě látek obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R^1 a R^2 vyplnou z následujících příkladů provedení, které však rozsah vynálezu nikterak neomezují. Teploty látek se vztahují na látky prosté krystalového rozpouštědla a nejsou korigovány.

Příklad 1

Kyselina 5-(2-benzylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová

K roztoku methylátu sodného připraveného rozpouštěním 7,5 g (0,33 mol) sodíku ve 164 ml methanolu se přidá benzylguanidin sulfát (21,66 g, 0,109 mol), míchá se při 40 °C po dobu 30 minut, načež se přidá 31,14 g (0,107 mol) triethylesteru kyseliny 1,1,7-heptantriové a reakční směs se míchá 6 hodin. Po odpaření reakční směsi ve vakuové odparce se odparek rozpustí ve 160 ml 0,5 N-hydroxidu sodného a hydrolysuje se 2,5 hodiny při teplotě místnosti. Po okyselení roztoku kyselinou chlorovodíkovou (1:1) na pH 2 se vyloučená látka odsaje, promyje vodou a vysuší. Předsrážením roztoku vzniklého rozpouštěním surového produktu v 500 ml 0,5 N-hydroxidu sodného, působením kyseliny chlorovodíkové (1:1) se získá po odsátí a promytí vodou a methanolem, látka o t. t. 234 až 236 °C.

Analogickým postupem se získají:

Kyselina 5-(2-methylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová, t. t. 262 °C (přesráženo)

Kyselina 5-(2-ethylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová, t. t. 276 až 278 °C (přesráženo)

Kyselina 5-(2-propylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová, t. t. 256 až 258 °C (dimethylsulfoxid-chloroform)

Kyselina 5-(2-butylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová, t. t. 254 až 256 °C (přesráženo)

Kyselina 5-(2-allylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová, t. t. 255 až 261 °C (80 % ethanol)

Kyselina 5-(2-morfolinyl-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová, t. t. 268 až 269 °C (přesrážena)

Kyselina 2-(2-karboxymethylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová, t. t. 225 až 227 °C (ethanol)

Kyselina 5-(2-kyanamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová, t. t. nad 350 °C (voda)

Příklad 2

n-Propylester kyseliny 5-(2-benzylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové

K 480 ml propanolu, vychlazenému na -10 °C je přikape 20,2 g (0,17 mol) thionylchloridu a ihned poté se přikape 4,75 g (0,15 mol) kyseliny 5-(2-benzylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové a reakční směs se míchá při téže teplotě, načež se ponechá samovolně ohřát na teplotu místnosti a pak se zahřívá 2 hodiny na teplotu 40 °C. Po zahuštění reakční směsi ve vakuové odparce se vzniklý odparek rozmíchá ve vodě, zalkalísuje se kyselým uhličitánem sodným a sraženina se odsaje. Pro promytí vodou se látka překrystalísuje ze směsi propanolu a dimethylformamidu (2:1) a získá se látka o t. t. 241 až 242 °C.

Analogickým postupem se připraví:

Ethylester kyseliny 5-(2-allylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové,
t. t. 238 °C (ethanol)
methylester kyseliny 5-(2-benzylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové,
t. t. 256 až 257 °C (methanol)
methylester kyseliny 5-(2-morfolinyl-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové,
t. t. 245 až 246 °C (methanol)
ethylester kyseliny 5-(2-butylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové,
t. t. 255 až 257 °C (ethanol)
ethylester kyseliny 5-(2-ethylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové,
t. t. 246 až 248 °C (ethanol)
ethylester kyseliny 5-(2-methylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové,
t. t. 223 až 224 °C (ethanol)
ethylester kyseliny 5-(2-propylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové,
t. t. 252 až 254 °C (ethanol)

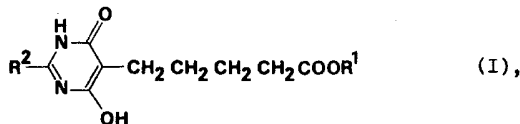
P ř í k l a d 3

Ethylester kyseliny 5-(2-ethoxykarbonylmethylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové

Ke 140 ml ethanolu, vychlazenému na -10 °C, bylo přikapáno 6,4 g (0,054 mol) thionylchloridu, mícháno 5 minut a přidáno 7,0 g (0,0245 mol) kyseliny 5-(2-karboxymethylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové a reakční směs i její zpracování se provede jako v příkladu 2. Získá se látka o t. t. 212 až 215 °C (ethanol).

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

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



ve kterém R¹ značí atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až třemi atomy uhlíku v přímém řetězci, R² značí zbytek morfolinu nebo seskupení obecného vzorce II



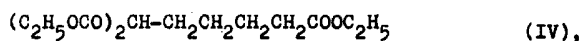
ve kterém R³ značí alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v přímém řetězci, benzylovou, nitrilovou, karboxymethylovou nebo ethoxykarbonylmethanovou skupinu.

2. Kyselina 5-(2-benzylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová.
3. Kyselina 5-(2-methylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová.
4. Kyselina 5-(2-ethylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová.
5. Kyselina 5-(2-propylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová.
6. Kyselina 5-(2-butylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová.
7. Kyselina 5-(2-allylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová.

8. Kyselina 5-(2-morfolinyl-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová.
9. Kyselina 5-(2-karbomethylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová.
10. Kyselina 5-(2-kyanamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová.
11. n-Propylester kyseliny 5-(2-benzylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové.
12. Ethylester kyseliny 5-(2-allylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové.
13. Methylester kyseliny 5-(2-benzylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové.
14. Methylester kyseliny 5-(2-morfolinyl-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové.
15. Ethylester kyseliny 5-(2-butylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové.
16. Ethylester kyseliny 5-(2-ethylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové.
17. Ethylester kyseliny 5-(2-methylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové.
18. Ethylester kyseliny 5-(2-propylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové.
19. Ethylester kyseliny 5-(2-ethoxykarbonylmethylamino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové.
20. Způsob výroby látek obecného vzorce I, podle bodu 1, ve kterém R^1 značí atom vodíku a R^2 má výše uvedený význam, vyznačující se tím, že se kondensují látky obecného vzorce III.

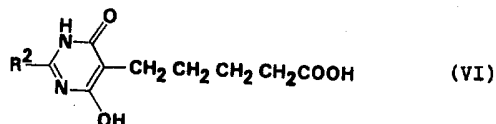


ve kterém R^1 má výše uvedený význam, s triesterem trikarboxylové kyseliny vzorce IV.



v prostředí nižšího alkoholu, působením alkoholátu sodného, při teplotě od 20 °C až do bodu varu reakční směsi.

21. Způsob výroby látek obecného vzorce I, podle bodu 1, ve kterém R^2 má výše uvedený význam a R^1 značí alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v přímém řetězci, spočívající v reakci látek obecného vzorce VI.



s reaktivním aduktem, připraveným reakcí látek obecného vzorce VII



(VII),

ve kterém R^I má výše uvedený význam, s thionylchloridem, minimálně s 1 molekvivalentem, výhodně s jeho 10 až 20% přebytkem, v rozmezí teplot od -70°C do -10°C , přičemž látky obecného vzorce VII se použijí jako reakční prostředí, načež se vlastní reakce aduktu s látkou vzorce VI provede v rozmezí teplot od -10°C do 80°C .