



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

211195

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 13 06 80
(21) (PV 4191-80)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 239/28
(C 07 D 239/28,
239/34)

(40) Zveřejněno 30 06 81

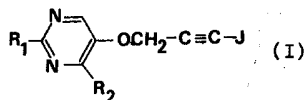
(45) Vydáno 15 02 84

(75)
Autor vynálezu

HESOUN DUŠAN ing., ŠAULIOVÁ JANA ing. CSc., ÚSTÍ NAD LABEM, TURINOVÁ
JANA dr., PRAHA

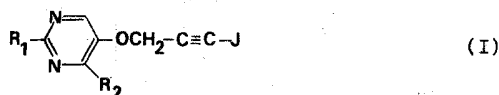
(54) Deriváty 5-/3-jodpropargyloxy/pyrimidinu

Vynález se týká derivátů 5-(3-jodpropargyloxy)pyrimidinu obecného vzorce I,



ve kterém značí R_1 atom halogenu nebo alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a R_2 atom halogenu, alkoxy-, alkylthio- nebo alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo morfolinoskupinu. Tyto nové látky mají významnou antinukleotickou účinnost. Připravují se jodací 5-propargyloxy-pyrimidinů, substituovaných analogicky jako ve vzorci I, elementárním jodem v alkalickém prostředí.

Vynález se týká derivátů 5-(3-jodpropargyloxy)pyrimidinu obecného vzorce I,



ve kterém značí R_1 atom halogenu nebo alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a R_2 atom halogenu, alkoxy-, alkylthio- nebo alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo morfolinoskupinu.

Jsou známy 5-(3-jodpropargyloxy)pyrimidiny substituované pouze v poloze 2 pyrimidinového jádra (čs. autorské osvědčení č. 158 984), které mají dobré antimikrobiální účinky.

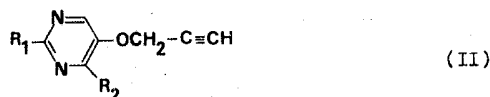
Nyní bylo zjištěno, že antimykotickou účinnost těchto látek lze ještě dále zvýšit vhodnou substitucí v poloze 4 pyrimidinového jádra, čímž se získají látky obecného vzorce I, které mají široké spektrum antimykotické účinnosti, pokrývající patogenní a saprofytické nižší houby.

V následující tabulce je uvedena účinnost těchto látek (vyjádřená jako minimální inhibiční koncentrace v $\mu\text{g/ml}$):

2-methylthio-4-chlor-5-(3-jodpropargyloxy)pyrimidin (A),
2-methylthio-4-n-butylamino-5-(3-jodpropargyloxy)pyrimidin (B),
2-methylthio-4-morfolino-5-(3-jodpropargyloxy)pyrimidin (C),
2-chlor-4-methoxy-5-(3-jodpropargyloxy)pyrimidin (D).

Mikroorganismus	látky	A	B	C	D
Saccharomyces pasteurianus		0,3	1,5	3,1	0,7
Trichophyton mentagrophytes		0,15	0,15	5,0	0,7
Aspergillus niger		0,15	3,1	3,1	0,15

Podle vynálezu lze nové 5-(3-jodpropargyloxy)pyrimidiny obecného vzorce I připravovat například tak, že se 5-propargyloxypyrimidin obecného vzorce II



ve kterém R_1 a R_2 značí totéž co ve vzorci I, joduje elementárním jodem v prostředí alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku, popřípadě v prostředí dioxanu. Jodaci lze také uskutečnit působením jodidu alkalického kovu v přítomnosti oxidačního činidla.

Výchozí látky obecného vzorce II jsou přístupné jednak tak, že se 5-hydroxypyrimidin obecného vzorce III,



ve kterém R_1 a R_2 značí totéž co ve vzorci I, alkyluje propargylhalogenidem, s výhodou propargylbromidem, jednak tak, že se v 5-propargyloxypyrimidinu obecného vzorce II, ve kterém značí R_1 totéž co ve vzorci I a R_2 atom chloru, tento reaktivní atom nahradí žádanou skupinou, například reakcí s alkoholátem nebo merkaptidem alkalického kovu, popřípadě s alkylaminem nebo morfolinem.

Reakce 5-hydroxypyrimidinu obecného vzorce III s propargylhalogenidem se provádí účelně v prostředí organického rozpouštědla, například acetonu, dioxanu, dimethylformamidu, s výhodou v dimethylsulfoxidu a za přítomnosti činidla vážícího vzniklý halogenvodík, na-

příklad bezvodého uhličitanu nebo hydroxidu alkalického kovu. K alkylationi 5-hydroxypyrimidinu lze také použít jako alkylační činidlo 3-jodpropargylhalogenid, avšak pro špatnou dostupnost uvedené látky není tato reakce vhodná pro výrobu ve větším měřítku.

Uvedenou substituci atomu chloru v poloze 4 lze uskutečnit alkoholátem alkalického kovu v přebytku příslušného alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo merkaptidem alkalického kovu s alkylem, který má 1 až 4 atomy uhlíku, v prostředí vhodného organického rozpouštědla.

Reakci lze také provést s primárním alifatickým aminem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo s morfolinem, a to buď v přebytku příslušného aminu, nebo za přítomnosti organického rozpouštědla, s výhodou dimethylformamidu.

Látky obecného vzorce II a III, kde R_2 značí alkylthioskupinu, lze také připravit alkylationi příslušného 4-merkaptopyrimidinu vhodným alkylhalogenidem, s výhodou v prostředí nižšího alkanolu, například ethanolu, nebo dialkylsulfátem, například dimethylsulfátem nebo diethylsulfátem, ve vodném alkalickém prostředí, například v roztoku hydroxidu sodného.

Bližší podrobnosti způsobu přípravy vyplývají z následujících příkladů provedení, které tento způsob pouze ilustrují, ale nijak neomezuji.

P ř í k l a d 1

K roztoku 19,4 g 2-methylthio-4-chlor-5-hydroxypyrimidinu v 80 ml dimethylsulfoxidu se přidá 7 ml 40% vodného roztoku hydroxidu sodného a za míchání se přikape 13,8 g propargylbromidu. Reakční směs se potom zahřívá 3 h na 50 až 60 °C. Po ochlazení se reakční směs za míchání vylije do 800 ml vody a dále se míchá 4 h při 5 °C. Produkt se odfiltruje a promyje vodou. Získaný 2-methylthio-4-chlor-5-propargyloxypyrimidin má t. t. 67 až 72 °C.

P ř í k l a d 2

K roztoku 1,88 g 2,4-dimethylthio-5-hydroxypyrimidinu v 10 ml dimethylsulfoxidu se přidá 1 g bezvodé potaše a přikape se 1,35 g propargylbromidu. Reakční směs se míchá 1 h při 30 °C a potom se vylije do 50 ml vody. Produkt se odfiltruje a překrystaluje ze zředěného ethanolu. Získaný 2,4-dimethylthio-5-propargyloxypyrimidin má t. t. 96 až 98,5 °C.

P ř í k l a d 3

K roztoku 0,5 sodíku v 50 ml ethanolu se přidá 4,3 g 2-methylthio-4-chlor-5-propargyloxypyrimidinu a reakční směs se zahřívá 1 h na 45 °C. Po ochlazení se vylije do 500 ml vody, vyloučený produkt se odfiltruje a promyje vodou. Získaný 2-methylthio-4-ethoxy-5-propargyloxypyrimidin má t. t. 80 až 82 °C.

P ř í k l a d 4

K roztoku 2,14 g 2-methylthio-4-chlor-5-propargyloxypyrimidinu ve 25 ml dimethylformamidu se přidají 2 g morfolinu, reakční směs se zahřívá 1 h na 50 °C a po ochlazení se za míchání vylije do 250 ml vody. Vyloučený produkt se odfiltruje a promyje vodou. Získaný 2-methylthio-4-morfolino-5-propargyloxypyrimidin má po krystalizaci z cyklohexanu t. t. 72 až 74 °C.

P ř í k l a d 5

K roztoku 0,4 g hydroxidu sodného ve 25 ml vody se přidá 2,1 g 2-methylthio-4-merkaptopyrimidinu a po rozpuštění se přikape 1,5 g methyljodidu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 3 h a vyloučená látka se odfiltruje. Získaný 2,4-dimethylthio-5-propargyloxypyrimidin má t. t. 96 až 98 °C.

P ř í k l a d 6

K roztoku 2,15 g 2-methylthio-4-chlor-5-propargyloxypyrimidinu v 60 ml dioxanu se přidá roztok 1,4 g hydroxidu sodného ve 20 ml vody a 5,3 g jodu a reakční směs se zahřívá na 70 °C. Potom se zfiltruje s aktivním uhlím, filtrát se zředí dvojnásobným objemem vody a vyloučený produkt se odfiltruje. Získaný 2-methylthio-4-chlor-5-(3-jodpropargyloxy)pyrimidin má t. t. 167 až 172 °C.

P ř í k l a d 7

K roztoku 2,15 g 2-methylthio-4-chlor-5-propargyloxypyrimidinu se postupně přidá 3,5 g 40% roztoku hydroxidu sodného, 3,5 g jodidu draselného a roztok 1,6 g chlornanu sodného ve 20 ml vody. Reakční směs se zahřívá 6 h na 70 °C a potom zpracuje jako v příkladu 6. Získaný produkt má t. t. 166 až 172 °C.

P ř í k l a d 8

K roztoku 1,3 g 2-methylthio-4-morfolino-5-propargyloxypyrimidinu ve 30 ml methanolu se přidá roztok 0,9 g hydroxidu sodného v 10 ml vody a 1,7 g jodu. Reakční směs se zahřívá 2 h na 40 °C, potom se ochladí a produkt se odfiltruje. Po krystalizaci z ethanolu se získá 2-methylthio-4-morfolino-5-(3-jodpropargyloxy)pyrimidin s t. t. 149 až 151,5 °C.

P ř í k l a d 9

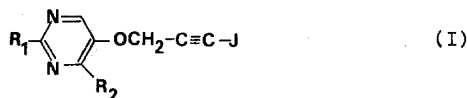
K roztoku 1,9 g 2,4-dichlor-5-propargyloxypyrimidinu v 50 ml methanolu se přidá roztok 0,8 g hydroxidu sodného v 10 ml vody a po 15 min míchání při teplotě místnosti se přidají 3 g jodu a v míchání se pokračuje další 2 h. Vyloučený produkt se odfiltruje a po krystalizaci z ethanolu se získá 2-chlor-4-methoxy-5-(3-jodpropargyloxy)pyrimidin s t. t. 148 až 153 °C.

P ř í k l a d 10

K roztoku 2,5 g 2-methylthio-4-n-butylamino-5-propargyloxypyrimidinu v 50 ml methanolu se přidá roztok 1 g hydroxidu sodného v 10 ml vody a 3,5 g jodu. Reakční směs se míchá 1 hodiny, vyloučený produkt se odsaje a překrystaluje z ethanolu. Získá se 2-methylthio-4-n-butylamino-5-(3-jodpropargyloxy)pyrimidin s t. t. 117 až 119 °C.

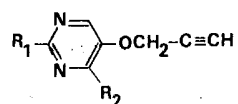
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Deriváty 5-(3-jodpropargyloxy)pyrimidinu obecného vzorce I



ve kterém značí R_1 atom halogenu nebo alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a R_2 atom halogenu, alkoxy-, alkylthio- nebo alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo morfolinoskupinu.

2. Způsob přípravy derivátů 5-(3-jodpropargyloxy)pyrimidinu obecného vzorce I, kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam, vyznačující se tím, že se 5-propargyloxypyrimidin obecného vzorce II,



(II)

ve kterém R₁ a R₂ značí totéž co ve vzorci I, joduje elementárním jodem v prostředí alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku, za přítomnosti vodného roztoku hydroxidu alkalického kovu.