



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

195193

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 253/06

/22/ Přihlášeno 26 01 78
/21/ /PV 538-78/

(40) Zveřejněno 28 04 79

(45) Vydáno 15 05 82

(75)

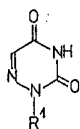
Autor vynálezu

NOVÁČEK ALOIS doc. ing. DrSc., SEDLÁČKOVÁ VENUŠE ing., VONDRÁČEK
BOHUMÍR ing., ÚSTÍ nad Labem, SEVČÍK BOHUMIL doc. MUDr. DrSc., POHOŘÍ,
BEDRNÍK PETR RNDr. CSc. a GUT JIŘÍ dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob výroby 1-substitučních derivátů 6-azauracilu

1

Vynález se týká způsobu výroby 1-substitučních derivátů 6-azauracilu obecného vzorce I



/I/,

ve kterém R^1 je allyl, benzyl, 3-chlorbenzyl, 4-chlorbenzyl, 2,4-chlorbenzyl, 3,4-dichlorbenzyl, 3,5-dichlorbenzyl a 2,5-dimethyl-4-chlorbenzyl.

Některé deriváty 6-azauracilu obecného vzorce I, zejména ty, kde zbytek R^1 je ribofuranosyl, popřípadě acetylovaný ribofuranosyl, mají již své uplatnění v medicíně jako léčiva 6-azauridin a 6-azauridin-triacetát.

V poslední době bylo zjištěno /J. Med. Chem. 20, 475, 1977/, že v případech, kdy R^1 je benzylový a zejména v aromatickém jádře substituovaný benzylový zbytek, mají příslušné látky značný účinek proti kokydióze drůbeže. Zvláště dobrý účinek byl zjištěn u takových 1-benzylderivátů 6-azauracilu, kde aromatické jádro benzylové skupiny je substituováno jednou nebo více elektronegativními skupinami, jako jsou například atomy chloru nebo bromu, popřípadě kyan- nebo nitroskupina.

1-benzyl-6-azauracil byl poprvé připraven přímou benzylací 6-azauracilu /A. Nováček, D. Hesoun, Coll. Czechoslov. Chem. Commun. 30, 3890, 1965/. Tato metoda však

2

poskytovala produkt, který byl znečištěn 3-benzyl- a 1,3-dibenzyl-6-azauracilem.

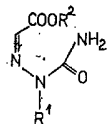
Čisté 1-benzylderiváty byly dále připraveny reakcí 3,5-bis(trimethylsilyloxy)-as-triazinu /J. Heterocykl. Chem. 4, 291, 1967/ s benzyhalogenidem v acetonitrilu. Tato metoda, která poskytuje výtěžky v rozmezí 3 až 40 %, je omezena pouze na malá množství reagujících látek a pro průmyslové účely ji nelze použít.

Další možná příprava čistých 1-substitučních derivátů 6-azauracilu vychází z reversibilního blokování polohy 3 u 6-azauracilu. Dosud užívané metody chránění polohy 3 při substituci 6-azauracilu do polohy 1 mají pouze laboratorní význam.

Je rovněž znám postup, který vychází z 3-benzoyl-6-azauracilu, který se nechá reagovat s ekvimolekulárním množstvím reaktivního halogenidu v přítomnosti uhlíkatu alkalického kovu, v prostředí netečného organického rozpouštědla, jako dimethylformamidu. Je to prakticky první postup, který je možno průmyslově realizovat.

Při hledání dalších ekonomicky výhodných postupů průmyslové výroby čistých 1-substitučních derivátů 6-azauracilu zjistili autoři tohoto vynálezu, že jimi již dříve připravený 2-benzylderivát semikarbazonu kyseliny glyoxylové /A. Nováček, D. Hesoun, již citováno/ je možno pro tyto účely výhodně použít.

Podle vynálezu se 1-substituční deriváty 6-azauracilu obecného vzorce I připravují tak, že se 2-substituční deriváty semikarbazonu kyseliny glyoxylové obecného vzorce II



/II/

ve kterém R^1 je totéž co ve vzorci I a R^2 je atom vodíku, methyl nebo ethyl, cyklizují působením alkalicky reagujících činidel, s výhodou působením hydroxidů alkalických kovů, v prostředí netečných organických rozpouštědel s bodem varu nad 100°C , s výhodou v ethylenglykolu, při teplotě 115 až 130°C .

Výchozí 2-substituční deriváty semikarbazonu kyseliny glyoxylové obecného vzorce II jsou přístupné reakcí semikarbazonu kyseliny glyoxylové s reaktivními halogen-deriváty, například benzylhalogenidy, které mohou být substituovány v aromatickém jádře, popřípadě vhodnými diestery kyseliny sírové za přítomnosti hydroxidů nebo alkoholátů alkalických kovů, ve vodě, ve zředěném nebo bezvodém alkoholu.

Dále je možné 2-substituční deriváty obecného vzorce II připravovat z 1-benzylidensemikarbazidu za analogických podmínek jako v předchozím případě a transformací takto vzniklých 2-substituovaných 1-benzylidensemikarbazidů působením kyseliny glyoxylové ve vodném prostředí za přítomnosti minerální kyseliny.

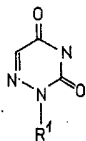
S úspěchem se podařilo připravit 2-substituční deriváty obecného vzorce II též reakcí 1-substituovaných derivátů semikarbazidu s benzylaldehydem a následující přeměnou vzniklých 2-substituovaných 1-benzylidensemikarbazidů účinkem kyseliny glyoxylové.

Výhodou způsobu podle vynálezu je to, že se získají pouze samotné 1-substituční deriváty 6-azauracilu bez vedlejších produktů a že není nutné v tomto případě používat ochranné skupiny. Další výhodou tohoto způsobu je to, že je jednoduchý, z dosud známých způsobů poskytuje nejlepší výtěžky a velmi dobrou kvalitu produktů a je realizovatelný v průmyslovém měřítku. Proto je mimořádně vhodný pro výrobu veterinárních léčiv, jejichž cena je limitujícím faktorem realizace.

Podrobnosti způsobu podle vynálezu jsou patrné z následujících příkladů provedení.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 1-substitučních derivátů 6-azauracilu obecného vzorce I



/I/,

ve kterém R^1 je allyl, benzyl, 3-chlorbenzyl, 4-chlorbenzyl, 2,4-dichlorbenzyl, 3,4-dichlorbenzyl, 3,5-dichlorbenzyl a 2,5-dimethyl-4-chlorbenzyl, vyznačující se tím, že se 2-substituční deriváty semikarbazonu kyseliny glyoxylové obecného vzorce II

Příklad 1

2,4 g /0,060 mol/ hydroxidu sodného se rozpustí za míchání při teplotě 120 až 125°C ve 20 ml ethylenglykolu a při této teplotě se přidá 5,1 g /0,02 mol/ 2-/3-chlorbenzyl/semikarbazonu kyseliny glyoxylové. Reakční směs se udržuje při uvedené teplotě 2 h. Po ochlazení na 80°C se přidá 100 ml vody a roztok se okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou 1:1 na pH 2. Vyloučený 1-/3-chlorbenzyl/-6-azauracil se při teplotě 20°C odsaje, promyje vodou a vysuší. Získá se 3,36 g /71 % teorie/ látky s b. t. 179 až 181°C /ethanol/.

Příklad 2

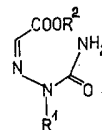
3,68 g /0,092 mol/ hydroxidu sodného se rozpustí za míchání při teplotě 115 až 120°C ve 25 ml ethylenglykolu. Během 15 minut se přidá 5,13 g /0,03 mol/ 2-allylsemikarbazonu kyseliny glyoxylové a reakční směs se udržuje při uvedené teplotě 2 h. Potom se zředí 100 ml vody, za tepla zfiltruje s aktivním uhlím a filtrát se okyselí na pH 2 zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučená látka se při teplotě 20°C odsaje, promyje vodou a vysuší. Výtěžek 3,16 g /69 % teorie/ 1-allyl-6-azauracilu s b. t. 278 až 280°C .

Příklad 3

2,4 g /0,060 mol/ hydroxidu sodného se rozpustí za míchání ve 20 ml ethylenglykolu při teplotě 120 až 125°C a po přidání 5,1 g /0,02 mol/ 2-/4-chlorbenzyl/semikarbazonu kyseliny glyoxylové se reakční směs udržuje při uvedené teplotě 2 h. Potom se zředí 100 ml vody a okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou na pH 2. Vyloučený 1-/4-chlorbenzyl/-6-azauracil se odsaje, promyje vodou a vysuší. Výtěžek 3,41 g /72 % teorie/ látky, která po krystalizaci z ethanolu má b. t. 234 až 236°C .

Obdobně se připraví:

1-benzyl-6-azauracil, b. t. 185 až 187°C ,
1-/3,4-dichlorbenzyl/-6-azauracil, b. t. 174 až 176°C ,
1-/2,4-dichlorbenzyl/-6-azauracil, b. t. 213 až 214°C a
1-/2,5-dimethyl-4-chlorbenzyl/-6-azauracil, b. t. 178 až 186°C .



/III/,

ve kterém R^1 je totéž co ve vzorci I a R^2 je atom vodíku, methyl nebo ethyl, cyklizují působením alkalicky reagujících činidel, s výhodou působením hydroxidů alkalických kovů v prostředí netečných organických rozpouštědel s bodem varu nad 100°C , s výhodou v ethylenglykolu, při teplotě 115 až 130°C .