

(19)



VALSTYBINIS PATENTŲ BIURAS

(10) LT 3118 B

(12) PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: 3118

(51) Int.Cl.⁵: C07D 471/22

(21) Paraiškos numeris: IP599

(22) Paraiškos padavimo data: 1993 06 02

(41) Paraiškos paskelbimo data: 1994 07 15

(45) Patent paskelbimo data: 1994 12 25

(31,32,33) Prioritetas: 1911/92, 1992 06 09, HU

(72) Išradėjas:

Zoltan Tuba, HU
Sandor Maho, HU
Aniko Gere, HU
Pal Vittay, HU
Bela Kiss, HU
Eva Palosi, HU
Lazlo Szporny, HU
Csaba Szantay, HU
Ferenc Soti, HU
Zsuzsa Balogh-nee-Kardos, HU
Marla Incze, HU
Gabor Balogh, HU
Marla Gazdag, HU

(73) Patent savininkas:

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

(74) Patentinis patikėtinis:

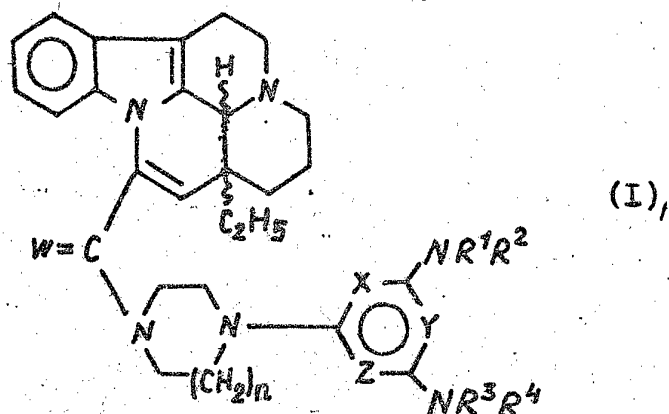
Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Nauji biologiškai aktyvūs eburnamenino dariniai, jų farmacinės kompozicijos ir gavimo būdas

(57) Referatas:

Nauji biologiškai aktyvūs eburnamenino dariniai, jų farmacinės kompozicijos ir gavimo būdas
Šis išradimas priskiriamas naujiems eburnamenino dariniams, kurių formulė



kurioje

R^1 ir R^2 , o taip pat ir R^3 ir R^4 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, C_{2-6} -alkilo grupė, C_{2-6} -alkenilo grupė; arba C_{3-10} -alicyklinė grupė, turinti nuo 1 iki 3 žiedų, ir šioje grupėje gali būti C_{1-6} -alkilo arba C_{2-6} -alkenilo pakaitai; arba

R^1 ir R^2 ir/arba R^3 ir R^4 kartu su gretimais azoto atomais, arba ir su galinčiu būti dar ir deguonies arba azoto atomu sudaro 4- arba 6-narę sočią arba nesočią ciklinę grupę, kurioje gali būti C_{1-6} -alkilo arba C_{2-6} -alkenilo pakaitai; du iš X, Y ir Z yra azotas, o trečiasis yra metino grupė;

n yra 1 arba 2;

W yra deguonies arba du vandenilio atomai; ir

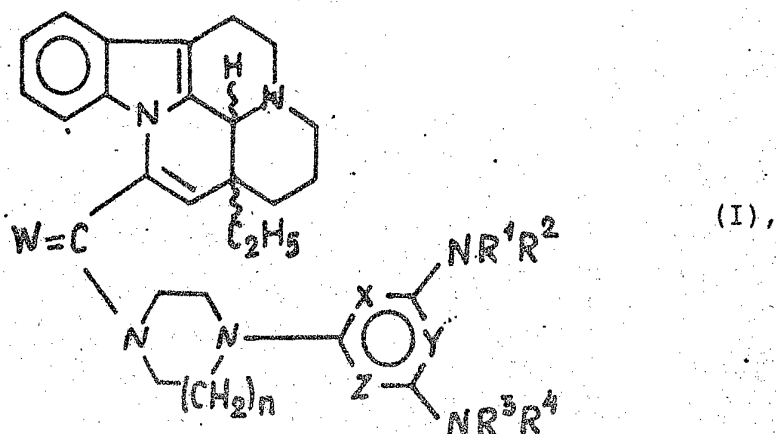
vingiuota linija reiškia α/α -, α/β - arba β/α -sterinę padėtį,

o taip pat ir jų adityvinėms druskoms bei solvatams.

Išradimas taip pat priskiriamas farmacinei kompozicijai, į kurią įeina aukščiau minėti junginiai, bei formulės (I) junginių gavimo būdai.

Formulės (I) junginiai pasižymi antioksidiniu poveikiu ir todėl jie yra naudingi lipidų peroksidinimo, atsirandančio žinduolių (įskaitant žmogų) organizme, inhibavimui.

Išradimas priskiriamas naujiems biologiškai aktyviems eburnamenino dariniams, kurių bendra formulė



kurioje

15 R^1 ir R^2 , o taip pat ir R^3 ir R^4 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, C_{2-6} -alkilo grupė, C_{2-6} -alkenilo grupė; arba C_{3-10} -alicyklinė grupė, turinti nuo 1 iki 3 žiedų, ir šioje grupėje gali būti C_{1-6} -alkilo arba C_{2-6} -alkenilo pakaitai; arba

20

R^1 ir R^2 ir/arba R^3 ir R^4 kartu su gretimu azoto atomu, arba su galinčiu būti dar ir deguonies arba azoto atomu sudaro 4- arba 6-narę sočią arba nesočią ciklinę grupę, kurioje gali būti C_{1-6} -alkilo arba C_{2-6} -alkenilo pakaitai;

25

du iš X, Y ir Z yra azotas, o trečdalis iš jų yra metino grupė;

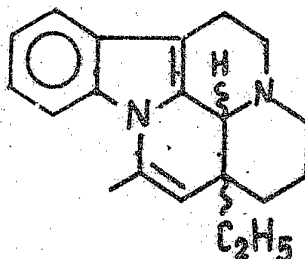
30 n yra 1 arba 2;

W yra deguonis arba du vandenilio atomai; ir vingiuota linija reiškia α -/ α -, α -/ β arba β -/ α - sterinę padėtį, o taip pat ir jų adityvinėms druskoms, solvatams ir farmacinėms kompozicijoms, į kurias įeina šie junginiai. Be to, išradimas priskiriamas ir aukščiau

35

minėtų junginių gavimo būdai ir lipidų peroksidavimo žinduolių organizmuose inhibavimo metodai.

Toliau duodamose formulėse eburnamenin-14-ilo grupė bus trumpinama "EBU"; bet kokia nuoroda į vingiuotos linijos reikšmę atitiks mimėtos linijos reikšmę "EBU" dalinėje formulėje



(EBU)

Pagal šį išradimą, (I) formulės junginiai yra nauji ir turi žymų antioksidantinį (lipidų peroksidavimą inhibuojantį) efektą. Taigi jie yra tinkami terapijai.

Yra žinoma daugybė patologinių procesų, kuriuose susikaupia, be galo reakingi laisvieji deguonies radikalai ($O_2^{\cdot}$). Tokie laisvieji radikalai oksidina nesočias riebalines rūgštis (lipidų peroksidavimas), 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 arba ir viso organizmo funkcijos.

Manoma, kad laisvieji radikalai yra išemijos indukuotų pažeidimų, tokių kaip išeminės žarnų ligos, miokardo išemija, hemoraginis šokas, galvos smegenų kraujagyslių funkcijų pažeidimai, lydimi išemijos, ir inkstų išemijos patogenezės priežastis (R.J.Korthuis ir kt.: "Physiology of Oxygen Radicals", Chapter 17, p. 217-249 (1986)).

Antioksidantai dėl jų lipidų peroksidinimą inhibuojančio poveikio užtikrina apsaugą nuo laisvųjų radikalų sukeltų išemijos, hipoksijos sąlygose pakenkimų. Tokiu būdu, antioksidantai, kaip antiišeminiai ir antihipoksiniai junginiai, gali būti panaudojami tokių susirgimų gydymui.

Galima laikyti įrodyta, kad laisvųjų radikalų reakcijos vaidina dalinį vaidmenį, atsirandant jungiamųjų audinių ligų simptomams, ir pirminį etiologinį vaidmenį reumatinio artrito atveju (J. Lunec ir kt.: "Cellular Antioxidant Defence Mechanisms", Chapter 33, p. 143-159 (1988) (CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, 1988)).

Yra žinoma keletas hepatotoksinių medžiagų, kurių kepenų ardymo efektas tikriausiai patologinių laisvųjų radikalų reakcijos pasekmė. Taigi, antioksidantai gali užtikrinti apsaugą nuo ūmių ir chroniškų kepenų ligų (J. Feher ir A. Vereckei: "The Importance of Free Radical Reactions in the Medicine" (vengrų kalba), p. 99-104 (Leidykla Medicina, Budapešt, 1985)).

Tikrai įrodyta, kad laisvieji radikalai vaidina vaidmenį hematologinėse ligose, tokiose kaip pjautuovų ląstelės anemijoje ir beta-talasemijoje (Viduržiemio jūros anemijoje).

Dėl sumažėjusių apsauginių reakcijų O_2 terapija arba atitinkamai fototerapija gali dar labiau padidinti oksidavimo pakenkimų riziką naujagimių arba prieš laiką gimusių kūdikių atveju. Buvo įrodyta, kad kai kurių antioksidantų panaudojimas yra tinkamas, gydant tokius klinikinius atvejus.

Lipidų peroksidinimas, atsirandantis dėl sužeidimų, yra antrasis procesas. Sužeidimo atveju kai kurios ląstelės yra iš karto sunaikinamos; laikui bėgant per keleta

valandų sužeidimas apima taip pat ir gretimas ląsteles. Tai taip pat yra laisvųjų radikalų poveikio pasekmė, nes jie atakuoja ląstelės membranos lipidinį sluoksnį ir gali sunaikinti ląstelę, pažeisdami membraną ir išskirdami vandenilio peroksidą. Lipidų peroksidinimą inhibuojantys junginiai gali užkirsti kelią šiam antriniam procesui. Tokiu būdu jie gali būti panaudojami degeneracinių procesų, atsirandančių dėl galvos arba stuburo sužeidimų, stabdymui. Junginiai, pasižymintys tokiu efektu, gali būti naudojami taip pat ir gydant Alchaimerio ligą, raumenų distrofiją ir panašiai.

Lipidų peroksidinimą inhibuojančių junginių reikšmę atspindi ir didelis skaičius naujausių literatūrinių duomenų, paraiškų patentams ir mokslinių publikacijų.

Publikuotoje paraiškoje PCT patentui Nr. WO 87/01706 daugiausia aprašomas aminosteroidų, kuriuose aminogrupė yra prijungta prie galinio C₁₇-šoninės grandinės atomo, gavimas. Dviguba(os) jungtis(ys) yra steroidinio skeleto žiedo A 4-je arba 1,4 padėtyje(se), o okso arba hidroksilo grupė yra 3-je padėtyje, α- arba β-alkilo grupė arba halogenas yra 6-je padėtyje, α-hidroksilo grupė yra dažniausiai 11-je padėtyje, α- arba β-metilo grupė yra 16-je padėtyje ir dviguba jungtis -9(11)-je padėtyje. Steroidinio skeleto žiedas A gali būti sotus arba aromatinis. Taip pat aprašyta keletas 21-aminosteroidų, kuriuose dviguba jungtis yra 17(20)-je padėtyje. Daugeliu atvejų per piperazinilo grupę prie šioje publikacijoje aprašyto junginio 21-padėties yra prijungti dipakeisti pirimidino, triazino arba piridino žiedai. Iš publikuotų junginių 16α-metil-21-(4-/2,4-bis(pirolidino)-6-pirimidinil/-1-piperazinil)-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono metansulfonatas (tirilazadmezilatas) dabar yra antroje klinikinių tyrimų stadijoje.

Panašiai, lipidų peroksidinimą inhibuojančių junginių, turinčių steroido skeletą, sintezė yra aprašyta publikuotoje paraiškoje PCT patentui Nr. WO 87/07895, kurioje daugiausia aptariamas steroidinių aminoesterių ir kortikoidinių aminoesterių, ypač 17-aminoesterių, 11,17-bis(amino)esterių, 3,17-bis(amino)esterių, 11-aminoesterių ir 3-aminoesterių, gavimas. Pagal šią paraišką patentui, aukščiau minėti junginiai gali būti naudojami lipidų peroksidinimo, atsiradusio dėl galvos, stuburo ar kitų sužeidimų, inhibavimui. Amino-pakaitų struktūra yra panaši į ankstesnėje publikacijoje aprašytą struktūrą.

Naujų amino-9, 10-sekosteroidų gavimas yra aprašytas publikuotoje paraiškoje PCT patentui Nr. WO 88/07527. Amino-pakaitas yra prijungtas prie sekosteroido C_{17} -šoninės grandinės galinio anglies atomo. Amino-pakaitai yra tokie patys, kaip ir aprašyti ankstesnėse publikacijose.

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

Kortikoidinio tipo 21-aminosteroidų gavimas yra duotas paraiškoje Nr. 0 389 368. Pavyzdžiui, 4-/2,5-bis(di-etilamino)-6-piridinil/piperazinilo grupė gali būti prijungta prie C_{21} - anglies atomo. Steroidinis skeletas žiede A turi vieną arba dvi dvigubas jungtis, o pakaitai, charakteringi kortikoidams, gali būti 6, 9, 11, 16 ir 17 padėtyse. Taip pat gali būti dviguba jungtis 9(11)-je padėtyje.

3-Okso-19-norsteroidų amino darinių sintezė yra aprašyta paraiškoje patentui Nr. 0 389 370, kurioje pagaminti junginiai yra:

- 17 β -hidroksi-11 β -(4-dimetilaminofenil)-17 α -(3-/4-(2,6-bis-(pirolidin)-4-pirimidinil)-1-piperazinil/-1-propinil)-estra-4,9-dien-3-onas,
- 5 17 β -hidroksi-11 β -(4-dimetilaminofenil)-17 α -(5,6-bis-(dietilamino)-2-piridil)-1-piperazinil/-1-propinil)-estra-4,9-dien-3-onas,
- 10 17 β -hidroksi-11 β -(4-dimetilaminofenil)-17 α -(3-/4-(3,6-bis-dietilamino)-2-piridil)-1-piperazinil/-1-propinil)-estra-4,9-dien-3-onas,
- 15 17 β -hidroksi-11 β -(4-dimetilaminofenil)-17 α -(3-/4-/2,6-bis-(1-pirolidinil)-4-pirimidinil/-1-piperazinil/-1-propenil)-estra-4,9-dien-3-onas ir
- 20 17 β -hidroksi-11 β -(4-dimetilaminofenil)-17 α -(3-/4-/2,6-bis-(pirolidino)-4-pirimidinil)-1-piperazinil/-1-propil)-estra-4,9-dien-3-onas.
- 25 Paraiškoje patentui Nr. 0 389 369 yra aprašyta sintezė androstano skeletą turinčių aminosteroido darinių, kurie panašiai pasižymi lipidų peroksidinimą inhibuojančiu efektu. Tokie junginiai yra, pavyzdžiui,
- 30 11 β ,17 β -dihidroksi-17 α -(3-/4-/2,6-bis(pirolidino)-4-pirimidinil)-1-piperazinil/-1-propinil)-androsta-4,6-dien-3-onas, 11 β ,17 β -dihidroksi-6-metil-17 α -(3-/4-/2,6-bis(pirolidino)-4-pirimidinil/-1-piperazinil/-1-propinil)-androsta-1,4,6-trien-3-onas, 11 β ,17 β -dihidroksi-6-metil-17 α -(3-/4-/5,6-bis(dietilamino)-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(dietilamino)-2-piridil/-1-piperazinil/-1-propinil)-androsta-1,4,6-trien-3-onas.
- 35 Publikuotoje paraiškoje Europos patentui Nr. 0 156 643 yra aprašytas daugiausia vandenyje tirpių kortiko-

steroido darinių, kurių pagrindinė charakteristika yra ta, kad hidroksilo grupė arba esterinta hidroksilo grupė yra α -padėtyje, arba 9(11)-je padėtyje yra dviguba jungtis, gavimas. Iš aptartų junginių natrio /17 α -hidroksi-11 α -(2,2-dimetilpropilkarbonil-oksi-pregna-1,4-dien-3, 2--dion-21-il/ sukcinatas yra laikomas aktyviausiu lipidų peroksidinimą inhibuojančiu junginiu.

10 Publikuotoje PCT paraiškoje Nr. WO 91/11453 aprašomi bis("amino")pirimidinil-piperazinilo dariniai, turintys deguonies grupę 5-je padėtyje, kuriuose steroido molekulė arba 3,4-dihidro-6-hidroksi-2,5,6,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-ilmetilo grupė, arba jos
15 darinys gali būti prijungti prie piperazino liekanos azoto atomo, esančio 1-je padėtyje. Šioje paraiškoje taip pat aprašyti alkil-pakeisti 5-hidroksipirimidino dariniai.

20 Logiška, kad lipidų peroksidinimą inhibuojančių junginių tyrimo sritis buvo išplėsta, tiriant aminodarinius, turinčius nesteroidinį skeletą. Tokiu būdu, pavyzdžiui, publikuotoje paraiškoje PCT patentui Nr. WO 88/08424 aprašomas naujų aromatinio ir alifatinio
25 biciklinio amino, cikloalkilamino chinon-amino, aminoeterio ir biciklinio aminoeterio darinių, kurie gali būti naudingi, gydant galvos ir stuburo pažeidimus, sintezė. Iš aprašytų junginių detalai ištirtas 2-{ /4-/2,6-bis-(pirolidino)-4-pirimidinil/-1-piperazinil/-metil} -3,4-dihidro-2,5,7,8-tetrametil-2H-
30 1-benzopiran-6-olio dihidrochloridas.

Šio išradimo tikslas yra išplėsti naujų junginių, turinčių didesnę biologinę aktyvumą ir/arba mažesnę
35 toksiškumą, palyginus su šioje srityje žinomais junginiais, sritį, nes minėtos savybės leistų tinkamiau

juos panaudoti terapijoje, palyginus su žinomais vaistais.

Netikėtai buvo rasta, kad eburnamenino dariniai, kurių formulė (I); turi puikų, šiam tikslui tinkamą lipidų peroksidinimą inhibuojantį efektą.

Naujieji (I) formulės eburnamenino dariniai gali būti gaunami

10

a) veikiant eburnameninkarbonilo chloridą, kurio formulė

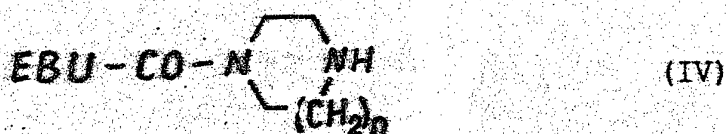


15 arba jo hidrochloridą piperazino dariniu, kurio formulė



20

gautą 1-(eburnameninikarbonil)piperaziną, kurio formulė



25

veikiant 2,4,6-trichlorpirimidinu,

šioje reakcijoje susidariusi izomerų mišinį, turinti 1-eburnameninkarbonil-4-(4,6-dichlorpirimidin-2-il)piperaziną, kurio formulė

35



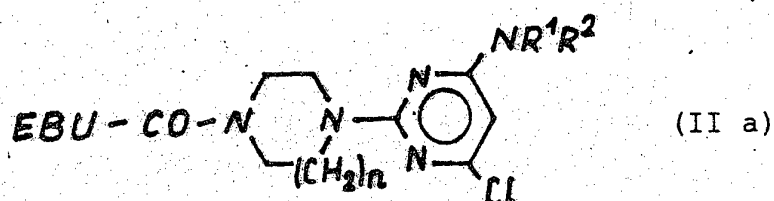
10



20

30

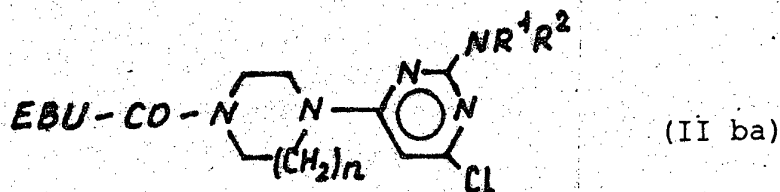
35



10 aminu, kurio formulė HNR^3R^4 , ir taip gaunant (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose R^1 ir R^2 yra skirtingi nuo R^3 ir R^4 , X ir Z yra azotas, Y yra metilo grupė, o n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

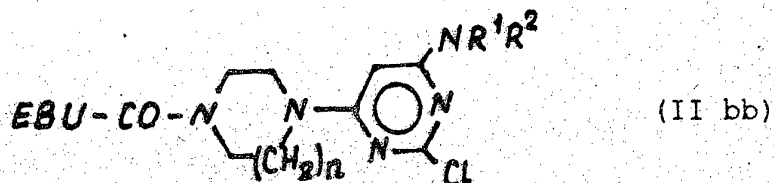
15 veikiant maždaug 1 molį 1-eburnameninkarbonil-4-(2,4-dichlorpirimidin-6-il)piperazino, kurio formulė (III b), maždaug 2 moliais amino, kurio formulė HNR^1R^2 , vienoje arba dviejose stadijose ir taip gaunant eburnamenino darinius, kurių formulė (I), kurioje R^1 ir R^2 yra tokie patys kaip ir R^3 ir R^4 , X ir Y yra azotas, 20 Z yra metino grupė, o n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

veikiant maždaug 1 molį 1-eburnameninkarbonil-4-(2,4-dichlorpirimidin-6-il)piperazino, kurio formulė (III b), maždaug 1 moliu amino, kurio formulė HNR^1R^2 , po to išskirstant gautą izomerų mišinį, turintį 1-eburnameninkarbonil-4-(2-amino-4-chlorpirimidin-6-il)piperaziną, kurio formulė



35

ir 1-eburnameninkarbonil-4-(amino-2-chlorpirimidin-6-il)-piperaziną, kurio formulė



10 i atskirus izomerus ir veikiant maždaug 1 moli, šio izomero maždaug 1 moliu amino, kurio formulė HNR^3R^4 kur R^3 ir R^4 yra skirtingi nuo R^1 ir R^2 , ir taip gaunant (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose R^1 ir R^2 yra skirtingi nuo R^3 ir R^4 , X ir Y yra azotas, Z yra metino grupė, o n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

15

al) veikiant 1-(eburnameninkarbonil)piperaziną, kurio formulė (IV), kur n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, 2,4,6-trichlorpirimidinu,

20 išskirstant izomerų mišinį, susidedantį iš 1-eburnameninkarbonil-4-(4,6-dichlorpirimidin-2-il)piperazino, kurio formulė (III a), ir 1-eburnameninkarbonil-4-(2,6-dichlorpirimidin-6-il)piperazino, kurio formulė (III b), kurioje n ir vingiuota linija turi aukščiau
25 aprašytas reikšmes, i atskirus izomeras, po to

veikiant 1 molį gauto 1-eburnameninkarbonil-4-(4,6-dichlorpirimidin-2-il)piperazino, kurio formulė (III a), 2 moliais amino, kurio formulė HNR^1R^2 , kurioje R^1 ir R^2 yra tokie patys kaip ir R^3 ir R^4 , vienoje arba dviejuose stadijose ir taip pat gaunant (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose R^1 ir R^2 yra tokie patys kaip ir R^3 ir R^4 , X ir Z yra azotas, Y yra metino grupė, o vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes;

- veikiant 1 molį 1-eburnameninkarbonil-4-(4,6-dichlorpirimidin-2-il)piperazino, kurio formulė (III A), 1 moliu amino, kurio formulė HNR^1R^2 , kurioje R^1 ir R^2 yra skirtingi nuo R^3 ir R^4 , ir taip gaunant (I) formulės
- 5 eburnamenino darinius, kuriuose R^1 ir R^2 yra skirtingi nuo R^3 ir R^4 , X ir Z yra azotas, Y metino grupė, o n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, po to
- 10 veikiant gautą 1-eburnameninkarbonil-4-(4-amino-6-chlorpirimidin-2-il)piperazina, kurio formulė (II a), kurioje R^1 , R^2 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, aminu, kurio formulė HNR^3R^4 , kurioje
- 15 R^3 ir R^4 yra skirtingi nuo R^1 ir R^2 , ir taip gaunant (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose R^1 ir R^2 yra skirtingi nuo R^3 ir R^4 , X ir Z yra azotas, Y yra metino grupė, o n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba
- 20 veikiant 1 molį 1-eburnameninkarbonil-4-(2,4-dichlorpirimidin-6-il)piperazino, kurio formulė (III b), 2 moliais amino, kurio formulė HNR^1R^2 , kurioje R^1 ir R^2 yra tokie patys, kaip ir R^3 ir R^4 , vienoje stadijoje arba dviejose stadijose, ir taip gaunant (I) formulės
- 25 eburnamenino darinius, kuriuose R^1 ir R^2 yra tokie patys, kaip ir R^3 ir R^4 , X ir Y yra azotas, Z yra metino grupė, o n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba
- 30 veikiant 1 molį 1-eburnameninkarbonil-4-(2,4-dichlorpirimidin-6-il)piperazino, kurio formulė (IIIb), 1 moliu amino, kurio formulė HNR^1R^2 , kurioje R^1 ir R^2 yra skirtingi nuo R^3 ir R^4 , po to
- 35 išskirstant izomerų mišinį, sudarytą iš 1-eburnameninkarbonil-4-(2-amino-4-chlorpirimidin-6-il)piperazino, kurio formulė (II ba), ir 1-eburname-

ninkarbonil-4-(4-amino-2-chlorpirimidin-6-il)piperazino, kurio formulė (II bb), kur R^1 , R^2 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, i atskirus izomerus ir veikiant 1 moli šio junginio 1 moliu amino, kurio formulė HNR^3R^4 , kurioje R^3 ir R^4 yra skirtingi nuo R^1 ir R^2 , ir taip gaunant (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose R^1 ir R^2 yra skirtingi nuo R^3 ir R^4 , X ir Y yra azotas, o Z yra metino grupė, arba Z ir X yra azotas, o Z yra metino grupė, o n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

a2a) veikiant maždaug 1 moli 1-eburnameninkarbonil-4-(4,6-dichlorpirimidin-2-il)piperazino, kurio formulė (III a), kurioje n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, maždaug 2 moliais amino, kurio formulė HNR^1R^2 , kurioje R^1 ir R^2 yra tokie patys, kaip ir R^3 ir R^4 , vienoje arba dviejose stadijose, ir taip pat gaunant (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose R^1 ir R^2 yra tokie patys, kaip ir R^3 ir R^4 , X ir Z yra azotas, Y yra metino grupė, o n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

a2b) veikiant maždaug 1 moli 1-eburnameninkarbonil-4-(4,6-dichlorpirimidin-2-il)piperazino, kurio formulė (IIIa), kurioje n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, maždaug 1 moliu amino, kurio formulė HNR^1R^2 , kurioje R^1 ir R^2 yra skirtingi nuo R^3 ir R^4 , po to

veikiant gautą 1-eburnameninkarbonil-4-(4-amino-6-chlorpirimidin-2-il)piperaziną, kurio formulė (II a), kurioje R^1 , R^2 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, aminu, kurio formulė HNR^3R^4 , kurioje R^3 ir R^4 yra skirtingi nuo R^1 ir R^2 , ir taip pat gaunant (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose R^1 ir R^2 skiriasi nuo R^3 ir R^4 , X ir Z yra azotas, Y yra metino

grupė, o n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

5 a2c) veikiant maždaug 1 molį 1-eburnameninkarbonil-4-(2,4-dichlorpirimidin-6-il)piperazino, kurio formulė (III b), kurioje n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, maždaug 2 moliais amino, kurio formulė HNR^1R^2 , kurioje R^1 ir R^2 yra tokie patys, kaip ir R^3 ir R^4 , vienoje arba dviejose stadijose, taip
10 gaunant (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose R^1 ir R^2 yra tokie patys, kaip R^3 ir R^4 , X ir Y yra azotas, Z yra metino grupė, o n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

15 a2d) veikiant maždaug 1 molį 1-eburnameninkarbonil-4-(2,4-dichlorpirimidin-6-il)piperazino, kurio formulė (III b), kurioje n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, maždaug 1 moliu amino, kurio formulė HNR^1R^2 , kurioje R^1 ir R^2 yra skirtingi nuo R^3 ir R^4 , po to
20

išskirstant gautą izomerų mišinį, susidedantį iš 1-eburnameninkarbonil-4-(2-amino-4-chlorpirimidin-6-il)piperazino, kurio formulė (II ba), ir 1-eburnameninkarbonil-4-(4-amino-2-chlorpirimidin-6-il)piperazino, kurio formulė (II bb), kurioje R^1 ir R^2 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, i atskirus izomerus, ir po to veikiant maždaug 1 molį šio junginio maždaug 1 moliu amino, kurio formulė HNR^3R^4 ,
25 kurioje R^3 ir R^4 yra skirtingi nuo R^1 ir R^2 , ir taip gaunant (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose R^1 ir R^2 yra skirtingi nuo R^3 ir R^4 , X ir Y yra azotas, Z yra metino grupė, arba Z ir Y yra azotas, o X yra metino grupė, o n ir vingiuota linija turi aukščiau
30
35 aprašytas reikšmes; arba

a3a) veikiant 1-eburnameninkarbonil-4-(4-amino-6-chlorpirimidin-2-il)piperazina, kurio formulė (II a), kurioje R^1 , R^2 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, aminu, kurio formulė HNR^3R^4 , kurioje R^3 ir R^4 turi aukščiau aprašytas reikšmes, ir taip gaunant (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose X ir Z yra azotas, Y yra metino grupė, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

10

a3b) veikiant 1-eburnameninkarbonil-4-(2-amino-4-chlorpirimidin-6-il)piperazina, kurio formulė (II ba), kurioje R^1 ir R^2 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, aminu, kurio formulė HNR^3R^4 , kurioje R^3 ir R^4 turi aukščiau aprašytas reikšmes, taip gaunant (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose X ir Y yra azotas, Z yra metino grupė, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

20

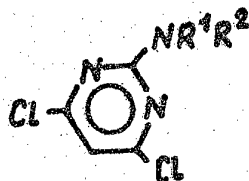
a3c) veikiant 1-eburnameninkarbonil-4-(4-amino-2-chlorpirimidin-6-il)piperazina, kurio formulė (II bb), kurioje R^1 , R^2 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, aminu, kurio formulė HNR^3R^4 , kurioje R^3 ir R^4 turi aukščiau aprašytas reikšmes, ir gaunant (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose Z ir Y yra azotas, X yra metino grupė, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

25

ba) veikiant 1-(eburnameninkarbonil)piperazina, kurio formulė (IV), 2-amino-4,6-dichlorpirimidinu, kurio formulė

30

35



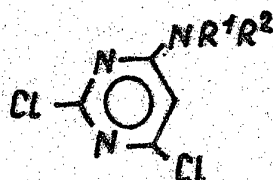
(VI b).

po to

veikiant gautą 1-eburnameninkarbonil-4-(2-amino-4-chlorpirimidin-6-il)piperazina, kurio formulė (II ba),
 5 aminu, kurio formulė HNR^3R^4 ; arba

bb) veikiant 1-(eburnameninkarbonil)piperazina, kurio formulė (IV), 4-amino-2,6-dichlorpirimidinu, kurio formulė

10



(VI a) _{re}

15

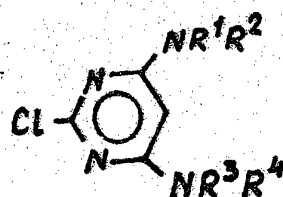
po to

išskirstant gautą izomerų mišinį, susidedantį iš 1-eburnameninkarbonil-4-(4-amino-6-chlorpirimidin-2-il)piperazino, kurio formulė (II a) ir 1-eburnameninkarbonil-4-(4-amino-2-chlorpirimidin-6-il)piperazino, kurio formulė (II bb), ir atskirus izomeras, ir veikiant maždaug 1 molį šio junginio aminu, kurio
 20 formulė HNR^3R^4 ; arba

25

ca) veikiant 1-(eburnameninikarbonil)piperazina, kurio formulė (IV), 4,6-diamino-2-chlorpirimidinu, kurio formulė

30

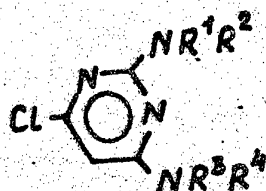


(VII a)

35

arba

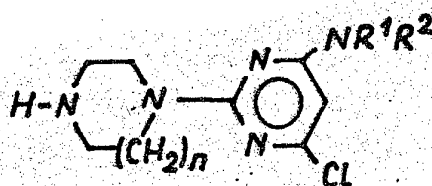
cb) veikiant 1-(eburnameninkarbonil)piperazina, kurio formulė (IV), 2,4-diamino-6-chlorpirimidinu, kurio formulė



(VII b)

arba

da) veikiant eburnameninkarbonilchloridą, kurio formulė (V), arba jo hidrochloridą 4-(4-amino-6-chlorpirimidin-2-il)-piperazinu, kurio formulė

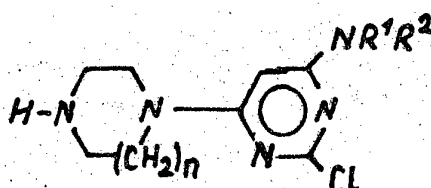


(VIII a),

po to

veikiant gautą 1-eburnameninkarbonil-4-(4-amino-6-chlorpirimidin-2-il)piperazina, kurio formulė (II a), aminu, kurio formulė HNR^3R^4 ; arba

db) veikiant eburnameninkarbonilchloridą, kurio formulė (V), arba jo hidrochloridą 4-(4-amino-2-chlorpirimidin-6-il)-piperazinu, kurio formulė



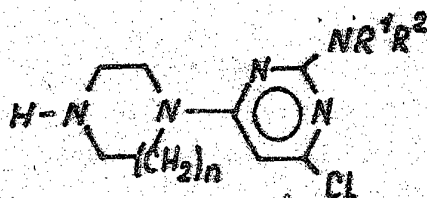
(VIII bb),

po to

veikiant gautą 1-eburnameninkarbonil-4-(4-amino-2-chlorpirimidin-6-il)piperaziną, kurio formulė (II bb),
 5 aminu, kurio formulė HNR^3R^4 ; arba

dc) veikiant eburnameninkarbonilchloridą, kurio, formulė (V), arba jo hidrochloridą 4-(2-amino-4-chlorpirimidin-6-il)piperaziną, kurio formulė

10



(VIII ba),

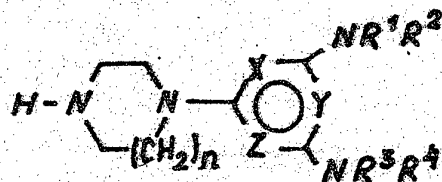
15

po to

veikiant gautą 1-eburnameninkarbonil-4-(2-amino-4-chlorpirimidin-6-il)piperaziną, kurio formulė (II ba),
 20 aminu, kurio formulė HNR^3R^4 ; arba

e) veikiant eburnameninkarbonilchloridą, kurio formulė (V), arba jo hidrochloridą 4-(diaminpirimidinil)piperaziną, kurio formulė

25



(IX),

30

ir jeigu reikia, redukuojant taip gautą (I) formulės eburnamenino darinį, turintį okso-grupę, pažymėtą W, ir/arba paverčiant (I) formulės eburnamenino darinį, gautą laisvos bazės pavidalu, į jo adityvinę druską, laisvą bazę veikiant rūgštimi, ir/arba pagaminant

35

laisvą bazę iš (I) formulės eburnamenino darinio gautos druskos, ir/arba paverčiant (I) formulės eburnamenino darinį į jo solvatą.

5 Eburnameninkarbonilchlorido arba jo hidrochlorido, kurių formulė (V), reakciją su piperazino dariniu, kurio formulė (X), geriausia atlikti taip: maždaug 16 molių piperazino darinio (skaičiuojant 1 moliui "acilo chlorido") ištirpinama metileno chloride, ir į šį
10 tirpalą -50°C temperatūroje lašinamas "acilo chlorido" tirpalas. Pabaigus lašinimą, reakcijos mišinys nebešaldomas, leidžiama jam sušilti iki kambario temperatūros, pridedama sotaus natrio hidrokarbonato tirpalo ir mišinys maišomas 10 minučių. Organinis
15 sluoksnis atskiriamas, gerai perplaunamas vandeniu, džiovinamas ir chromatografuojamas per silikagelio kolonėlę. Gautas produktas gryninamas, perkristalinant.

1-(Eburnamenin-14-karbonil)piperazino, kurio formulė
20 (IV), reakciją su 2,4,6-trichlorpirimidinu geriausia yra atlikti taip: piperazino darinys tirpinamas tetrahidrofurane, ir į šį tirpalą 0°C temperatūroje lašinamas 2,4,6-trichlorpirimidinas, praskiestas tetrahidrofuranu. Reakcijos mišinys maišomas kambario
25 temperatūroje 12 valandų, po to sausai išgarinamas. Likusi po nugarinimo liekana su chloroformo ir vandeniniu natrio šarmo tirpalu, organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, džiovinamas ir nugarinamas tirpiklis. Liekana chromatografuojama per silikagelio
30 kolonėlę, kurioje atsiskiria izomerai, kurių formulės (III a) ir (III b).

Izomerinių 1-(eburnamenin-14-karbonil)-4-(dichlorpirimidinil)piperazino darinių, kurių formulės (III a) ir
35 (III b), reakcija su aminais, kurių formulė HNR^1R^2 , pvz., pirolidinu, 1-aminoadamantanu, 1-amino-1,1-dimetiletanu, 1-amino-2,2-dimetilpropanu, ciklopentil-

aminu arba panašiais, atliekama temperatūroje, kuri priklauso nuo amino reaktingumo. Pavyzdžiui, su pirolidinu reakcija atliekama žemiau 10°C , tuo tarpu su 1-aminoadamantanu reakciją reikia vykdyti mažiausiai 5 80- 100°C temperatūroje. Liekana, likusi po tirpiklio nugarinimo, plakama su halogeninto tirpiklio, geriausia chloroformo, ir vandeninio natrio šarmo tirpalo mišiniu. Atskirtas organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, džiovinamas ir nugarinamas tirpiklis. Taip 10 gauti 1-(eburnamenin-14-karbonil)-4-(aminochlorpirimidinil)piperazino izomerai atskiriami, leidžiant per silikagelio kolonėlę, ir gryninami perkristalinant.

1-(Eburnamenin-14-karbonil)-4-(aminochlorpirimidinil) 15 piperazino izomerai, kurių formulės yra (II a), (II ba) ir (II bb), yra veikiami aminu, kurio formulė HNR^3R^4 , kuris gali būti toks pats skirtingas, negu ankstesnėje stadijoje naudotas aminos. Šios reakcijos temperatūra ir trukmė priklauso nuo amino reaktingumo. Pavyzdžiui, 20 pirolidino atveju reikia virinti maždaug 5 valandas. Įvykus reakcijai, amino perteklius pašalinamas distiliuojant, o liekana plakama su chloroformo ir vandeninio natrio šarmo tirpalo mišiniu. Atskirtas organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, džiovinamas ir 25 nugarinamas tirpiklis. Gautas junginys, kurio formulė (I), gali būti perkristalintas, pvz. iš acetonitrilo.

Kitu būdu, pagal šį išradimą, izomeriniai 1-(eburnamenin-14-karbonil)-4-(dichlorpirimidinil)piperazina, kurių formulės (III a) arba (III b), atitinkamai 30 gali būti veikiami aminais, kurių formulės HNR^1R^2 arba HNR^3R^4 , vienoje stadijoje. Geriausia eburnamenino darinius suspenduoti arba ištirpinti pirminiame arba antriniame amine, naudojamame kaip reagentas, ir 35 reakcijos mišinį virinti mišinio virimo temperatūroje. Reakciją pvz., su pirolidinu galima atlikti, virinant 5 valandas. Kai reakcija įvyksta, amino, pvz. pirolidino,

perteklius nudistiliuojamas, o liekana gryninama aukščiau aprašytu būdu.

5 Jeigu 1-(eburnamenin-14-karbonil)-4-(dichlorpirimidinil)-piperazino negalima ištirpinti amine, kurio formulė HNR^1R^2 arba HNR^3R^4 , kaip tirpinantis priedas naudojamas tirpiklis, turintis aukštesnę virimo temperatūrą, pvz., n-butanolis.

10 Kitu būdu, 1-(eburnamenin-14-karbonil)piperazinas, kurio formulė (IV), gali būti veikiamas aminodichlorpirimidinu, kurio formulė (IV a) arba (VI b), ir taip gautas 1-(eburnamenin-14-karbonil)piperazino darinys, kurio formulė (II a), (IIba) arba (II bb),
15 atitinkamai gali būti veikiamas aminu, kurio formulė HNR^3R^4 . Šią reakciją patogiau atlikti, tirpinant 1-(eburnamenin-14-karbonil)piperazino darinį, kurio formulė (IV), o taip pat ir aminodichlorpirimidiną, kurio formulė (VI a) arba (VI b), pvz., acetonitrile,
20 ir intensyviai maišant, reakcijos mišinį virinti apie 40 valandų, pridėjus kalio karbonato. Kai reakcija pasibaigia, tirpiklis nugarinamas, o liekana plakama su chloroformo ir vandens mišiniu. Atskirtas organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, džiovinamas ir
25 nugarinamas tirpiklis. Liekana gryninama perkristalinant. Taip gauti 1-(eburnamenin-14-karbonil)-4-(aminochlorpirimidinil)piperazino dariniai, kurių formulės atitinkamai (II a) arba (II b), yra veikiami aminais, kurių formulė HNR^3R^4 ; reakcijos sąlygos yra
30 tokios, kaip aprašyta aukščiau.

Kitu būdu, 1-(eburnamenin-14-karbonil)piperazinas, kurio formulė (IV), gali būti veikiamas diaminochlorpirimidinu, kurio formulė, atitinkamai, (VII a) arba (VII b). Šią reakciją geriausia atlikti taip: 1-
35 (eburnamenin-14-karbonil)piperazino darinys ir diaminochlorpirimidinas, pvz., 4-chlor-2,6-bis(pirolidino)pi-

- rimidinas, tirpinamas N-etilmorfoline, reakcijos mišinys virinamas azoto atmosferoje 40 valandų, ir atmosferos slėgyje nugarinamas tirpiklis. N-etilmorfolino pėdsakai pašalinami, pridedant vandens ir vandeni nudistiliuojant. Liekana plakama su chloroformo ir vandens mišiniu, organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas vandeniu, džiovinamas ir nugarinamas tirpiklis. Liekana valoma chromatografiškai.
- 10 Kitu būdu, eburnamenin-14-karbonilchloridas, kurio formulė (V), arba jo hidrochloridas veikiamas 1-(aminochlorpirimidinil)piperazino dariniu, kurio formulė (VIII a), (VIII ba) arba (VIII bb), ir po to gautas (eburnamenin-14-karbonil)-4-(aminochlorpirimidinil)piperazinas, kurio formulė (II a), (II ba) arba (II bb), atitinkami veikiamas, pvz., aminu, kurio formulė HNR^3R^4 .
- Pastarąją reakciją geriausia atlikti, pavyzdžiui, taip:
- 20 1-(aminochlorpirimidinil)piperazinas, kurio formulė (VIII a), (VIII ba) arba (VIII bb), tirpinamas metileno chloride, pridedama kalio karbonato ir -15°C temperatūroje mažomis porcijomis dedamas eburnamenin-14-karbonilchlorido, kurio formulė (V), hidrochloridas.
- 25 Po to reakcijos mišinys nebešaldomas, leidžiama jam sušilti iki kambario temperatūros, ir pridedama vandens. Pamašius apie 10 minučių, atskiriami sluoksniai, organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, nudistiliuojamas tirpiklis ir liekana valoma
- 30 perkristalinant. Gautas 1-(eburnamenin-14-karbonil)-4-(aminochlorpirimidinil)piperazinas, kurio formulė (II a), (II ba) arba (II bb), toliau veikiamas aminu, kurio formulė HNR^3R^4 , pagal aukščiau aprašytą metodiką.
- 35 Šis išradimas priskiriamas ir būdui, besiskiriančiam tuo, kad eburnamenin-14-karbonilchloridas, kurio formulė (V), arba jo hidrochloridas veikiamas bis

- (amino)-(1-piperazinil)pirimidino dariniu, kurio formulė (IX). Pagal šį būdą, i tirpalą, kuriame yra bis(amino)-(1-piperazinil)pirimidino darinys, kurio formulė (IX), naudojamas kaip reagentas, halogenintame tirpiklyje, pvz., metileno chloride, pridedamas eburnamenin-14-karbonilchlorido, kurio formulė (6), hidrochloridas, po to -15°C temperatūroje mažomis porcijomis dedamas kalio karbonatas. Po to, reakcijos mišinys nebešaldomas, leidžiama jam sušilti iki kambario temperatūros ir pridedama vandens. Pamaišoma apie 10 minučių, atskiriami sluoksniai, organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, nugarinamas tirpiklis ir liekana gryninama perkristalinant.
- 15 Jeigu norima, (I) formulės eburnamenino dariniai, gauti aukščiau aprašytais būdais, kuriuose W yra deguonis, gali būti suredukuojami i (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose W yra du vandeniliai; ir/arba (I) formulės eburnamenino darinys, gautas laisvos bazės
- 20 formoje, gali būti paverstas i jo adityvinę druską, veikiant atitinkama rūgštimi; ir/arba iš eburnamenino darinio, kurio formulė (I), gauto druskos formoje, pagaminama laisva bazė.
- 25 Reakciją geriausia atlikti taip: (I) formulės darinys, kuriame W yra deguonis, tirpinamas bevandeniame tetrahidrofurane, ir šis tirpalas lašinamas i ličio aliuminio hidrido tirpalą tetrahidrofurane, inertinių dujų, pvz., argono, atmosferoje; po to reakcijos mišinys
- 30 virinamas apie 3 valandas. Kai reakcija įvyksta (pagal plonasluoksnės chromatografijos (TLC) duomenis), ličio aliuminio hidrido perteklius ir susidaręs kompleksas skaldosi, pridedant vandens ir vandeninio natrio šarmo tirpalo. Aliuminio hidroksido ir ličio hidroksido
- 35 nuosėdos nufiltruojamos, gerai praplaunamos tetrahidrofuranu, ir nugarinus tetrahidrofuraną iš filtrato

ir perplovimui panaudoto tetrahidrofurano, liekana gryninama, chromatografuojant per silikagelio kolonėlę.

Junginių, kurių formulė (I), adityvinės druskos
5 gaunamos įprastu būdu, pvz., tirpinant bet kuri (I) formulės junginį bevandeniame etanolyje ir pridėdant 1 arba 2 molinius ekvivalentus rūgšties, pvz., metansulfoninės rūgšties arba etansulfoninės rūgšties į aukščiau aprašytą tirpalą. Jeigu druska neiškrenta į
10 nuosėdas, į alkoholinį tirpalą pridėjama eterio ir, sustambėjus nuosėdoms, filtruojama, nuosėdos džiovinamos ir, jeigu reikia, valomos tirpinant ir nusodinant, arba į nuosėdas iškritęs produktas paverčiamas į atitinkamą laisvą bazę.

15 Šiame aprašyme ir apibrėžtyje laikoma, kad C_{2-6} -alkilo ir -alkenilo grupės yra linijinės arba, geriau, šakotos grandinės C_{2-6} -grupės, kurios yra sočios arba turi vieną arba daugiau anglis-anglis dvigubų jungčių. Tokios C_{2-6} -
20 alkilo ir -alkenilo grupės yra, pavyzdžiui, etilo, vinilo, n-propilo, izopropilo, 1-propen-1-ilo, 1-propen-2-ilo, 1-propen-3-ilo, n-butilo, antr.-butilo ir tret.-butilo ir butenilo grupės, o taip pat ir įvairios pentilo, pentenilo, heksilo ir heksenilo grupės.

25 C_{3-10} -cikloalkilo grupės, turinčios nuo 1 iki 3 žiedų, ir neturinčios C_{1-3} -alkilo pakaitų, yra, pvz., ciklobutilo, ciklopentilo, cikloheksilo, cikloheptilo, o taip pat ir adamantilo grupės. Šios grupės gali
30 neturėti pakaitų, arba turėti vieną arba daugiau metilo, etilo arba propilo grupių ir pakaitų.

Jeigu R^1 ir R^2 ir/arba R^3 ir R^4 kartu su gretimu azoto atomu ir galinčiu būti papildomu deguonies arba azoto
35 atomu sudaro sočią arba nesočią ciklinę grupę, turinčią nuo 4 iki 6 anglies atomų, kurioje gali būti C_{1-4} -alkilo arba -alkenilo pakaitai, tai tokios ciklinės

grupės geriausiai yra pirolidino, piperidino, azepino, morfolino, 4,4-etilendioksi-1-piperidinilo arba 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilo grupės.

- 5 Įvairūs formulių (VI), (VII), (VIII) ir (IX) junginiai, naudojami (I) formulės junginiams gauti, arba jų intermediatai gali būti gaunami žemiau aprašomais būdais.

- 10 Įvairiems monoamino-dichlorpirimidino dariniams, kurių formulė (VI), gauti pradine medžiaga naudojamas 2,4,6-trichlorpirimidinas; jis veikiamas eterio tipo tirpiklyje, pvz., tetrahidrofurane pirminiu arba antriniu aminu -20 - 40°C temperatūrų intervale nuo 30
- 15 minučių iki kelių valandų, priklausomai nuo amino reaktingumo. Steriškai nepalankaus 2,2,4,4-tetrametilpiperidino atveju (kuris gali būti naudojamas taip pat ir kaip tirpiklis) reakcija pilnai įvyksta per apytikriai 50 valandų reakcijos mišinio virimo
- 20 temperatūroje. Įvykus reakcijai, tirpiklis arba reagentas (naudotas taip pat kaip tirpiklis) nugarinamas, liekana tirpinama halogenintame tirpiklyje, geriausiai chloroforme, ekstrahuojama iš pradžių vandeniniu natrio šarmo tirpalu, po to
- 25 vandeniu. Atskirtas organinis sluoksnis džiovinamas, tirpiklis nugarinamas ir 4,6-dichlor-2-aminopirimidinas, kurio formulė (VI a), atskiriamas nuo 2,6-dichlor-4-aminopirimidino, kurio formulė (VI b), chromatografuojant per silikagelio kolonėlę. Po to,
- 30 atskiri izomerai toliau gryninami perkristalinant.

- Bis(amino)-chlorpirimidino dariniai, kurių formulės atitinkamai (VII a) ir (VIII b), veikiant atitinkamus monoamino-dichlorpirimidino darinius, kurių formulė
- 35 (VI), aminu, kurio formulė atitinkamai HNR^1R^2 arba HNR^3R^4 . Panašiai kaip ir (VI) formulės junginių atveju, reakcijos sąlygas pirmiausia apsprendžia naudoto amino,

kurio formulė HNR^1R^3 arba HNR^3R^4 , reaktingumas. Pavyzdžiui, naudojant pirolidiną kaip amino komponentę, reakcija vyksta kambario temperatūroje; kad pilnai įvyktų reakcija su 1-amino-1,1-dimetoletanu, reikia šildyti 130°C temperatūroje apie 15 valandų. Reakcija su 1-amino-2,2-dimetilpropanu gali būti atlikta švelnesnėse sąlygose: ji pilnai įvyksta, virinant izopropanolyje apie 20 valandų. Jeigu amino komponente naudojamas steriškai nepalankus 1-aminoadamantas, reikia n-butanolyje virinti apie 75 valandas. Reakcijos mišinys apdirbamas pagal tą pačią metodiką, kaip aprašyta (VI) formulės junginių gavimo atveju.

Gaminant įvairius piperazinilpirimidino darinius, kurių formulė (VIII), pradinėmis medžiagomis naudojami atitinkami bis(amino)chlorpirimidino dariniai, kurių formulė (VII). Bis-(amino)chlorpirimidino dariniai ištirpinami tretiniame amine, geriausiai N-etilmorfoline, ir virinami su piperazino, kurio formulė (X), pertekliumi azoto atmosferoje apie 25 valandas. Pasibaigus reakcijai, N-etilmorfolinas, naudotas kaip tirpiklis, ir didžioji dalis piperazino nudistiliuojama, prie liekanos pridėjama vandens ir vėl nudistiliuojama. Liekana ištirpinama chloroforme, plaunama vandeniniu natrio šarmo tirpalu ir po to vandeniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas ir nugarinamas chloroformas. Liekana gryninama, chromatografuojant per silikagelio kolonėlę ir, esant reikalui, perkristalinama.

Bis(amino)-(1-piperazinil)pirimidino darinių, kurių formulė (IX), gavimui pradinėmis medžiagomis gali būti panaudoti, pvz., bis(amino)chlorpirimidino dariniai, kurių formulė (VII). Tinkamiausia junginius, kurių formulė (VII), veikti 5 kartus didesniu piperazino, kurio formulė (X), kiekiu, reagentų mišinį virinant etanolyje apie 1 valandą. Pasibaigus reakcijai,

etanolis nugarinamas, liekana tirpinama chloroforme, plaunama vandeniniu natrio šarmo tirpalu, po to vandeniui. Atskirtas organinis sluoksnis džiovinamas, nugarinamas tirpiklis, o liekana valoma perkristalinant.

Eburnameninkarbonilchloridai, kurių formulė (V), ir jų hidrochloridai, naudojami kaip pradinės medžiagos išradime aprašytame sintezės būde, yra žinomi iš Vengrijos patento Nr. 189 733 aprašymo.

Eburnamenino darinių, kurių formulė (I), farmakologinis veikimas tirtas žemiau aprašytu būdu. Antioksidantinis poveikis buvo tirtas fermentų indukuoto lipidų peroksidinimo (NADPH-indukuoto peroksidinimo) ir ne fermentų indukuoto lipidų peroksidinimo (Fe^{2+} -indukuoto lipidų peroksidinimo) bandymuose.

Antioksidantinis poveikis buvo tirtas, naudojant mikrosomas iš žiurkių smegenų (J.Neurochem., 37, p. 422-426 (1981)) ir žiurkių smegenų homogenatą (J.Biol. Chem., 262, p. 10438-10440 (1987)).

NADPH-indukuoto lipidų peroksidinimo smegenų mikrosomose inhibavimas

Mikrosomų gavimui buvo naudojami Hannover-Wistar žiurkių patinėliai, kurių svoris buvo 150-250 g. Buvo išimtos užmuštų žiurkių smegenys ir homegenizuotos 10 kartų didesniame 0,25 M atšaldyto ledu sacharozės tirpalo tūryje, negu smegenų tūris. Homogenatas centrifuguotas Hitachi CR 26H prietaisu 10 minučių 4°C temperatūroje, esant 15000 x g, surinktas supernatantas ir centrifuguotas Hitachi SCP85H prietaisu 60 minučių 4°C temperatūroje, esant 78000 x g. Nuosėdos suspenduotos 0,15 M kalio chlorido tirpale, nustatytas jame esantis baltymo kiekis, ir tirpalas praskiestas

taip, kad baltymo koncentracija būtų 10 mg/ml. Taip gautos mikrosomos užšaldytos sauso ledo-acetono mišiniu ir laikomos -70°C temperatūroje iki panaudojimo.

- 5 Inkubacijos mišinio komponentės buvo: 50 mM tris(hidroksimetil)aminometano hidrochlorido (pH 6,8), 0,2 mM trivalentės geležies chlorido, 1 mM kalio dihidrofosfato, 0,5 mM adenzin-5'-difosfato, 0,2 mg mikrosomų ir tiriamo junginio. Buvo inkubuojama 20
10 minučių 37°C temperatūroje, esant 1 ml galutiniam tūriui. Lipidų peroksidinimas buvo indukuojamas, pridedant 0,4 mM NADPH (nikotin-adenino dinukleotido fosfatas, redukuota forma). (Palyginimo mėginuos NADPH nebuvo). Reakcija buvo sustabdoma, pridedant
15 0,375 ml stabdymo tirpalo, turinčio 40% trichloracto rūgšties ir 5 M druskos rūgšties tirpalo, kurių santykis 2:1. Susidariusio malondialdehido kiekis buvo nustatytas, naudojant tiobarbitūrinę rūgštį. Sustabžius reakciją, į kiekvieną mėginį pridedama 1 ml 1%
20 tiobarbitūrinės rūgšties tirpalo, mėginiai patalpinami į vandens vonią, kurios temperatūra yra apie 100°C , ir laikomi 10 minučių. Po to, mėginiai centrifuguojami Janetzki K 70 įrenginiu 10 minučių 4°C temperatūroje, esant 2000 x g. Spalvoto supernatanto absorbcijos
25 reikšmės matuotos Hitachi 150-20 spektrofotometru, kai $\lambda=535$ nm. Palyginimo junginiu naudotas bis(dietilacetilis).

30 Poveikis į Fe^{2+} -indukuotą lipidų peroksidinimą smegenų homogenate

- Užmuštų Hannover-Wistar žiurkių, sveriančių po 150-220 g, visas smegenų tūris buvo homogenizuotas 9-se
35 tūriuose ledo temperatūros Krebs-Ringerio buferio /turinčio 15 mM 4-(2-hidroksietil)-1-(piperazinil) etansulfoninės rūgšties (sutrumpintai: HEPES, pH 7,4), 140 mM natrio chlorido, 3,6 mM magnio chlorido, 1,4 mM

kalio dihidrofosfato ir 10 mM gliukozės/. Po to, buvo nustatytas baltymo kiekis tirpale ir tirpalas praskiestas taip, kad baltymo koncentracija būtų 10 mg/ml. *

5

I 200µl homogenato pridedama 5 ml tiriamo inhibitoriaus tirpalo ir mišinys inkubuojamas 37°C temperatūroje 20 minučių. Fe²⁺-indukuotas lipidų peroksidinimas buvo atliekamas, pridedant 5µl 8 mM divalentės geležies diamonio disulfato /Fe(NH₄)₂(SO₄)₂/ tirpalo. Praėjus inkubacijos laikui, reakcija buvo sustabdyta, pridedant 1 ml stabdymo tirpalo, susidedančio iš 0,8 M vandenilio chlorido 12,5% trichloracto rūgštyje. Po to, mėginiai centrifuguojami Janetzki prietaisu 10 minučių 4°C temperatūroje, esant 2000 x g.

15

I 0,5 ml supernatanto pridedama 1 ml 1% tiobarbatūrinės rūgšties tirpalo, mėginiai patalpinami į vandens vonią, kurios temperatūra apie 100°C, ir laikomi 20 minučių. Atsiradusios spalvos intensyvumas matuojamas Hitachi 150-20 spektrofotometru, kai λ=535 nm; palyginimui naudojamas malondialdehido bis-(diethylacetalis).

20

Junginių IC₅₀ reikšmės nustatytos, remiantis jų koncentracija/efektas koreliacijomis, ir duotos 1 lentelėje.

25

30

35

1. lentelė.

Lipidų peroksidinimą inhibuojantis efektas

Junginio Nr.	NADPH-indukuoto	Fe ²⁺ -indukuoto
	lipidų peroksidinimo inhibicija	lipidų peroksidinimo inhibicija
	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
1	24,2	124,0
2	6,2	112,0
3	2,4	11,4
4	3,1	10,3
DL-α-Tokoferolis	N.I.	10,5
Elago rūgštis	47,2	51,0
Silimarinas	197	33,2
Tirilazad-mezilatas	121,0	135,0

5

° 1 lentelėje naudojami ženklai ir sutrumpinimai:

N.I.: nėra inhibicijos

10

1:1-/(3α,16α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2,6-bis(pirolidino)-4-pirimidinil/piperazinas

2:1-{/(3α,16α)-eburnamenin-14-il/metil}-4-/2,5-bis(pirolidino)-4-pirimidinil/piperazino

15

trihidrobromidas

3:1-/(16α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2,6-bis(pirolidino)-4-pirimidinil/piperazinas

20

4:1-/(3α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2,6-bis(pirolidino)-4-pirimidinil/piperazinas

Elago rūgštis: 4,4',5,5',6,6'-heksahidrodifeno rūgštis
2,6': 2',6-dilaktonas

25

Silimarinas: 2-/trans-2-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3-hidroksimetil-1,4-benzodioksan-6-il/-3,5,7-trihidroksichroman-4-onas

- 5 Tirilazad-mezilatas: 16 α -metil-21-{4-/2,4-bis(pirolidino)-6-pirimidinil/-1-piperazinil}-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diono metansulfonatas (publikuotos paraiškos PCT patentui Nr. WO 87/01706 junginys).

- 10 Remiantis 1 lentelės duomenimis galima pastebėti, kad visi pagaminti junginiai įvairiuose pavyzdžiuose pasižymi labai stipriu antioksidantu (lipidų peroksidinimą inhibuojančiu) poveikiu.

- 15 Pagal 1 lentelės duomenis, junginių, ištirtų naudojant NADPH-indukuoto (fermentų indukuoto) lipidų peroksidinimo testą, inhibitorinis poveikis yra žymiai didesnis, negu etaloninių junginių. Galima manyti, kad šių junginių antioksidantinis efektas pasireiškia per
- 20 NADPH -citochromo c reduktazę, dalyvaujančią reakcijoje. 3 ir 4 junginių inhibitorinis poveikis į Fe^{2+} -indukuotą (nefermentinį) lipidų peroksidinimą prilygsta terapijoje naudojamo DL- α -tokoferolio antioksidantiniam aktyvumui; palyginus su hepato-apsauginiu silimarinu
- 25 arba antikancerogenine elago rūgštimi, jie inhibuoja šį procesą efektyviau. Be to, 1 ir 2 junginių antioksidantinis aktyvumas prilygsta arba netgi viršija šiuo metu klinikoje bandomo tirilazad-mezilato lipidų peroksidinimą inhibuojantį efektą.

30

- Farmaciniams tikslams naujieji eburnamenino dariniai, kurių formulė (I), individualūs arba jų druskos, gali būti naudojami geriausiai farmacinėse kompozicijose, paprastai naudojamose terapijoje. Šios kompozicijos
- 35 gali būti kietos, skystos arba pusiau skystos; jų pagaminimui gali būti naudojami užpildai, skiedikliai, stabilizatoriai, pH ir osmoso slėgį veikiantys priedai,

susmulkintojai, skonį suteikiančios medžiagos, priedai, padedantys pagaminti vaistinę formą ir pagalbinės medžiagos, paprastai naudojamos šiam tikslui.

- 5 Kietos farmacinės kompozicijos gali būti, pvz., tabletės, dražė, įvairios kapsulės (milteliai kapsulėse) arba ampulės su milteliais, naudojamos injekcijų paruošimui. Skystos kompozicijos yra injekcijoms ir infuzijai skirtos kompozicijos, skysti
10 vaistai, ipakuoti skysčiai ir lašai. Pusiaus skystos kompozicijos yra tepalai, balzamai, kremai, suplakami mišiniai ir supozitorijai.

- 15 Farmacinė kompozicija yra skiriama pacientui tokiais kiekiais, kad juose būtų veikliosios medžiagos dozė, reikalinga norimam efektui pasiekti. Ši dozė priklauso nuo ligos sunkumo laipsnio, patologinių sąlygų, kurias reikia paveikti, sudėtingumo, paciento svorio, paciento jautrumo veikliajai medžiagai, vaistų įvedimo būdo ir
20 paros paskyrimų skaičiaus. Veikliosios medžiagos dozę nesunkiai gali nustatyti patyręs šioje srityje gydytojas, stebėdamas gydomąjį pacientą.

- Kad būtų paprasčiau naudoti vaistus, yra patogų, jeigu
25 farmacinė kompozicija turi tokius dozavimo vienetų, kuriuose yra veikliosios medžiagos kiekis, skiriamas kaip vienkartinė dozė, arba ją būtų galima padalinti į kelias dalis, pvz., jos pusė, trečdalis arba ketvirtadalis. Tokius dozavimo vienetų turi, pvz.,
30 tabletės, kurios gali turėti griovelius, palengvinančius jas padalinti perpus arba į keturias dalis ir taip gauti reikiamą veikliosios medžiagos kiekį.

- Tabletės gali būti padengiamos rūgštinėje terpėje
35 netirpiu sluoksniu, kad veiklioji medžiaga išsiskirtų, išėjusi iš skrandžio. Šiam tikslui naudojamas enterinis

apvalkalas. Panašų efektą galima gauti ir inkapsuliuojant veikliąją medžiagą.

Farmacinės kompozicijos, į kurias įeina šiame išradime aprašoma veiklioji medžiaga, paprastai turi nuo 1 iki 100 mg veikliosios medžiagos viename dozavimo vienetė. Suprantama, kad kai kuriose kompozicijose veikliosios medžiagos kiekis gali viršyti nurodytas viršutinę ir apatinę ribas.

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

Išradimas detaliai iliustruojamas toliau duodamais pavyzdžiais, kurie nelimituoja jo apimties.

1 pavyzdys

1-(2α,16α)-eburnamenin-14-karbonil/piperazino gavimas

Į tirpalą, turintį 20,0 g (53 mmol) (3α,16α)-eburnamenin-14-karbonilchlorido hidrochlorido 200 ml metileno chlorido, -50°C temperatūroje lašinama 66,8 g (796 mmol) piperazino, ištirpinto 300 ml metileno chlorido. Po to, reakcijos mišinys nustojamas šaldyti, leidžiama jam sušilti iki kambario temperatūros, pridedama 100 ml sotaus natrio hidrokarbonato tirpalo, mišinys maišomas 10 minučių ir paliekamas nusistovėti. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas du kartus po 150 ml vandens, džiovinamas ir nugarinamas. Liekana gryninama, leidžiant per silikagelio kolonėlę. Eliuavimui naudojamas chloroformo/metanolio (98:2 →

80:20 mišinys). Perkristalinus gaunamas produktas, kurio išeiga 15,82 g (78,8%), lyd. temp. 185-198°C.

2 pavyzdys

5

1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(4,6-dichlor-2-pirimidinil)piperazino ir 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(2,6-dichlor-4-pirimidinil)piperazino gavimas

10

0,56 ml (4,87 mmol) 2,4,6-trichlorpirimidino praskiedžiama 20 ml tetrahidrofurano ir šis tirpalas 0°C temperatūroje lašinamas į tirpalą, susidedantį iš 2,0 g (5,12 mmol) 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/piperazino ir 50 ml tetrahidrofurano. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 12 valandų ir sausai išgarinamas. Liekana plakama su 100 ml chloroformo ir 25 ml 5% natrio šarmo tirpalo mišiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas, nugarinamas ir liekana chromatografuojama per silikagelio kolonėlę, Eliuentu naudojant chloroformo/metanolio mišinį (100:0 → 99:1), pirmiausia gaunamas mažiau poliarinis 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(4,6-dichlor-2-pirimidinil)piperazinas, kurio išeiga yra 0,325 g (12,7%), lyd. temp. 100-107°C (perkristalinus iš eterio). Toliau eliuuojant, gaunamas labiau poliarinis 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(2,6-dichlor-6-pirimidinil)piperazinas, kurio išeiga 2,26 g (88,3%), lyd. temp. 165-175°C (perkristalinus iš eterio).

30

3 pavyzdys

35

4,6-dichlor-2-pirolidinpirimidino ir 2,4-dichlor-6-pirolidinpirimidino gavimas

23,7 ml (286,6 mmol) pirolidino maždaug per 30 minučių 0°C temperatūroje sulašinama į mišinį, kuriame yra 25,0 g (136,3 mmol) 2,4,6-trichlorpirimidino ir 200 ml tetrahidrofurano. Po to, šaldymas nutraukiamas, mišinys
 5 maišomas dar 30 minučių ir nugarinamas. Liekana plakama su 500 ml chloroformo ir 50 ml 10% natrio šarmo tirpalo mišiniu. Organinis sluoksnis plaunamas 4 kartus po 150 ml vandens; džiovinamas ir nugarinamas tirpiklis. Liekana chromatografuojama per silikagelio kolonėlę.
 10 Eliuentu naudojant heksano/etilacetato mišinį (19:1), gaunamas 4,6-dichlor-2-pirolidinpirimidinas, kuri perkrystalinus iš heksano, gaunama 7,51 g (25,27%) produkto, lyd. temp.: 95-98°C.

15 ¹H-BMR (60 MHz, CDCl₃) δ m. d.: 6,51 (s, 1H, 5-H).

Toliau eliuuojant gaunamas labiau poliarinis produktas, kuri perkrystalinus iš heksano, gaunama 20,22 g (68,03%) 2,4-dichlor-6-pirolidinpirimidino, lyd. temp.:
 20 100,5-103,5°C. ¹H-BMR (60 MHz, CDCl₃) δ m.d.: 6,18 (s, 1H, 5-H).

4 pavyzdys

25 4-chlor-6-(1-piperazinil)-2-pirolidinpirimidino gavimas

Tirpalas, kuriame yra 2,0 g (9,17 mmol) 4,6-dichlor-2-pirolidinpirimidino ir 3,95 g (45,9 mmol) piperazino etanolyje, virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 valandą,
 30 po to nugarinamas. Liekana plakama su 100 ml chloroformo ir 100 ml 1% natrio šarmo tirpalo mišiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, du kartus plaunamas po 50 ml vandens, džiovinamas ir nugarinamas tirpiklis. Perkrystalinus iš heksano, gaunamas norimas produktas,
 35 kurio išeiga yra 2,25 g (91,6%), lyd. temp.: 89-100°C.

5 pavyzdys

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

- 5 Tirpalas, kuriame yra 2,0 g (9,17 mmol) 2,4-dichlor-6-pirolidinpirimidino ir 3,95 g (45,9 mmol) piperazino etanolyje, virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 valandą, po to nugarinamas. Liekana plakama su 100 ml chloroformo ir 100 ml 1% natrio šarmo tirpalo mišiniu.
- 10 Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas du kartus po 50 ml vandens, džiovinamas ir nugarinamas tirpiklis. Liekana chromatografuojama per silikagelio kolonėlę, eliuentu naudojant chloroformo/metanolio (9:1) mišinį. Perkristalinus iš heksano, gaunamas norimas junginys,
- 15 kurio išeiga yra 1,66 g (67,6%), lyd. temp.: 77-92°C.

6 pavyzdys

- 20 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(4-chlor-2-pirolidin-6-pirimidinil)piperazino ir 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(2-chlor-4-pirolidin-6-pirimidinil)piperazino gavimas

- 25 I 20 ml pirolidino žemesnėje negu 10°C temperatūroje mažomis porcijomis pridėdama 2,00 g (3,81 mmol) 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(2,4-dichlor-6-pirimidinil)piperazino, reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 valandą, po to nugarinamas. Liekana plakama su 40 ml chloroformo ir 10 ml 1% natrio šarmo
- 30 tirpalo mišiniu, organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas ir nugarinamas tirpiklis. Liekana chromatografuojama per silikagelio kolonėlę. Naudojant eliuentu 99:1 chloroformo/metanolio mišinį, pirmiausia iš kolonėlės išsiplauna mažiau poliarinis 1-/(3 α ,16 α)-
- 35 eburnamenin-14-karbonil/-4-(4-chlor-2-pirolidin-6-pirimidinil)piperazinas, kurį perkristalinus iš eterio ir heksano mišinio, gaunama 2,01 g (88,2%) produkto,

lyd. temp.: 210-220°C. Toliau eliuuojant, gaunamas labiau poliarinis 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(2-chlor-4-pirolidin-6-pirimidinil)-piperazinas, kuri perkrystalinus iš eterio ir heksano mišinio, gaunama
 5 0,13 g (5,7%) produkto, lyd. temp.: 169-200°C.

7 pavyzdys

10 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(4-chlor-6-pirolidin-2-pirimidinil)piperazino gavimas

I 20 ml pirolidino žemesnėje negu 10°C temperatūroje mažomis porcijomis pridedama 2,0 g (3,81 mmol) 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(4,6-dichlor-2-pirimidinil)piperazino, reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 valandą, po to nugarinamas. Liekana plakama su 40 ml chloroformo ir 10% natrio šarmo tirpalo mišiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas ir nugarinamas tirpiklis. Gautas produktas
 15 perkrystalinamas iš eterio ir heksano mišinio. Gaunama 2,10 g (92,2%) norimo junginio, lyd. temp.: 176-181°C.
 20

8 pavyzdys

25 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(4-chlor-2-pirolidin-6-pirimidinil)piperazino gavimas

5,0 g (12,8 mmol) 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-piperazino ir 2,5 g (11,5 mmol) 4,6-dichlor-2-pirolidinpirimidino ištirpinama 100 ml acetonitrilo, pridedama 5,0 kalio karbonato ir reakcijos mišinys virinamas su grižtamu šaldytuvu 40 valandų. Tirpiklis nugarinamas, o liekana plakama su 100 ml chloroformo ir 40 ml vandens mišiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas,
 30 džiovinamas ir nugarinamas tirpiklis. Perkrystalinus liekaną iš eterio ir heksano tirpalo, gaunama 5,87 g (85,3%) norimo junginio ; lyd. temp.: 210-220°C.
 35

9 pavyzdys

1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(4-chlor-6-pirolidin-2-pirimidinil)piperazino ir 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(2-chlor-4-pirolidin-6-pirimidinil)piperazino gavimas

5,0 g (12,8 mmol) 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-piperazino ir 2,5 g (11,5 mmol) 2,4-dichlor-6-pirolidinpirimidino ištirpinama 100 ml acetonitrilo, pridama 5,0 g kalio karbonato ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 40 valandų. Tirpiklis nugarinamas. o liekana su 100 ml chloroformo ir 40 ml vandens mišiniu. Organinis sluoksnius atskiriamas, džiovinamas ir nugarinamas tirpiklis. Liekana chromatografuojama per silikagelio kolonėlę. Naudojant eliuentą 99:1 chloroformo/metanolio mišinį, pirmiausia išsiplauna mažiau poliarinis 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(4-chlor-6-pirolidin-2-pirimidinil)piperazinas, kurį perkristalinus iš eterio ir heksano mišinio, gaunama 5,16 g (75,2%) produkto; lyd. temp.: 176-181°C. Toliau eliuuojant, išsiplauna poliarinis 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil.-4-(2-chlor-4-pirolidin-6-pirimidinil)piperazinas, kurį taip pat perkristalinus iš eterio ir heksano mišinio, gaunama 0,475 g (6,92%) produkto; lyd. tem.: 169-200°C.

10 pavyzdys

1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(4-chlor-2-pirolidin-6-pirimidinil)piperazino gavimas

I tirpalą, turintį 2,0 g (7,47 mmol) tik ką pagaminto 4-chlor-6-(1-piperazinil)-2-pirolidinpirimidino 20 ml metileno chlorido, mažomis porcijomis -15°C temperatūroje pridama 2,96 g (7,84 mmol) (3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonilchlorido ir 1,08 g kalio

karbonato. Po to, reakcijos mišinio šaldymas nutraukiamas, mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir pridedama 10 ml vandens. Pamaišoma 10 minučių, leidžiama atsiskirti sluoksniams, atskiriamas organinis sluoksnis, kuris plaunamas du kartus vandeniu, džiovinamas ir nugarinamas. Liekana perkristalinus iš eterio ir heksano mišinio, gaunamas norimas produktas, kurio išeiga yra 4,03 g (90,3%), lyd. temp.: 210-220°C.

10

11 pavyzdys

1-/(3α,16α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(4-chlor-6-pirolidin-2-pirimidinil)piperazino gavimas

15

Tik ką pagamintas 4-chlor-6-(1-piperazinil)-2-pirolidinpirimidinas veikiamas (3α,16α)-eburnamenin-14-karbonilchlorido hidrochloridu pagal 10 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas norimas produktas, kurio išeiga yra 88,1% lyd. temp. 176-181°C.

20

12 pavyzdys

4-chlor-2,6-bis(pirolidin)pirimidino ir 2-chlor-4,6-bis(pirolidin)pirimidino gavimas

25

I 40 ml pirolidino žemesnėje negu 10°C temperatūroje, maišant mažomis porcijomis pridedama 10 g 2,4-dichlor-6-pirolidinpirimidino. Po to reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 valandą ir nugarinamas. Liekana plakama su 150 ml chloroformo ir 30 ml 10% natrio šarmo tirpalo mišiniu, organinis sluoksnis atskiriamas, 4 kartus plaunamas po 50 ml vandens, džiovinamas ir nugarinamas tirpiklis. Liekana chromatografuojama per silikagelio kolonėlę. Eliuentu naudojant 19:1 heksano ir etilacetato mišinį ir produktą perkristalinius iš heksano, gaunama 11,07 g

35

(83,74%) 4-chlor-2,6-bis(pirolidin)pirimidino; lyd. temp. 78-81°C.

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

5

Toliau eliuuojant 9:1 mišiniu, gaunamas labiau poliarinis 2-chlor-4,6-bis(pirolidin)pirimidinas, kuri perkristalinius iš heksano, gaunama 1,38 g (10,46%) produkto; lyd. temp.: 92-94°C.

10

¹H-BMR (60 MHz, CDCl₃) m. d.: 4,91 (s, 1H, 5-H).

13 pavyzdys

15

1-/(3α,16α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(2,4-bis(pirolidin)-6-pirimidinil)piperazino gavimas

1,00 g 1-/(3α,16α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(4-chlor-2-pirolidin-6-pirimidinil)piperazino tirpalas 10 ml pirolidino virinamas su grįžtamu šaldytuvu 5 valandas, po to nugarinamas. Liekana plakama su 20 ml chloroformo ir 5 ml 10% natrio šarmo tirpalo mišiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, du kartus plaunamas vandeniu, džiovinamas ir nugarinamas tirpiklis. Perkristalinius liekaną iš acetonitrilo, gaunamas norimas junginys, kurio išeiga yra 0,93 g (91,7%); lyd. temp.: 267-269°C, [α]_D²¹ = -50,90 (c=2, 1M HCl).

25

14 pavyzdys

30

1-/(3α,16α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(2,6-bis(pirolidin)-4-pirimidinil)piperazino gavimas

Pradine medžiaga naudojant 1-/(3α,16α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(2-chlor-6-pirolidin-4-pirimidinil)piperazina, pagal 13 pavyzdyje aprašytą metodiką gaunamas

35

norimas junginys, kurio išeiga yra 89,6% lyd. temp.: 267-269°C.

15 pavyzdys

5

1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(2,6-bis(pirolidin)-4-pirimidinil)piperazino gavimas

10 Tirpalas, kuriame yra 2,0 g (5,12 mmol) 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/piperazino ir 3,88 g (15,36 mmol) 4-chlor-2,6-bis(pirolidin)pirimidino 30 ml N-etilmorfolino, virinamas su grįžtamu šaldytuvu azoto atmosferoje 40 valandų, po to reakcijos mišinys nugarinamas atmosferos slėgyje. Po to pridedama vandens
15 ir vanduo distiliuojamas tol, kol garų temperatūra pasiekia 100°C. Atšaldoma, liekana plakama su 50 ml chloroformo ir 10 ml 10% natrio šarmų tirpalo mišiniu, organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas ir nudistiliuojamas tirpiklis. Liekana gryninama,
20 chromatografuojant per silikagelio kolonėlę. Eliuentu naudojant chloroformo ir metanolio mišinį (99:1 → 95:5) ir perkristalinius iš etanolio, gaunamas norimas produktas, kurio išeiga yra 2,84 g (91,3%), lyd. temp.: 267-269°C.

25

16 pavyzdys

1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(2,6-bis(pirolidin)-4-pirimidinil)piperazino gavimas

30

1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(2,4-dichlor-6-pirimidinil)piperazino reakcija su pirolidinu atliekama pagal 13 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama norimas junginys, kurio išeiga yra 89,3% lyd. temp.: 267-269°C.

35

17 pavyzdys

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

- 5 10,0 g (34,7 mmol) 2-chlor-2,6-bis(pirolidin)pirimidino, 11,95 g (138,8 mmol) piperazino ir 150 ml N-etilmorfolino mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu azoto atmosferoje 25 valandas, po to tirpiklio ir piperazino perteklius nudistiliuojamas atmosferos slėgyje. Prie liekanos pridedama 100 ml vandens ir vanduo distiliuojamas tol, kol garų temperatūra pasiekia 100°C. Liekana atšaldoma ir plakama su 200 ml chloroformo ir 30 ml 10% natrio šarmo tirpalo mišiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, 4 kartus plaunamas po 15 50 ml vandens, džiovinamas ir nugarinamas tirpiklis. Liekana gryninama, chromatografuojant per silikagelio kolonėlę. Eliuentu naudojant 9:1 chloroformo/metanolio mišinį ir perkristalinus iš heksano, gaunamas norimas produktas, kurio išeiga yra 8,54 g (91,4%), lyd. temp.: 20 152-160°C.

¹H-BMR (60 MHz, CDCl₃) δ m. d.: 4,83 (s, 1H, 5-H).

18 pavyzdys

25

1-/(3α,16α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/4,6-bis(pirolidin)-2-pirimidinil/piperazino gavimas

- 30 1-/(3α,16α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(4-chlor-6-pirolidin-2-pirimidinil)piperazino reakcija su pirolidinu atliekama pagal 13 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas norimas junginys, kurio išeiga yra 90,2%; lyd. temp.: 275-278°C.

35

19 pavyzdys

1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/4,6-
bis(pirolidin)-2-pirimidinil/piperazino gavimas

5

1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/piperazino reakcija su 2-chlor-4,6-bis(pirolidin)pirimidinu atliekama pagal 15 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas norimas junginys, kurio išeiga yra 89,5%, lyd. temp.: 274-277°C.

10

20 pavyzdys

1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/4-/4,6-
bis(pirolidin)-2-pirimidinil/piperazino gavimas

15

I tirpalą, kuriame yra 1,0 g (3,31 mmol) 2-(1-piperazinil)-4,6-bis(pirolidin)pirimidino 10 ml metileno chlorido, -15°C temperatūroje mažomis porcijomis pridedama iš pradžių 1,31 g (3,47 mmol) (3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonilchlorido, po to 0,48 g kalio karbonato. Reakcijos mišinio šaldymas nutraukiamas, leidžiama jam sušilti iki kambario temperatūros ir pridedama 5 ml vandens. Pamaišoma 10 minučių, paliekama nusistovėti, atskiriami sluoksniai, organinis sluoksnis du kartus plaunamas vandeniu, džiovinamas ir nugarinamas. Liekana perkristalinama iš acetonitrilo. Gautas produktas džiovinamas ir perkristalinamas iš etanolio. Gaunamas norimas junginys, kurio išeiga yra 1,81 g (90,3%), lyd. temp: 275-278°C.

20

25

30

21 pavyzdys

1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/4,6-
bis(pirolidin)-2-pirimidinil/piperazino gavimas

35

1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(4,6-dichlor-2-pirimidinil)piperazino reakcija su pirolidinu atliekama pagal 13 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas norimas junginys, kurio išeiga yra 89%, lyd. temp.: 275-278°C.

5

22 pavyzdys

1-/(16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2,6-bis(pirolidin-4-pirimidinil)piperazino gavimas

10

(16 α)-eburnamenin-14-karbonilchlorido hidrochlorido reakcija su piperazinu atliekama pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką. Po to gautas produktas veikiamas 4-chlor-2,6-bis(pirolidin)pirimidinu pagal 15 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas norimas produktas, kurio išeiga yra 87,7%, lyd. temp.: 235-238°C, $[\alpha]_D^{25} = +20^\circ$ (c=1, 1 M HCl).

15

o

23 pavyzdys

20

1-/(3 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2,6-bis(pirolidin)-4-pirimidinil/piperazino gavimas

25

(3 α)-eburnamenin-14-karbonilchlorido hidrochlorido reakcija su piperazinu atliekama pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką. Po to gautas produktas veikiamas 4-chlor-2,6-bis(pirolidin)pirimidinu pagal 15 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas norimas junginys, kurio išeiga yra 89,4%, lyd temp.: 241-243°C, $[\alpha]_D^{25} = +19^\circ$ (c=1, 1M HCl).

30

24 pavyzdys

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

35

I 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, o liekana chromatografuojama per silikagelio kolonėlę. Eliuentu naudojant 49:1 heksano ir acetono mišinį, gaunamas 4,6-dichlor-2-(1-adamantilamino)pirimidinas, kurį perkristalinus iš heksano gaunama 28,74 g (43,5%) produkto, kurio lyd. temp.: 151-155°C.

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

Toliau eliuuojant 24:1 heksano ir acetono mišiniu, gaunamas labiau poliarinis 2,6-dichlor-4-(1-adamantilamino)pirimidinas, kurį perkristalinus iš heksano, gaunama 35,56 g (53,8%) produkto; lyd. temp.: 193-196°C.

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

25 pavyzdys

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

25 Tirpalas, kuriame yra 26,0 g (87,25 mmol) 4,6-dichlor-2-(1-adamantilamino)pirimidino ir 39,5 g (261,6 mmol) 1-aminoadamantano 200 ml n-butanolio, virinamas su grįžtamu šaldytuvu 75 valandas, po to nugarinamas. Liekana suspenduojama 400 ml eterio, suspensija nufiltruojama, išdžiovinama ir nufiltruotas produktas gryninamas, chromatografuojant per silikagelio kolonėlę. Eliuentu naudojant chloroformą ir perkristalinus gautą produktą iš eterio, gaunamas norimas produktas, kurio išeiga yra 23,94 g (66,44%), lyd. temp.: 232-236°C.

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

26 pavyzdys

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

2,4-bis(1-adamantilamino)-6-chlorpirimidino reakcija su piperazinu atliekama pagal 17 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas norimas produktas, kurio išeiga yra 83,36%, lyd. temp.: 168-175°C.

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

15 27 pavyzdys

1-(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2,4-bis(1-adamantilamino)-6-pirimidinil/piperazino gavimas

20 (3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonilchlorido hidrochlorido reakcija su 2,4-bis(1-adamantilamino)-6-(1-piperazinil) pirimidinu atliekama pagal 20 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas produktas, kurio išeiga yra 84,6%, lyd. temp.: 270-273°C.

25

28 pavyzdys

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

30

Į 40 ml pirolidino žemesnėje negu 10°C temperatūroje, šaldant ir maišant, mažomis porcijomis pridedama 10 g (33,53 mmol) 4,6-dichlor-2-(1-adamantilamino)pirimidino. Po to, reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 valandą ir nugarinamas. Liekana plakama su 150 ml chloroformo ir 30 ml 10% natrio šarmo tirpalo mišiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, 4 kartus

35

plaunamas po 50 ml vandens, džiovinamas ir nugarinamas tirpiklis. Perkristalinus liekaną iš etilacetato, gaunamas norimas junginys, kurio išeiga yra 9,60 g (86%), lyd. temp.: 178-180°C.

5

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

29 pavyzdys

10 2-(1-adamantilamino)-4-(1-piperazinil)-6-pirolidinpirimidino gavimas

2-(1-adamantilamino)-4-chlor-6-pirolidinpirimidino reakcija su piperazinu atliekama pagal 17 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas norimas junginys, kurio išeiga yra 69,7%, lyd temp.: 160-164°C.

15

^1H -BMR (60 MHz, CDCl_3) δ m. d.: 4,87 (s, 1H, 5-H).

20

30 pavyzdys

1-(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2-(1-adamantilamino)-6-pirolidin-4-pirimidinil/piperazino gavimas

25 (3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonilchlorido hidrochlorido reakcija su 2-(1-adamantilamino)-4-(1-piperazinil)-6-pirolidinpirimidinu atliekama pagal 20 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas norimas junginys, kurio išeiga yra 88,8%, lyd. temp.: 242-246°C.

30

31 pavyzdys

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

35

25 g (136,3 mmol) 2,4,6-trichlorpirimidino, 10-15°C temperatūrų intervale šaldant ir maišant, sulašinama i

31,52 ml (300 mmol) 1-amino-1,1-dimetiletano ir 200 ml tetrahidrofurano mišinį. Po to, reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje dar 5 valandas ir nugarinamas. Liekana plakama su 500 ml chloroformo ir 50 ml 10% natrio šarmo tirpalo mišiniu, organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas 4 kartus po 150 ml vandens, džiovinamas ir nugarinamas tirpiklis. Liekana chromatografuojama per silikagelio kolonėlę. Eliuentu naudojant 9:1 heksano ir etilacetato mišinį, gaunamas 4,6-dichlor-2-(1,1-dimetiletilamino)pirimidinas, kuri per kristalinius iš heksano, gaunama 11,35 g (37,84%) produkto, kurio lyd. temp.: 70-74°C.

^1H -BMR (60 MHz, 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-dimetiletilamino)-pirimidinas; per kristalinius jį iš etilacetato, gaunama 13,31 g (44,35%) produkto, kurio lyd. temp.: 192-195°C.

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

32 pavyzdys

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

4,6-dichlor-2-(1,1-dimetiletilamino)pirimidino reakcija su pirolidinu atliekama pagal 28 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas norimas produktas, kurio išeiga yra 93%, lyd. temp.: 153-157°C.

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

33 pavyzdys

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

5

4-chlor-2-(1,1-dimetiletilamino)-6-pirolidinpirimidino reakcija su piperazinu atliekama pagal 17 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas norimas junginys, kurio išeiga yra 78,1%, lyd. temp.: 162-165°C.

10

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

34 pavyzdys

15

1-/(3α,16α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2-(1,1-dimetiletilamino)-6-pirolidin-4-pirimidinil/piperazino gavimas

20

(3α,16α)-eburnamenin-14-karbonilchlorido reakcija su 2-(1,1-dimetiletilamino)-4-(1-piperazinil)-6-pirolidinpirimidinu atliekama pagal 20 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas norimas junginys, kurio išeiga yra 94,7%, lyd. temp.: 225-228°C.

25

35 pavyzdys

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

30

25 g (136,3 mmol) 2,4,6-trichlorpirimidino, 10-15°C temperatūrų intervale šaldant ir maišant, sulašinama į 23,84 g (273,5 mmol) 1-amino 2,2-dimetilpropano ir 200 ml tetrahidrofurano mišinį. Po to, reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje dar 30 minučių ir, nugarinamas. Liekana plakama su 300 ml chloroformo ir 50 ml 10% natrio šarmo tirpalo mišiniu. Organinis sluoksnius atskiriamas, plaunamas 4 kartus po 100 ml

35

vandens, džiovinamas ir nugarinamas tirpiklis. Liekana chromatografuojama per silikagelio kolonėlę. Naudojant 19:1 heksano ir etilacetato mišinį, gaunamas 4,6-dichlor-2-(2,2-dimetilpropilamino)pirimidinas; perkristalinius jį iš eterio ir heksano mišinio, gaunama 13,60 g (42,6%) produkto, kurio lyd. temp.: 63-66°C.

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

10 Toliau eliuuojant 6:1 heksano ir etilacetato mišiniu, gaunamas labiau poliarinis 2,6-dichlor-4-(2,2-dimetilpropilamino)pirimidinas; perkristalinius jį iš eterio ir heksano mišinio, gaunama 14,24 g (44,6%) produkto, kurio lyd. temp.: 77-79°C.

15 $^1\text{H-BMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ m. d.: 6,33 (s, 1H, 5-H).

° 36 pavyzdys

20 4-chlor-2-(2,2-dimetilpropilamino)-6-pirolidinpirimidino gavimas

4,6-dichlor-2-(2,2-dimetilpropilamino)pirimidino reakcija su pirolidinu atliekama pagal 28 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas norimas produktas, kurio išeiga yra 96,7%, lyd. temp.: 147-150°C.

$^1\text{H-BMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ m. d.: 5,67 (s, 1H, 5-H).

30 37 pavyzdys

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

35 2-(2,2-dimetilpropilamino)-4-chlor-6-pirolidinpirimidino reakcija su piperazinu atliekama pagal 17 pavyzdyje

aprašytą metodiką. Gaunamas norimas junginys, kurio išeiga yra 76%, lyd. temp.: 118-120°C.

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

5

38 pavyzdys

10

1-((3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2-(2,2-dimetilpropilamino)-6-pirolidin-4-pirimidinil/piperazino gavimas

15

(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonilchlorido hidrochlorido reakcija su 2-(2,2-dimetilpropilamino)-4-(piperazinil)-6-pirolidinpirimidinu atliekama pagal 20 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunamas norimas junginys, kurio išeiga yra 81,0%, lyd. temp.: 266-272°C.

39 pavyzdys

20

1-((3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2-(4-morfonil)-4-etilamino-6-pirimidinil/piperazino gavimas

25

2-(4-morfolinil)-4-etilamino-6-(1-piperazinil)pirimidino (žinomo iš GB patento Nr. 1 345 640 aprašymo) reakcija su (3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonilchlorido hidrochloridu, atlikta pagal 20 pavyzdyje aprašytą metodiką, duoda norimą produktą.

40 pavyzdys

30

1-((3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4/2-amino-4-dimetiletilamino)-6-pirimidinil/piperazino gavimas

35

1-((3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/piperazino reakcija su 2-amino-4-chlor-6-(1,1-dimetiletilamino)pirimidinu (žinomu iš Vokietijos patento Nr. 2 006 145 aprašymo),

atlikta pagal 15 pavyzdyje aprašytą metodiką, duoda norimą junginį.

41 pavyzdys

5

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

10

2,4,6-trichlorpirimidino reakcijoje su ciklopentilaminu, atliktoje pagal 35 pavyzdyje aprašytą metodiką, gaunami abu junginiai. Mažiau poliarinio 2-ciklopentilamino-4,6-dichlorpirimidino išeiga yra 35,2%, lyd. temp.: 48-52°C.

15

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

Alyvos pavidalu labiau poliarinio 4-ciklopentilamino-2,6-dichlorpirimidino išeiga yra 57,2%.

20

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

42 pavyzdys

25

2-ciklopentilamino-4-chlor-6-pirolidinpirimidino gavimas

30

2-ciklopentilamino-4,6-dichlorpirimidino reakcija su pirolidinu, atlikta pagal 13 pavyzdyje aprašytą metodiką, duoda alyvos pavidalo norimą produktą, kurio išeiga yra 72,4%.

$^1\text{H-BMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ m. d.: 5,72 (s, 1H, 5-H).

43 pavyzdys

35

1-(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(2-ciklopentilamino-6-pirolidin-4-pirimidinil)piperazino gavimas

Šis junginys gaunamas, reaguojant 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/piperazinui su 2-ciklopen-tilamino-4-chlor-6-pirolidinpirimidinu pagal 15 pavyzdyje aprašytą metodiką.

5

44 pavyzdys

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

10

Mišinys, kuriame yra 25 g (136,3 mmol) 2,4,6-trichlorpirimidino ir 46,3 ml (272,6 mmol) 2,2,4,4-tetrametilpiperidino, virinamas su grįžtamu šaldytuvu 50 valandų, atšaldomas ir suspenduojamas 250 ml heksano. Netirpi dalis nufiltruojama, filtratas nugarinamas ir liekana plakama su 300 ml chloroformo ir 50 ml 10% natrio šarmo tirpalo mišiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas 4 kartus po 100 ml vandens, džiovinamas ir nugarinamas tirpiklis. Liekana gryninama, chromatografuojant per silikagelio kolonėlę. Eliuentu naudojant heksaną, gaunamas norimas junginys, kurį perkristalinus, gaunama 8,04 g (20,47%) produkto; lyd. temp.: 89-90°C.

25

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

45 pavyzdys

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

30

4,6-dichlor-2-(2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinil)pirimidino reakcija su pirolidinu, atlikta pagal 13 pavyzdyje aprašytą metodiką, duoda norimą produktą, kurio išeiga yra 75,08%, lyd. temp.: 130-135°C.

35

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

46 pavyzdys

- 5 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2-(2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinil)-6-pirolidin-4-pirimidinil/piperazino gavimas

10 Šis junginys yra gaunamas, reaguojant 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/piperazinui su 4-chlor-2-(2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinil)-6-pirolidinpirimidinu, pagal panašią metodiką, aprašytą 15 pavyzdyje.

47 pavyzdys

- 15 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-(heksahidro-1H-1,4-diazepino) gavimas

20 Šis junginys gaunamas, reaguojant (3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonilchlorido hidrochloridui su homopiperazinu pagal panašią metodiką, aprašytą 1 pavyzdyje.

48 pavyzdys

- 25 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2,6-bis(pirolidin)-4-pirimidinil/-(heksahidro-1H-1,4-diazepino) gavimas

30 Šis junginys yra gaunamas, reaguojant 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-(heksahidro-1H-1,4-diazepinui) su 4-chlor-2,6-bis(pirolidin)pirimidinu pagal panašią metodiką, aprašytą 15 pavyzdyje.

49 pavyzdys

- 35 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-ilmetil/-4-/2,6-bis(pirolidin)-4-pirimidinil/piperazino gavimas

Į 1,3 g. (34 mmol) ličio aliuminio hidrido, ištirpinto
 65 ml tetrahidrofurano, argono atmosferoje maišant, per
 10 minučių sulašinamas tirpalas, kuriame yra 1,95 g
 (3,2 mmol) 1-(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2,6-
 5 bis(pirolidin)-4-pirimidinil/piperazino 65-se ml tetra-
 hidrofurano, ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu
 šaldytuvu 3 valandas. Atšaldžius mišinį, redukuojančio
 reagento perteklius suskaldomas, pridedant į mišinį iš
 eilės 1,3 ml vandens, 1,3 ml 15% natrio šarmo tirpalo
 10 ir po to 5,2 ml vandens. Nuosėdos nufiltruojamos, ir
 plaunamos tetrahidrofuranu. Filtratas ir tetrahidro-
 furanas, panaudotas nuosėdų plovimui, supilami kartu ir
 nugarinamas. Liekana gryninama, chromatografuojama per
 silikagelio kolonėlę. Eliuentu naudojant 9:1
 15 cikloheksano ir dietilamino mišinį, gaunamas putų
 pavidalo norimas produktas, kurio išeiga yra 1,00 g,
 $[\alpha]_D^{22} = -33^\circ$ (kaip trihidrobromidas, c=1, H₂O).

50 pavyzdys

20

1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-ilmetil/-4-/2,6-bis(pirolidin)-4-pirimidinil/piperazino trihidrobromido gavimas

1,00 g (1,69 mmol) 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-ilmetil/-
 25 -4-/2,6-bis(pirolidin)-4-pirimidinil/piperazino suspen-
 duojama 10 ml izopropanolio ir į šią suspensiją
 pridedama 2,02 ml (5,06 mmol) 2,5 M vandenilio bromido
 tirpalo izopropanolyje. Kristalinės nuosėdos nufiltruo-
 jamos, džiovinamos ir gaunama 0,65 g (46%) norimos
 30 druskos.

51 pavyzdys

Injekcijoms skirto tirpalo paruošimas

35

0,05 svorio% natrio piro sulfito ištirpinama injekcijoms
 skirtame, neturinčiame deguonies vandenyje ir šiame

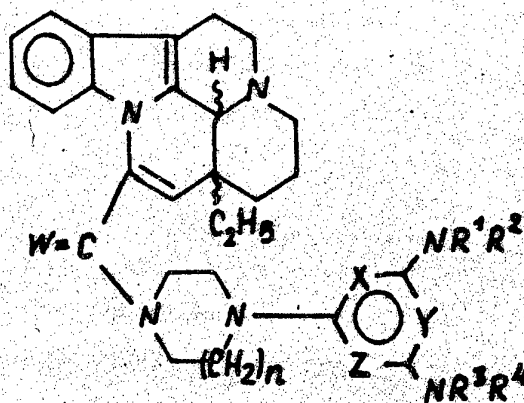
tirpale ištirpinama veiklioji medžiaga. Tuo pačiu metu 0,1 svorio% kalio sorbato ištirpinama tokiame pačiame vandenyje ir jame ištirpinamas toks natrio chlorido kiekis, kad būtų gaunamas izotoninis tirpalas. Abu
5 tirpalai sumaišomi, pridedamas reikiamas injekcijoms skirtas, neturinčio deguonies vandens kiekis ir, kad būtų pašalintos bakterijos ir pašalinės medžiagos, tirpalas filtruojamas per membraninį filtrą, kurio porų dydis yra 0,2 μm . Ampulės užpildomos filtratu azoto
10 atmosferoje.

Tinkamiausia 1 ml tūrio injekcijoms skirta kompozicija yra:

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

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Eburnamenino dariniai, kurių formulė



(I),

kurioje R^1 ir R^2 , o taip pat ir R^3 ir R^4 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, C_{2-6} -alkilo grupė, C_{2-6} -alkenilo grupė; arba C_{3-10} -alicyklinė grupė, turinti nuo 1 iki 3 žiedų, ir šioje grupėje gali būti C_{1-6} -alkilo arba C_{2-6} -alkenilo pakaitai; arba

R^1 ir R^2 ir/arba R^3 ir R^4 kartu su gretimu azoto atomu, arba su galinčiu būti dar ir deguonies arba azoto atomu sudaro 4- arba 6-narę sočią arba nesočią ciklinę grupę, kurioje gali būti C_{1-6} -alkilo arba C_{2-6} -alkenilo pakaitai;

du iš X, Y ir Z yra azotas, o trečiasis iš jų yra metino grupė;

n yra 1 arba 2;

W yra deguonis arba du vandenilio atomai; ir

vingiuota linija reiškia α -/ α -, α -/ β - arba β -/ α -sterinę padėtį,

o taip pat ir jų adityvinės druskos bei solvatai.

2. Junginiai, pasirinkti iš grupės, į kurią įeina:

- 5 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2,4-bis(pirolidin)-6-pirimidinil/piperazinas,
- 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2,6-bis(pirolidin)-4-pirimidinil/piperazinas,
- 10 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/4,6-bis(pirolidin-2-pirimidinil/piperazinas,
- 1-/(16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2,6-bis(pirolidin)-4-pirimidinil/piperazinas,
- 15 1-(3 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2,6-bis(pirolidin)-4-pirimidinil/piperazinas,
- 20 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2,4-bis(1-adamantilamino)-6-pirimidinil/piperazinas,
- 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2-(1-adamantilamino)-6-pirolidin)-4-pirimidinil/piperazinas,
- 25 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2-(1,1-dimetiletilamino)-6-pirolidin-4-pirimidinil/piperazinas,
- 30 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2-(2,2-dimetilpropilamino)-6-pirolidin)-4-pirimidinil/piperazinas,
- 35 1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2-(4-morfolinil)-4-etilamino-6-pirimidinil/piperazinas,

1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2-amino-4-(1,1-dimetiletilamino)-6-pirimidinil/piperazinas,

1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-(2-ciklopentilamino-6-pirolidin-4-pirimidinil)piperazinas,

1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2-(2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinil)-6-pirolidin-4-pirimidinil/piperazinas,

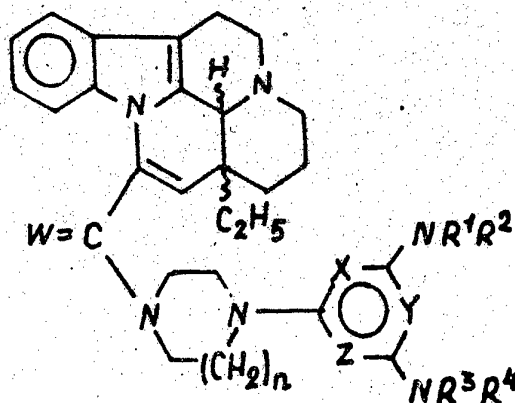
1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2,6-bis(pirolidin)-4-pirimidinil/-(heksahidro-1H-1,4-diazepinas),

1-/(3 α ,16 α)-eburnamenin-14-karbonil/-4-/2,6-bis(pirolidin)-4-pirimidinil/piperazinas

o taip pat ir šių junginių adityvinės druskos.

3. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad i ją, kaip veiklioji medžiaga, įeina terapiškai efektyvus kiekis eburnamenino darinio, kurio formulė (I), kurioje R¹, R², R³, R⁴, X, Y, Z, n, W ir vingiuota linija turi 1 punkte aprašytas reikšmes, arba šio darinio farmaciškai tinkama druska arba solvatas.

4. Naujų eburnamenino darinių, kurių formulė



(I),

kurioje

5 R^1 ir R^2 , o taip pat ir R^3 ir R^4 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, C_{2-6} -alkilo grupė, C_{2-6} -alkenilo grupė, arba C_{3-10} -alicyklinė grupė, turinti nuo 1 iki 3 žiedų, ir šioje grupėje gali būti C_{1-6} -alkilo arba C_{2-6} -alkenilo pakaitai, arba

10 R^1 ir R^2 ir/arba R^3 ir R^4 kartu su gretimu azoto atomu, arba su galinčiu būti dar ir deguonies arba azoto atomu sudaro 4- arba 6-narę sočią arba nesočią ciklinę grupę, kurioje gali būti C_{1-6} -alkilo arba C_{2-6} -alkenilo pakaitai;

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

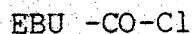
n yra 1 arba 2;

20 W yra deguonis arba du vandenilio atomai; ir

vingiuota linija reiškia α -/ α -, α -/ β - arba β -/ α -sterinę padėtį,

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

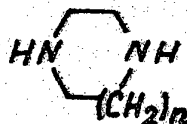
a) veikia eburnamenino chloridą, kurio formulė



(V),

30

kurioje vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, arba jo hidrochloridą piperazino dariniu, kurio formulė



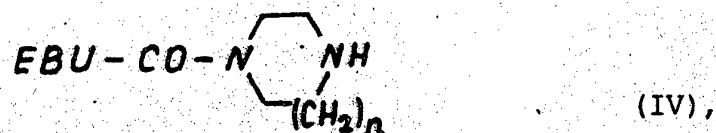
(X),

35

kurioje n turi aukščiau aprašytas reikšmes,

veikia tokiu būdu gautą 1-(eburnameninkarbonil) piperazina, kurio formulė

5



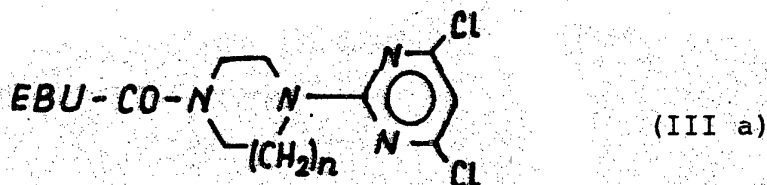
10

kurioje n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, 2,4,6-trichlorpirimidinu,

15

išskirsto šioje reakcijoje susidariusį izomerų mišinį, susidedantį iš 1-eburnameninkarbonil-4-(4,6-dichlorpirimidin-2-il)piperazino, kurio formulė

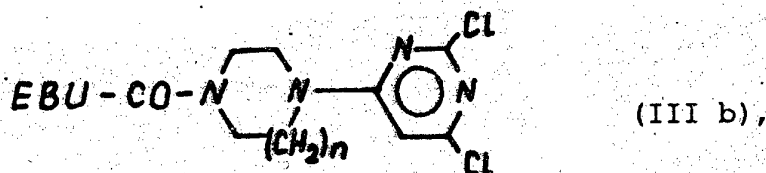
20



25

ir 1-eburnameninkarbonil-4-(2,4-dichlorpirimidin-6-il) piperazino, kurio formulė

30



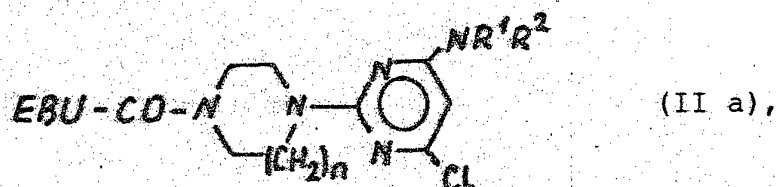
35

kur n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, i atskirus izomeras, po to

veikia maždaug 1 moli, gauto 1-eburnameninkarbonil-4-(4,6-dichlorpirimidin-2-il)piperazino, kurio formulė (III a), maždaug 2 moliais amino, kurio formulė HNR^1R^2 , kur R^1 ir R^2 yra tokie patys kaip R^3 ir R^4 , vienoje arba dviejose stadijose, ir taip gauna (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose R^1 ir R^2 yra tokie patys, kaip R^3 ir R^4 , X ir Z yra azotas, Y yra metino grupė, o n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

veikia maždaug 1 moli, gauto 1-eburnameninkarbonil-4-(4,6-dichlorpirimidin-2-il)piperazino, kurio formulė (III a), maždaug 1 moliu amino, kurio formulė HNR^1R^2 , kur R^1 ir R^2 yra skirtingi nuo R^3 ir R^4 , po to

veikia gautą 1-eburnameninkarbonil-4-(4-amino-6-chlorpirimidin-2-il)piperaziną, kurio formulė



kurioje R^1 , R^2 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, aminu, kurio formulė HNR^3R^4 , kur R^3 ir R^4 turi aukščiau aprašytas reikšmes, ir taip gauna (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose R^1 ir R^2 yra skirtingi nuo R^3 ir R^4 , X ir Z yra azotas, Y yra metino grupė, o n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

veikia maždaug 1 moli 1-eburnameninkarbonil-4-(2,4-dichlorpirimidin-6-il)piperazino, kurio formulė (III b), maždaug 2 moliais amino, kurio formulė HNR^1R^2 , kur R^1 ir R^2 yra tokie patys, kaip R^3 ir R^4 , vienoje arba dviejose stadijose, ir taip gauna (I) formulės

eburnamenino darinius, kuriuose R^1 ir R^2 yra tokie patys, kaip R^3 ir R^4 , X ir Y yra azotas, Z yra metino grupė, o n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

5

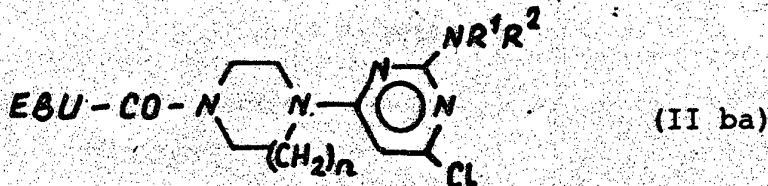
veikia maždaug 1 molį 1-eburnameninkarbonil-4-(2,4-dichlorpirimidin-6-il)pierazino, kurio formulė (III b), maždaug 1 moliu amino, kurio formulė HNR^1R^2 , kur R^1 ir R^2 yra skirtingi nuo R^3 ir R^4 , ir taip gauna (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose R^1 ir R^2 yra skirtingi nuo R^3 ir R^4 , X ir Y yra azotas, Z yra metino grupė, o n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, po to

10

15

išskirsto gautą izomerų mišinį, susidedantį iš 1-eburnameninkarbonil-4-(2-aminō-4-chlorpirimidin-6-il)piperazino, kurio formulė

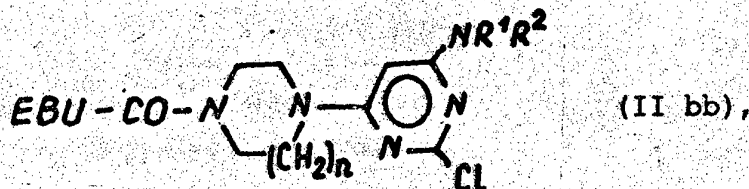
20



25

ir 1-eburnameninkarbonil-4-(4-amino-2-chlorpirimidin-6-il)-piperazino, kurio formulė

30



kurioje R^1 , R^2 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, i atskirus izomerus ir veikia maždaug 1 molį šio izomero maždaug 1 moliu amino, kurio formulė yra HNR^3R^4 , kur R^3 ir R^4 yra skirtingi nuo R^1 ir

35

R^2 , ir taip gauna (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose R^1 ir R^2 yra skirtingi nuo R^3 ir R^4 , X ir Y yra azotas, Z yra metino grupė, arba Z ir Y yra azotas, o X yra metino grupė ir n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

al) veikia 1-(eburnameninkarbonil)piperaziną, kurio formulė (IV), kur n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, 2,4,6-trichlorpirimidinu,

išskirsto izomerų mišinį, susidedantį iš 1-eburnameninkarbonil-4-(4,6-dichlorpirimidin-2-il)piperazino, kurio formulė (III a), ir 1-eburnameninkarbonil-4-(2,6-dichlorpirimidin-6-il)piperazino, kurio formulė (III b), kur n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, į atskirus izomerus, po to

veikia 1 molį gauto 1-eburnameninkarbonil-4-(4,6-dichlorpirimidin-2-il)piperazino, kurio formulė (III a), 2 moliais amino, kurio formulė HNR^1R^2 , kur R^1 ir R^2 yra tokie patys, kaip R^3 ir R^4 , vienoje arba dviejose stadijose, ir taip gauna (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose R^1 ir R^2 yra tokie patys, kaip R^3 ir R^4 , X ir Z yra azotas, Y yra metino grupė, o n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba veikia 1 molį 1-eburnameninkarbonil-4-(4,6-dichlorpirimidin-2-il)piperazino, kurio formulė (III a), 1 moliu amino, kurio formulė HNR^1R^2 , kurioje R^1 ir R^2 yra skirtingi nuo R^3 ir R^4 , ir taip gauna (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose R^1 ir R^2 yra skirtingi nuo R^3 ir R^4 , X ir Z yra azotas, Y yra metino grupė, o n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, po to

veikia gautą 1-eburnameninkarbonil-4-(4-amino-6-chlorpirimidin-2-il)piperaziną, kurio formulė (IIa), kurioje R^1 , R^2 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas

reikšmes, aminu, kurio formulė HNR^3R^4 , kurioje R^3 ir R^4 yra skirtingi nuo R^1 ir R^2 , ir taip gauna (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose R^1 ir R^2 yra skirtingi nuo R^3 ir R^4 , X ir Z yra azotas, Y yra metino grupė, o n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

veikia 1 moli 1-eburnameninkarbonil-4-(2,4-dichlorpirimidin-6-il)piperazino, kurio formulė (IIIb), 2 moliais amino, kurio formulė HNR^1R^2 , kurioje R^1 ir R^2 yra tokie patys, kaip R^3 ir R^4 , vienoje arba dviejose stadijose, ir taip gauna (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose R^1 ir R^2 yra tokie patys, kaip ir R^3 ir R^4 , X ir Y yra azotas, Z yra metino grupė, o n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

veikia 1 moli 1-eburnameninkarbonil-4-(2,4-dichlorpirimidin-6-il)piperazino, kurio formulė (III b), 1 moliu amino, kurio formulė HNR^1R^2 , kurioje R^1 ir R^2 yra skirtingi nuo R^3 ir R^4 , po to

išskirsto izomerų mišinį, sudarytą iš 1-eburnameninkarbonil-4-(2-amino-4-chlorpirimidin-6-il)piperazino, kurio formulė (II ba), ir 1-eburnameninkarbonil-4-(4-amino-2-chlorpirimidin-6-il)piperazino, kurio formulė (II bb), kur R^1 , R^2 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, į atskirus izomeras, ir veikia 1 moli šio junginio 1-moliu amino, kurio formulė HNR^3R^4 , kurioje R^3 ir R^4 yra skirtingi nuo R^1 ir R^2 , ir taip gauna (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose R^1 ir R^2 yra skirtingi nuo R^3 ir R^4 , X ir Y yra azotas, o Z yra metino grupė, arba Z ir X yra azotas, o X yra metino grupė, o n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

a2a) veikia maždaug 1 moli 1-eburnameninkarbonil-4-(4,6-dichlorpirimidin-2-il)piperazino, kurio formulė

(III a), kurioje n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, maždaug 2 moliais amino, kurio formulė HNR^1R^2 , kurioje R^1 ir R^2 yra tokie patys, kaip ir R^3 ir R^4 , vienoje arba dviejose stadijose, ir taip gauna (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose R^1 ir R^2 yra tokie patys, kaip ir R^3 ir R^4 , X ir Z yra azotas, Y yra metino grupė, o n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

10 a2b) veikia maždaug 1 moli 1-eburnameninkarbonil-4-(4,6-dichlorpirimidin-2-il)piperazino,, kurio formulė (IIIa), kurioje n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, maždaug 1 moliu amino, kurių formulė HNR^1R^2 , kurioje R^1 ir R^2 yra skirtingi nuo R^3 ir R^4 , po to

veikia gautą 1-eburnameninkarbonil-4-(4-amino-6-chlorpirimidin-2-il)piperaziną, kurio formulė (II a), kurioje R^1 , R^2 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, aminu, kurio formulė HNR^3R^4 , kurioje R^3 ir R^4 yra skirtingi nuo R^1 ir R^2 , ir taip gauna (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose R^1 ir R^2 yra skirtingi nuo R^3 ir R^4 , X ir Z yra azotas, Y yra metino grupė, o n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

a2c) veikia maždaug 1 moli 1-eburnameninkarbonil-4-(2,4-dichlorpirimidin-6-il)piperazino, kurio formulė (IIIb), kurioje n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, maždaug 2 moliais amino, kurio formulė HNR^1R^2 , kurioje R^1 ir R^2 yra tokie patys, kaip ir R^3 ir R^4 , vienoje arba dviejose stadijose, ir taip gauna (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose R^1 ir R^2 yra tokie patys, kaip R^3 ir R^4 , X ir Y yra azotas, Z yra metino grupė, o n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

a2d) veikia maždaug 1 molį 1-eburnameninkarbonil-4-(2,4-dichlorpirimidin-6-il)piperazino, kurio formulė (III b), kurioje n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, maždaug 1 moliu amino, kurio formulė HNR^1R^2 , kurioje R^1 ir R^2 yra skirtingi nuo R^3 ir R^4 , po to

išskirsto gautą izomerų mišinį, susidedantį iš 1-eburnameninkarbonil-4-(2-amino-4-chlorpirimidin-6-il)piperazino, kurio formulė (II ba), ir 1-eburnameninkarbonil-4-(4-amino-2-chlorpirimidin-6-il)piperazino, kurio formulė (II bb), kurioje R^1 , R^2 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, i atskirus izomeras, ir po to veikia maždaug 1 molį šio junginio maždaug 1 moliu amino, kurio formulė HNR^3R^4 , kurioje R^3 ir R^4 yra skirtingi nuo R^1 ir R^2 , ir taip gauna (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose R^1 ir R^2 yra skirtingi nuo R^3 ir R^4 , X ir Y yra azotas, Z yra metino grupė, arba Z ir Y yra azotas, o X yra metino grupė, o n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

a3a) veikia 1-eburnameninkarbonil-4-(4-amino-6-chlorpirimidin-2-il)piperaziną, kurio formulė (II a), kurioje R^1 , R^2 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, aminu, kurio formulė HNR^3R^4 , kurioje R^3 ir R^4 turi aukščiau aprašytas reikšmes, ir taip gauna (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose X ir Z yra azotas, Y yra metino grupė, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

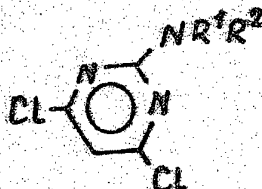
a3b) veikia 1-eburnameninkarbonil-4-(2-amino-4-chlorpirimidin-6-il)piperaziną, kurio formulė (II ba), kurioje R^1 , R^2 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, aminu, kurio formulė HNR^3R^4 , kurioje R^3 ir R^4 turi aukščiau aprašytas reikšmes, ir taip gauna (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose X ir Y yra

azotas, Z yra metino grupė, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

a3c) veikia 1-eburnameninkarbonil-4-(4-amino-2-chlor-pirimidin-6-il)piperazina, kurio formulė (II bb), kurioje R^1 , R^2 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, aminu, kurio formulė HNR^3R^4 , kurioje R^3 ir R^4 turi aukščiau aprašytas reikšmes, ir taip gauna (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose Z ir Y yra azotas, X yra metino grupė, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n ir vingiuotą linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

ba) veikia 1-(eburnameninkarbonil)piperazina, kuri formulė (IV), kurioje n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, 2-amino-4,6-dichlorpirimidinu, kurio formulė

20



(VI b),

25

kurioje R^1 ir R^2 turi aukščiau aprašytas reikšmes, po to veikia gautą 1-eburnameninkarbonil-4-(2-amino-4-chlor-pirimidin-6-il)piperazina, kurio formulė (II ba), kurioje R^1 , R^2 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, aminu, kurio formulė HNR^3R^4 , kurioje R^3 ir R^4 turi aukščiau aprašytas reikšmes, ir taip gauna (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose X ir Y yra azotas, Z yra metino grupė, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

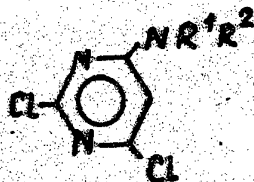
30

35

bb) veikia 1-(eburnameninkarbonil)piperazina, kurio formulė (IV), kurioje n ir vingiuota linija turi

aukščiau aprašytas reikšmes, 4-amino-2,6-dichlorpirimidinu, kurio formulė

5



(VI a),

10 kurioje R^1 ir R^2 turi aukščiau aprašytas reikšmes, po to išskirsto gautą izomerų mišinį, susidedantį iš 1-eburnameninkarbonil-4-(4-amino-6-chlorpirimidin-2-il) piperazino, kurio formulė (II a) ir 1-eburnameninkarbonil-4-(4-amino-2-chlorpirimidin-6-il)piperazino, kurio formulė (II bb), kur R^1 , R^2 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, i atskirus izomerus, ir veikia maždaug 1 molį šio izomero maždaug 1 moliu amino, kurio formulė HNR^3R^4 , kurioje R^3 ir R^4

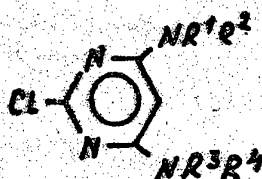
15 turi aukščiau aprašytas reikšmes, ir taip gauna (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose Z ir Y yra azotas, o X yra metino grupė, arba X ir Z yra azotas, o Y yra metino grupė, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

20

25

ca) veikia 1-(eburnameninkarbonil)piperaziną, kurio formulė (IV), kurioje n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, 4,6-diamino-2-chlorpirimidinu, kurio formulė

30



(VII a),

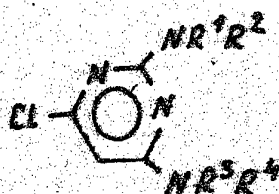
35

kurioje R^1 , R^2 , R^3 ir R^4 turi aukščiau aprašytas reikšmes, ir taip gauna (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose X ir Z yra azotas, Y yra metino grupė, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n ir vingiuota linija turi

5 aukščiau aprašytas reikšmes; arba

cb) veikia 1-(eburnameninkarbonil)piperazina, kurio formulė (IV), kurioje n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, 2,4-diamino-6-chlorpirimidinu, kurio formulė

10



(VII b),

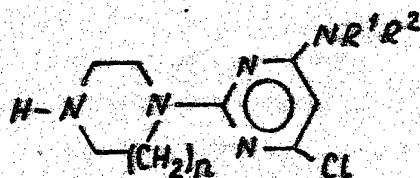
15

kurioje R^1 , R^2 , R^3 ir R^4 turi aukščiau aprašytas reikšmes, ir taip gauna (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose X ir Y yra azotas, Z yra metino grupė, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

20

da) veikia eburnameninkarbonilchloridą, kurio formulė (V), kurioje vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, arba jo hidrochloridą 4-(4-amino-6-chlorpirimidin-2-il)piperazinu, kurio formulė

25



(VIII a),

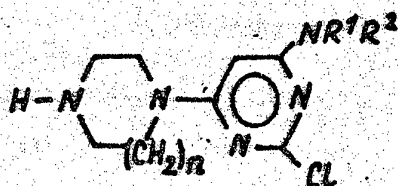
30

kurioje R^1 , R^2 ir n turi aukščiau aprašytas reikšmes, po to

35

veikia gautą 1-eburnameninkarbonil-4-(4-amino-6-chlorpirimidin-2-il)piperazina, kurio formulė (II a), kurioje R^1 , R^2 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, aminu, kurio formulė HNR^3R^4 , kurioje R^3 ir R^4 turi aukščiau aprašytas reikšmes, ir taip gauna (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose X ir Z yra azotas, Y yra metino grupė, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

db) veikia eburnameninkarbonilchloridą, kurio formulė (V), kurioje vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, arba jo hidrochloridą 4-(4-amino-2-chlorpirimidin-6-il)-piperazinu, kurio formulė



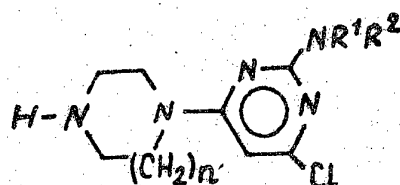
(VIII bb),

kurioje R^1 , R^2 , ir n turi aukščiau aprašytas reikšmes, po to

veikia gautą 1-eburnameninkarbonil-4-(4-amino-2-chlorpirimidin-6-il)piperazina, kurio formulė (II bb), kurioje R^1 , R^2 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, aminu, kurio formulė HNR^3R^4 , kurioje R^3 ir R^4 turi aukščiau aprašytas reikšmes, ir taip gauna (I) formulės eburnamenino darinius, kuriuose Y ir Z yra azotas, X yra metino grupė, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

dc) veikia eburnameninkarbonilchloridą, kurio formulė (V), kurioje vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, arba jo hidrochloridą 4-(2-amino-4-chlorpirimidin-6-il)-piperazinu, kurio formulė

5



(VIII ba),

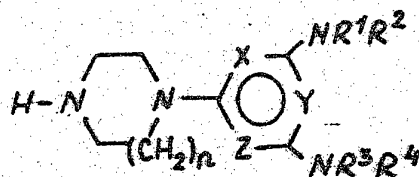
10

kurioje R^1 , R^2 ir n turi aukščiau aprašytas reikšmes, po
to
veikia gautą 1-eburnameninkarbonil-4-(2-amino-4-chlor-
pirimidin-6-il)piperaziną, kurio formulė (II ba),
kurioje R^1 , R^2 , n ir vingiuota linija turi aukščiau
aprašytas reikšmes, ir taip gauna (I) formulės
eburnamenino darinius, kuriuose X ir Y yra azotas, Z
yra metino grupė, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n ir vingiuota linija
turi aukščiau aprašytas reikšmes; arba

20

e) veikia eburnameninkarbonilchloridą, kurio formulė
(V), kurioje vingiuota linija turi aukščiau aprašytas
reikšmes, arba jo hidrochloridą 4-(diaminopirimi-
dinil)piperazinu, kurio formulė

25



(IX),

30

kurioje R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X , Y , Z ir n turi aukščiau
aprašytas reikšmes,

35

ir, jeigu norima, redukuoja taip gautą (I) formulės
eburnamenino darinį, turintį okso-grupę, pažymėtą W ,
kurioje R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X , Y , Z , n ir vingiuota linija
turi aukščiau nurodytas reikšmes, ir/arba paverčia (I)
formulės eburnamenino darinį, kuriame R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X ,

Y, Z, n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, gautą laisvos bazės pavidalu, į jo adityvinę druską, veikiant rūgštimi, ir/arba pagamina laisvą bazę iš (I) formulės eburnamenino darinio, kuriame R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y, Z, n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes gautos druskos, ir/arba paverčia (I) formulės eburnamenino darinį, kuriame R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y, Z, n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, į jo solvatą.

10

5. Būdas pagal 4 punkto a) dalį, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 1-eburnameninkarbonilchloridą, kurio formulė (IV), kurioje vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, arba jo hidrochloridą veikia dideliu pertekliumi piperazino darinio, kurio formulė (X), kurioje n turi aukščiau aprašytą reikšmę, -70°C - -20°C temperatūrų intervale.

15

6. Būdas, pagal 4 punkto a) dalį arba 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 1-(eburnameninkarbonil)piperaziną, kurio formulė (IV), kurioje n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, veikia 2,4,6-trichlorpirimidinu eterio tipo tirpiklyje -20°C - $+50^{\circ}\text{C}$ temperatūrų intervale.

20

25

7. Būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 1-eburnameninkarbonil-4-(4,6-dichlorpirimidin-2-il)piperaziną, kurio formulė (III a), arba atitinkamai 1-eburnameninkarbonil-4-(2,4-dichlorpirimidin-6-il)piperaziną, kurio formulė (III b), kur n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, veikia aminais, kurių formulė HNR^1R^2 , kurioje R^1 ir R^2 turi aukščiau aprašytas reikšmes, 0°C - 150°C temperatūrų intervale.

30

35

8. Būdas pagal bet kuria iš 4 punkto da), db) ir dc) dalių, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

eburnameninkarbonilchlorido, kurio formulė (V), kurioje vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, arba jo hidrochlorido reakciją su 4-(amino-chlor-pirimidinil)piperazino dariniais, kurių formulės (VIII a), (VIII bb) arba (VIII ba), kuriose R^1 , R^2 ir n turi aukščiau aprašytas reikšmes, vykdo -50°C ir kambario temperatūrų intervale.

9. Būdas pagal 4 punktą e) dalį, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad eburnameninkarbonilchlorido, kurio formulė (V), kurioje vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, arba jo hidrochlorido reakciją su 4-(diaminopirimidinil)piperazinu, kurio formulė (IX), kurioje R^2 , R^3 , R^4 , X , Y , Z ir n turi aukščiau aprašytas reikšmes, vykdo -50°C ir kambario temperatūrų intervale.

10. Būdas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad eburnamenino darinį, kurio formulė (I), turintį okso-grupę, pažymėtą W , kurioje R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X , Y , Z , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, redukuoja panaudojant ličio aliuminio hidridą eterio tipo tirpiklyje.

11. Būdas pagal 6 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad eterio tipo tirpikliu vartoja tetrahidrofuraną.

12. Būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reakciją vykdo 0°C temperatūroje.

13. Būdas pagal bet kurį iš 4-12 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad eburnamenino darinių, kurių formulė (I), kurioje R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X , Y , Z , n ir vingiuota linija turi aukščiau aprašytas reikšmes, gautų laisvų bazių pavidalu, veikia organinėmis arba neorganinėmis rūgštimis C_{1-4} -alkanolyje, geriausia

etanolyje, ir, jeigu reikia, susidariusią adityvinę druską nusodina eterio tipo tirpikliu, geriausia dietilo eteriu.

- 5 14. Eburnamenino darinio bendros formulės (I), kurioje R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y, Z, n ir vingiuotą linija turi 1 punkte aprašytas reikšmes arba jo farmaciškai tinkamos druskos, vieno, arba įeinančio į farmacinę kompoziciją terapiškai efektyvaus kiekio panaudojimas lipidų
- 10 peroksidinimo inhibavimui žinduolių, įskaitant žmogų, organizme.