



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

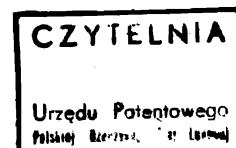
Zgłoszono: 83 08 10 (P. 243403)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 84 08 27

Opis patentowy opublikowano: 1986 06 30

Int. Cl.³ C07D 513/04//
A61K 31/425
A61K 31/505



Twórcy wynalazku: Stanisław Żydzik, Zbigniew Góral, Jerzy Giełdanowski,
Zdzisław Machoń, Marian Mordarski

Uprawniony z patentu tymczasowego: Rzeszowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm”,
Rzeszów (Polska)

**Sposób wytwarzania nowego
5-/p-hydroksybenzylidenoimino/-3-
metylo-izotiazolo-/5,4-d/-pirymidyno-/7H/-4,6-dionu**

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego 5-/p-hydroksybenzylidenoimino/-3-metylo-izotiazolo-/5,4-d/-pirymidyno-/7H/-4,6-dionu o wzorze 1.

Związek wytworzony sposobem według wynalazku wykazuje własności przeciwnowotworowe, co zostało stwierdzone na podstawie badań prowadzonych na zwierzętach doświadczalnych. Według przeprowadzonych badań związek o wzorze 1, stosowany w dawkach 0,1 LD₅₀, posiada działania hamujące rozwój białaczki L 1210 oraz czerniaka B 16. Skuteczność stosowania nowego związku o wzorze 1 została potwierdzona w testach in vivo na myszach CDF₁, którym przeszczepiono dootrzewnowo 10⁵ komórek białaczkowych. Zastosowanie związku o wzorze 1 dało w efekcie zwiększenie stanu przeżycia o około 80% w stosunku do zwierząt kontrolnych.

Bardzo wysoką aktywność wykazał związek o wzorze 1 w systemie czerniaka B 16, powodując zwiększenie czasu przeżycia o ponad 100%, przy czym w tym przypadku badania były prowadzone na myszach BDE, którym przeszczepiono dootrzewnowo lub podskórnie 0,25 ml homogenatu sporządzonego z gazów czerniaka B 16.

Jednocześnie związek o wzorze 1, w przeciwieństwie do większości stosowanych leków przeciwnowotworowych, wykazuje stosunkowo niską toksyczność. Toksyczność związku o wzorze 1, oznaczona metodą Lichtfilda i Wilcoxona wynosi: LD₅₀—387 mg/kg przy podawaniu dootrzewnowym i 1360 mg/kg przy podaniu doustnym. W świetle przeprowadzonych badań porównawczych związek o wzorze 1 skutecznością działania dorównuje fluorouracylowi, wykazując jednocześnie kilkanaście razy mniejszą toksyczność.

Sposób według wynalazku polega na tym, że 5-amino-3-metylo-izotiazolo-/5,4-d/-pirymidyno-/7H/-4,6-dion o wzorze 2, otrzymywany sposobem według polskiego opisu patentowego nr 114 192, poddaje się reakcji z aldehydem p-hydroksybenzoesowym, w środowisku bezwodnego alkoholu etylowego, w temperaturze wrzenia.

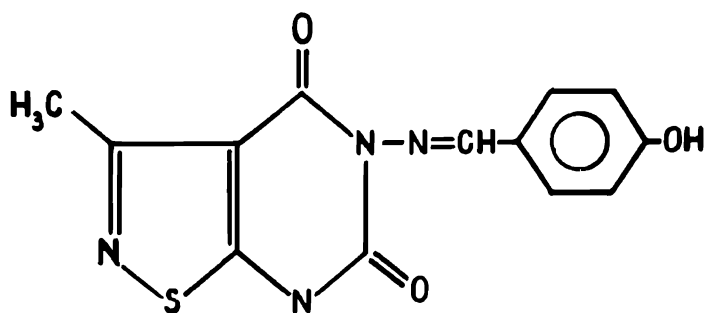
Sposób według wynalazku przedstawiony jest w przykładzie wykonania.

Przykład. Do zawiesiny 5 g 5-amino-3- metylo-izotiazolo-/5,4-d/- pirymidyno-/7H/-4,6-dionu w 125 ml bezwodnego etanolu dodaje się 7,5 g aldehydu p-hydroksybenzoesowego i mieszaninę ogrzewa się, utrzymując ją w stanie wrzenia przez 15 godzin. Następnie, po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej odsącza się 5-/p- hydroksybenzylidenoimino/-3- metylo-izotiazolo-/5,4-d/- pirymidyno-/7h/-4,6-dion w ilości 5,5 g, który znaną metodą krystalizuje się z pirydyny.

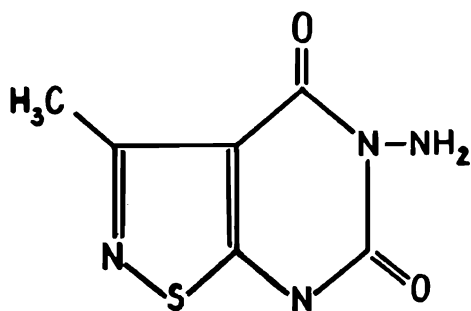
W rezultacie otrzymuje się: 5-/p- hydroksybenzylidenoimino/-3- metylo-izotiazolo-/5,4-d/- pirymidyno-/7H/-4,6-dion o temperaturze topnienia 278–280°C z wydajnością 68,5%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowego 5-/p- hydroksybenzylidenoimino/-3- metylo-izotiazolo-/5,4-d/- pirymidyno-/7H/-4,6-dionu o wzorze 1, **znamienny tym**, że 5-amino-3- metylo-izotiazolo-/5,4-d/- pirymidyno-/7H/-4,6-dion o wzorze 2 ogrzewa się w bezwodnym etanolu z aldehydem p-hydroksybenzoesowym do temperatury wrzenia etanolu.



wzór 1



wzór 2