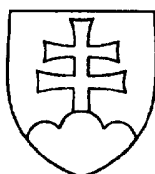


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: 4514-90
(22) Dátum podania: 17.09.90
(31) Číslo prioritnej prihlášky:
(32) Dátum priority:
(33) Krajina priority:
(43) Dátum zverejnenia: 09.08.95
(45) Dátum oznámenia o udelení vo Vestníku: 09.08.95
(86) Číslo PCT:

(11) Číslo dokumentu:

277 932

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁶:

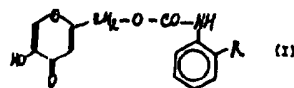
C 07 D 309/38,
C 07 C 269/02,
// A 01 N 43/16

(73) Majiteľ patentu: Farmaceutická fakulta UK, Bratislava, SK;

(72) Pôvodca vynálezu: ZÁMOCKÁ Jiřina RNDr., Bratislava, SK;
MIŠÍKOVÁ Eva RNDr., Bratislava, SK;

(54) Názov vynálezu: [(5-Hydroxy-4-oxo-4H-pyrán-2-yl)metyl]karbaniláty a spôsob ich výroby

(57) Anotácia:
[(5-Hydroxy-4-oxo-4H-pyrán-2-yl)metyl] karbaniláty všeobecného vzorca I, kde R je vodík, alkoxy skupina s 2 až 4 a 8 atómami uhlíka, sa pripravujú tak, že sa na 5-hydroxy-2-hydroxymetyl-4H-pyrán-4-ón pôsobí príslušnými fenylizokyanátmi všeobecného vzorca II v prostredí bezvodého xylénu, pri teplote varu reakčnej zmesi počas 8 až 26 hodín. Uvedené karbaniláty vykazujú herbicídnu a fungicídnu účinnosť.



Oblasť techniky

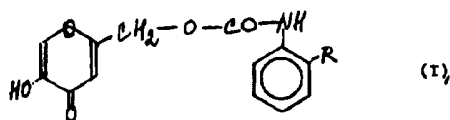
Vynález sa týka [(5-hydroxy-4-oxo-4H-pyrán-2-yl)metyl] karbanilátov a spôsobu ich prípravy.

Doterajší stav techniky

Na základe literárnej rešerše ako aj patentovej literatúry látky uvedené pod všeobecným vzorcom I sú látky doteraz v literatúre neopísané. Ide o deriváty 5-hydroxy-2-hydroxymetyl-4H-pyrán-4-ónu, známeho ako kyselina kójová, ktorý prejavuje antifungálnu, antibakteriálnu, insekticídnu, pesticídnu i rastovo stimulačnú činnosť, ako aj kardiotonickú aktivitu.

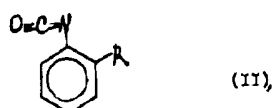
Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú [(5-hydroxy-4-oxo-4H-pyrán-2-yl)metyl] karbaniláty všeobecného vzorca I



kde R znamená H, alkoxy skupiny s počtom uhlíka 2 až 4, 8.

Ďalej je opísaný spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I, ktorého podstata spočíva v tom, že sa na 5-hydroxy-2-hydroxymetyl-4H-pyrán-4-ón, rozpustený v bezvodom xyléne pôsobí čerstvo predestilovanými príslušnými fenylizokyanátmi všeobecného vzorca II



kde R má hore uvedený význam, pri teplote varu reakčnej zmesi počas 8 až 26 hodín, nakoľko hydroxylová skupina kyseliny kójovej je v tejto reakcii málo reaktívna. Molárny pomer reakčných zložiek je 1 až 3 mól fenylizokyanátu na 1 mól kyseliny kójovej.

Spôsob prípravy zlúčenín podľa vynálezu má tú výhodu, že sa reakcia uskutočňuje jednoduchým a ľahkým spôsobom, pričom vznikajú produkty dobrej čistoty a v dobrých výťažkoch. V žiadnej zo sledovaných reakcií sa neizoloval produkt, v ktorom by reagovala hydroxylová skupina v polohe 5 kyseliny kójovej.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

[(5-Hydroxy-4-oxo-4H-pyrán-2-yl)metyl] karbanilát.

4,7g (0,03 mol) vysušeného 5-hydroxy-2-hydroxymetyl-4-pyrónu sa rozpustí v 100 ml bezvodého xylénu a pridá sa 11,8 g (0,09 mól) čerstvo predestilovaného fenylizokyanátu. Reakčná zmes sa nechá reagovať 8 hodín pod spätným chladičom pri teplote varu reakčnej zmesi. Po uplynutí reakčnej doby a po ochladení sa odfiltruje vylúčená látka a prečistí viacnásobnou kryštalizáciou z etanolu s prísadou aktívneho uhlia a silikagélu až do dosiahnutia konštantnej teploty topenia. Produkt má t. t. 144 až 147°C, výťažok 40 %.

Elementárna analýza pre $C_{13}H_{14}N_2$
(M 261,24) v %-vypočítané/zistené:

C	H	N
59,83/59,94	4,25/4,54	5,37/5,74

- 5 Infračervené spektrum (nujol)
v (N-H) 3308 cm^{-1} , v (C=O) 1704, 1668, 1638 cm^{-1} ,
v (C=C) 1600 cm^{-1} , v (C-O-C) 1252, 1234 (š), 1168,
1148 cm^{-1} .
- 10 Infračervené spektrum (chloroform)
v (N-H) 3426 cm^{-1} , v (C=O) 1742, 1638 cm^{-1} , v (C-C)
1600 cm^{-1} , δ (N-H) 1528 cm^{-1} , v (C-O-O) 1204 cm^{-1} ,
v C-H(arom) 3024 cm^{-1} .
- 15 UV-spektrum (metanol)
 λ_1 234 nm ($\log \epsilon_1$ 4,39 $\text{m}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$), λ_2 267 nm ($\log \epsilon_2$
3,92).

Príklad 2

[(5-Hydroxy-4-oxo-4H-pyrán-2-yl)metyl]-2-propoxykarbanilát

- 20 Pracovný postup je ten istý ako v príklade 1, s tým rozdielom, že do reakcie sa použije čerstvo predestilovaný 2-propoxyfenylizokyanát (0,04 mol) a rovnaké množstvo (0,04 mol) kyseliny kójovej, za katalýzy trietylaminom (5 kvapiek) a reakčný čas sa predĺži na 26 hodín. Získaný produkt má t. t. 137 až 137,5°C, výťažok 80 %.
- 25 Elementárna analýza pre $C_{16}H_{17}N_2$
(M 319,31) v %-vypočítané/zistené:

C	H	N
60,24/60,73	5,37/5,43	4,39/4,68

- 30 Infračervené spektrum (nujol)
v (N-H) 3348 cm^{-1} , v (C=O) 1708, 1650, 1620 cm^{-1} ,
v (C=C) 1594 cm^{-1} , δ (N-H) 1536 cm^{-1} , v (C-O-C)
1260, 1234, 1208 (š), 1172, 1150, 1126 cm^{-1} .
- 35 Infračervené spektrum (chloroform)
v (N-H) 3428 cm^{-1} , v (C=O) 1724, 1634 cm^{-1} , v (C-C)
1604 cm^{-1} , δ (N-H) 1534 cm^{-1} , v (C-O-O) 1524, 1200,
1160 (š), 1124 cm^{-1} , v C-H(arom) 3032, 2872 cm^{-1} .
- 40 UV-spektrum (metanol)
 λ_1 205 nm ($\log \epsilon_1$ 4,62), λ_2 236 nm ($\log \epsilon_2$ 4,23), λ_3
276 nm ($\log \epsilon_3$ 4,01).

Príklad 3

[(5-hydroxy-4-oxo-4H-pyrán-2-yl)metyl]-2-butoxykarbanilát

- 45 Pracovný postup je zhodný s postupom z príkladu 1, s tým rozdielom, že do reakcie sa použil čerstvo predestilovaný 2-butoxyfenylizokyanát (0,044 mol) a 0,022 mol kyseliny kójovej, v xyléne ako rozpúšťadle a reakčný čas 16 hodín. Získaný produkt má t. t. 121 až 121,5°C. Výťažok 62 %.
- 50 Elementárna analýza pre $C_{17}H_{19}N_2$
(M 333,34) v %-vypočítané/zistené:

C	H	N
61,32/61,70	5,75/5,91	4,21/3,80

- 55 Infračervené spektrum (nujol)
v (N-H) 3344 cm^{-1} , v (C=O) 1708, 1650, 1620 cm^{-1} ,
v (C=C) 1592 cm^{-1} , δ (N-H) 1534 cm^{-1} , v (C-O-C)
1258, 1238, 1208, 1148 (š), 1126 cm^{-1} .
- 60 Infračervené spektrum (chloroform)
v (N-H) 3428 cm^{-1} , v (C=O) 1744, 1638 cm^{-1} , v (C-C)
1604 cm^{-1} , δ (N-H) 1534 cm^{-1} , v (C-O-O) 1252, 1200,
1148 (š), 1122 cm^{-1} , v C-H(arom) 3024, 2960 cm^{-1} .
- 65 UV-spektrum (metanol)
 λ_1 205 nm ($\log \epsilon_1$ 4,62 $\text{m}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$), λ_2 235 nm ($\log \epsilon_2$
4,26), λ_3 276 nm ($\log \epsilon_3$ 4,03).

Príklad 4

Analogickým postupom ako v príklade 1, z 0,033 mol oboch reakčných zložiek sa po 11,5 hodinovej reakčnej dobe získa [(5-hydroxy-4-oxo-4H-pyrán-2-yl)metyl]-2-oktyloxykarbanilát s t. t. 103 až 104°C vo výťažku 56 %.

Elementárna analýza pre $C_{21}H_{27}N_6$

(M 389,45) v %-vypočítané/zistené:

C	H	N
64,84/65,10	7,00/6,77	3,60/3,51

Infračervené spektrum (nujol)

ν (N-H) 3344, 3424 cm^{-1} , ν (C=O) 1708, 1650, 1620, 1742, 1632 cm^{-1} , ν (C=C) 1592, 1604 cm^{-1} , δ (N-H) 1536, 1534 cm^{-1} , ν (C-O-C) 1260 - 1100 cm^{-1} .

UV-spektrum (metanol)

λ_1 205 nm ($\log \epsilon_1$ 4,64 $\text{m}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$), λ_2 236 nm ($\log \epsilon_2$ 4,25), λ_3 276 nm ($\log \epsilon_3$ 4,04).

Pripravené zlúčeniny sú biele kryštalické látky, nerozpustné vo vode a rozpustné v bežných organických rozpúšťadlách.

Biologické testovanie bolo uskutočnené podľa všeobecne platných biologických metodík I. screeningu vo Výskumnom ústave agrochemickej technológie v Bratislave. Metodika je podrobne uvedená v Česk. farm. 31, 264 (1982), autori Bláhová M.; Krátsmar-Šmogrovič J.; Varkonda Š.

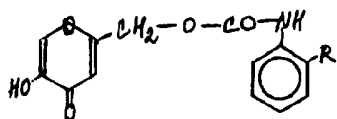
V základnom screeningu na kurčatách sa pri týchto zlúčeninách zistila rastovostimulačná účinnosť. Stimulačný účinok sa testoval na 40 kurčatách, ktorým sa aplikovala testovaná látka s krmivom a sledovalo sa zvýšenie prírastku hmotnosti, ako aj zlepšenie konverzie krmiva. Pripravené karbaniláty vykazovali zvýšenú stimulačnú účinnosť v porovnaní so štandardom Avoparcinom. Regulačný rastovostimulačný účinok na rastliny sa testoval na *Fagopyrum vulgare* a *Hordeum vulgare*, pričom ako štandard sa použil cytokinín. Pripravené karbaniláty sú o 50 % vyššie ako štandard (100 %).

Priemyselná využiteľnosť

[(5-Hydroxy-4-oxo-4H-pyrán-2-yl)metyl] karbaniláty pripravené podľa vynálezu sú použiteľné v kozmetike, v poľnohospodárstve ako pesticídy a herbicídy a v zdravotníctve ako fungicídy a antiseptiká.

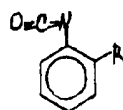
PATENTOVÉ NÁROKY

1. [(5-Hydroxy-4-oxo-4H-pyrán-2-yl)metyl] karbaniláty všeobecného vzorca I



kde R predstavuje H, alkoxykupiny s počtom atómov uhlíka 2 až 8.

2. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že sa na 1 mol 5-hydroxy-2-hydroxymetyl-4H-pyrán-4-ónu rozpusteného v bezvodom xyléne, pôsobí 1 až 3 mol fenylizokyanátu všeobecného vzorca II



kde R má význam uvedený v nároku 1, pri teplote varu reakčnej zmesi počas 8 až 26 hodín.

Koniec dokumentu