



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

254620

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 239/47

(22) Přihlášeno 28 05 86

(21) PV 3907-86.P

(40) Zveřejněno 14 05 87

(45) Vydáno 15 09 88

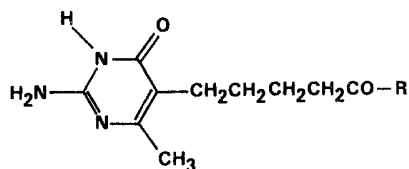
(75)
Autor vynálezu

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

(54) Deriváty kyseliny

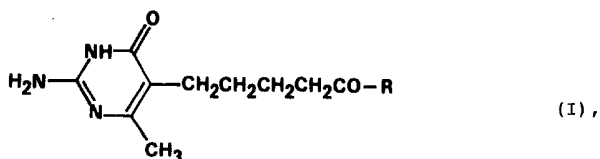
5-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové

Řešení se týká derivátů kyseliny 5-
-(2-amino-4-oxo-6-methyl-3,4-dihydro-
pyrimidin-5-yl)pentanové obecného vzorce I



ve kterém R značí zbytek amidicky vázaného
n-butylaminu, cyklohexylaminu, etyl glycinátu
nebo etyl 1-amino-1-cyklopentankarboxylátu.
Tyto látky vykazují antineoplastickou akti-
vitu u zvířat s experimentálními trans-
plantovanými nádory při s.c. a p.o. apli-
kaci

Vynález se týká derivátů kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-metyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanové obecného vzorce I



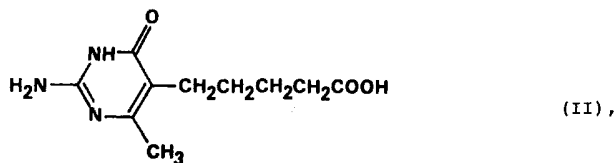
ve kterém R značí zbytek amidicky vázaného n-butylaminu, cyklohexylaminu, etyl glycinátu nebo etyl 1-amino-1-cyklopentankarboxylátu.

Sloučeniny podle vynálezu jsou nová potenciální cytostatika s mechanismem účinku zasahujícím do proteosyntézy a syntézy nukleových kyselin, v souhlase s výsledky nalezenými u anti-neoplasticky účinných kyselin 5-(2-amino-4-oxo-6-alkyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanových (Československé autorské osvědčení č. 226 946; Křepelka J. a spol.: Českoslov. Farm., v tisku) a jejich esterů (Československé autorské osvědčení č. 242 050).

Látky obecného vzorce I o výše uvedeném významu R vykázaly při testování na experimentálních nádorech myši a krys kancerostatický účinek projevující se, ve srovnání s kontrolními skupinami zvířat, buď přežíváním zvířat s experimentálními nádory nebo snížením hmotnosti nádoru.

Tak například butylamid kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-metyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanové při orální aplikaci v dávce 200 mg/kg prodloužil život myši kmene H s nádorem Kr 2 (Krebsův ascitický nádor) na 123 % proti neléčené kontrole (= 100 %). Podobně cyklohexylamid kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-metyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové v dávce 100 mg/kg podané s.c. snížil velikost nádoru Kr 2 na 69 % proti neléčené kontrole a prodloužil život léčených zvířat s Yoshidovým nádorem na 120 %. Etyl N-/5-(2-amino-4-oxo-6-metyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanoyl/ glycinát při orální aplikaci 150 mg/kg myším se solidní formou Ehrlichova nádoru prodloužil přežití zvířat na 115 % a zmenšil velikost nádoru Kr 2 o 21 %. Etyl N-/5-(2-amino-4-oxo-6-metyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanoyl/aminocyklopentan-1-karboxylát v dávce 200 mg/kg p.o. zmenšil velikost nádoru Kr 2 o 16 % a současně prodloužil život zvířat o 22 %.

Látky obecného vzorce I o výše uvedeném významu R mohou současně být považovány za "prodrugs" kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-metyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové, látky vzorce II



Látky obecného vzorce I o výše uvedeném významu R se vyrábějí tím způsobem, že se kyselina vzorce II převedena na chlorid reakcí s 1 až 2 molekvivalenty thionylchloridu, v prostředí indiferentního rozpouštědla, výhodně v prostředí dimetylformamidu, načež se vzniklý chlorid kyseliny nechá reagovat s 1 až 2 molekvivalenty látek obecného vzorce III.



ve kterém R má výše uvedený význam, v přítomnosti 2 až 10 molekvivalentů triethylaminu.

Látka vzorce II je látkou známou a snadno připravitelnou podle Československého autorského osvědčení č. 226 946.

Bližší podrobnosti o způsobu přípravy látek vyplynou z následujícího příkladu, který však rozsah vynálezu neomezuje.

P ř í k l a d

Cyklohexylamid kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-metyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové

K roztoku 5,63 g (0,025 mol) kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-metyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)-pentanové ve 100 ml dimethylformamidu se přidá za míchání při teplotě 20 až 25 °C 3,57 g (0,03 mol) thionylchloridu, reakční směs se míchá 1 hodinu a přidá se k ní 2,48 g (0,025 mol) cyklohexylaminu a 10,1 g (0,1 mol) triethylaminu. Reakční směs se míchá 4 hodiny při teplotě 20 až 25 °C, načež se oddestiluje těkavý podíl ve vakuu vodní pumpy, odparek se rozmíchá s vodou a vzniklá suspenze se odsaje, vysuší a přečistí krystalisací z vodného etanolu. Získá se látka o teplotě tání 249 až 251 °C.

Stejným postupem za užití příslušných aminoderivátů se připraví následující látky:

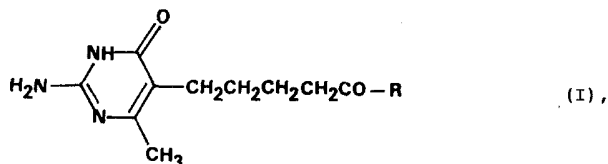
n-Butylamid kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-metyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové, teploty, tání 182 až 184 °C (voda);

Etyl N-/5-(2-amino-4-oxo-6-metyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanol/glycinát, teplota tání 204 až 207 °C (vodný etanol);

Etanol N-/5-(2-amino-4-oxo-6-metyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanoyl/amino-1-cyklopentankarboxylát, teplota tání 208 až 210 °C (vodný etanol).

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Deriváty kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-metyl-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové obecného vzorce I



ve kterém R značí zbytek amidicky vázaného n-butylaminu, cyklohexylaminu, etylglycinátu nebo etyl 1-amino-1-cyklopentankarboxylátu.