



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

195583

(11)

(B1)

/22/ Přihlášeno 17 01 78
/21/ /PV 317-78/

(40) Zveřejněno 31 05 79

(45) Vydáno 15 04 82

(51) Int. Cl.³
C 07 D 403/04

(75)

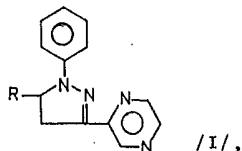
Autor vynálezu

ZÁMOCKÁ JIŘINA RNDr., DVOŘÁČKOVÁ DÁŠA RNDr.,
HEGER JOZEF doc. PhDr. PhMr., NAGY ARPÁD ing.
a MLYNARČÍK DUŠAN RNDr. CSc., BRATISLAVA

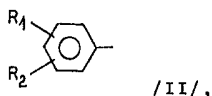
(54) Pyrazinové deriváty 1,3,5-trisubstituovaných 2-pyrazolinů a způsob jejich výroby

I

Vynález se týká pyrazinových derivátů 1,3,5-trisubstituovaných 2-pyrazolinů obecného vzorce I



kde R je furyl nebo fenylový zbytek obecného vzorce II



ve kterém R₁ značí atom vodíku, atom halogenu, zejména chloru, bromu nebo fluoru, hydroxyskupinu, methoxy- nebo ethoxyskupinu a R₂ značí atom vodíku, hydroxyskupinu,

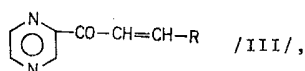
2

methoxy- nebo ethoxyskupinu, jakož i způsobu výroby těchto derivátů.

Pyrazinové deriváty obecného vzorce I mají i v minimální koncentraci vyšší antibakteriální účinek /např. u Escherichia coli/ než dosud známé pyridinové deriváty 1,3,5-trisubstituovaných 2-pyrazolinů. Kromě toho vykazují antibakteriální účinky i vůči Staphylococcus aureus Oxford a Bacillus subtilis. Jako nosiče zkoušených látek byly použity sterilizované disky chromatografického papíru Whatman č. 1 o průměru 10 mm, které byly nasyceny 1% roztokem testované látky v ethylenglykoldimethyletheru a položeny na kultivační půdu /krevní agar, masopeptonový agar/, která byla naočkována příslušným mikroorganismem. Po určité době inkubace byla změřena velikost inhibiční zóny v mm. Obdobným způsobem byla testována i případná antibakteriální účinnost použitého rozpouštědla. Jako srovnávací látka /standard/ byl použit roztok dimethylaurylbenzylamoniumbromidu stejné koncentrace. Výsledky hodnocení antibakteriální účinnosti jsou uvedeny v tabulce:

Sloučenina obecného vzorce I	Inhibiční zóna v mm /průměr/		
R	Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Bacillus subtilis
2-bromfenyl	15,8	15,4	-
2-chlorfenyl	14,2	11,9	-
3-ethoxy-2-hydroxyfenyl	14,0	11,6	11,4
3-ethoxy-4-hydroxyfenyl	13,8	14,2	10,0
2-fluorfenyl	16,0	13,3	-
3-hydroxyfenyl	14,0	13,0	11,8
2-hydroxy-3-methoxyfenyl	13,4	13,8	13,2
4-methoxyfenyl	14,8	12,8	-
Standard	24,0	18,8	20,0

Podle vynálezu se pyrazinové deriváty 1,3,5-trisubstituovaných 2-pyrazolinů obecného vzorce I vyrábějí tak, že se na 2',5'-diazachalkony obecného vzorce III



ve kterém R značí totéž co ve vzorci I, působí fenyldiazinem, v prostředí ethanolu s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou v ethanolu, při teplotě bodu varu reakční směsi, za přítomnosti tetramethylamoniumhydroxidu jako katalyzátoru.

Účelně se používá reakčních složek v ekvimolárním množství a katalyzátoru ve formě 10% roztoku. Za popsaných podmínek je reakce ukončena asi za 1 hodinu. Ochlazením reakční směsi vyloučený produkt se odfiltruje a čistí krystalizací z bezvodého ethanolu. Průměrný výtěžek je 80 až 90 % teorie. Všechny připravené sloučeniny byly charakterizovány bodem tání, elementární analýzou, IČ- a NMR-spektrům.

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

Příklady provedení

P ř í k l a d 1

1-Fenyl-5-/4-methoxyfenyl/-3-pyrazinyl-2-pyrazolin

V 5 ml ethanolu se rozpustí 0,6 g /0,0025 mol/ 4-methoxy-2',5'-diazachalkonu, přidá se 0,27 g /0,0025 mol/ fenyldiazinu ve 3,5 ml ethanolu a 2 kapky 10% roztoku trimethylamoniumhydroxidu. Vaří se 1 hodinu. Po ochlazení se vyloučená světležlutá

krystalická látka odsaje a překrystaluje z bezvodého ethanolu. B. t. 140 až 142 °C.

P ř í k l a d 2

1-Fenyl-5-/4-chlorfenyl/-3-pyrazinyl-2-pyrazolin

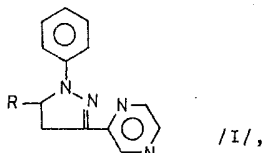
V 5 ml ethanolu se rozpustí 0,61 g /0,0025 mol/ 4-chlor-2',5'-diazachalkonu, přidá se 0,27 g /0,0025 mol/ fenyldiazinu ve 2,5 ml ethanolu a 2 kapky 10% roztoku trimethylamoniumhydroxidu. Vaří se 1 hodinu. Ochlazením vyloučená světležlutá krystalická látka se odsaje a překrystaluje z bezvodého ethanolu. B. t. 140 až 142 °C.

Stejným postupem jako v příkladu 1 byly připraveny tyto 1,3,5-trisubstituované 2-pyrazoliny obecného vzorce I:

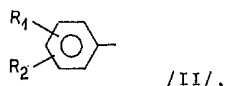
- 1-fenyl-5-/2-bromfenyl/-3-pyrazinyl-2-pyrazolin, b. t. 178 až 180 °C,
- 1-fenyl-5-/2-chlorfenyl/-3-pyrazinyl-2-pyrazolin, b. t. 150 až 153 °C,
- 1,5-difenyl-3-pyrazinyl-2-pyrazolin, b. t. 157 až 158 °C,
- 1-fenyl-5-/3-ethoxy-2-hydroxyfenyl/-3-pyrazinyl-2-pyrazolin, b. t. 204 až 206 °C,
- 1-fenyl-5-/3-ethoxy-4-hydroxyfenyl/-3-pyrazinyl-2-pyrazolin, b. t. 207 až 209 °C,
- 1-fenyl-5-/2-fluorfenyl/-3-pyrazinyl-3-pyrazolin, b. t. 143 až 145 °C,
- 1-fenyl-5-/2-furyl/-3-pyrazinyl-2-pyrazolin, b. t. 129 až 131 °C,
- 1-fenyl-5-/2-hydroxyfenyl/-3-pyrazinyl-2-pyrazolin, b. t. 266 až 268 °C,
- 1-fenyl-5-/3-hydroxyfenyl/-3-pyrazinyl-2-pyrazolin, b. t. 234 až 236 °C,
- 1-fenyl-5-/4-hydroxyfenyl/-3-pyrazinyl-2-pyrazolin, b. t. 266 až 268 °C,
- 1-fenyl-5-/2-hydroxy-3-methoxyfenyl/-3-pyrazinyl-2-pyrazolin, b. t. 194 až 196 °C,
- 1-fenyl-5-/4-hydroxy-3-methoxyfenyl/-3-pyrazinyl-2-pyrazolin, b. t. 218 až 221 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Pyrazinové deriváty 1,3,5-trisubstituovaných 2-pyrazolinů obecného vzorce I



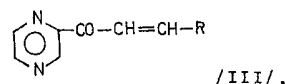
kde R je furyl nebo fenylový zbytek obecného vzorce II



ve kterém R₁ značí atom vodíku, atom halogenu, zejména chloru, bromu nebo fluoru, hydroxyskupinu, methoxy- nebo ethoxyskupinu

a R₂ značí atom vodíku, hydroxyskupinu, methoxy- nebo ethoxy-skupinu.

2. Způsob výroby pyrazinových derivátů 1,3,5-trisubstituovaných 2-pyrazolinů obecného vzorce I podle bodu 1 vyznačující se tím, že se na 2',5'-diazachalkony obecného vzorce III



ve kterém R značí totéž co ve vzorci I, působí fenyldiazinem, v prostředí ethanolu s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou v ethanolu, při teplotě bodu varu reakční směsi, za přítomnosti tetramethylamoniumhydroxidu jako katalyzátoru.