

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

B

(11) 187 355

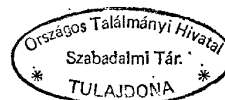
A bejelentés napja: (22) 81. 08. 28.

(21) 2482/81

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,
C 07 D 239/47

A közzététel napja: (41) (42) 1983. 11. 28.

Megjelent: (45) 1987. 11. 27.



Feltalálók(k): (72)

VEDRES András, vegyész, 30%, dr. HORVÁTH Judit, vegyészmérnök, 30%, MESTER Tamás, vegyész, 10%, dr. LADÁNYI László, gyógyszerész, 30%, Budapest

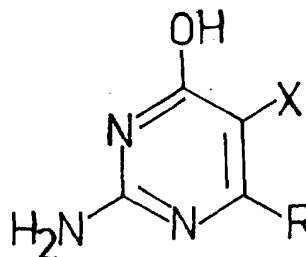
Szabadalmaz: (73)

EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár, Budapest

(54) ELJÁRÁS 2-AMINO-4-HIDROXI-5-HALOGÉN HELYETTESÍTETT PIRIMIDIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás 2-amino-4-hidroxi-5-halogén helyettesített pirimidin-származékok előállítására. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek – ahol a képletben R jelentése 1–4 szénatomszámú alkilcsoport vagy fenilgyök, X jelentése bróm vagy jódatom – előállítására úgy járunk el, hogy a (II) általános képletű vegyületeket – ahol a képletben R jelentése a fenti – interhalogének haloid komplexének savas oldatával halogénezzük.



I

A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű – ahol a képletben R jelentése 1–4 szénatomszámú alkil, vagy fenilcsoport, X jelentése bróm vagy jódatom – 2-amino-4-hidroxi-5-halogén-pirimidin származékok előállítására. A találmány szerinti vegyületek vírusellenes és interferon indukáló hatással rendelkeznek.

A C. A. 83 97 221 által referált J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1975 (II) 1023–8 irodalmi helyen ismertetett eljárás 1,2,3-benzotriazinil csoporttal helyettesített 2,4-diaminopirimidinek és 2-aminopirimidin-4(3H)-on vegyületek előállítását ismerteti. A szubsztituált pirimidin gyűrűbrómozása elemi brómmal történik, 70% körüli hozammal.

A C. A. 84 111 652 által referált 2 522 047 sz. német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás olyan 2-amino-4-hidroxi-5-halogén-6-alkil, vagy benzil-pirimidin származékok előállításáról tudósít, ahol a halogén jelentése bróm vagy jódatom, és a halogénezést halogén-szukcinimiddal hajtják végre. Az eljárás 45–55%-os hozammal valósítható meg.

A C. A. 121 890 által referált 2 522 090 sz. német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás halogén-szukcinimiddal végzett halogénezéssel történő 2-amino-4-hidroxi-5-halogén-6-alkil, vagy benzil-pirimidinek előállításáról számol be. A kitermelések 42–55% közötti értékek.

A C. A. 94 84 159 által referált 3 008 693 sz. német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás 2-amino-4-hidroxi-5-halogén-6-fenil-pirimidinek előállításáról számol be egyebek között. Elemi jódal történő jódózással a leírás példája szerint eljárva 78%-os kitermeléssel 2-amino-4-hidroxi-5-jód-6-fenil-pirimidint kapunk. A 2-amino-4-hidroxi-5-bróm-6-fenil-pirimidinről a leírás említett tesz, azonban annak előállítását példával nem támasztja alá és a termékre op.-t sem közöl.

A C. A. 70 77 905 sz. referátum a Pharmacie 1968 23(11) 614–18 irodalmi helyre hivatkozva a 4-es helyzetben hidroxilcsoportot nem tartalmazó pirimidin-származékokról tudósít.

Fenti eljárások hátránya, hogy a halogénezés elemi halogénnel, ill. nem vizes közegben, halogén-szukcinimiddal történik, a halogénezőszert kezelése és tárolása nehézkes.

A találmányunk szerinti halogénezést jódklorid vagy brómklorid savas vizes oldatával végezzük és a fenti irodalmi helyeken ismertetett eljárásoknál magasabb hozammal, szerves oldószer alkalmazása nélkül, a mellékreakciókhoz vezető elemi halogén alkalmazását mellőzve, jobb halogénkihasználással nyerjük a 2-amino-4-hidroxi-5-halogén-6-alkil/fenil-pirimidint. A találmányunk szerinti halogénezési eljárás további előnye, hogy a halogénezőszert könnyen hozzáférhető, kezelhető, tárolható, a reakciót szerves oldószer helyett vizes közegben hajtjuk végre.

A találmányunk szerint úgy járunk el, hogy a halogénezést ún. interhalogének haloidkomplexeinek savas oldatával végezzük, nevezetesen bróm-klorid, illetve jók-klorid savas oldattal. Az interhaloid komplexek előállítását a Talanta 741 (1960) publikáció ismerteti. Aromás vegyületek halogénezésére a gyorsan és kvantitatív módon reagáló interhalo-

genideket mint analitikai reagenst, az MTA Kém. Tud. Oszt. Közl. 12 15 (1959) irodalmi hely írja le.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítása során az interhalogénid komplexeket preparatív célokra alkalmazzuk, az általunk előállított interhalogénid komplexekkel a (II) általános képletű – ahol a képletben R jelentése fenil, 1–4 szénatomos alkilcsoport – 2-amino-4-hidroxi-pirimidin származékokat halogénezzük. A reakciót ecetsavat és só-savat tartalmazó vizes közegben hajtjuk végre és magas hozammal kapjuk az (I) általános képletű vegyületeket. A találmány szerinti eljárás a szakember számára meglepő megoldás, mivel a szóbanforgó reagens ipari módszerként való alkalmazása még példa nélküli. A reagensben lévő halogén kation, amely a pirimidin gyűrűt támadja, nagyobb elektrofilítással rendelkezik, mint bármely más hasonló célra alkalmazott reaktáns. Ezért a találmány tárgyát képező eljárás kulcsreakciója gyors és mellékfolyamatok nélküli kvantitatív átalakulás.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületek – ahol a képletben R jelentése 1–4 szénatomszámú alkilcsoport vagy fenilgyök, X jelentése bróm vagy jódatom – előállítására úgy járunk el, hogy a (II) általános képletű vegyületeket – ahol a képletben R jelentése a fenti – interhalogének haloid komplexeinek savas oldatával halogénezzük.

A találmány szerinti eljárás gazdaságos ipari módszer. Fő előnyei a magas nyeredék mellett, hogy a halogénezés vizes közegben történik, valamint szemben az elemi halogénnel végzett reakciókkal, itt a halogénkihasználás kedvezőbb, továbbá, hogy a halogénező szer könnyen kezelhető és tárolható.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákkal mutatjuk be.

1. példa

2-amino-4-hidroxi-5-bróm-6-fenil-pirimidin előállítása

Feloldunk 3,74 g (0,02 mól) 2-amino-4-hidroxi-6-fenil-pirimidint 30 ml ecetsav és 8 ml 6 N HCl elegyében, majd 70 °C-on fél óra alatt becepegtetjük keverés közben a bróm-klorid reagens oldatot. A reagenst a következőképpen készítjük: feloldunk 13 ml vízben 1,66 g (0,011 mól) nátrium-bromátot, majd 30 perc alatt keverés közben, maximum 30 °C-on hozzácepegtetünk 2,5 ml (0,022 mól) 48%-os hidrogénbromid, vagy ezzel ekvivalens 2,62 g kálium-bromid 30 ml cc HCl-ben készült oldatát.

A beadagolás után további egy órán át ezen a hőmérsékleten kevertetjük az elegyet. A még meleg oldatot cc ammónium-hidroxid oldattal semlegesítjük (pH = 7), a kapott kristályos anyagot hűtés után szűrjük, vízzel kimossuk, majd szárítjuk.

Ily módon 4,8 g (90%) 2-amino-4-hidroxi-5-bróm-6-fenil-pirimidint nyerünk. Az anyag 90%-os vizes etanolból 85%-os hozammal átkristályosítható, op.: 278–282 °C.

Analízis: $C_{10}H_8N_3OBr$ Ms.: 266,11.
számított C = 45,40%, H = 3,00%,
N = 15,70%, Br = 30,03%
talált C = 45,85%, H = 3,67%,
N = 15,12%, Br = 29,79%.

Ultraibolya spektrum $\lambda(\text{EtOH})$: 310 nm
lg=3,95; 233 nm lg=4,22.

Infravörös szinkép $\nu(\text{KBr})$: 3420, 3310, 1670, 1620, 1580, 1450, 1345, 1225 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ spektrum $\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 6,55 (2H, s, $-\text{NH}_2$) 7,02 (5H, s, fenil-H) 11,5 (1H, s, $-\text{OH}$).

2. példa

2-amino-4-hidroxi-5-bróm-6-metil-pirimidin

Feloldunk 2,5 g (0,02 mól) 2-amino-4-hidroxi-6-metil-pirimidint 30 ml ecetsav és 8 ml 6 N HCl elegyében, majd 70 °C-on fél óra alatt, keverés közben becsepegtetjük a bróm-klorid reagens oldatot, amelyet az 1. példa szerint készítünk el.

A beadagolás után további egy órán át ezen a hőmérsékleten kevertetjük az elegyet. A még meleg oldatot cc ammónium-hidroxid oldattal semlegesítjük (pH=7), a kapott kristályos anyagot hűtés után szűrjük, vízzel mossuk, megszáritjuk.

Ily módon 3,87 g (95%) 2-amino-4-hidroxi-5-bróm-6-metil-pirimidint nyerünk. Az anyag 80%-os vizes etanolból 75%-os hozammal átkristályosítható, op.: 242–247 °C.

Analízis: $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_3\text{OBr}$, Ms.: 204,04.

számított: C=29,43%, H=2,96%,
N=20,60%, Br=39,17%

talált: C=29,54%, H=3,20%,
N=20,48%, Br=39,33%

Ultraibolya spektrum $\lambda(\text{EtOH})$: 295 nm
lg=3,90.

Infravörös szinkép $\nu(\text{KBr})$: 3480, 3330, 3160, 1670, 1640, 1600, 1465, 1390, 1215 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ spektrum $\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 2,15 (3H, s, $-\text{CH}_3$); 6,45 (2H, s, $-\text{NH}_2$) 11,5 (1H, s, $-\text{OH}$).

3. példa

2-amino-4-hidroxi-5-bróm-6-etil-pirimidin

Feloldunk 2,78 g (0,02 mól) 2-amino-4-hidroxi-6-etil-pirimidint 30 ml ecetsav és 8 ml 6 N HCl elegyében, majd 30 °C-on fél óra alatt keverés közben becsepegtetjük a bróm-klorid reagens oldatot, amelyet az 1. példa szerint készítünk el.

A beadagolás után további egy órán át ezen a hőmérsékleten kevertetjük az elegyet, majd cc ammónium-hidroxid oldattal semlegesítjük (pH=7). A kapott kristályos anyagot hűtés után szűrjük, vízzel mossuk, megszáritjuk.

Ily módon 4,14 g (95%) 2-amino-4-hidroxi-5-bróm-6-etil-pirimidint nyerünk. Az anyag 50%-os vizes ecetsavból átkristályosítható 85%-os hozammal, op.: 233–236 °C.

Analízis: $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_3\text{OBr}$, Ms.: 218,06.

számított: C=33,05%, H=3,70%,
N=19,27%, Br=36,64%

talált: C=33,37%, H=3,56%,
N=19,64%, Br=36,45%.

Ultraibolya spektrum $\lambda(\text{EtOH})$: 297 nm
lg=4,00.

Infravörös szinkép $\nu(\text{KBr})$: 3390, 3330, 3140, 1660, 1640, 1610, 1460, 1395, 1210 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ spektrum $\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 1,1 (3H, t, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) 2,45 (2H, q, $-\text{CH}_2-$) 11,5 (1H, s, $-\text{OH}$).

4. példa

2-amino-4-hidroxi-5-jód-6-etil-pirimidin

Feloldunk 2,78 g (0,02 mól) 2-amino-4-hidroxi-6-etil-pirimidint 30 ml ecetsav és 8 ml 6N HCl elegyében és szobahőmérsékleten keverés közben becsepegtetjük a jódklorid reagens oldatot. A reagenst a következők szerint készítjük: feloldunk 30 ml víz és 8 ml cc HCl elegyében 1,71 g (0,008 mól) kálium-jodátot, majd 30 perc alatt, keverés közben, maximum 20 °C-on hozzácepegtetünk 1,19 g (0,016 mól) kálium-jodid 25 ml víz és 8 ml cc HCl-ben készült oldatát.

A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 óráig kevertetjük, majd 20%-os ammónium-hidroxid oldattal semlegesítjük (pH=7). A kapott kristályos anyagot szűrjük, vízzel mossuk, száritjuk.

Ily módon 2,15 g (81%) 2-amino-4-hidroxi-5-jód-6-etil-pirimidint nyerünk. Az anyag 95%-os etanolból 75%-os hozammal átkristályosítható, op.: 232–234 °C.

Analízis: $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_3\text{OI}$, Ms.: 265,07.

számított: C=27,19%, H=3,04%,
N=15,85%, I=47,88%

talált: C=27,38%, H=3,42%,
N=15,62%, I=47,46%

Ultraibolya spektrum $\lambda(\text{EtOH})$: 300 nm
lg=

Infravörös szinkép $\nu(\text{KBr})$: 3450, 3400, 1640, 1605, 1455, 1310, 1210.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum: $\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 11,3 (1H, s, $-\text{OH}$) 6,50 (2H, s, $-\text{NH}_2$) 2,40 (2H, q, $-\text{CH}_2$) 1,05 (3H, t, $-\text{CH}_3$).

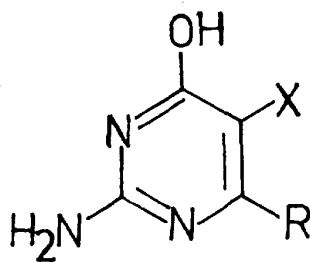
Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek – ahol a képletben R jelentése 1–4 szénatomszámú alkilcsoport vagy fenilgyök, X jelentése bróm vagy jódatom – (II) általános képletű vegyületekből – ahol R jelentése a fenti – halogénezéssel történő előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a halogénezést in

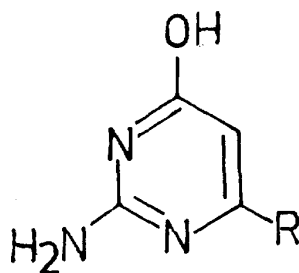
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy oldószerként szerves és/vagy ásványi savat tartalmazó vizes közeget alkalmazunk.

187 355

NSZO₄: C 07 D 239/47



I



II

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (877697/09)
87-1775 — Dabasi Nyomda, Budapest — Dabas
Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató