



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 224 239

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 28 06 82
(21) PV 4856-82

(51) Int. Cl.³ C 07 D 239/56

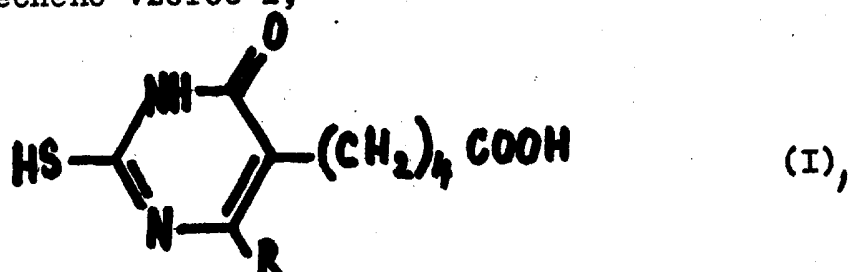
(40) Zveřejněno 25 03 83
(45) Vydáno 01 09 84

(75)

Autor vynálezu KOTVA RUDOLF RNDr. CSc., PRAHA
KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby 6-substitučních derivátů kyseliny 5-/2-merkaptó-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-ylúpentanové

Vynález se týká způsobu výroby 6-substitučních derivátů kyseliny 5-(2-merkpto-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl) pentanové obecného vzorce I,

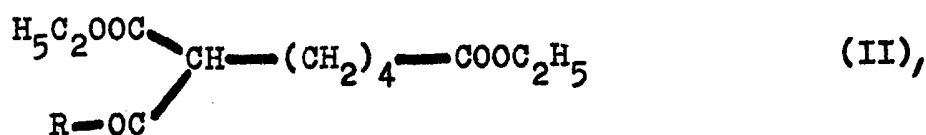


ve kterém R značí alkyl s 1 až 7 atomy uhlíku, benzyl, fenyl, p-tolyl nebo 3,4,5-trimethoxyfenylovou skupinu.

Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R, lze považovat jednak za látky s antimetabolitním charakterem účinku a jednak za vhodné prekursory pro syntesu protinádorově účinných látek typu pyrimidinových antimetabolitů. Analogicky mohou být využitelné k synthese látek s antibakteriálním, protivirovým a interferonogenním účinkem.

Látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R, jsou látky dosud nepopsané. Lze je však připravit obecnými postupy pro syntesy derivátů pyrimidinu.

Podle vynálezu se látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R, připravují kondensací látek obecného vzorce II,



ve kterém R má stejný význam jako v obecném vzorci I, s 2 až 5 molekvivalenty thiomočoviny, výhodně s 3 molekvivalenty, v přítomnosti 3 molekvivalentů methylátu sodného, v rozmezí teplot od 20 °C až do teploty varu reakční směsi, načež se kondensát zmydelní působením vodného roztoku hydroxidu sodného při teplotě 20 až 25 °C, a látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R se uvolní z roztoku sodné soli působením minerální kyseliny.

Kondensace thiomočoviny s látkami obecného vzorce II, o výše uvedeném významu R, lze provádět i působením jiných silných basických činidel, avšak použití methylátu sodného přináší značné výhody z hlediska ekonomického, snadnosti manipulace a přípravy, oproti alkoholátům z vyšších alkoholů, nebo připravených za užití draslíku.

Hydrolysa surového kondensátu vyžaduje použití mírných podmínek, vzhledem k možnosti průběhu vedlejších reakcí, včetně oxidace. Látky obecného vzorce II, o výše uvedeném významu R, jsou sloučeniny z části známé a z části dosud nepopsané. Lze je všechny připravit, většinou ve velmi dobrém výtěžku, stejnou methodou, popsanou pro syntesu diethylesteru kyseliny 2-acetyl-1,7-heptandiové (Bourquin J.P. a sp.: *Helv.Chim.Acta* 28, 528 (1945)), tj. alkylací látek obecného vzorce III,



ve kterém R má výše uvedený význam, ethyl-5-brompentanoátem.

Bližší podrobnosti o způsobu přípravy látek obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R, vyplynou z následujícího příkladu provedení.

Kyselina 5-(2-merkpto-6-methyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl) pentanová

K roztoku methylátu sodného, připraveného rozpuštěním 34,5 g (1,50 mol) sodíku v 500 ml methanolu, se při teplotě 40 až 45 °C vnese za míchání 114,2 g (1,50 mol) thiomocoviny a pak 129,2 g (0,50 mol) diethylesteru kyseliny 2-acetyl-1,7-heptandiové. Reakční směs se míchá 4 hodiny při teplotě 20 až 25 °C a pak se nechá stát při téže teplotě přes noc. Po oddestilování methanolu za sníženého tlaku (vodní pumpa) se odparek zmýdelní působením 1 l 0,5 N NaOH při teplotě 20 až 25 °C po dobu 2 hodin, zfiltruje se a filtrát se okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (1:1) na pH 3. Vyloučená látka se po ochlazení odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Získaná látka se přečistí krystalizací z vody. Teplota tání 243 až 245 °C.

Stejným způsobem jak uvedeno v příkladu 1, za užití odpovídajících látek vzorce II, byly ^{ra}připraveny následující sloučeniny:

kyselina 5-(2-merkapt-6-pentyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl) pentanová, teplota tání 168 až 169 °C (ethanol)

kyselina 5-(2-merkapt-6-heptyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl) pentanová, teplota tání 150 až 152 °C (ethanol+hexan)

kyselina 5-(2-merkapt-6-benzyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl) pentanová, teplota tání 194 až 197 °C (50 % vodný ethanol)

kyselina 5-(2-merkapt-6-fenyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl) pentanová, teplota tání 195 až 197 °C (50 % vodný ethanol)

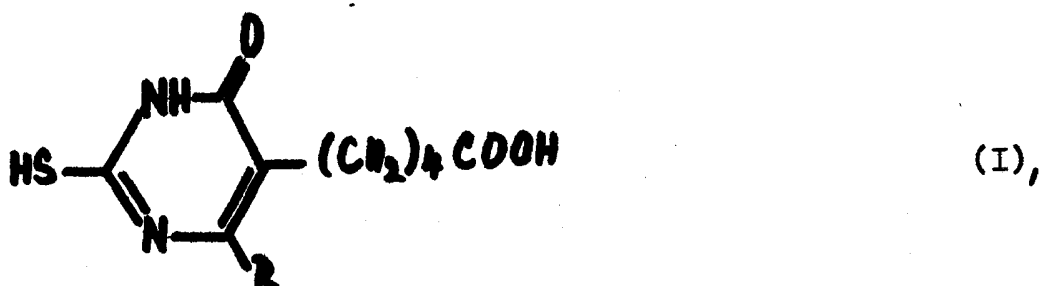
kyselina 5-(2-merkapt-6-tolyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl) pentanová, teplota tání 147 až 149 °C (ethanol)

kyselina 5-(2-merkapt-6-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanová, teplota tání 202 až 204 °C (vodný ethanol)

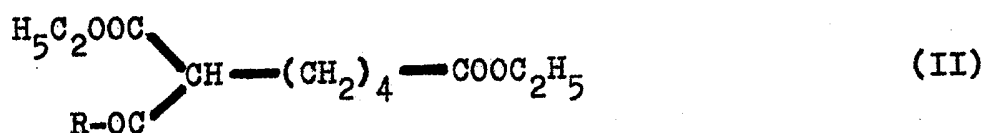
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

224 239

Způsob výroby 6-substitučních derivátů kyseliny 5-(2-merkaptomethyl-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-yl)pentanové obecného vzorce I,



ve kterém R značí alkyl s 1 až 7 atomy uhlíku, benzyl, fenyl, p-tolyl nebo 3,4,5-trimethoxyfenylovou skupinu, vyznačující se tím, že se kondensují látky obecného vzorce II,



ve kterém R má výše uvedený význam, s 2 až 5 molekvivalenty thiomocoviny, výhodně s 3 molekvivalenty, v přítomnosti 3 molekvivalentů methylátu sodného, v rozmezí teplot od 20 °C až teploty varu reakční směsi, načež se kondensát zmýdelní působením vodného roztoku hydroxidu sodného při teplotě 20 až 25 °C, a látky obecného vzorce I, o výše uvedeném významu R se uvolní z roztoku sodné soli působením minerální kyseliny.