



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

224 240

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita

(22) Přihlášeno 28 06 82

(21) PV 4857-82

(51) Int. Cl.³ C 07 D 239/54

(40) Zveřejněno 25 03 83

(45) Vydáno 01 09 84

(75)

Autor vynálezu

KOTVA RUDOLF RNDr. CSc., PRAHA

ČERNÝ ANTONÍN RNDr. CSc., PRAHA

KŘEPELKA JIŘÍ ing., CSc., PRAHA

(54)

Způsob výroby derivátů kyseliny 5-/2-amino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl/
pentanové

I,

(I),

$$\begin{array}{c} \text{---CH---COO---C}_2\text{H}_5 \\ | \\ \text{R} \end{array} \quad (\text{II})_1$$
$$-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COO}-\text{C}_2\text{H}_5 \quad (\text{III})$$

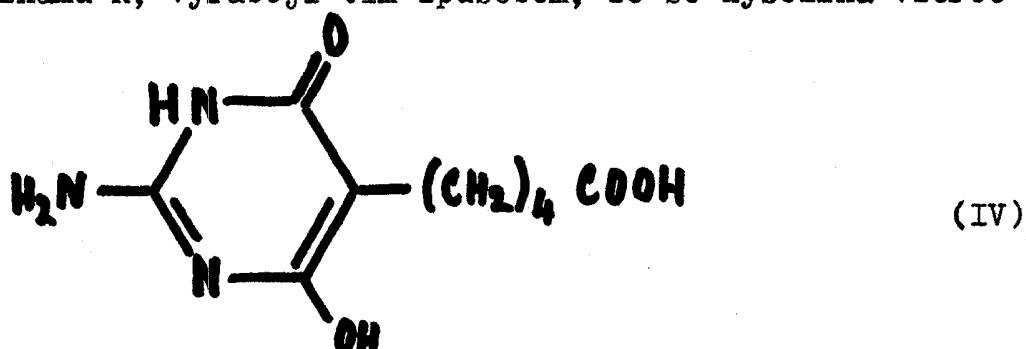
Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R, jsou amidy nebo aminokyselinové deriváty kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydro-5-pyrimidinyl)pentanové (DAMVAR), která vykázala významnou schopnost modulovat biologickou odpověď jiných farmak podaných s ní v kombinaci, ve smyslu potenciace jejich účinku. Vedle této schopnosti vykazovat i určitý protinádorový

224 240

účinek. Bližší podrobnosti jsou například v ~~patent~~ českosloven-
ském autorském osvědčení číslo 176667 a pracích Semonský M. a sp.:
Collection Czech.Chem.Comm. 45, 3583 (1980), Semonský M. a sp.:
Cancer Chemotherapy II, 8, 107. Plenum, New York, 1976, Švorcová
M. a sp.: Arzneimittel.-Forschr. 30, 978 (1980).

Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R, lze posu-
zovat jako potenciální "prodrugs" zmíněné kyseliny, vzhledem k pří-
tomnosti labilní amidické vazby v molekule a jednak za cenné me-
ziprodukty pro syntesisu biologicky aktivních látek typu pyrimidi-
nových antimetabolitů, virostatik nebo induktorů interferonu.

Podle vynálezu se látky obecného vzorce I, o výše uvedeném
významu R, vyrábějí tím způsobem, že se kyselina vzorce IV



převeďte reakcí s 1 až 2 molekvivalenty thionylchloridu, v prostře-
dí dimethylformamidu a v rozmezí teplot od 0 do 30 °C, na reaktiv-
ní derivát, který se uvede v rozmezí teplot od 0 do 30 °C do reak-
ce s látkami obecného vzorce V, -



ve kterém R má výše uvedený význam, přičemž se látky obecného
vzorce V použijí v množství 1 až 2 molekvivalentů a v přítomnosti
5 až 10 molekvivalentů triethylaminu, nebo se použijí v přebytku
bez přítomnosti triethylaminu.

Po proběhnutí reakce se reakční směsi zpracovávají obvyklými
způsoby pro tento typ reakcí, například po odpaření těkavých slo-

žek ve vakuu vodní pumpy se získaný odparek rozmíchá ve vodě, sraženina surového produktu se odsaje, promyje vodou a vysuší, a přečistí krystalizací z vhodného rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel. V případě kondensací látky vzorce IV a jejího reaktivního derivátu s estery aminokyselin, lze použít k reakci jak hydrochloridů ethylesterů aminokyselin, tak i příslušných basí, po jejich předchozím uvolnění z adičních solí běžnými postupy.

K přípravě látek obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R, lze použít i dalších postupů, používaných v běžné synthetické praxi k přípravě amidů kyselin nebo kondensátů s aminokyselinami. Postup podle vynálezu je však ekonomicky výhodnější a technologicky jednodušší než jiné postupy vyžadující speciální činidla. Bližší podrobnosti vyplynou z následujících příkladů provedení, které však rozsah vynálezu neomezuji.

Příklad 1.

Amid kyseliny 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové

2,27 g (0,01 mol) kyseliny 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové se suspenduje se 40 ml bezvodého dimethylformamidu, načež se přikape 1,43 g (0,012 mol) thionylchloridu a reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě laboratoře. Do vzniklého roztoku se zavádí plynný amoniak do nasycení. Po odstavení přes noc se dimethylformamid oddestiluje za sníženého tlaku a odparek se rozmíchá s 25 ml vody. Po ochlazení se vyloučený produkt odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Získaná látka se čistí krystalizací z vody. Teplota tání 290 až 292 °C.

Příklad 2.

Methylamid kyseliny 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové

224 240

K chloridu kyseliny 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-pyrimidin-5-yl)pentanové, připraveného z 2,27 g (0,01 mol) kyseliny stejným způsobem jako v příkladu 1, se přidá 25 ml 40 % vodného roztoku methyaminu a reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Po odstavení přes noc se rozpouštědlo vakuově odpaří a reakční směs se zpracuje jako v příkladu 1. Teplota tání 263 až 264 °C.

Příklad 3.

Cyklohexylamid kyseliny 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-pyrimidin-5-yl)pentanové

K chloridu kyseliny 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-pyrimidin-5-yl)pentanové, připravenému z 2,27 g (0,01 mol) kyseliny stejným způsobem jako v příkladu 1, se přidá 1,49 g (0,015 mol) cyklohexylaminu, zvolna se přikape 6,07 g (0,06 mol) triethylaminu a reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Po zpracování reakční směsi způsobem popsaným v příkladu 1 se získá žádaný produkt o teplotě tání 292 až 294 °C (vodný ethanol).

Příklad 4.

Stejným způsobem, jak uvedeno v příkladu 3, ale za užití butylaminu (1,1 g, 0,015 mol) místo cyklohexylaminu, se připraví butylamid kyseliny 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihdropyrimidin-5-yl)pentanové; teplota tání 263 až 265 °C (vodný ethanol).

Příklad 5.

Ethylester N-/5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-^{dihydro}pyrimidin-5-yl)pentanoyl/-L-leucinu

K chloridu kyseliny 5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-pyrimidin-5-yl)pentanové, připravenému z 2,27 g (0,01 mol) kyseliny stejným způsobem jako v příkladu 1, se přidá 2,35 g (0,012 mol) hydrochloridu ethylesteru L-leucinu, během 5 minut se přikape

6,07 g (0,06 mol) triethylaminu a reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Po odstavení přes noc se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, odparek se rozmíchá se 100 ml 10 % kyseliny octové, vyloučená látka se odfiltruje, promyje vodou a překrystalizuje z vodného ethanolu. Teplota tání 250 až 253 °C, $[\alpha]_D^{20}$ -17,6 (C1, pyridin).

Příklad 6.

Stejným způsobem, jak je uvedeno v příkladu 5, za užití hydrochloridů ethylesterů příslušných aminokyselin a triethylaminu, se připraví ethylester N-/5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanoyl/-L-fenylalaninu; teplota tání 228 až 230 °C (zředěná kyselina octová)

a ethylester N-/5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanoyl/glycylglycinu, teplota tání 181 až 183 °C (voda).

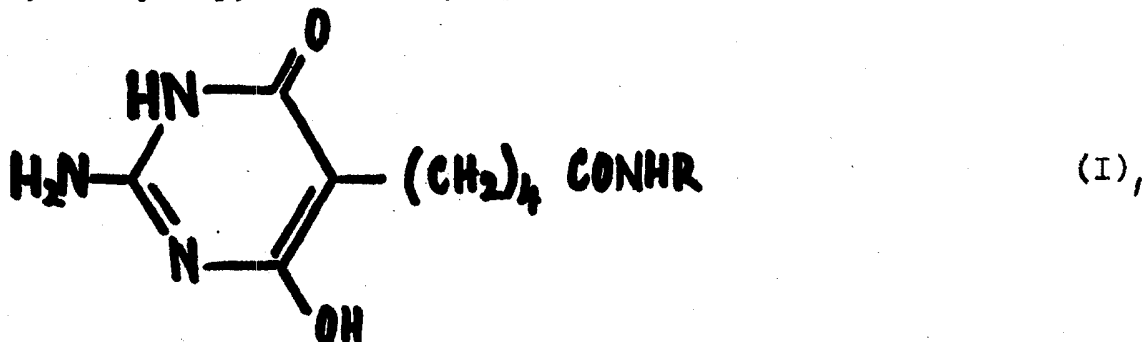
Příklad 7.

Stejným způsobem, jak je uvedeno v příkladu 5, za užití volné baze ethylesteru glycinu (0,044 mol) se připraví ethylester N-/5-(2-amino-6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanoyl/-glycinu; teplota tání 247 až 249 °C (voda).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

224 240

Způsob výroby derivátů kyseliny 5-(2-amino-4-oxo-6-hydroxy-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové obecného vzorce I,



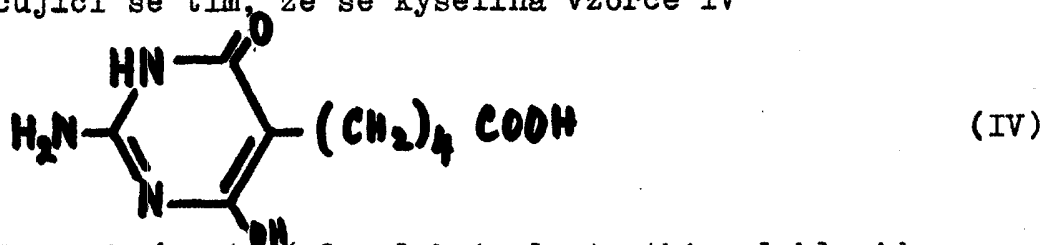
ve kterém R značí atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, cyklohexyl nebo seskupení obecného vzorce II,



ve kterém R^1 značí atom vodíku, benzyl nebo isobutyl, nebo R značí zbytek vzorce III



vyznačující se tím, že se kyselina vzorce IV



převeďte reakcí s 1 až 2 molekvivalenty thionylchloridu v prostředí dimethylformamidu, v rozmezí teplot od 0 do 30 °C, na reaktivní derivát, který se uvede v rozmezí teplot od 0 do 30 °C do reakce s látkami vzorce V,



ve kterém R má výše uvedený význam, přičemž se látky obecného vzorce V použijí v množství 1 až 2 molekvivalentů a v přítomnosti 5 až 10 molekvivalentů terciárního aminu, výhodně triethylaminu, nebo se použijí v přebytku bez přítomnosti terciárního aminu.