

(11) Patent numeris: **3071**

(51) Int.Cl.⁵: **C07J 7/00,
C07J 43/00,
C07D 403/04**

(21) Paraiškos numeris: **IP600**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 06 02**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 04 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1994 11 25**

(31,32,33) Prioritetas: **19046/92, 1992 06 09, HU**

(72) Išradėjas:

**Sandor Maho, HU
Zoltan Tuba, HU
Aniko Gere, HU
Pal Vittay, HU
Bela Kiss, HU
Eva Palosi, HU
Laszlo Szporny, HU
Erzsebet Francsics-nee-Czinege, HU
Anna Boor-nee-Mezel, HU
Gabor Balogh, HU
Sandor Gorog, HU**

(73) Patent savininkas:

Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar Rt., 1475 Budapest, Gyomroi ut 19-21, HU

(74) Patentinis patikėtinis:

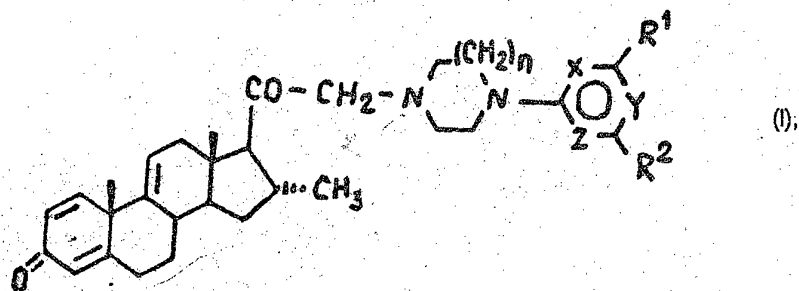
Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Nauji pregnano skeletą turintys steroidai, farmacinė kompozicija ir jų gavimo būdas

(57) Referatas:

Šis išradimas priskiriamas naujiems, terapiškai aktyviems 21-aminosteroidams, kurių formulė



turintiems pregnano skeletą, kurioje

du iš X, Y ir Z yra azoto atomai, o trečiasis yra metino grupė;

R¹ ir R² yra, nepriklausomai vienas nuo kito, pirminė aminogrupė, kaip pakaitą turinti šakotos grandinės C₄₋₈-alkilo, -alkenilo arba -alkinilo grupės, arba C₄₋₁₀-cikloalkilo grupę, į kurią įeina 1-3 žiedai, kuriuose gali būti C₁₋₃-alkilo grupė(s); arba

R¹ ir R² kartu sudaro spiro-heterociklinę antrinę aminogrupę, turinčią daugiausia 10 anglies atomų ir kurioje gali būti mažiausiai vienas deguonies atomas, kaip papildomas heteroatomas; arba

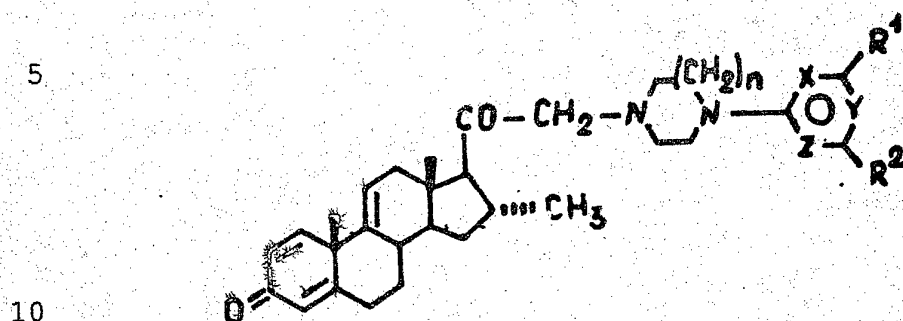
vienas iš R¹ ir R² yra nepakeista heterociklinė antrinė aminogrupė, turinti nuo 4 iki 7 anglies atomų, o kitas yra aukščiau minėta pirminė aminogrupė, aukščiau minėta spiroheterociklinė antrinė aminogrupė, arba heterociklinė antrinė aminogrupė, turinti 4-7 C-atomus, su C₁₋₄-alkilo(u) pakaitais; ir n yra 1 arba 2,

ir jų adityvinėms druskoms, bei farmacinei kompozicijai, į kurią įeina šie junginiai.

Be to, išradimas priskiriamas ir aukščiau minėtų junginių gavimo būdai.

Junginiai, kurių formulė (I), pasižymi antioksidantiniu, ypač lipidų peroksidinimą inhibuojančiu efektu, ir todėl jie gali būti naudingi, gydant patalogines lipidų peroksidinimo pasekmes, atsiradusias žinduolių, tame tarpe ir žmogaus, organizmuose.

Šis išradimas priskiriamas naujiems terapiškai aktyviems 21-aminosteroidams, kurių formulė,



turintiems pregnano skeletą, kurioje

15 du iš X, Y ir Z yra azoto atomai, o trečiasis yra metino grupė;

20 R^1 ir R^2 yra, nepriklausomai vienas nuo kito, pirminė amino grupė, kaip pakaitą, turinti šakotos grandinės C_{4-8} -alkilo, -alkenilo arba -alkinilo grupes, arba C_{4-10} -cikloalkilo grupę, į kurią įeina 1-3 žiedai, kuriuose gali būti C_{1-3} -alkilo grupė(s);

25 R^1 ir R^2 kartu sudaro spiro-heterociklinę antrinę aminogrupę, turinčią daugiausia 10 anglies atomų ir kurioje gali būti mažiausiai vienas deguonies atomas, kaip papildomas heteroatomas; arba

30 vienas iš R^1 ir R^2 yra nepakeista heterociklinė antrinė aminogrupė, turinti nuo 4 iki 7 anglies atomų, o kitas - yra aukščiau minėta pirminė aminogrupė, aukščiau minėta spiroheterociklinė antrinė aminogrupė, arba heterociklinė antrinė aminogrupė, turinti 4-7 C-atomus, su C_{1-4} -alkilo(u) pakaitais;

35 ir

n yra 1 arba 2,

o taip pat ir jų adityvinėmis druskoms, gaunamoms prijungiant rūgštis, bei farmacinėms kompozicijoms, į kurias įeina šie junginiai.

5

Be to, išradimas priskiriamas ir aukščiau minėtų junginių gavimo būdai.

10

Pagal šį išradimą, junginiai, kurių formulė (I), yra nauji ir pasižymi svarbiu biologiniu aktyvumu, ypač antioksidantiniu (inhibuoja lipidų peroksidinimą) efektu, tiriant juos in vitro. Kai kurie šių junginių atstovai turi didelį efektyvumą in vivo, naudojant cerebrinį traumos modelį.

15

Išradimas taip pat priskiriamas ir gydymo metodui, į kurį įeina junginio, kurio formulė (I), arba jo farmaciškai tinkamos druskos terapiškai efektyvaus kiekio įvedimas į organizmą lipidų peroksidinimo inhibavimui.

20

Čia, toliau ir išradimo apibrėžtyje terminas "pirminės aminogrupės" reiškia, kad jose vienas pakaitas yra vandenilis, o kitas pakaitas yra šakotos grandinės C_{4-8} -alkilo, -alkenilo arba -alkinilo grupės, arba C_{4-10} -cikloalkilo grupė, susidedanti iš 1-3 žiedų ir galinti turėti C_{1-3} -alkilo grupę(es). Šakotos grandinės C_{4-8} -alkilo, -alkenilo ir -alkinilo grupės gali būti įvairios izo-, antrinės arba tretinės butilo, butenilo, pentilo, pentenilo, pentinilo, heksilo, heksenilo, heksinilo, heptilo, heptenilo, heptinilo, oktilo, oktenilo ir oktinilo grupės. Tinkamiausi jų atstovai yra 1,1-dimetiletilo, 2,2-dimetilpropilo ir 4,4-dimetil-1-penten-5-ilo grupės.

35

C_{4-10} -cikloalkilo grupė, susidedanti iš 1-3 žiedų, ir galinti turėti C_{1-3} -alkilo grupę(es), gali būti, pvz.,

ciklobutilo, ciklopentilo, cikloheksilo, cikloheptilo arba adamantilo grupė. Šiose grupėse gali nebūti pakaitų, arba pakaitais gali būti viena arba daugiau metilo, etilo arba propilo grupių.

5

R^1 ir R^2 sudarančios spiro-heterociklinės antrinės aminogrupės, turinčios daugiausia 10 anglies atomų, kuriose gali būti mažiausia vienas papildomas deguonies heteroatomas, pavyzdžiui, gali būti 4,4-etilendioksi-1-piperidinilo grupė, tačiau šis atvejis neapriboja ir kitokių galimybių.

10

"Nepakeista heterociklinė antrinė aminogrupė", turinti nuo 4 iki 7 anglies atomų" - vienas iš R^1 arba R^2 - gali būti, geriausia, pirolidino, piperidino arba azepino grupės. Šiuo atveju kitas iš R^1 ir R^2 yra arba aukščiau minėta pirminė amino grupė, arba aukščiau nusakyta antrinė heterociklinė grupė, turinti spiro-struktūrą, arba aukščiau nusakyta heterociklinė antrinė amino grupė, turinti 4-7 anglies atomus ir C_{1-4} -alkilo grupę(es). Šios C_{1-4} -alkilo grupės gali būti vienodos arba skirtingos, pvz., metilo, etilo, n- arba izo-propilo, arba n-, izo-, antrinė arba tret. -butilo grupės. Tinkamiausias tokios pakeistos heterociklinės aminogrupės atstovas yra, pvz., 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilo grupė.

15

20

25

Yra žinoma daugybė patologinių procesų, kuriems esant susikaupia nepaprastai reakingi laisvieji radikalai. Šie laisvieji radikalai oksidina nesočiąsias riebalines rūgštis (lipidų peroksidinimas), kurios yra svarbios ląstelių membranų komponentės. Tai yra mažai specifinis, ląsteles ardantis procesas, kuris pakeičia arba sunaikina biomolekules. Šiame procese gali būti pažeidžiamos įvairių lygių ląstelių, organų ir viso organizmo funkcijos.

30

35

Antioksidantai dėka savo lipidų peroksidinimą inhibuojančio efekto užtikrina apsaugą nuo laisvųjų radikalų sukeltų pažeidimų.

- 5 Neabejotinai galima teigti, kad veikliosios medžiagos, priklausančios šiai struktūrinei ir farmakologinei grupei, įeinančios į kompozicijas, įjungiamos į neuronų arba paraminio nervinio audinio ląsteles ir yra atsvara patomechanizmui, susijusiam su lipidų peroksidinimu, 10 kuris yra reaktingų laisvųjų radikalų išdava. Manoma, kad tokių radikalų susidarymas vaidina lemiamą vaidmenį patologiniuose procesuose, sukeltuose sužeidimų, kuriuos lydi ląstelių žuvimas. Kadangi minėtų mechanizmų vaidmuo yra labai paplitęs ir galima 15 laikyti, kad šis mechanizmas yra bendras beveik visose molekulinės patologijos ir patobiologijos srityse, aišku, kad bet kokie galintys turėti terapinę vertę lipidų peroksidinimą inhibuojantys junginiai turės ryšį su labai plačiu ir įvairių sindromų, patologijų ir ligų 20 grupių spektru.

- Taigi lipidų peroksidinimą inhibuojantys junginiai gali turėti terapinę vertę ne tik aštrių sužeidimų atveju (tokių kaip smegenų sutrenkimas, smegenų sumušimas, 25 smegenų suminkštėjimas, smegenų suspaudimas) arba aštrių smegenų cirkuliacijos šokų atveju (arterinės arba veninės trombozės, smegenų kraujagyslių užsikimšimas, smegenų povoratinklinis kraujavimas), bet taip pat ir esant daugeliui kitų pataloginių pakitimų arba 30 sąlygų, veikiančių centrinę nervų sistemą arba kitas organų sistemas. Į potencialių indikacijų sritį gali įeiti tokios neuropsichinės patologijos, kaip Alchaimerio liga arba Alchaimerio-tipo silpnaprotystė, alkoholinė silpnaprotystė ir centrinės nervų sistemos 35 sutrikimai, lydintys alkoholizmą, taip vadinami "neigiami" šizofrenijos simptomai, amiotropinė lateralinė sklerozė, išsėtinė sklerozė, klasterinis

sutrikimai, lydinčys alkoholizmas, taip vadinami "neigiami" šizofrenijos simptomai, amiotropinė lateralinė sklerozė, išsėtinė sklerozė, klasterinis galvos skausmas, o taip pat ir komplikacijos, lydinčios navikinius smegenų pakitimus.

Lipidų peroksidinimą inhibuojančių junginių panaudojimo indikacijos ne centrinės nervų sistemos kilmės patologiniuose procesuose gali būti, pvz., įvairaus sunkumo radiacijos sukelti pakenkimai, septinis arba endotoksinis šokas, nukraujavimo šokas, opinis stresas, atsirandantis dėl sunkių sužalojimų, nudegimo šokas, būseną po kardio-pulmanologinės reanimacijos, reperfu-
zija po organų transplantacijos, retrolentinė fibropla-
zija, susijusi su nesubrendusių naujagimių deguonies
terapija, apsauga nuo adriamicino kardiotoksiškumo, apsauga nuo reperfuzinių sužeidimų, atsirandančių kaip sunkių miokardo infarktų komplikacijos (pvz. po trombolitinio gydymo), kai kurios alerginės reakcijos, vabzdžių įkandimai, odos uždegiminiai procesai (pvz. psoriazė, egzema), nefrotinis sindromas (imunologinės kilmės), reumatinis artritas, sisteminė raudonoji vilkligė, endogeninis akies obuolio kraujagyslinio dangalo uždegimas, bronchinė astma, emfizema ir kraujagyslių aterosklerozė.

Lipidų peroksidinimą inhibuojančių junginių svarba įrodo didelis skaičius naujausių literatūros šaltinių (tiek paraiškų patentams, tiek ir mokslinių publikacijų).

Publikuotoje paraiškoje PCT patentui Nr. WO 87/01706 yra aprašyta daugelio aminosteroidų, kuriuose "aminogrupė" prijungta prie C-17 šoninės grandinės galinio anglies atomo, sintezė. Šiuose steroiduose yra dviguba jungtis(ys) steroido skeleto žiedo A 4-je padėtyje arba 1,4-padėtyse, 3-je padėtyje yra okso-

arba hidroksilo grupė, 6-je padėtyje yra α - arba β -alkilo grupė arba halogenas ir ypač α -hidroksilo grupė 11-je padėtyje, o taip pat ir α - arba β -metilo grupė 16-je padėtyje ir dviguba jungtis 9(11)-je padėtyje.

5 Steroidinio skeleto žiedas gali būti sotus arba aromatinis. Taip pat yra aprašyti kai kurie 21-amino-steroidai, kuriuose dviguba jungtis yra 17(20)-je padėtyje. Šioje publikacijoje aprašytuose junginiuose dipakeistas pirimidino, triazino arba piridino žiedas

10 daugeliu atvejų yra prijungtas per piperazinilo grupę prie 21-padėties. Tarp paskelbtų junginių 16 α -metil-21-{4-/2,4-bis(pirolidin)-6-pirimidinil/-1-piperazinil}pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono metansulfonatas (priimtas pavadinimas: tirilazad-mezilatas) dabar yra

15 antroje klinikinių tyrimų stadijoje.

Taip pat lipidų peroksidinimą inhibuojančio steroido sintezė yra aprašyta publikuotoje PCT paraiškoje Nr. WO 87/07895. Joje aptariama "aminoesterių" ir "kortikoidinių aminoesterių", labiausiai "17-aminoesterių", "11,17-bis(amino)esterių" ir "3-aminoesterių", turinčių androstano struktūrą, sintezė. Pagal šią publikaciją, šie junginiai gali būti naudingi, kaip lipidų peroksidinimo, atsiradusio dėl stuburo, galvos ir kitų

20 sužeidimų, inhibitoriai. Amino-pakaitų struktūra yra panaši, kaip ir aukščiau minėtoje publikacijoje.

Naujų "amino-9,10-sekosteroidų" gavimas yra aprašytas publikuotoje paraiškoje PCT patentui Nr. WO 88/07527.

30 Amino-pakaitas yra prijungtas prie sekosteroido C-17 šoninės grandinės galinio anglies atomo. Amino-pakaitai yra panašūs į aukščiau minėtoje publikacijoje aprašytus pakaitus.

35 Lipidų peroksidinimą inhibuojančių junginių sintezė taip pat yra aprašyta publikuotose paraiškose Europos patentams Nr. 0 389 368, 0 389 369 ir 0 389 370.

- Kortikoidinio tipo "21-aminosteroidų" gavimas yra aprašytas publikuotoje paraiškoje Europos patentui Nr. 0 389 368. Pavyzdžiui, 4-/2,5-bis(dietilamino)-6-piridinil/-piperazinilo grupė gali būti prijungta prie
- 5 C-21 anglies atomo. Sterano skeleto žiedas A turi viena arba dvi dvigubas jungtis, o pakaitai, charakteringi kortikoidams, gali būti 6, 9, 11, 16 ir 17-je padėtyse. 9(11)-padėtyje taip pat gali būti dviguba jungtis.
- 10 3-Okso-19-nor-steroidų "aminodarinių" sintezė yra aprašyta publikuotoje paraiškoje Europos patentui Nr. 0 389 370. Specifiniais junginiais, duotais pavyzdžiuose, yra: 17β -hidroksi- 11β -(4-dimetilaminofenil)- 17α -(3-/4-/2,6-bis(pirolidino)-4-pirimidinil/-1-piperazinil/-1-
- 15 propinil) estra-4,9-dien-3-onas, 17β -hidroksi- 11β -(4-dimetilaminofenil)- 17α -(3-/4-/5,6-bis(dietilamino)-2-piridinil/-1-piperazinil/-1-propinil) estra-4,9-dien-3-onas, 17β -hidroksi- 11β -(4-dimetilaminofenil)- 17α -(3-/4-/2,6-bis(dietilamino)-2-piridinil/-1-piperazinil/-1-
- 20 propinil) estra-4,9-dien-3-onas, 17β -hidroksi- 11β -(4-dimetilaminofenil)- 17α -(3-/4-/2,6-bis(1-pirolidinil)-4-pirimidinil/1-piperazinil/-1-propinil) estra-4,9-dien-3-onas ir 17β -hidroksi- 11β -(4-dimetilaminofenil)- 17α -(3-/4-/2,6-bis(pirolidino)-4-pirimidinil/-1-piperazinil/-
- 25 1-propinil) estra-4,9-dien-3-onas.

- Amino-steroido, turinčio androstano skeletą, darinių, taip pat pasižyminčių lipidų peroksidinimą inhibuojančiu efektu, sintezė yra aprašyta publikuotoje
- 30 paraiškoje Europos patentui Nr. 0 389 369; šie junginiai taip pat turi lipidų peroksidinimą inhibuojantį efektą. Tokių junginių pavyzdžiai yra, pvz., 11β , 17β -dihidroksi- 17α -(3-/4-/2,6-bis(pirolidino)-4-pirimidinil/-1-piperazinil/-1-propinil)-androsta-4,6-
- 35 dien-3-onas, 11β , 17β -dihidroksi-6-metil- 17α -(3-/4-/2,6-bis(pirolidino)-4-pirimidinil/-1-piperazinil-1-propinil) androsta-1,4,6-trien-3-onas, 11β , 17β -dihidroksi-6-

metil-17 α -(3-/4-/5,6-bis(dimetilamino)-2-piridil/-1-piperazinil/-1-propinil) androsta-1,4,6-trien-3-onas ir 11 β ,17 β -dihidroksi-6-metil-17 α -(3-/4-/3,6-bis(dietil-amino)-4-piridil/-1-piperazinil/-1-propinil) androsta-1,4,6-trien-3-onas.

Publikuotoje paraiškoje Europos patentui Nr. 0 156 643 aprašoma sintezė daugiausia vandenyje tirpių kortikosteroidų darinių, kurie daugiausia charakterizuojami tuo, kad jų hidroksilo grupė arba esterio darinys, esantys 11-padėtyje, turi α -konfigūraciją arba 9(11)-padėtyje yra dviguba jungtis. Manoma, kad efektyviausias lipidų peroksidinimą inhibuojantis agentas tarp aprašytų junginių yra 17 α -hidroksi-11 α -(2,2-dimetilpropilkarboniloksi)pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-ilo natrio sukcinatas.

Publikuotoje paraiškoje PCT patentui Nr. WO 91/11453 aprašomi bis("amino")pirimidinil-piperazinilo dariniai, turintys deguonies grupę 5-je padėtyje, kur steroido molekulėje 3,4-dihidro-6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-ilmetilo grupė arba jos darinys gali būti prijungtas prie azoto, esančio 1-je piperazino liekanos padėtyje. Šioje paraiškoje aprašomi taip pat ir 5-hidroksipirimidino dariniai, turintys alkilo pakaitus.

Logiška, kad lipidų peroksidinimą inhibuojančių junginių sintezė buvo išplėsta, tiriant amino-darinius, turinčius nesteroidinį skeletą. Pvz., publikuotoje paraiškoje PCT patentui Nr. WO 88/08424 aprašoma naujų aromatinių ir alifatinių biciklinių amino, cikloamino, chinonamino, aminoeterio ir biciklinio aminoeterio darinių gavimas, kurie gali būti naudingi, pvz., gydant galvos ir stuburo smegenų sužeidimus. Iš aprašytų junginių detalai ištirtas 2-(/4-2,6-bis(1-pirolidinil)-4-pirimidinil/-1-piperazinil/metil)-3,4-dihidro-

2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-6-olio dihidrochloridas.

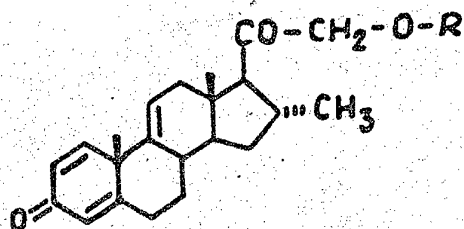
Šio išradimo tikslas yra gauti junginius, kurie turėtų didesnę biologinę efektyvumą ir/arba mažesnę toksiškumą, lyginant su šioje srityje žinomais junginiais. Būtent dėl tokių junginių savybių jie galėtų geriau tiktį terapijai, palyginus su dabar šioje srityje taikomomis veikliosiomis medžiagomis.

Netikėtai rasta, kad nauji 21-aminosteroidai, kurių formulė (I), turintys pregnano skeletą, pasižymi puikiu minėtiems tikslams tinkamu lipidų peroksidinimą inhibuojančiu poveikiu.

Naujieji 21-aminosteroidai, kurių formulė (I), turintys pregnano skeletą yra gaunami

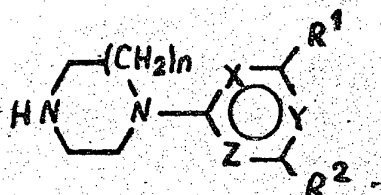
acilinant 21-hidroksi-16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dioną atitinkamai 4-brombenzolsulfonilo chloridu arba 4-nitrobenzolsulfonilo chloridu, o po to

veikiant gautus 21-pakeistus pregnano darinius, kurių formulė



(II),

kurioje R yra 4-brombenzolsulfonilo arba 4-nitrobenzolsulfonilo grupė, piperazinil-bis(alkilamino)pirimidino dariniu, kurio formulė



(III),

kurioje X, Y, Z, R¹, R² ir n yra tokie, kaip nurodyta aukščiau,

ir, jeigu reikia, gautus pregnano darinius, kurių formulė (I), kur X, Y, Z, R¹, R² ir n yra tokie, kaip nurodyta aukščiau, paverčiant į laisvą bazę ir/arba, jeigu reikia, paverčiant gautą laisvą bazę į adityvines druskas, veikiant ją tinkama rūgštimi.

21-(4-brombenzolsulfonil)-16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dionas ir 16 α -metil-21-(4-nitrobenzolsulfonil)-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dionas, kurių formulė (II), naudojami kaip pradinės medžiagos, taip pat yra nauji junginiai, kuriuos galima gauti pagal žemiau aprašytą metodiką.

21-hidroksi-16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dionas (žinomas iš Prancūzijos patento Nr. 1 296 544 aprašymo) ištirpinamas tetrahidrofurane ir į gautą tirpalą pridedama trietiamino bei 4-nitrobenzolsulfonilo chlorido perteklius apie 0°C temperatūroje. Po to laikoma kambario temperatūroje apie 2-4 valandas. Kai reakcija pasibaigia (reakciją galima kontroliuoti plonasluoksnės chromatografijos (TLC) metodu), tirpalas

mažais kiekiais pilamas į vandenį. Sustambėjus nuosėdoms, mišinys filtruojamas, nuosėdos plaunamos vandeniu, kol vanduo pasidaro neutralus, džiovinamos ir perkristalinamos.

5

Gautų 21-pakeistų pregnano darinių, kurių formulė (II), reakcija su piperazinil-bis(alkilamino)pirimidino dariniais, kurių formulė (III), geriausiai atliekama taip: 21-(4-brombenzolsulfoniloksi)-16 α -metil-pregna-1,4,9 (11)-trien-3,20-dionas arba 16 α -metil-21-(4-nitrobenzolsulfoniloksi)-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dionas ištirpinami poliariniame tirpiklyje, geriausia acetone arba acetonitrile, ir į gautą tirpalą pridedama piperazinil-bis(alkilamino)pirimidino darinys, kurio formulė (III), ir kalio karbonatas. Reakcijos mišinys intensyviai maišomas apie 50-70°C temperatūroje, kol įvyksta reakcija. Tada tirpiklis nudistiliuojamas, o liekana purtoma su halogeninto angliavandenilio, geriausiai chloroformo, ir vandens mišiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas kelis kartus vandeniu ir džiovinamas. Nugarinus organinį tirpiklį iš išdžiovinto tirpalo, liekana valoma, chromatografuojant per silikagelio kolonėlę ir, jei reikia, perkristalinama.

25

Piperazinil-bis(alkilamino)pirimidino dariniai, kurių formulė (III), gaunami taip: 2,4,6-trichlōpirimidinas veikiamas pirminiu arba antriniu aminu, turinčiu R¹ arba R² grupes, eterio tipo tirpiklyje, pvz. tetrahidrofurane, temperatūrų intervale nuo apytikriai -20°C iki apytikriai 40°C; reakcija trunka nuo maždaug 30 min. iki kelių dienų, priklausomai nuo amino reaktingumo. Steriškai nepalankaus 2,2,6,6-tetrametilpiperidino (kuris gali būti naudojamas ir kaip tirpiklis) atveju, kad reakcija pilnai įvyktų, reikia reakcijos mišinį virinti apie 50 valandų. Pasibaigus reakcijai, tirpiklis nudistiliuojamas,

35

- liekana tirpinama halogenintame angliavandenilyje, geriausia chloroforme, plaunama vandeniniu natrio šarmo tirpalu ir vandeniu. Atskirtas organinis sluoksnis džiovinamas, tirpiklis išgarinamas ir reakcijoje
- 5 susidarę 4,6-dichlor-2-alkilaminopirimidino ir 2,6-dichlor-4-alkilaminopirimidino dariniai atskiriami, chromatografuojant per silikagelio kolonėlę. Atskirti izomerai valomi perkristalinant. Taip gauti monoalkilamino-dichlorpirimidino izomerai vėl veikiami tuo
- 10 pačiu arba kitokiu aminu, kaip ir pirmojoje stadijoje. Šios reakcijos parametrus pirmiausia apsprendžia reaguojančio amino reaktingumas. Pavyzdžiui, reaguojant monoalkilamino-dichlor-pirimidino dariniams su pirolidinu, reakcija pilnai įvyksta kambario temperatūroje, o
- 15 kad pilnai įvyktų reakcija su tret.-butilaminu, reikia šildyti apie 130°C temperatūroje maždaug 15 valandų. Neopentilamino reakcija su monoalkilamino-dichlor-pirimidinais gali būti atlikta švelnesnėse reakcijos sąlygose: ji pilnai įvyksta, virinant izopropanolyje
- 20 apie 20 valandų. Mažiau reaktingas 5-amino-4,4-dimetil-1-pentanas reaguoja su pirimidino dariniais tik aukštesnėse temperatūrose. 1-amino-adamantano, turinčio didelius sterinius apribojimus, reakciją galima įvykdyti, virinant n-butanolyje apie 75 valandas.
- 25
- Bis(alkilamino)-chlorpirimidino dariniai, susidarę anrojoje reakcijoje, gali būti išskirti taip pat, kaip ir aprašyti monoalkilamino-dichlorpirimidino dariniai.
- 30 Piperazinilpirimidino dariniai, kurių formulė (III), gali būti gauti, reaguojant bis(alkilamino)-chlorpirimidino dariniams su piperazinu pagal tokią metodiką. Bis(alkilamino)-chlorpirimidino dariniai ištirpinami tretiniame amine, geriausia N-etilmorfoline, ir
- 35 reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu azoto atmosferoje, esant piperazino pertekliui, apie 25 valandas. Kai reakcija įvyksta, tirpiklis N-

etilmorfolinas ir didžioji dalis piperazino pertekliaus nudistiliuojama, prie liekanos pridedama vandens, kuris taip pat nudistiliuojamas. Distiliuojama atmosferos slėgyje tol, kol temperatūra pakyla iki 100°C. Liekana
5 tirpinama chloroforme, tirpalas plaunamas iš pradžių vandeniniu natrio šarmo tirpalu, o po to vandeniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, nugarinamas chloroformas, liekana chromatografuojama per silikagelio kolonėlę, po to perkristalinama.

10

Pregnano darinių, kurių formulė (I), farmakologiniai tyrimai, pagal šį išradimą, buvo atlikti su neanestezuotomis pelėmis, panaudojant žinomą eksperimentinį cefalinės traunos modelį (J. Neurosurg., 62, 882
15 (1980)), kuri mes modifikavome. Šiuose eksperimentuose ištirta junginių intraveninių (i.v.) dozių cerebroapsauginiai efektai.

20

Tam tikro svorio metaliniam kirvukui buvo leidžiama kristi ant eksperimentinių gyvuliukų kaukolės paviršiaus tam tikros vietos iš nustatyto aukščio, veikiant svorio jėgai. Praėjus 5 minutėms po tokio uždaro cefalinio sužeidimo, buvo suleista tam tikra testuojamos medžiagos dozė į gyvuliukų uodegos
25 kraujagyslę, ir įvertinamos gyvuliukų neurologinės sąlygos 60 minučių laikotarpyje po cefalinės traunos. Šis įvertinimas buvo atliekamas, panaudojant paprastą paspaudimo testą, nustatant abiejų priekinių ir užpakalinių galūnių motorinių funkcijų nepaliestumą
30 arba paliestumą. Be to, buvo registruojamas įvairiose bandymų grupėse atvejų, laikomų "švelniais" arba "sunkiais", pagal nustatytą kriterijų, dažnumas ir gyvuliukų, kenčiančių nuo paraparezės-paraplegijos santykis. Galiausiai atsirandančių nervų sistemos
35 nepakankamumo simptomų išsivystymas buvo įvertintas kiekybiškai, lyginant gydytų veikliuolu priedu gyvuliukų neurologines charakteristikas su kontrolinių

gyvuliukų, kuriems buvo duotas tik tirpiklis, neurologinėmis charakteristikomis.

5 Gydant tinkamiausia doze 0,1 mg/kg, 21-{4-/2,4-bis(adamantilamino)-6-pirimidinil/-1-piperazinil}-16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono metansulfonatu, kurio formulė (I), skaičius atvejų, vadinamų "švelniais" (pagal cepalinės traumos indukuotus neurologinius simptomus), padidėjo 33%, ir panašiai, 10 paraparezės-paraplegijos atvejų dažnumas sumažėjo 33%. Žinomas tirilazed-mezilatas (žr. publikuoto PCT patento Nr. WO 87/01706 aprašymą), cheminis pavadinimas - 16 α -metil-21-{4-/2,4-bis(pirolidino)-6-pirimidinil/-1-piperazinil}pregna-1,4,9(11)trien-3,20-diono metansulfonatas - buvo panaudotas kaip kontrolė. Naudojant 15 tirilazed-mezilatą, kurio efektyviausia dozė yra 0,3 mg/kg, gyvuliukų skaičius, kuriems buvo stebimas "švelnus" simptomų nepakankamumas, padidėjo tik 23%, ir tik 20% sumažėjo parapleginių gyvuliukų dažnumas.

20 Iš šių eksperimentinių rezultatų seka, kad junginiai, aprašyti mūsų išradime, didina lipidų peroksidinimą inhibuojanti efektą, ir jie viršija žinomų junginių efektą.

25 Naujieji 21-aminosteroidų dariniai, kurių formulė (I), turintys pregnano skeletą, yra naudojami vieni arba jų druskos, geriausiai įeinantys į įprastas terapines kompozicijas. Šios kompozicijos gali būti kietos, 30 skystos arba pusiau skystos. Šioms kompozicijoms paruošti naudojami įprasti užpildai, stabilizatoriai, pH reguliuojantys priedai, osmoso slėgį veikiantys priedai, susmulkintojai, aromatizuojančios medžiagos, padedantys suformuoti vaistinę formą arba vaistui 35 suteikiantys formą priedai ir pagalbinės medžiagos.

Kietos farmacinės kompozicijos gali būti, pvz., tabletės, dražė, įvairios kapsulės arba ampulės su milteliais, panaudojamos injekcijų paruošimui. Skystos kompozicijos yra injekcijų arba infuzijos kompozicijos, skysčiai, ipakuoti skysčiai ir lašai. Pusiau skystos kompozicijos yra tepalai, balzamai, kremai, suplakami mišiniai ir supozitorijai.

Kad būtų pasiekiamas reikiamas efektas, pacientui paskiriama farmacinė kompozicija, turinti tam tikrą veikliosios medžiagos dozę. Ši dozė priklauso nuo ligonio stovio, patologinės būsenos, kurią reikia paveikti, sunkumo, paciento svorio, paciento jautrumo veikliajai medžiagai, gydymo būdo ir paros dozės dažnumo. Naudojamos veikliosios medžiagos dozės gali nesunkiai nustatyti patyręs gydytojas, stebėdamas pacientą.

Vaistų naudojimo supaprastinimui yra patogų, kad farmacinėje kompozicijoje būtų toks veikliosios medžiagos kiekis, kuris tikėtų kaip vienkartinė dozė, arba kelios dozės, kaip pusė, trečdalis arba ketvirtadalis šios kompozicijos. Tokius dozavimo vienetus turi, pvz., tabletės, kurios gali turėti griovelius, palengvinančius jas padalinti per pusę arba į keturias dalis, kad būtų gaunamas tikslus priimamos veikliosios medžiagos kiekis.

Tabletės gali būti padengiamos rūgštyse netirpiu sluoksniu, kad veiklioji medžiaga išsiskirtų, išėjusi iš skrandžio. Tokios tabletės yra padengtos specialiu enteriniu apvalkalu. Panašų efektą galima pasiekti ir inkapsuliuojant veikliąją medžiagą.

Farmacinė kompozicija, turinti šiame išradime siūloma veikliąją medžiagą, paprastai turi nuo 1 iki 100 mg veikliosios medžiagos viename dozavimo vienete. Aišku,

kad kai kuriose kompozicijose aukščiau minėtas viršutinę ir apatinę ribas galima išplėsti.

5 Šis išradimas priskiriamas ir lipidų peroksidinimo, atsirandančio organizme, inhibavimo metodui. Šis metodas apima terapiškai efektyvaus veikliosios medžiagos, kurios formulė (I), arba jos farmaciškai tinkamos adityvinės druskos kiekio paskyrimą pacientui.

10 Išradimas detaliai iliustruojamas toliau duodamais pavyzdžiais, kurie neriboja jo apimtį.

1 pavyzdys

15 21-(4-brombenzolsulfoniloksi)-16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono gavimas

10,0 g (29,4 mmol) 21-hidroksi-16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono ištirpinama 100 ml
20 tetrahidrofurano, pridedama 7,14 ml (51,4 mmol) trietilamino ir į šį tirpalą 0°C temperatūroje pridedama 13,1 g (51,4 mmol) 4-brombenzolsulfonilo chlorido. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 valandas, po to, maišant sulašinama 450
25 ml vandens. Nuosėdos nufiltruojamos, džiovinamos ir perkristalinamos iš eterio. Gaunama 11,0 g (67,07%) produkto. Lyd. temp. 124-129°C.

30 ¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 0,65 (s, 3H, 18-CH₃), 0,93 (d, 1H, 16 α -CH₃), 1,40 (s, 3H, 19-CH₃), 4,54 ir 4,66 (d, d, 2H, 21-CH₂), 5,5 (m, 1H, 11-H), 6,07 (t, 1H, 4-H), 6,29 (dd, 1H, 2-H), 7,16 (d, 1H, 1-H), 7,72 (d, 2H, fenileno C3-H, C5-H), 7,83 (d, 2H, fenileno C2-H, C6-H).

35

2 pavyzdys

16 α -metil-21-(4-nitrobenzolsulfoniloksi)-pregna-
1,4,9(11)-trien-3,20-diono gavimas

10,0 g (29,4 mmol) 21-hidroksi-16 α -metilpregna-
5 1,4,9(11)-trien-3,20-diono ištirpinama 100 ml
tetrahidrofurano, pridedama 7,14 ml (51,4 mmol)
triethylamino ir į šį tirpalą 0°C temperatūroje
pridedama 11,4 g (51,4 mmol) 4-nitrobenzolsulfonilo
chlorido. Po to, reakcijos mišinys maišomas kambario
10 temperatūroje 2 valandas. Nuosėdos nufiltruojamos,
džiovinamos ir perkristalinamos iš eterio. Gaunama 13,5
g (87,66%) produkto. Lyd. temp. 151-160°C.

¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 0,67 (s, 3H, 18-CH₃),
15 0,94 (d, 1H, 16 α -CH₃), 1,40 (s, 3H, 19-CH₃), 4,68 ir
4,81 (d, d, 2H, 21-CH₂), 5,51 (m, 1H, 11-H), 6,07 (t,
1H, 4-H), 6,29 (dd, 1H, 2-H), 7,17 (d, 1H, 1-H), 8,17
(d, 2H, fenileno C2-H, C6-H), 8,42 (d, 2H, fenileno C3-
H, C5-H).

20

3 pavyzdys

4,6-dichlor-2-(1,1-dimetiletetilamino)pirimidino ir 2,6-
dichlor-4-(1,1-dimetiletetilamino)pirimidino gavimas

25

Į tirpalą, turintį 31,52 ml (300 mmol) 1-amino-1,1-
dimetiletano 200-se ml tetrahidrofurano sulašinama 25 g
(136,3 mmol) 2,4,6-trichlorpirimidino 10-15°C tempera-
tūroje, šaldant ir maišant. Reakcijos mišinys maišomas
30 dar 5 valandas kambario temperatūroje ir po to
nugarinamas. Liekana purtoma su mišiniu iš 500 ml
chloroformo ir 50 ml 10% natrio šarmo tirpalo.
Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas 4 kartus
vandeniu (po 150 ml), džiovinamas ir nugarinamas
35 tirpiklis. Liekana supilama į silikagelio kolonėlę ir
eliuojama įvairiais heksano ir etilacetato mišiniais.
Naudojant 9:1 mišinį, kaip eliuentą, gaunamas 4,6-

dichlor-2-(1,1-dimetiletetilamino)pirimidinas, kuris
perkristalinamas iš heksano. Išeiga 11,35 g (37,84%);
lyd. temp. 70-74°C.

5 ^1H -BMR (60MHz, THF- d_8) δ m.d.: 6,63 (s, 1H, 5-H).

Toliau eliuuojant 4:1 heksano ir etilacetato mišiniu,
gaunamas labiau poliarinis 2,6-dichlor-4-(1,1-
dimetiletetilamino)-pirimidinas. Perkristalinus iš
10 etilacetato, gaunama 13,31 g (44,35%) minėto produkto.
Lyd. temp. 192-195°C.

^1H -BMR (60 MHz, THF- d_8) δ m.d.: 6,32 (s, 1H, 5-H).

15 4 pavyzdys

2,6-bis(1,1-dimetiletetilamino)-4-chlorpirimidino gavimas

5,0 g 4,6-dichlor-2-(1,1-dimetilamino)pirimidino tirpa-
20 las 25 ml 1-amino 1,1-dimetilamino šildomas uždarame
vamzdyje 130°C temperatūroje 15 valandų. Po to
reakcijos mišinys nugarinamas, o liekana purtoma su
mišiniu iš 80 ml chloroformo ir 15 ml 10% natrio šarmo
tirpalo. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas 4
25 kartus vandeniu (po 20 ml), džiovinamas ir nugarinamas.
Liekana perkristalinama iš heksano. Gaunama 5,45 g
(93,4%) produkto. Lyd. temp. 128-130°C.

^1H -BMR (60 MHz, THF- d_8) δ m.d.: 5,67 (s, 1H, 5-H).

30

5 pavyzdys

2,4-bis(1,1-dimetiletetilamino)-6-(1-piperazinil)pirimi-
dino gavimas

35

Mišinys, kuriame yra 10,0 g (38,9 mmol) 4-chlor-2,6-
bis-(1,1-dimetiletetilamino)pirimidino, 13,42 g (155,8

mmol) piperazino ir 150 ml N-etilmorfolino, virinamas su grįžtamu šaldytuvu azoto atmosferoje 25 valandas. Po to nudistiliuojamas tirpiklis ir piperazinas atmosferos slėgyje. Prie liekanos pridedama vandens ir distiliuojama tol, kol garų temperatūra pasiekia 100°C. Atšaldoma ir liekana purtoma su 200 ml chloroformo ir 30 ml 10% natrio šarmo tirpalo mišiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas 4 kartus vandeniu (po 50 ml), džiovinamas ir nugarinamas tirpiklis. Liekana valoma, chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuentu naudojant chloroformo ir metanolio mišinį (9:1). Išskirtas produktas perkristalinamas iš heksano. Išeiga 7,65 g (64%). Lyd. temp. 142-145°C.

¹H-BMR (60 MHz, CDCl₃)δ, m.d.: 4,99 (s, 1H, 5-H).

6 pavyzdys

21-(4-/2,4-bis(1,1-dimetiletilamino)-6-pirimidinil/1-piperazinil)-16α-metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono gavimas

I tirpalą, turintį 2,00 g (3,805 mmol) 21-(4-nitrobenzolsulfoniloksi)16α-metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono 100 ml acetono, pridedama 1,40 g (4,57 mmol) 2,4-bis(1,1-dimetiletilamino)-6-(1-piperazinil)pirimidino ir 0,63 g kalio karbonato ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 8,5 valandos. Nugarinama ir liekana purtoma su 40 ml chloroformo ir 10 ml vandens mišiniu. Chloroformo sluoksnis džiovinamas ir nugarinamas. Liekana gryninama, chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuentu naudojant chloroformo/metanolio (98:2) mišinį. Perkristalinus gaunama 1,53 g (64%) produkto. Lyd. temp. 145-155°C.

35

¹H-BMR (250 MHz, CDCl₃)δ m.d.: 0,68 (s, 3H, 18-CH₃), 0,96 (d, 1H, 16α-CH₃), 1,39 (s, 18H, 2×NHC(CH₃)₃), 1,40

(s, 3H, 19-CH₃), 3,13 ir 3,23 (d, d, 2H, 21-CH₂), 4,99 (s, 1H, pirimidino C5-H), 5,51 (m, 1H, 11-H), 6,07 (m, 1H, 4-H), 6,28 (dd, 1H, 2-H), 7,16 (d, 1H, 1-H).

5 7 pavyzdys

4-chlor-2-(1,1-dimetiletilamino)-6-pirolidinpirimidino gavimas

- 10 I 40 ml pirolidino žemesnėje, negu 10°C temperatūroje, maišant ir šaldant, mažomis porcijomis sudedama 10 g 4,6-dichlor-2-(1,1-dimetiletilamino)pirimidino, reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje dar 1 valandą ir nugarinamas. Liekana purtoma su 150 ml
- 15 chloroformo ir 30 ml 10% natrio šarmo tirpalo mišiniu, organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas 4 kartus vandeniu (po 50 ml), džiovinamas ir nugarinamas tirpiklis. Perkristalinus iš etilo acetato, gaunama 10,76 g (33%) produkto. Lyd. temp. 153-157°C.

20

¹H-BMR (60 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 0,67 (s, 1H, 5-H).

8 pavyzdys

2-(1,1-dimetiletilamino)-4-(1-piperazinil)-6-pirolidinpirimidino gavimas

- 4-chlor-2-(1,1-dimetiletilamino)-6-pirolidinpirimidino reakcija su piperazinu atliekama pagal 5 pavyzdyje
- 30 aprašytą metodiką. Gaunamas produktas, kurio išeiga 78,1%, lyd. temp. 162-165°C.

¹H-BMR (60 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 4,87 (s, 1H, 5-H).

9 pavyzdys

- 5 21-(4-/2-(1,1-dimetiletetilamino)-6-pirolidino-4-pirimidinil/-1-piperazinil)-16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono gavimas

- 10 16 α -metil-21-(4-nitrobenzolsulfoniloksi)-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono reakcija su 2-(1,1-dimetiletetilamino)-4-(1-piperazinil)-6-pirolidinpirimidinu atliekama pagal 6 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas norimas junginys, kurio išeiga 74,7%. Lyd. temp. 145-170°C.

- 15 ^1H -BMR (250 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 0,68 (s, 3H, 18- CH_3), 0,96 (d, 3H, 16 α - CH_3), 1,39 (s, 3H, 19- CH_3), 1,42 (s, 9H, $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$), 3,13 ir 3,23 (d, d, 2H, 21- CH_2), 4,86 (s, 1H, pirimidino C5-H), 5,51 (m, 1H, 11-H), 6,07 (pl, 1H, 4-H), 6,28 (dd, 1H, 2-H), 7,16 (d, 1H, 1-H).

- 20 10 pavyzdys

2-(1-adamantilamino)-4,6-dichlorpirimidino ir 4-(1-adamantilamino)-2,6-dichlorpirimidino gavimas

- 25 Į 70,3 g (465,6 mmol) 1-aminoadamantano tirpalą 650 ml tetrahidrofurano pridedama 40,6 g (225,6 mmol) 2,4,6-trichlorpirimidino ir reakcijos mišinys maišomas 24 valandas. Po to, kristalinis 1-aminoadamantano hidrochloridas nufiltruojamas, filtratas nugarinamas ir
- 30 liekana chromatografuojama per silikagelio kolonėlę. Eliuojant heksano ir acetono (9:1) mišiniu, gaunamas 2-(1-adamantilamino)-4,6-dichlorpirimidinas, kuris perkristalinamas iš heksano. Išeiga 28,74 g (42,5%). Lyd. temp. 151-155°C.

- 35

^1H -BMR (60 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 6,55 (s, 1H, 5-H).

Toliau eliuuojant heksano ir acetono (24:1) mišiniu, gaunamas labiau poliarinis 4-(1-adamantilamino)-2,6-dichlorpirimidinas, kuris perkristalinamas iš heksano. Išeiga 35,56 g (53,8%), lyd. temp. 193-196°C.

5

^1H -BMR (60 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 6,33 (s, 1H, 5-H).

11 pavyzdys

10 2,4-bis(1-adamantilamino)-6-chlorpirimidino gavimas

200 ml n-butanolio ištirpinama 26,0 g (87,25 mmol) 4,6-dichlor-2-(1-adamantilamino)pirimidino ir 39,5 g (261,6 mmol) 1-aminoadamantano, reakcijos mišinys virinamas su grižtamu šaldytuvu 24 valandas ir nugarinamas. Liekana suspenduojama 400 ml eterio ir nufiltruojama. Išdžiovinta nufiltruota liekana valoma, chromatografuojant per silikagelio kolonėlę. Eliuentu naudojamas chloroformas. Perkristalinus iš eterio, gaunamas produktas, kurio išeiga 23,94 g (66,44%); lyd. temp. 232-236°C.

20

^1H -BMR (60 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 5,64 (s, 1H, 5-H).

25

12 pavyzdys

2,4-bis(1-adamantilamino)-6-(1-piperazinil)pirimidino gavimas

30 2,4-bis-(1-adamantilamino)-6-chlorpirimidino reakcija su piperazinu atliekama pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas produktas, kurio išeiga yra 83,36%, lyd. temp. 168-175°C.

35

^1H -BMR (60 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 4,97 (s, 1H, 5-H).

13 pavyzdys

21-(4-/2,4-bis(1-adamantilamino)-6-pirimidinil/1-piperazinil)-16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono gavimas

- 5 I 2,00 g (3,57 mmol) 21-(4-brombenzolsulfoniloksi)-16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono tirpalą 100 ml acetonitrilo pridedama 0,56 g kalio karbonato ir 1,88 g
- 10 (4,07 mmol) 2,4-bis(1-adamantilamino)-6-(1-piperazinil)pirimidino ir reakcijos mišinys maišomas 65 $^{\circ}$ C temperatūroje 5 valandas. Nugarinus tirpiklį, liekana
- 15 purtoma su 40 ml chloroformo ir 10 ml vandens mišiniu. Chloroformo sluoksnis atskiriamas, džiovinamas ir nugarinamas tirpiklis. Liekana valoma, chromatogra-
- fuoiant per silikagelio kolonėlę, eliuentu naudojant chloroformo/metanolio (98:2) mišinį. Perkristalinus iš eterio, gaunamas produktas, kurio išeiga yra 2,48 g (88,5%). Lyd. temp. 210-220 $^{\circ}$ C.
- 20 ^1H -BMR (250 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 0,68 (s, 3H, 18- CH_3), 0,96 (d, 1H, 16 α - CH_3), 1,40 (s, 3H, 19- CH_3), 3,13 ir 3,23 (d, d, 2H, 21- CH_2), 4,98 (s, 1H, pirimidino C5-H), 5,51 (m, 1H, 11-H), 6,07 (m, 1H, 4-H), 6,28 (dd, 1H, 2-H), 7,16 (d, 1H, 1-H).
- 25

14 pavyzdys

2-(1-adamantilamino)-4-chlor-6-pirolidinpirimidino gavimas

- 30 2-(1-adamantilamino)4,6-dichlorpirimidino reakcija su pirolidinu atliekama pagal 7 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas produktas, kurio išeiga yra 86%,
- 35 lyd. temp. 178-189 $^{\circ}$ C.

^1H -BMR (60 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 5,62 (s, 1H, 5-H).

15 pavyzdys

2-(1-adamantilamino)-4-(1-piperazinil)-6-pirolidin-
pirimidino gavimas

5

2-(1-adamantilamino)-4-chlor-6-pirolidinpirimidino reakcija su piperazinu atliekama pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas produktas, kurio išeiga 69,7%, lyd. temp. 160-164°C.

10

¹H-BMR (60 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 4,87 (s, 1H, 5-H).

16 pavyzdys

15 21-(4-/2-(1-adamantilamino)-6-pirolidino-4-pirimidinil/1-piperazinil)-16α-metilpregna-1,4,9(11)-trien-
3,20-diono gavimas

20 21-(4-brombenzolsulfoniloksi)-16α-metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono reakcija su 2-(1-adamantilamino)-4-(1-piperazinil)-6-pirolidinpirimidinu atliekama pagal 6 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas produktas, kurio išeiga yra 79,94%, lyd. temp. 155-172°C.

25 ¹H-BMR (60 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 0,69 (s, 3H, 18-CH₃), 0,94 (d, 3H, 16α-CH₃), 1,41 (s, 3H, 19-CH₃), 4,89 (s, 1H, pirimidino C5-H), 5,51 (m, 1H, 11-H), 6,08 (pl, 1H, 4-H), 6,28 (dd, 1H, 2-H), 7,21 (d, 1H, 1-H).

30 17 pavyzdys

4,6-dichlor-2-(2,2-dimetiletilamino)pirimidino ir 2,6-dichlor-4-(2,2-dimetiletilamino)pirimidino gavimas

35 Į 23,84 g (273,5 mmol) 1-amino-2,2-dimetilpropano tirpalą 200 ml tetrahidrofurano 10-15°C temperatūroje, šaldant ir maišant, pridedama 25 g (136,3 mmol) 2,4,6-

trichlorpirimidino ir reakcijos mišinys maišomas 30 minučių kambario temperatūroje. Nugarinus tirpiklį, liekana purtoma su 300 ml chloroformo ir 50 ml 10% natrio šarmo tirpalo mišiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas 4 kartus vandeniu (po 100 ml), džiovinamas ir nugarinamas. Liekana chromatografuojama per silikagelio kolonėlę, eliuentais naudojant heksano/etilo acetato mišinius. Eliuojant 9:1 mišiniu, gaunamas 4,6-dichlor-2-(2,2-dimetilpropilamino)pirimidinas, kuri perkristalinus iš eterio ir heksano mišinio, gaunama 13,60 g (42,6%) produkto. Lyd. temp. 63-66°C.

¹H-BMR (60 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 6,60 (s, 1H, 5-H).

Toliau eliuuojant su 6:1 mišiniu, gaunamas labiau poliarinis 2,6-dichlor-4-(2,2-dimetilpropilamino)pirimidinas. Perkristalinus iš eterio ir heksano mišinio, gaunama 14,24 g (44,6%) produkto. Lyd. temp. 77-79°C.

¹H-BMR (60 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 6,33 (s, 1H, 5-H).

18 pavyzdys

25 4-chlor-2,6-bis(2,2-dimetilpropilamino)pirimidino gavimas

I 5,0 g 4,6-dichlor-2-(2,2-dimetilpropilano)pirimidino tirpalą 25 ml izopropanolio pridedama 5 ml 1-amino-2,2-dimetilpropano ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 20 valandų. Išgarinus tirpiklį, liekana purtoma su 80 ml chloroformo ir 15 ml 10% natrio šarmo tirpalo mišiniu, plaunamas 4 kartus vandeniu (po 20 ml), džiovinamas ir nugarinamas tirpiklis. Perkristalinus iš heksano, gaunamas produktas, kurio išeiga 2,994 g (49,4%). Lyd. temp. 95-98°C.

^1H -BMR (60 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 5,71 (s, 1H, 5-H).

19 pavyzdys

5 2,4-bis(2,2-dimetilpropilamino)-6-(1-piperazinil)pirimidino gavimas

4-chlor-2,6-bis(2,2-dimetilpropilamino)pirimidino reakcija su piperazinu atliekama pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas produktas, kurio išeiga yra 51,1%, lyd. temp. 138-140°C.

^1H -BMR (60 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 4,98 (s, 1H, 5-H).

15 20 pavyzdys

21-(4-/2,4-bis(2,2-dimetilpropilamino)-6-pirimidinil/-1-piperazinil)-16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono gavimas

20

16 α -metil-21-(4-nitrobenzolsulfoniloksi)-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono reakcija su 2,4-bis(1,1-dimetilpropilamino)-6-(1-piperazinil)pirimidino atliekama pagal 6 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas produktas, kurio išeiga yra 68,95%. Lyd. temp. 140-150°C.

^1H -BMR (60 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 0,68 (s, 3H, 18- CH_3), 1,40 (s, 3H, 19- CH_3), 4,96 (s, 1H, pirimidino C5-H), 5,51 (m, 1H, 11-H), 6,10 (pl, 1H, 4-H), 6,28 (dd, 1H, 2-H), 7,20 (d, 1H, 1-H).

30

21 pavyzdys

35 4-chlor-2-(2,2-dimetilpropilamino)-6-pirolidinpirimidino gavimas

4,6-dichlor-2-(2,2-dimetilpropilamino)pirimidino reakcija su pirolidinu atliekama pagal 7 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas produktas, kurio išeiga yra 96,7%. Lyd. temp. 147-150°C.

5

^1H -BMR (60 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 5,67 (s, 1H, 5-H).

22 pavyzdys

10 2-(2,2-dimetilpropilamino)-4-(1-piperazinil)-6-pirolidinpirimidino gavimas

(2,2-dimetilpropilamino)-4-člor-6-pirolidinpirimidino reakcija su piperazinu atliekama pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas produktas, kurio išeiga yra 76%. Lyd. temp. 118-120°C.

15

^1H -BMR (60 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 4,83 (s, 1H, 5-H).

20

23 pavyzdys

21-[4-/2-(2,2-dimetilpropilamino)-6-pirimidino-4-pirimidinil/-1-piperazinil]-16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono gavimas

25

16 α -metil-21-(4-brombenzolsulfoniloksi)-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono reakcija su 2-(2,2-dimetilpropilamino)-4-(1-piperazinil)-6-pirolidinpirimidinu yra atliekama pagal 13 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas produktas, kurio išeiga yra 74,1%. Lyd. temp. 130°C.

30

^1H -BMR (60 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 0,68 (s, 3H, 18- CH_3), 0,93 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,96 (s, 3H, 16 α - CH_3), 1,39 (s, 3H, 19- CH_3), 4,85 (s, 1H, pirimidino C5-H), 5,51 (m, 1H, 11-H), 6,06 (pl, 1H, 4-H), 6,26 (dd, 1H, 2-H), 7,17 (d, 1H, 1-H).

35

24 pavyzdys

5 4,6-dichlor-2-/(4,4-dimetil-1-penten-5-il)amino/pirimidino ir 2,6-dichlor-4-/(4,4-dimetil-1-penten-5-il)amino/pirimidino gavimas

10 Į 6,23 g (55 mmol) 5-amino-4,4-dimetil-1-penteno tirpalą 50 ml tetrahidrofurano kambario temperatūroje pridedama 4,59 g (25 mmol) 2,4,6-trichlorpirimidino ir
 15 toje pačioje temperatūroje mišinys maišomas dar 4 valandas. Išgarinus tirpiklį, liekana purtoma su 60 ml chloroformo ir 5 ml 10% natrio šarmo tirpalo mišiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas 4 kartus vandeniu (po 10 ml), džiovinamas ir nugarinamas
 20 tirpiklis. Liekana chromatografuojama per silikagelio kolonėlę, eliuentu naudojant heksano ir etilo acetato mišinius. Eliuuojant 19:1 mišiniu gaunama alyvos pavidalo 4,6-dichlor-2-/(4,4-dimetil-1-penten-5-il)amino/pirimidinas, kurio išeiga yra 2,62 g (40,3%).

20

$^1\text{H-BMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 6,61 (s, 1H, 5-H).

25 Eliuuojant su 9:1 heksano/etilo acetato mišiniu, gaunamas alyvos pavidalo labiau poliarinis 2,6-dichlor-4-/(4,4-dimetil-1-penten-5-il)amino/pirimidinas, kurio išeiga yra 2,99 g (45,9%)

$^1\text{H-BMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 6,34 (s, 1H, 5-H).

30 25 pavyzdys

4-chlor-2,6-bis/(4,4-dimetil-1-penten-5-il)amino/pirimidino gavimas

35 2,5 g (9,61 mmol) 4,6-dichlor-2-/(4,4-dimetil-1-penten-5-il)amino/pirimidino ištirpinama 25 ml n-butanolio ir į šį tirpalą pridedama 2,29 g (10,2 mmol) 5-amino-4,4-

dimetil-1-penteno. Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 10 valandų, o po to nugarinamas. Liekana purtoma su 50 ml chloroformo ir 5 ml 10% natrio šarmo mišiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas 4 kartus vandeniu (po 10 ml), džiovinamas ir nugarinamas. Liekana gryninama, chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuentu naudojant heksano/etilo acetato (19:1) mišinį. Gaunamas alyvos pavidalo produktas, kurio išeiga yra 2,25 g (69,5%).

10

^1H -BMR (60 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 5,70 (s, 1H, 5-H).

26 pavyzdys

15

2,4-bis/(4,4-dimetil-1-penten-5-il)amino/6-(1-piperazinil)pirimidino gavimas

20

4-chlor-2,6-bis/(4,4-dimetil-1-penten-5-il)amino/pirimidino reakcija su piperazinu atliekama pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas produktas, kurio išeiga yra 73,2%. Lyd. temp. 72-84°C.

^1H -BMR (60 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 4,83 (s, 1H, 5-H).

25

27 pavyzdys

21-(4-/2,4-bis(4,4-dimetil-1-penten-5-il)amino/-6-pirimidinil/-1-piperazinil)-16 α -metilpregna-1,4,9(11)trien-3,20-diono gavimas

30

16 α -metil-21-(4-brombenzolsulfoniloksi)pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono reakcija su 2,4-bis/(4,4-dimetil-1-penten-5-il)amino/-6-(1-piperazinil)pirimidinu atliekama pagal 13 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas produktas, kurio išeiga yra 46%. Lyd. temp. 98-100°C.

35

¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 0,69 (s, 3H, 18-CH₃), 0,96 (d, 1H, 16α-CH₃), 1,40 (s, 3H, 19-CH₃), 3,12 ir 3,21 (d,d, 2H, 21-CH₂), 4,92 (s, 1H, pirimidino C5-H), 5,51 (m, 1H, 11-H), 6,07 (m, 1H, 4-H), 6,28 (dd, 1H, 2-H), 7,17 (d, 1H, 1-H).

27 pavyzdys

10 2-(4,4-etilendioksi-1-piperidinil)-4,6-dichlorpirimidino ir 4-(4,4-etilendioksi-1-piperidinil)-2,6-dichlorpirimidino gavimas

I 25 g (136,3 mmol) 2,4,6-trichlorpirimidino tirpala 200 ml tetrahidrofurano 0°C temperatūroje lašinama 43,32 g (286 mmol) 1,4-dioksa-8-aza spiro/4,5/dekano ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 valandą. Išgarinus tirpiklį, liekana purtoma su 300 ml chloroformo ir 100 ml 10% natrio šarmo tirpalo mišiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas 4 kartus vandeniu (po 100 ml) ir nugarinamas tirpiklis. Liekana chromatografuojama per silikagelio kolonėlę, eliuentu naudojant chloroformą. Iš pradžių išsiplauna mažiau poliarinis ? 2-(4,4-etilendioksi-1-piperidinil)-4,6-dichlorpirimidinas, kuri perkristalinus iš etilo acetato gaunama 13,98 g (35,36%) produkto. Lyd. temp. 104-105°C.

¹H-BMR (60 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 6,50 (s, 1H, 5-H).

30 Toliau eliuuojant, gaunamas poliarinis 4-(4,4-etilendioksi-1-piperidinil)-2,6-dichlorpirimidinas, kuris perkristalinamas iš etilo acetato. Išeiga 20,98 g (53,04%). Lyd temp. 133-136°C.

35 ¹H-BMR (60 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 6,40 (s, 1H, 5-H)

29 pavyzdys

2,6-bis(4,4-etilendioksi-1-piperidinil)-4-chlorpirimidino gavimas

5

2,0 g (6,89 mmol) 2-(4,4-etilendioksi-1-piperidinil)-4,6-dichlorpirimidino ištirpinama 40 ml n-butanolio, pridedama 2,6 ml (17,23 mmol) 1,4-dioksa-8-aza spiro/4,5/dekano ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4 valandas. Nugarinus tirpiklį, liekana purtoma su 50 ml chloroformo ir 5 ml 10% natrio šarmo tirpalo mišiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas 4 kartus vandeniu (po 10 ml), džiovinamas ir nugarinamas tirpiklis. Perkristalinus iš heksano, gaunamas produktas, kurio išeiga yra 2,51 g (91,8%).
Lyd. temp. 130-131°C.

10

15

¹H-BMR (60 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 5,88 (s, 1H, 5-H).

20

30 pavyzdys

2,4-bis(4,4-etilendioksi-1-piperidinil)-6-(1-piperazinil)pirimidino gavimas

25

2,6-bis(4,4-etilendioksi-1-piperidinil)-4-chlorpirimidino reakcija su piperazinu atliekama pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas produktas, kurio išeiga yra 55,6%, lyd. temp. 130-140°C.

30

¹H-BMR (60 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 5,01 (s, 1H, 5-H).

31 pavyzdys

35

21-(4-/2,4-bis(4,4-etilendioksi-1-piperidinil)-6-pirimidinil/-1-piperazinil)-16α-metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono gavimas

16 α -metil-21-(4-nitrobenzolsulfoniloksi)pregna-
1,4,9(11)-trien-3,20-diono reakcija su 2,4-bis(4,4-
etilendioksi-1-piperidinil)-6-(1-piperazinil)pirimidinu
atliekama pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas
5 produktas, kurio išeiga yra 77,5%, lyd. temp. 156-
174°C.

¹H-BMR (60 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 0,67 (s, 3H, 18-CH₃), 0,94
(s, 3H, 16 α -CH₃), 1,38 (s, 3H, 19-CH₃), 3,99 (s, 8H, 2 x
10 etilendioksi), 5,12 (s, 1H, pirimidino C5-H), 5,5 (m,
1H, 11-H), 6,06 (pl, 1H, 4-H), 6,25 (dd, 1H, 2-H), 7,15
(d, 1H, 1-H).

32 pavyzdys

15

4,6-dichlor-2-(2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinil)
pirimidino gavimas

Mišinys, kuriame yra 25 g (136,3 mmol) 2,4,6-
20 trichlorpirimidino ir 46,3 ml (272,6 mmol) 2,2,6,6-
tetrametilpiperidino, virinamas su grįžtamu šaldytuvu
50 valandų, atšaldomas ir suspenduojamas į 250 ml
heksano. Netirpi dalis nufiltruojama, filtratas
(motininis skystis) nugarinamas, o liekana purtoma su
25 300 ml chloroformo ir 50 ml 10% natrio šarmo tirpalo
mišiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas 4
kartus vandeniu (po 100 ml), džiovinamas ir nugarinamas
tirpiklis. Liekana chromatografuojama per silikagelio
kolonėlę, eliuentu naudojant heksaną. Perkristalinus iš
30 heksano, gaunamas produktas, kurio išeiga yra 8,04 g
(20,47%). Lyd. temp. 89-90°C.

¹H-BMR (60 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 6,53 (s, 1H, 5-H).

35

4-chlor-2-(2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinil)-6-pirolidinpirimidino gavimas

5 4,6-dichlor-2-(2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinil)pirimidino reakcija su pirolidinu atliekama pagal 7 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas produktas, kurio išeiga yra 75,08%. Lyd. temp. 130-135°C.

¹H-BMR (60 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 5,76 (s, 1H, 5-H)..

10

34 pavyzdys

2-(2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinil)-4-(1-piperazinil)-6-(1-pirolidinil)pirimidino gavimas

15

4-chlor-2-(2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinil)-6-(1-pirolidinil)pirimidino reakcija su piperazinu atliekama pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas produktas, kurio išeiga yra 80,2%. Lyd. temp. 134-137°C.

20

¹H-BMR (60 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 5,01 (s, 1H, 5-H).

35 pavyzdys

25

16α-metil-21-[4-/2-(2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinil)-6-pirolidin-4-pirimidinil/-1-piperazinil]-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono gavimas

30

16α-metil-21-(4-brombenzolsulfoniloksi)pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono reakcija su 2-(2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinil)-4-(piperazinil)-6-pirolidinpirimidinu atliekama pagal 13 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas produktas, kurio išeiga yra 64,1%. Lyd. temp. 171-181°C.

35

¹H-BMR (60 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 0,67 (s, 3H, 18-CH₃), 0,94 (s, 3H, 16α-CH₃), 1,40 (s, 3H, 19-CH₃), 1,48 (s, 12H, 4

x tetrametilpiperidinilo-CH₃), 5,01 (s, 1H, pirimidino C5-H), 5,51 (m, 1H, 11-H), 6,09 (pl, 1H, 4-H), 6,27 (dd, 1H, 2-H), 7,20 (d, 1H, 1-H).

5 35 pavyzdys

6-chlor-2-(1,1-dimetiletilamino)-4-(2,2-dimetilpropilamino)pirimidino gavimas

- 10 5,0 g 4,6-dichlor-2-(1,1-dimetiletilamino)pirimidino ištirpinama 25 ml izopropanolio, pridedama 5 ml 1-amino-2,2-dimetilpropano ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 20 valandų. Po to reakcijos mišinys nugarinamas, o liekana purtoma su 80 ml
- 15 chloroformo ir 15 ml 10% natrio šarmo tirpalo mišiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas 4 kartus vandeniu (po 20 ml), džiovinamas ir išgarinamas tirpiklis. Perkristalinus iš heksano, gaunamas produktas, kurio išeiga yra 4,49 g (73%). Lyd. temp.
- 20 109,5-111°C.

¹H-BMR (60 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 5,71 (s, 1H, 5-H).

37 pavyzdys

25

2-(1,1-dimetiletilamino)-4-(2,2-dimetilpropilamino)-6-(1-piperazinil)pirimidino gavimas

- 30 6-chlor-2-(1,1-dimetiletilamino)-4-(2,2-dimetilpropilamino)pirimidino reakcija su piperazinu atliekama pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas produktas, kurio išeiga yra 86,0%. Lyd. temp. 120-124°C.

¹H-BMR (60 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 4,96 (s, 1H, 5-H).

35

38 pavyzdys

38 pavyzdys

16 α -metil-21-(4-/2-(1,1-dimetiletetilamino)-4-(2,2-dimetilpropilamino)-6-pirimidinil/-1-piperazinil)-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono gavimas

16 α -metil-21-(4-nitrobenzolsulfoniloksi)pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono reakcija su 2-(1,1-dimetiletetilamino)-4-(2,2-dimetilpropilamino)-6-(1-piperazinil)pirimidinu atliekama pagal 6 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas produktas, kurio išeiga yra 85,7%. Lyd. temp. 155-160°C.

¹H-BMR (60 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 0,68 (s, 3H, 18-CH₃), 0,96 ir 0,98 (s, s, 12H, 16 α -CH₃ ir C(CH₃)₃), 1,39 (s, 9H, N(CH₃)₃), 1,40 (s, 3H, 19-CH₃), 4,97 (s, 1H, pirimidino C5-H), 5,52 (m, 1H, 11-H), 6,10 (pl, 1H, 4-H), 6,28 (dd, 1H, 2-H), 7,20 (d, 1H, 1-H).

39 pavyzdys

21-(4-/2,4-bis(1-adamantilamino)-6-pirimidinil/piperazinil)-16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono metansulfonato gavimas

25

1,1 g (1,4 mmol) 21-(4-/2,4-bis(1-adamantilamino)-6-pirimidinil/-1-piperazinil)-16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono suspenduojama 35 ml bevandenio etanolio ir maišant pridedama 135 ml (1,4 mmol) metansulforūgšties. Kai nuosėdos ištirpsta, tirpalas filtruojamas ir sausai išgarinamas. Putų pavidalo liekana suspenduojama eteryje, nufiltruojama ir gaunama 1,18 g (95,5%) produkto.

40 pavyzdys

2,4-bis(1-adamantilamino)-6-chlorpirimidino ir 4,6-bis(1-adamantilamino)-2-chlorpirimidino gavimas

5

26,0 g (87,25 mmol) 4-(1-adamantilamino)-2,6-dichlorpirimidino ir 39,5 g (261,6 mmol) 1-aminoadamantano ištirpinama 200 ml n-butanolio, reakcijos mišinys virinamas 75 valandas, po to
 10 nugarinamas. Liekana suspenduojama 400 ml eterio ir nufiltruojama. Nufiltruota medžiaga išdžiovinama ir chromatografuojama per silikagelio kolonėlę, eliuentu naudojant chloroformą. Gauta medžiaga yra skyrelio pavadinime minėtų izomerų mišinys. Izomerai atskiriami
 15 perleidžiant per silikagelio kolonėlę, eliuentu naudojant heksano ir etilo acetato mišinį (49:1). 2,4-bis(1-adamantilamino)-6-chlorpirimidinas perkristalinamas iš heksano. Jo išeiga yra 21,67 g (60,14%). Jo lydymosi temperatūra ir ¹H-BMR spektras yra tokie
 20 patys, kaip ir 11 pavyzdyje aprašyto produkto.

Toliau eliuuojant aukščiau minėtų tirpiklių mišiniu 6:1, gaunamas labiau poliarinis 4,6-bis(1-adamantilamino)-2-chlorpirimidinas, kurį perkristalinus iš
 25 heksano gaunama 1,88 g (5,22%) produkto. Lyd. temp. 260-266°C.

¹H-BMR (60 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 5,49 (s, 1H, 5-H).

30

41 pavyzdys

4,6-bis(1-adamantilamino)-2-(1-piperazinil)pirimidino gavimas

35

4,6-bis(1-adamantilamino)-2-chlorpirimidino reakcija su piperazinu atliekama pagal 4 pavyzdyje aprašytą

metodiką. Gaunamas produktas, kurio išeiga yra 94,4%.
Lyd. temp. 210-220°C.

^1H -BMR (60 MHz, CDCl_3), δ m.d.: 4,97 (s, 1H, 5-H).

5

42 pavyzdys

10

21-(4-/4,6-bis(1-adamantilamino)-2-pirimidinil/-1-piperazinil)-16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono gavimas

15

21-(4-brombenzolsulfoniloksi)-16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono reakcija su 4,6-bis(1-adamantilamino)-2-(1-piperazinil)pirimidinu atliekama pagal 6 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas produktas, kurio išeiga yra 52,9%. Lyd. temp. 190-200°C.

20

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 0,68 (s, 3H, 18- CH_3), 0,96 (d, 3H, 16 α - CH_3), 1,40 (s, 3H, 19- CH_3), 1,67, 2,02 ir 2,09 (pl, pl, pl, 3OH, adamantilo-CH ir - CH_2), 3,07 ir 3,19 (d, d, 1H, 1H, 21- CH_2), 4,23 (1pl, 2H, 2 x NH), 4,96 (s, 1H, pirimidino C5-H), 5,51 (m, 1H, 11-H), 6,07 (m, 1H, 4-H), 6,29 (dd, 1H, 2-H), 7,17 (d, 1H, 1-H).

25

43 pavyzdys

2-(ciklopentilamino)-4,6-dichlorpirimidino ir 4-(ciklopentilamino)-2,6-dichlorpirimidino gavimas

30

2,4,6-trichlorpirimidino reakcija su ciklopentilaminu atliekama pagal 3 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gauta mažiau poliarinio 2-(ciklopentilamino)-4,6-dichlorpirimidino išeiga yra 35,2%, lyd. temp. 48-52°C.

35

^1H -BMR (60 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 6,52 (s, 1H, 5-H).

Alyvos pavidalo labiau poliarinio (-(ciklopentilamino)-2,6-dichlorpirimidino išeiga yra 57,2%.

^1H -BMR (60 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 6,30 (s, 1H, 5-H).

5

44 pavyzdys

2,4-bis(ciklopentilamino)-6-chlorpirimidino gavimas

10 5,0 g 2-(ciklopentilamino)-4,6-dichlorpirimidino ištirpinama 25 ml izopropanolio, pridedama 7,5 ml ciklopentilamino ir reakcijos mišinys virinamas 6 valandas. Reakcijos mišinys nugarinamas, o liekana purtoma su 80 ml chloroformo ir 15 ml 10% natrio šarmo

15 tirpalo mišiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas 4 kartus vandeniu (po 20 ml), džiovinamas ir nugarinamas tirpiklis. Perkristalinus iš heksano, gauto produkto išeiga yra 5,24 g. (86,7%). Lyd. temp. 94-98°C.

20 ^1H -BMR (60 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 5,67 (s, 1H, 5-H).

45 pavyzdys

2,4-bis(ciklopentilamino)-6-(1-piperazinil)pirimidino gavimas

25

2,4-bis(ciklopentilamino)-6-chlorpirimidino reakcija su piperazinu atliekama pagal 4 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas produktas, kurio išeiga yra 81,9%.

30 Lyd. temp. 142-148°C.

^1H -BMR (60 MHz, CDCl_3) δ m.d.: 4,94 (s, 1H, 5-H).

21-(4-/2,4-bis(ciklopentilamino)-6-pirimidinil/-1-piperazinil)-16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono gavimas

- 5 21-(4-brombenzolsulfoniloksi)-16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono reakcija su 2,4-bis(ciklo-pentil-amino)-6-(1-piperazinil)pirimidinu atliekama pagal 6 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas produktas, kurio išeiga yra 73,1%, lyd. temp. 180-185°C.
- 10 ¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 0,69 (s, 3H, 18-CH₃), 0,96 (d, 3H, 16 α -CH₃), 1,40 (s, 3H, 19-CH₃), 3,12 ir 3,21 (d, d, 1H, 21-CH₂), 3,88 ir 4,19 (m, m, 1H, 2 x N-CH<), 4,58 ir 4,62 (1 pl, 1 pl, 1H, 1H, 2 x NH), 4,93
- 15 (s, 1H, pirimidino C5-H), 5,51 (m, 1H, 11-H), 6,07 (m, 1H, 4-H), 6,28 (dd, 1H, 2-H), 7,16 (d, 1H, 1-H).

47 pavyzdys

20 Injekcijoms skirto tirpalo paruošimas

- 0,05 svorio % natrio piro-sulfito ištirpinama injekcijoms vanenyje, iš kurio pašalintas deguonis, ir šiame tirpale tirpinama veiklioji medžiaga. Tuo pačiu
- 25 metu injekcijoms skirtame vandenyje, iš kurio pašalintas deguonis, ištirpinama 0,1 svorio % kalio sorbato ir izotoniniam tirpalui gauti reikiamas natrio chlorido kiekis. Abu tirpalai sumaišomi, injekcijoms skirtu vandeniu, iš kurio pašalintas deguonis,
- 30 praskiedžiama iki norimo tūrio, ir bakterijų ir pašalinių medžiagų pašalinimui, filtruojama per membraninį filtrą, kurio vidutinis porų dydis yra 0,2 μ m. Tirpalas filtruojamas ir ampulės užpildomos azoto atmosferoje.

40.

Tinkamiausia injekcijoms skirta kompozicija 1 ml tūryje
yra, pvz., tokia:

veiklioji medžiaga	10 mg
natrio piro-sulfitas	5 mg
natrio chloridas	7 mg
injekcijoms skirtas vanduo	iki 1 ml

5

10

15

20

25

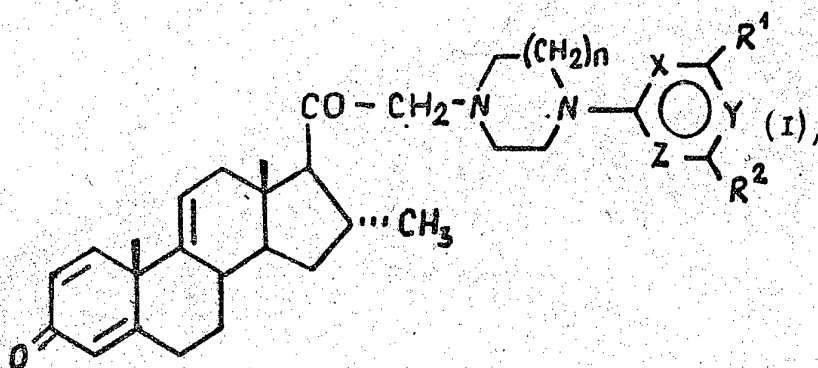
30

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Nauji 21-aminosteroidai, kurių formulė

5

10



turintys pregnano skeletą, kurioje

15

du iš X, Y ir Z yra azoto atomai, o trečiasis yra metino grupė;

20

R^1 ir R^2 yra, nepriklausomai vienas nuo kito, pirminė amino grupė, kaip pakaitą turinti šakotos grandinės C_{4-8} -alkilo, -alkenilo arba -alkinilo grupės, arba C_{4-10} -cikloalkilo grupė, į kurią įeina 1-3 žiedai, kuriuose gali būti C_{1-3} -alkilo grupė(s); arba

25

R^1 ir R^2 kartu sudaro spiro-heterociklinę antrinę aminogrupę, turinčią daugiausia 10 anglies atomų ir kurioje gali būti mažiausiai vienas deguonies atomas, kaip papildomas heteroatomas; arba

30

vienas iš R^1 ir R^2 yra nepakeista heterociklinė antrinė aminogrupė, turinti nuo 4 iki 7 anglies atomų, o kitas yra aukščiau minėta pirminė aminogrupė, aukščiau minėta spiroheterociklinė antrinė aminogrupė, arba heterociklinė antrinė aminogrupė, turinti 4-7 C-atomus, su C_{1-4} -alkilo(y) pakaitais; ir

35

n yra 1 arba 2,

ir jų adityvinės druskos.

5 2. Junginys, pasirinktas iš grupės, į kurią įeina:

21-{ 4-/2,4-bis(1,1-dimetiletilamino)-6-pirimidinil/-1-piperazinil} -16 α -metilpregna-1,4,9(11)trien-3,20-dionas,

10 21-{ 4-/2-bis(1,1-dimetiletilamino)-6-pirolidin-4-pirimidinil/-1-piperazinil} -16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dionas,

15 21-{ 4-/2,4-bis(1-adamantilamino)-6-piridinil/-1-piperazinil} -16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dionas,

21-{ 4-/2-(1-adamantilamino)-6-pirolidin-4-pirimidinil/-1-piperazinil} -16 α -metilpregna-1,4,9(11)trien-3,20-dionas,

20 21-{ 4-/2-bis(2,2-dimetilpropilamino)-6-pirimidinil/-1-piperazinil} -16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dionas,

25 21-{ 4-/2-(2,2-dimetilpropilamino)-6-pirilidin-4-pirimidinil/-1-piperazinil} -16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dionas,

30 21-{ 4-/2,4-bis/(4,4-dimetil-1-penten-5-il) amino/-6-pirimidinil/-1-piperazinil} -16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dionas,

35 21-{ 4-/2,4-bis(4,4-etilendioksi-1-piperidinil)-6-pirimidinil/-1-piperazinil} -16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dionas,

16 α -metil-21-{ 4-/2-(2,2,6,6-tetrametil-1-piperdinil)-6-pirolidin-4-pirimidi

nil/-1-piperazinil}-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dionas,
 16 α -metil-21-{4-/2-(1,1-dimetiletilamino)-4-(2,2-dime-
 tilpropilamino)-6-pirimidinil/-1-piperazinil}-pregna-
 1,4,9(11)-trien-3,20-dionas,

5

21-{4-/4,6-bis(1-adamantilamino)-2-pirimidinil/-1-
 piperazinil}-16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dio-
 nas,

10

21-{4-/2,4-bis(ciklopentilamino)-6-pirimidinil-1-
 piperazinil}-16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dionas, o
 taip pat ir šių junginių adityvinės druskos.

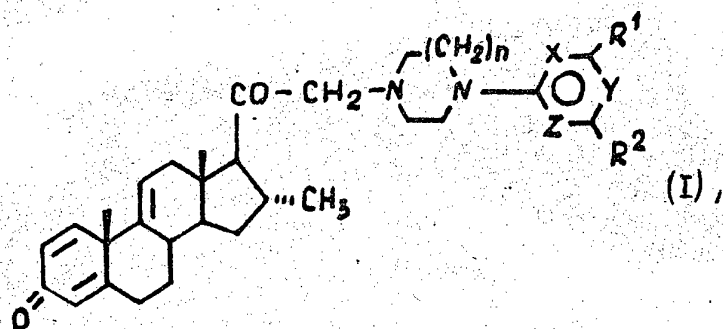
15

3. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i
 tuo, kad kaip veiklioji medžiaga į ją įeina 21-
 aminosteroido, turinčio pregnano skeletą, kurio formulė
 (I), kurioje X, Y, Z, R¹, R² ir n turi 1 punkte
 aprašytas reikšmes, arba jo farmaciškai tinkamos
 druskos, terapiškai efektyvus kiekis.

20

4. Naujų 21-aminosteroidų, kurių formulė

25



30

turinčių pregnano skeletą, kurioje

35

du iš X, Y, ir Z yra azoto atomai, o trečiasis yra
 metino grupė;

5 R^1 ir R^2 yra, nepriklausomai vienas nuo kito, pirminė amino grupė, kaip pakaitą turinti šakotos grandinės C_{4-8} -alkilo, -alkenilo arba -alkinilo grupės, arba C_{4-10} -cikloalkilo grupė, į kurią įeina 1-3 žiedai, kuriuose gali būti C_{1-3} -alkilo grupė(s); arba

10 R^1 ir R^2 kartu sudaro spiro-heterociklinę antrinę aminogrupę, turinčią daugiausia 10 anglies atomų ir kurioje gali būti mažiausiai vienas deguonies atomas, kaip papildomas heteroatomas; arba

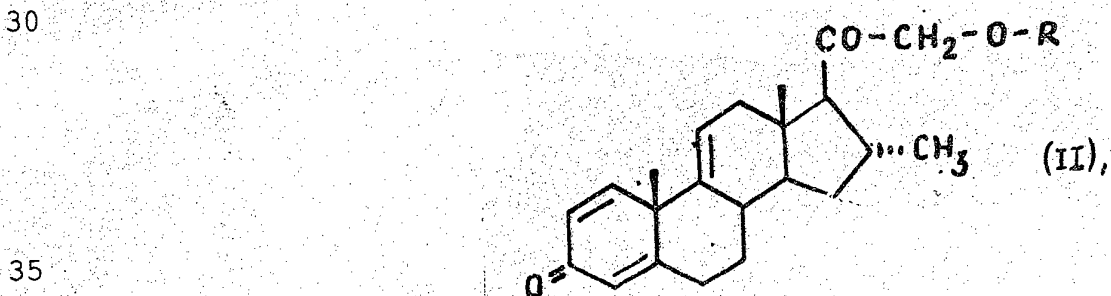
15 vienas iš R^1 ir R^2 yra nepakeista heterociklinė antrinė aminogrupė, turinti nuo 4 iki 7 anglies atomų, o kitas yra aukščiau minėta pirminė aminogrupė, aukščiau minėta spiroheterociklinė antrinė aminogrupė, arba heterociklinė antrinė aminogrupė, turinti 4-7 C-atomus, su C_{1-4} -alkilo(y) pakaitais; ir

20 n yra 1 arba 2,

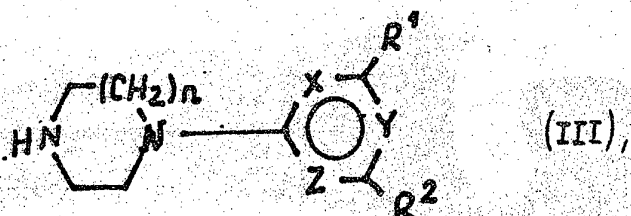
o taip pat ir jų adityvinių druskų gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad juos gauna

25 acilinant 21-hidroksi-16 α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dioną 4-brombenzolsulfonilo chloridu arba atitinkamai 4-nitrobenzolsulfonilo chloridu, po to

30 gautus 21-pakeistus pregnano darinius, kurių formulė



kurioje R yra 4-brombenzolsulfonilo arba 4-nitrobenzolsulfonilo grupė, veikia piperazinil-bis(alkilamino)pirimidino dariniais, kurių formulė:



10 kurioje X, Y, Z, R¹, R² ir n turi aukščiau aprašytas reikšmes,

15 ir, jeigu reikia, gautus pregnano darinius, kurių formulė (I), kurioje X, Y, Z, R¹, R² ir n turi aukščiau aprašytas reikšmes, paverčia į laisvą bazę, ir/arba, jeigu reikia, veikiant tinkama rūgštimi, laisvą bazę paverčia į adityvinę druską.

20 5. Būdas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 21-hidroksi-16α -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono reakciją su 4-brombenzolsulfonilo chloridu arba atitinkamai 4-nitrobenzolsulfonilo chloridu
25 atlieka eterio tipo tirpiklyje, esant tretiniam aminui, kambario temperatūroje.

6. Būdas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 21-(nitrobenzolsulfoniloksi)-16α-metilpregna-
30 1,4,9(11)-trien-3,20-diono reakciją su piperazinil-bis(alkilamino)pirimidino dariniais, kurių formulė (III), kurioje X, Y, Z, R¹, R² ir n turi 4 punkte aprašytas reikšmes, atlieka poliariniame tirpiklyje, tokiam kaip C₃₋₅-alifatiniame ketone, geriausia acetone, arba C₂₋₄-alifatiniame nitrile, geriausia acetonitrile, esant kietos fazės rūgštis surišančiam
35

priedui, geriausia kalio karbonatui, 55-70 °C temperatūrų intervale.

5. 7. 21-Aminosteroido darinio, turinčio pregnano skeletą, kurio formulė (I), kurioje X, Y, Z, R¹, R² ir n turi 4 punkte aprašytas reikšmes, arba jo farmaciškai tinkamos adityvinės druskos, vienu arba įeinančių į farmacinę kompoziciją, panaudojimas lipidų peroksidinimui inhibuoti.