

NIEKTORÉ DERIVÁTY V-TRIAZOLO-PYRIMIDÍNU

I. JEŽO, Z. VOTICKÝ

Výskumný ústav pre farmáciu a biochémiu v Bratislave

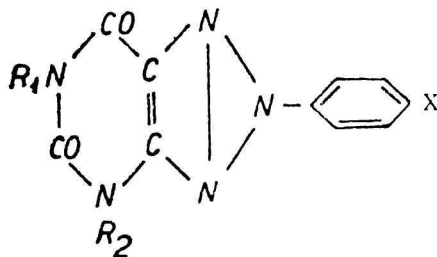
PRIŠLO DO REDAKCIE 1. VIII. 1952

Otázka chemoterapie leukémie je už dlhší čas stredom pozornosti a možno povedať, že dnes poznáme rad látok, ktoré sú schopné viac alebo menej potlačovať lymfoidálnu leukémiu. Z týchto látok najjednoduchšími, avšak účinnými sú niektoré uretány a metyl-bis(β -chlóretyl)amín, s ktorými sa robil výskum mechanizmu pôsobenia pri chronických myeloidných leukémiách [1, 2] a zistila sa ich schopnosť predĺžiť život postihnutých myši.

Čiastočne účinné sú aj niektoré karbamáty [3], zdá sa však, že táto účinnosť je veľmi malá.

Podstatne účinnejšie látky ako metyl-bis(β -chlóretyl)amín a uretány sú 4-amino- N^{10} -metylpteroylglutamínová kyselina, 4-aminopteroylglutamínová kyselina a 2,6-diaminopurín [4, 5, 6, 7].

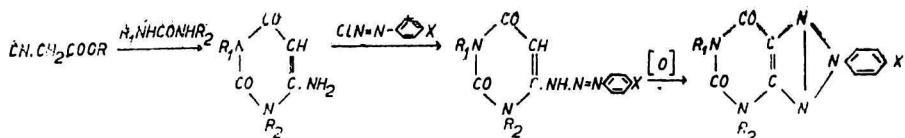
Keďže štúdie s 2,4,6-trietylénimino-s-triazínom a jeho odvodeninami dokázaly jeho účinnosť ako chemoterapeutika pri liečení leukémie [8, 9, 10], hľadal sa súvis medzi chemickou štruktúrou týchto látok a ich účinnosťou a zo zistených faktov sa správne predpokladalo, že aj niektoré deriváty pyrimidínu, a to najmä aminoderiváty musia byť účinné [11, 12, 13]. Zo série týchto slúčenín sme venovali pozornosť derivátom triazolopyrimidínu. Pretože v literatúre sú dosiaľ opísané takmer výhradne len 5,7-, prípadne 2,5,7-substituované deriváty [14, 15, 16], pokúsili sme sa o syntézu triazolopyrimidínových derivátov, substituovaných v 2,4-, prípadne 2,4,6-polohe tohto všeobecného složenía:



kde R_1 , R_2 sú buď H, buď CH_3 —

X = ľubovoľné substituenty.

Látky uvedeného složenía možno ľahko pripraviť týmto spôsobom: Z kyanóctanu metylnatého kondenzáciou s monometylmočovinou alebo dimetylmočovinou získaný príslušný 4-aminouracil sa nechá reagovať v ustálenom roztoku s diazóniovou slúčeninou. Vzniknutý produkt oxidáciou vzdušným kyslíkom hladko prechádza na vyššieuvedený derivát.



Biologické skúšky s týmito látkami sa dosiaľ neskončili a výsledky sa uverejnia neskôr.

Pokusná časť

a) 3-metyl-4-aminouracil:

V 400 ml n-butanolu sa rozpustí 23 g kovového sodíka. Po pridaní 99 g (1 mol) kyanoctanu metylatého a 75 g monometylmočoviny (1 mol) sa reakčná zmes za miešania zahrieva 16 hod. pod zpätným chladičom. Po skončení reakcie sa n-butanol vákuovo oddestiluje, destilačný zvyšok sa vylúhuje 500 ml vody, vodný roztok sa zneutralizuje prídavkom 60 g ľadovej kyseliny octovej, vylúčená srazenina sa odfiltruje a premyje malým množstvom studenej vody. Opakovaným presrážaním sa získa v 55–58%-ných výťažkoch 3-metyl-4-aminouracil b. t. 303–304 °C.

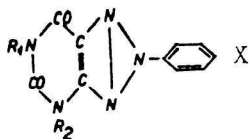
Rovnakým spôsobom sa získa zo symetrickej dimetylmočoviny v 60–63%-ných výťažkoch 1,3-dimetyl-4-aminouracil b. t. 283–284 °C.

b) 2-(p-etoxyfenyl)-4-metyl-5,7-dioxy-v-triazolo-tetrahidopyrimidín:

6,5 g p-fenetidínhydrochloridu (1/25 mól) sa rozpustí v smesi 48 ml vody, 48 g ľadu a 8 ml konc. HCl. Po ochladení na 0 °C sa roztok diazotuje prídavkom roztoku 2,8 g NaNO₂ v 10 ml vody tak, aby teplota neprekročila 3 °C. Po skončení reakcie sa roztok pri tejto teplote 10 min. mieša a potom sa pridá 3 g kryštalického octanu sodného a 5 g 3-metyl-4-aminouracilu (1/25 mól). Po 1 hod. miešani reakčnej smesi pri 10–15 °C sa táto rýchlo zahreje na 80 °C, ochladí na 10 °C a vylúčená srazenina sa po odfiltrovaní premyje studenou vodou.

Získaný produkt sa suspenduje v roztoku 40 g pyridínu, 40 ml vody a 10 g kryštalického CuSO₄ a potom za varu sa 1 hod. oxyduje prehubláváním vzduchom. Po ochladení na 10 °C sa vylúčená srazenina odfiltruje, premyje studenou vodou a prekrýštaluje z benzénu. Výťažok reakcie je ca 40% t.

Analogicky možno pripraviť ľubovoľný derivát, opísaný v tabuľke.



R ₁	R ₂	X	b. t. v °C	Obsah dusíka N _t / N _n	Výťažok v %
H —	CH ₃ —	— OC ₂ H ₅	307—307,5	24,38/24,52	38
CH ₃ —	CH ₃ —	— OC ₂ H ₅	197,5—198	23,24/23,50	36
H —	CH ₃ —	— COOH	296 (r)	24,38/24,10	30
CH ₃ —	CH ₃ —	— COOH	265 (r)	23,24/23,00	28
H —	CH ₃ —	— H	296—296,5	28,79/28,78	32
CH ₃ —	CH ₃ —	— H	208,5—209	27,22/27,20	30
H —	CH ₃ —	— SO ₃ H	> 350	21,66/21,40	38
CH ₃ —	CH ₃ —	— SO ₃ H	> 350	20,76/20,30	39

Šúhrn

Opísali sme syntézu niektorých 2-(p-substit. fenyl)-4-metyl-, prípadne 2-(p-substit.fenyl) - 4,6-dimetyl - 5,7-dioxy-v-triazolo - tetrahydro-pyrimidinových derivátov z 3-metyl-, prípadne 1,3-dimetyl-4-aminouracilu a príslušných p-substituovaných fenylidiazóniových slúčenín.

Некоторые производные В-триазоло-пиримидина

И. Ежо и Э. Вотцки

Исследовательский фармацевтический институт в Братиславе

Выводы

Мы описали синтез некоторых 2-(п-субстит. фенол)-4-метил, а так же 2-(субстит. фенол)-4,6-диметил, 5,7-диокси-в-триазолотетрагидропиримидиновых производных из 3-метил-или 1,3 диметил-4-аминоурацила и соответствующих п-субстит. фенолдиазониевых соединений.

Поступило в Редакцию 1-го августа 1952 г.

EINIGE v-TRIAZOLOPYRIMIDINDERIVATE

I. JEZO, Z. VOTICKY

Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie in Bratislava

Zusammenfassung

Es wird die Synthese einiger 2-(p-subst. Phenyl)-4-methyl resp. 2-(p-subst. Phenyl)-4,6-dimethyl-5,7-dioxy-v-triazolotetrahydro-pyrimidinderivate aus 3-Methyl-resp. 1,3 Dimethyl-4-aminouracil und den betreffenden p-subst. Phenylidiazoniumverbindungen beschrieben.

In die Redaktion eingelangt den 1. VIII. 1952

LITERATÚRA

1. Föhér, Orvosi Hetilap 89, 175 (1948).
2. Skipper, Cancer Res. 2, 475 (1949).
3. Burchenal, Lester, Riley, Rhods, Cancer Res. 1, 399 (1948).
4. Burchenal, Kushida, Johnston, Williams, Cancer Res. 2, 113 (1949).
Johnston, Burchenal, Kushida, Robinson, Stock, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 71, 381 (1949).
6. Burchenal, Kushida, Johnston, Cremer, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 71, 559 (1949).
7. Weir, Welch, Heinle, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 71, 107 (1949).
8. Burchenal, Crossley, Stock, Rhods, Arch. Biochem. 26, 321 (1950).
9. Burchenal, Johnston, Cremer, Webber, Stock, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 74, 708 (1950).

10. Gresham, Steadman, *J. Am. Chem. Soc.* *71*, 1872 (1949).
11. Skipper, Bennett, Edwards, Bryan, Hutchison, Chapman, Boll, *Cancer Res.* *10*, 166 (1950).
12. Gellhorn, Engelmann, Shapiro, Graft, Gillespie, *Cancer Res.* *10*, 170 (1950).
13. Kidder, Dewey, Parks, Woodside, *Science* *109*, 511 (1949).
14. English, Kaughan, Roblin, *USP* 2 407 204 (1944).
15. Parker, Webb, *USP* 2 543 333 (1950).
16. Bitterli, Erlenmeyer, *Helv. Chim. Acta* *34*, 835 (1951).