

(19)



(10) **LT 3415 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **3415**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 239/24,**
C07D 239/32

(21) Paraiškos numeris: **IP269**

(22) Paraiškos padavimo data: **1992 12 30**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 10 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 09 25**

(60) SU duomenys: **SU 4742852, 1989 12 06**

(31,32,33) Prioritetas: **8828620, 1988 12 07, GB**
8908561, 1989 04 14, GB
8918893, 1989 08 18, GB

(72) Išradėjas:

Alistair Ainslie Miller, GB
Malcolm Stuart Nobbs, GB
Richard Martin Hyde, GB
Michael John Leach, GB

(73) Patento savininkas:

THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, Unicorn House, 160 Euston Road, London
NW1 2BP, GB

(74) Patentinis patikėtinis:

Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Pirimidino darinių gavimo būdas

(57) Referatas:

Atskleista pakeistų fenilpirimidino junginių klasė. Tie junginiai yra sužadinančios aminorūgšties-glutamato inhibitoriai. Jie tinkami naudoti daugeliui CNS pakenkimų gydyti arba išvengti, įskaitant cerebralius išeminius pažeidimus ir epilepsiją.

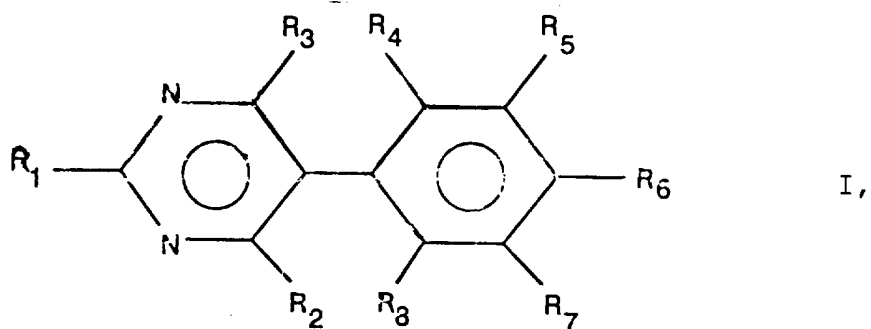
Išradimas priklauso pirimidino junginių klasei, tinkančių centrinės nervų sistemos (CNS) susirgimams ir sutrikimams gydyti, pavyzdžiui cerebraliniams išeminiams pažeidimams išvengti, taip pat šiuos junginius turinčioms vaistinėms kompozicijoms ir jų pritaikymui minėtų sutrikimų gydymui ir jų pagaminimo būdams.

Glutamatas yra sužadinanti amino rūgštis, kuri veikia kaip neurotransmiteris. Visgi, jei jo tarpląstelinė koncentracija pakankamai aukšta, glutamatas veikia kaip stiprus neurotoksinas, galintis sunaikinti neuronus centrinėje nervų sistemoje (Rothman, Olney (1968) Prog. Brain, Res., 63,69). Glutamato neurotinis veikimas apima visą eilę centrinės nervų sistemos susirgimų ir sutrikimų, tame tarpe cerebralinių išeminių pažeidimą, epilepsiją, o taip pat chroninius neurodegeneratyvinius sutrikimus kaip alcmajerio ligą, judėjimo sistemos pažeidimai ir Chantingtono chorėja (Meldrum Clinical Science, (1985, 68, II3-II22). Be to, glutamato neurologinis veikimas apima ir kitus neurologinius sutrikimus, tokius kaip maniakinė depresija, depresija, šizofrenija, neurologinis aukšto spaudimo sindromas, chroninis skausmas, trišakio nervo neuralgija ir migrena.

Europos patentinėje paraiškoje Nr. 2II2I atskleista grupė 3,5 - diamino - 6- /pakeistas fenilas/ - (1,2,4) - triazinių, kurie aktyvūs, gydant CNS susirgimus, pavyzdžiui, gydant epilepsiją. Vienas iš junginių, aprašytas šioje paraiškoje, 3,5 - diamino-6 -/2,3 - dichloro fenil/ -1,2,4, - triazinas (lamotrigine) kaip buvo parodyta, inhibuoja sužadinančių amino rūgščių, glutamato ir aspartato atpalaidavimą, (Leach ir kt., Epilepsia, 27,490-497,1986, A.A. Miller ir kt., New anticonulsant druges, Ed. Meldrum and Porter, 165-177, 1987).

Šio išradimo autoriai aptiko, kad visa eilė pakeistų pirimidino junginių, kaip apibrėžta I formulėje, yra potencialūs glutamato atpalaidavimo inhibitoriai, tie junginiai yra naudingi gydant anksčiau nurodytus centrinės nervų sistemos susirgimus ir sutrikimus; I formulės pirimidino junginiai yra taip pat aspartato atpalaidavimo inhibitoriai.

Tuo būdu, pagal pirmą šio išradimo aspektą pasiūlyta naudoti I formulės junginius arba rūgšties prisijungimo druskas gaminant medikamentus žinduolių CNS susirgimams ir sutrikimams gydyti arba jų išvengti



I formulėje R_1 ir R_2 vienodi arba skirtingi ir parinkti iš vandenilio, halogeno, hidroksilo, ekoksilo, alkilo, alkiltio ir grupės NR^1R^{11} , kurioje R^1 ir R^{11} vienodi arba skirtingi ir parinkti iš vandenilio, alkilo, arilo ir aralkilo arba kartu su azoto atomu, prie kurio jie prijungti, sudaro ciklinį žiedą, pasirinktinai pakeista viena ar daugiau alkilinėmis grupėmis ir pasirinktinai turinti savo sudėtyje kitus heteroatomus; R_3 yra vandenilis, alkilas, pasirinktinai pakeistas vienu ar daugiau halogeno radikalais, arba yra aminos, alkilaminas, dialkilaminas, ciano, nitro, halogenas, karbamoilas $S(O)_n$ hidroksilas, karboksilas, alkoksilas, alkiltio, alkiltioalkilas, $S(O)_n$ alkilas, di(alkiloksi)alkilas, $-C(R):NOH$ arba $-COR$ arba $-CO_2R$, kurioje R yra vandenilis arba alkilas arba grupė CH_2X , kur X yra hidroksilas, alkoksilas, ariloksilas, arilalkiloksilas, halogenas, ciano, $-NR^1R^{11}$, kurioje R^1 ir R^{11} turi

5 anksčiau nurodytas reikšmės, $S(O)_n$ alkilas, kurioje n lygi 1 arba 2, arba $SO_2NR^1 R^{11}$; kiekvienas iš R_1-R_8 yra vienodi arba skirtingi ir kiekvieną parenka iš vandenilio halogeno, alkilo, perhalogenalkilo, ciano, karbamoilo, karboksilas, COR, nitro, amino, alkilsulfo-
10 nilamino, alkoksilo, $S(O)_n$ alkilo, kur n lygu 1 arba 2 arba $SO_2NR^1 R^{11}$; arba R_4 ir R_5 arba R_5 ir R_6 kartu yra grupė $-CH=CH-CH=CH-$ arba grupė $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, ir šiuo atveju abu R_7 ir R_8 yra vandenilis; ir pasirinktinai
vienas iš azoto atomų piramidino žiede gali būti N-alkilintas arba pasirinktinai gali būti N-oksidu;

15 be to anksčiau nurodytos alkilo grupės arba alkilą sudarančių grupių fragmentai turi nuo 1 iki 6 anglies atomų, o arilo grupės arba arilą sudarančių grupių ariliniai fragmentai turi 6 arba 10 anglies atomų.

20 Kai kurie I formulės junginiai yra chiraliniai ir tenka įvertinti, kad tokiais atvejais į I formulę įeina kaip raceminis mišinys taip ir individualūs tokių junginių enantiomerai. Reikia taip pat įvertinti, kad jei vienas arba daugiau iš R_1 , R_2 ir R_3 yra hidroksilas, jie taip pat gali egzistuoti savo tautomerinėse formose.

25 I formulės junginių, potencialių glutamato inhibitorių, pageidautina klasė yra ta, kurioje bent vienas iš R_1 ir R_2 yra aminas, o kitą parenka iš amino, hidroksilo, halogeno, marfolino, piperazinilo, N-alkil-piperazinilo, N, N-dialkilamino, N-alkilamino arba alkiltio;

30 R_3 yra alkilas, pasirinktinai pakeistas vienu ar daugiau halogeno radikalų, arba yra alkilas, alkiltio, vandenilis, hidroksilas, alkoksilas, halogenas, karboksilas, karbamoilas arba grupė CH_2X , kurioje X yra hidroksilas, fenoksilas, benziloksilas, alkoksilas, arba alkiltio;

35

vienas iš R_4 ir R_5 yra halogenas, o kitą parenka iš halogeno arba vandenilio;

R_6 yra halogenas, vandenilis, nitro arba aminogrupė;

5

R_7 yra vandenilis, halogenas, ciano, alkiltio, $SO_2 R^{11}$ alkilas, nitro arba amino arba metansulfonamido; ir R_8 yra vandenilis arba halogenas.

10 Šiame išradime R_1 tinkamiausias yra hidroksilas, aminos, N-alkilaminas, N, N-dialkilaminas, morfolinas, piperazinilas, N-alkilpiperazinilas;

15 R_2 tikamiausias yra chloras, aminos, N, N-dialkilaminas arba piperidinas;

R_3 tinkamiausias yra vandenilis, alkilas, metoksimetilas, triftormetilas, benziloksimetilas, fenoksimetilas arba metiltiometilas;

20

R_4 iki R_8 yra tinkamiausiai parinkti iš vandenilio ir chloro. Tinkamiausia, kad alkilinis fragmentas turėtų savyje nuo 1 iki 4 anglies atomų.

25 Naudinga, kad I formulėje bent vienas iš R_1 ir R_2 būtų aminos, o kitas būtų aminos, piperazinilas, arba N-metilpiperazinilas, N-alkilaminas, N, N-dialkilaminas; ir R_3 būtų vandenilis, metilas, triftormetilas arba metoksimetilas.

30

Tinkamiausia I formulės savybė yra ta, kad du iš R_4 , R_5 ir R_7 būtų chloras, dalinai, tinkamiausia, kad visi R_4 , R_5 ir R_7 būtų chloras. Tokie junginiai yra labai potencialūs glutamato atpalaidavimo inhibitoriai.

35 Tinkamiausi grupių $NR^1 R^{11}$ pavyzdžiai yra aminos, N-metilaminas, N-etilaminas, N, N-dimetilaminas, piper-

zinilas, N-metilpiperazinilas, piperidinilas ir morfolinas.

5 Labiausiai tinkama I formulės junginių klasė yra ta, kurioje R^1 parenka iš amino, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, N-morfolino, N, N-dimetilamino ir N-etilamino;

10 R_2 yra aminogrupė;

R_3 parenka iš triftormetilo, vandenilio, metilo, benziloksimetilo, metoksimetilo ir metiltiometilo;

15 R_4 yra chloras; ir galiausiai nors vienas iš R_5 , R_6 ir R_7 yra chloras, o likusius parenka iš vandenilio, chloro ir nitrogrupės; ir R_8 yra vandenilis arba R_4 ir R_8 yra vandenilis, R_5 ir R_7 abu yra chloras, o R_6 parenka iš vandenilio, chloro ir nitrogrupės.

20 Šiame išradime taip pat pasiūlyta I formulės junginių poklasė, kurioje junginiai nors ir yra potencialūs glutamato atpalaidavimo inhibitoriai, rodo tik silpnus (t.y. $IK_{50} > 20\mu m$) arba nežymius inhibavimo efektus dihidrofolatreduktazės fermentui. Atitinkamai siūlomo
25 išradimu tinkamiausiame varijante siūlomi I formulės junginiai, kur R^1 iki R_8 turi anksčiau nurodytas reikšmes, su sąlyga, jeigu R_7 yra halogenas, tada

30 R_3 yra vandenilis, perhalogenalkilas, metilas arba metoksimetilas ir / arba

R_6 yra nitrogrupė ir / arba

35 R_1 yra N-alkilpiperazinilas, morfolinas, N, N-dimetilaminas, piperazinilas arba N-etilaminogrupė;

arba su sąlyga, jeigu

R₆ yra chloras, tai

5 R₄ yra halogenas, ir R₃ yra vandenilis, perhalogenalkilas, metoksimetilas, metilas arba halogenas ir / arba R₁ yra N-metilpiperazinilas, piperazinilas, morfolinas arba N, N-dimetilaminas arba N-etilaminogrupė.

10 I formulės junginius galima naudoti žinduolių centrinės nervų sistemos ūmių ir chroninių sutrikimų gydymui arba profilaktikai. Ūmios ligos apima cerebralinę išemiją, kuri gali atsirasti dėl įvairių priežasčių ir įvairių atvejų, kaip smūgiai, širdies sostožimas, pooperacinės
15 būklės, neonotalinė hipoksija ir hipoglikemija; ir taip pat arba stuburo arba smegenų fiziniai pakenkimai. Chroniniai neurodegeneratyviniai sutrikimai, kuriuos galima gydyti, apima Alzeheimerlio ligą, Huntington'o chorėją, olivopontocerebralinę atrofiją, judėjimo
20 sistemos sutrikimus. Kitos neurologinės būsenos, kurias galima gydyti I formulės junginiais, apima depresiją, maniakinę depresiją, šizofreniją, chroninius skausmus, epilepsiją, trišakio nervo neuralgiją ir migreną.

25 Kai kurie šio išradimo pakeisti fenilpirimidinai specialistams žinomi kaip pasižymintys priešmaliarinio aktyvumu. Žiūr. pvz., Brit. J. Pharmacol., 6, 185-200 (1951); JACS 73, 3763-70 (1951). Kiti fenilpirimidinai žinomi iš Chem. Biol. Pteridinos 463-468,
30 (1982) ir Pharmacotherap. Budosinsky, 129-141, (1963), leid. Oldrich Hanc.

Vis tik, kai kurie šio išradimo junginiai yra nauji, ir, atitinkamai šiame išradime pasiūlyti I formulės
35 junginiai ir jų rūgščių prisijungimo druskos, kur R₁ iki R₈ turi aukščiau nurodytas reikšmes, su sąlyga, kad bent vienas iš R₄-R₈ yra kitoks, negu vandenilis, ir

toliau, su sąlyga, kad jeigu R_1 ir R_2 abu yra aminogrupė, arba jeigu R_1 yra hidroksilas ir R_2 yra aminogrupė, o R_3 yra alkilas arba vandenilis, ir R_7 yra vandenilis, tada R_4 ir R_5 abu yra halogenas.

5

Kiti nauji šio išradimo junginiai yra tokie junginiai, kuriuose R_1 iki R_3 ir R_8 turi anksčiau nurodytas reikšmes, o vienas iš R_4 ar R_5 yra kitoks, negu vandenilis, ir R_7 yra halogenas, alkilas, perhalogenalkilas, ciano, 10 nitro, amino, alkiltio, $S(O)_n$ alkilas arba $SO_2NR^1R^{11}$.

Šio išradimo naujų junginių trečia klasė yra tie I formulės junginiai, kuriuose R_1 yra morfolinas, piperazinilas, N-alkilpiperazinilas, N, N-dialkilaminas, N- 15 alkilaminas arba alkiltio, o R_2 - R_8 turi anksčiau nurodytas reikšmes.

Šio išradimo naujų junginių ketvirta klasė yra tie I formulės junginiai, kuriuose R_1 ir R_2 turi anksčiau 20 nurodytas reikšmes, o R_3 yra alkoksilas, alkiltio arba alkilas, pakeistas vienu ar daugiau alkilo radikalų, arba yra grupė CH_2X , kur X yra alkiltio, ariloksi, arilalkiloksi, alkiloksi arba hidroksilas;

25 R_4 - R_6 yra vienodi arba skirtingi ir kiekvienas parinktas iš vandenilio, halogeno, perhalogenalkilo, ciano, nitro, amino arba alkiltio;

30 R_7 yra halogenas, alkilas, perhalogenalkilas, ciano, nitro, amino arba grupė $SO_2N(R''')_2$, kurioje R''' yra alkilas; ir R_8 yra vandenilis arba halogenas.

Šio išradimo naujų junginių penkta klasė yra tie I formulės junginiai, kuriuose R_1 , R_2 ir R_4 - R_6 turi 35 anksčiau nurodytas reikšmes, o R_3 yra alkoksilas, ariloksilas, arilalkiloksilas arba alkiltio.

Šio išradimo tinkamiausi nauji junginiai išvardinti žemiau, be to, jų numeriai atitinka pavyzdžių, kuriuose jie sutinkami, numerius:

- 5 Nr. Pavyzdžio
1. 4-Amino-2-/4-metilpiperazin-1-il/-5-/2,3,5-trichlorfenil/-6-trifluormetilpirimidinas.
- 10 2. 2,4-Diamino-5-/2,3,5-trichlorfenil/-6-metoksimetilpirimidinas.
3. 4-Amino-2-/4-metilpiperazin-1-il/-5-/2,3,5-trichlorfenil/-pirimidinas.
- 15 4. 2,4-Diamino-5-/2,3,5-trichlorfenil/-6-trifluormetilpirimidinas.
5. 2,4-Diamino-5-/4-nitro-2,3,5-trichlorfenil/-pirimidinas.
- 20 6. 2,4-Diamino-5-/2,3,5-trichlorfenil/-6-metilpirimidinas.
- 25 7. 4-Amino-2-N-morfolin-5-/2,3,5-trichlorfenil/-6-trifluormetil-pirimidinas.
8. 4-Amino-2-N, N-dimetilamino-5-/2,3,5-trichlorfenil/-6-trifluormetilpirimidinas.
- 30 9. 4-Amino-2-morfolin-N-5-/2,3,5-trichlorfenil/-pirimidinas.
10. 4-Amino-2-N, N-dimetilamino-5-/2,3,5-trichlorfenil/pirimidinas.
- 35

11. 4-Amino-6-metil-2-/4-metilpiperazin-1-il/-5-/2,3,5-trichlorfenil/pirimidinas.
 14. 2,4-Diamino-5-/2,3-dichlorfenil/-6-trifluormetilpirimidinas.
 15. 2,4-Diamino-5-/2,3-dichlorfenil/-6-metilpirimidinas.
 16. 2,4-Diamino-5-/2,3-dichlorfenil/-6-metoksimetilpirimidinas.
 25. 2,4-Diamino-5-/2,4-dichlorfenil/-6-trifluormetilpirimidinas.
 26. 6-Benziloksimetil-2,4-diamino-5-/2,4-dichlorfenil/pirimidinas.
 27. 2-N-metilpiperazinil-4-amino-5-/2,4-dichlorfenil/pirimidinas.
 28. 2,4-Diamino-5-/2,5-dichlorfenil/-6-trifluormetilpirimidinas.
 29. 2,4-Diamino-5-/2,3,5-trichlorfenil/pirimidinas.
 36. 4-Amino-5-/3,5-dichlorfenil/-6-metil-2-/4-metilpiperazin-1-il/pirimidinas.
 58. 4-Amino-2-N-etilamino-5-/2,3,5-trichlorfenil/pirimidinas.
 79. 4-Amino-2-N-metilamino-5-/2,3,5-trichlorfenil/pirimidinas arba jų rūgščių prisijungimo druskos.
- I formulės junginių tinkamos rūgščių prisijungimo druskos yra tos, kurios susidaro kaip su organinėmis, taip ir su neorganinėmis rūgštimis. Paprastai tokios

- rūgščių prisijungimo druskos yra farmaciškai tinkamos. Tokiu būdu, tinkamiausios druskos yra tos, kurios gautos iš druskos, bromo vandenilio, sieros, citrinos, vyno, fosforo, pieno, pirovynuogių, acto, gintaro, rūgštynių, fumaro, maleino, oksalacto, metansulforūgšties, etansulforūgšties, para-toluensulforūgšties, benzensulforūgšties ir izetiono rūgščių. Šias druskas galima gauti reaguojant laisvos bazės pavidalo junginiams su atitinkamomis rūgštimis.
- 10 Nors I formulės junginius galima įvesti gryną cheminių junginių pavidalu, verčiau įjungti juos į vaistų formas. Šio išradimo vaistų formos turi savo sudėtyje I formulės naujus junginius arba jų farmaciškai tinkamas druskas kartu su vienu ar daugiau nešiklių, ir pasirinktinais kitais terapiniais ingredientais. Nešiklis (nešikliai) turi būti "tinkami" ta prasme, kad jie turi būti suderinti su kitais vaistų formos ingredientais ir neturi kenkti tam, kas jas vartoja.
- 20 Šios vaistų formos yra tokios, kurios tinka enteraliniam, parateraliniam (tame tarpe poodinēm, intraraumeninēm, intraveninēm injekcijoms), rektaliniam ir paviršiniam (tame tarpe ant odos, per nosį ar po liežuviu) įvedimui, nors labiausiai tinkantis būdas priklauso nuo paciento būklės ir susirgimo laipsnio. Vaistus galima pagaminti vienkartinėje dozuotoje formoje, ir jos gaunamos bet kokiais farmaceutams žinomais būdais. Į visus būdus įeina I formulės arba jos farmaciškai tinkamos rūgšties prisijungimo druskos ("aktyvaus ingrediento") sujungima su nešikliu, kuris susideda iš vieno ar daugiau pagalbinių ingredientų. Paprastai vaistų formas ruošia kruopščiai maišydami aktyvų ingredientą su skystu nešikliu, arba smulkiai susmulkintais kietais nešikliais, arba abiem, o vėliau, esant reikalui, suteikiant reikiamą formą.
- 35

Šio išradimo vaistų formos, tinkančios enteraliniam naudojimui, gali būti pateiktos diskretiniu pavidalu, pavyzdžiui, kapsulių, arba teblečių pavidalu, be to į kiekvieną įeina tam tikras aktyvaus ingrediento kiekis:

5 miltelių arba granulių pavidalu, tirpalo arba suspensijos vandeniniame tirpiklyje arba nevandeninio skysčio pavidalu, arba skystos emulsijos alyvos vandenyje tipo; aktyvus ingredientas gali taip pat būti pateiktas rutuliukų, elektuarijaus ar pastos pavidalu.

10

Tabletes galima pagaminti presuojant arba formuojant pasirinktinai su vienu ar daugiau pagalbinių ingredientų. Presuotos tabletės gaunamos presuojant aktyvų ingredientą tinkamame prietaise birioje formoje, pavyzdžiui, miltelių arba granulių pavidalu,

15 pasirinktinai sumaišytu su rišikliu, tepančiu agentu, inertiniu skiedikliu, paviršiaus aktyviu arba disperguojančiu agentu. Formuotos tabletės gaunamos lydant atatinkamame prietaise miltelių pavidalo junginio mišinį, sumirkytą inertiniu skystu skiedikliu. Tabletės gali būti pasirinktinai padengtos arba būti su šerdimi, ir vaisto forma gali būti tokia, kad sudarytų sąlygas lėtam ir kontroliuojamam aktyvaus ingrediento atpalaidavimui.

25

Į vaisto formą parenteraliniam įvedimui įeina vandeniniai ir nevandeniniai sterilūs tirpalai injekcijoms, kurie gali turėti antioksidantų, buferių, bakteriostatų ir ištirpintų medžiagų, kmurios suteikia

30 kompozicijoms izotoniškumą su paciento krauju; vandeninės ir nevandeninės sterilios suspensijos, kurios turi suspenduojančių ir sutirštinančių agentų. Tokios vaistų formos gali egzistuoti vienkartinį dozių pavidalu arba ipokuotos daugeliui dozių, pavyzdžiui, užlydytose ampulėse arba mėgintuvėliuose, ir gali būti

35 saugomos liofilizuotose būsenose, kurioms reikia

pridėti tik sterilaus skysto nešiklio, pavyzdžiui, vandens injekcijoms prieš pat vartojimą

5 Greitai gaminamus tirpalus injekcijoms ir suspensijoms galima pagaminti iš sterilių miltelių, granulių ir anksčiau aprašytų tablečių tipų.

10 Vaistų formas, tinkančias rektaliniam įvedimui, galima pagaminti žvakučių pavidalu su tokiais įprastais nešikliais, kaip kakavos sviestas arba polietilenglikolis.

15 Vaistų forma vietiniam naudojimui, į burną ar po liežuviu, gali būti pastilės į kurias įeina aktyvus ingredientas su tokiais skonio priedais kaip sacharozė ir akacija arba tragakantas, ir pastilės, į kurias įeina aktyvus ingredientas želatino, glicerino arba sacharozės ir akacijos pagrindu.

20 Tinkamiausios vienakartinių dozių kompozicijos turi savyje efektyvią dozę, kaip bus pasakyta toliau, arba atitinkančią ją aktyvaus ingrediento dalį.

25 Tenka pažymėti papildant anksčiau nurodytus konkrečius ingredientus, kad į šio išradimo kompozicijas gali įeiti ir kiti įprasti praktikoje agentai, liečiantys nagrinėjamo tipo vaistų formas, pvz., į oralinio naudojimo kompozicijas gali įeiti skonio agentai arba kvapo korektoriai.

30 Tebletės ar kitokios formos, pasiūlytos diskretiniu pavidalu, gali turėti tokius I formulės junginio kiekius, kurie yra efektyvūs tokiomis dozėmis arba kartotinėmis joms dozėmis, pavyzdžiui, vienkartinės
35 dozės gali sudaryti nuo 5 iki 500 mg, o paprastai nuo 10 iki 250 mg.

I formulės junginius tinkamiausiai naudoja CNS sutrikimų ir susirgimų gydymui enteraliniam vartojimui arba injekcijoms (intraparanteralinėms arba poodinėms). Įvedamo junginio tikslūs kiekiai priklauso nuo gydančio gydytojo. Vienok, išrašoma dozė turi priklausyti nuo daugelio faktorių, tokių kaip paciento amžius ir lytis, tiksli diagnozė ir gydymo susirgimo laipsnis. Taip pavyzdžiui, gydant sergantį epilepsija dozių intervalas, matyt, turi būti žymiai žemesnis, negu gydant pacientą po smūgio arba šalinant cerebralius išeminius pakenkimus. Taip pat ir įvedimo būdas turėtų priklausyti nuo būklės ir jos sunkumo.

I formulės junginius galima vartoti enteraliniu arba injekcijų būdu dozėmis nuo 0,1 iki 30 mg/kg dienai. Dozių intervalas suaugusiems nuo 8 iki 2400 mg/dienai ir tinkamiausia nuo 35 iki 1050 mg/dienai. Kai kurie I formulės junginiai yra ilgo veikimo, ir gali būti svarbu pirmą dieną pradinę dozę priimti nuo 70 iki 2400 mg, o po to sumažinti dozę vėlesnėmis dienomis iki 20-1200 mg.

Ilgo veikimo junginių pavyzdžiai:

2,4-diamino-5-/2,3,5-trichlorfenil/-6-trifluormetilpirimidinas;

4-amino-2-/4-metilpiperazin-1-il/-5-/2,3,5-trichlorfenil/-6-trifluormetilpirimidinas; ir

4-amino-2-/4-metilpiperazin-1-il/-5-/2,3,5-trichlorfenil/-6-trifluormetilpirimidinas; ir

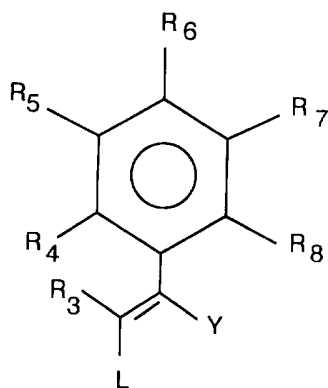
4-amino-2-/4-metilpiperazin-1-il/-5-/2,3,5-trichlorfenil/-pirimidinas.

Ilgo veikimo junginiai labai svarbūs kliniškai, nes su jais lengviau dirbti. Chroninėse situacijose juos galima įvesti be įpylimų, ir tuo būdu sumažinti iki minimumo medicininių išikišimų; taip pat ūmiose būklėse nurodinti ligonių, mažinant diennę dozę. Priešingai, tokie greito veikimo junginiai kaip

2,4-diamino-5-(2,3,5-trichlorfenil)-6-metoksimetilpirimidinas leidžia įvesti didelio tikslumo klinikinę junginio farmakologinio veikimo kontrolę, nes tokie junginiai iš centrinės nervų sistemos greitai pasišalina.

Šio išradimo junginius galima gauti bet koku žinomu analogiškų junginių gavimo būdu (žiūr. JACS, 75, (1951), 3763,-70).

Šiame išradime taip pat pasiūlytas būdas gauti I formulės junginį arba jo rūgšties prisijungimo druską, apimantį II formulės junginio reakciją



II,

kurioje R₃ - R₈ turi anksčiau nurodytas reišmes, L yra atskylanti grupė, o Y yra ciano arba karboksilo, karbonilo arba alkiloksikarbonilo grupė, su III formulės junginiu arba druska



- kurioje R_1 turi anksčiau nurodytas reikšmes, ir išskiriant I formulės junginį laisvos bazės pavidalu arba jo rūgšties prisijungimo druskos pavidalu, ir
- 5 pasirinktinai paverčiant bazę į jo rūgšties prisijungimo druską arba į kitą rūgšties prisijungimo druską, arba į kitą I formulės junginį arba jo prisijungimo druską.
- 10 Tenka turėti omenyje, kad kai kurie III formulės junginiai, pavyzdžiui, kuriuose R_1 reiškia hidroksilą, gali egzistuoti atitinkamų tautomerinių formų pavidalu (pavyzdžiui, šlapalo).
- 15 I formulės junginių vieno kitu virtimas, pavyzdžiui, jei anksčiau aprašyto būdo produkte vienas iš R_1 , R_2 arba R_3 yra hidroksilas, junginį galima halogeninti, pavyzdžiui, naudojant Vilsmeier Haack'o reagentą arba fosforo oksichloridą (POCl_3), iki atitinkamo halogeninio junginio. Šį junginį toliau galima paversti į I formulės junginį, kur R_1 , R_2 arba R_3 yra alkiltiogrupė, atliekant reakciją su atitinkamu alkiltiolatu. Taip pat galima paversti į atitinkamą aminojunginį (R_1 , R_2 arba R_3 yra $\text{NR}'\text{R}''$), atliekant reakciją su atitinkamu
- 20 aminojunginiu tokiame tinkančiame tirpiklyje kaip alkanolis, pvz. etanolis, arba paverčiant į junginį kur R_1 , R_2 ar R_3 yra alkoksi grupė, atliekant reakciją su atitinkamu alkoksidu.
- 25
- 30 Jei reikia gauti I formulės junginį, kuriame $\text{R}_4 - \text{R}_8$ yra nitrogrupė, jį galima gauti iš I formulės atitinkamo jungimo, kur vienas iš $\text{R}_4 - \text{R}_8$ yra vandenilis, naudojant standartines nitrinimo sąlygas, pavyzdžiui, sieros rūgštį ir kalio nitrata, po to paverčiant standartine

redukcija į atitinkamą amino junginį, pvz., naudojant PtO_2 , AcOH , H_2 .

Reikia turėti omenyje, kad amino arba halogeno
5 junginius galima toliau paversti į R_4 - R_8 , kaip
nustatyta anksčiau standartiniu vieno kitu virtimu,
pavyzdžiui per diazonio druskas. Jei R_3 yra alkilas, jį
galima paversti į perhalogenalkilą arba halogenintą
alkilinį fragmentą, atliekant reakciją su atitinkamu
10 halogenu arba N-halogensukcinimidu (NXS) tinkančiame
tirpiklyje, tokia kaip acto rūgštis.

Junginius, kuriuose R_3 yra $\text{CH}(\text{OEt})_2$ galima paversti į
atitinkamus aldehydus atskiestos rūgšties (rūgščių)
15 hidrolize ir po to redukuoti iki atitinkamo alkoholio
standartiniu redukcijos agentu (pavyzdžiui, natrio
borhidridu NaBH_4), arba pavečiant į atitinkamą oksimą
(hidroksilamino hidrochloridas etanolyje), kuri savo
ruožtu galima paversti į atitinkamą ciano junginį,
20 naudojant, pavyzdžiui, trifluoracto anhidridą (TFAA), o
po to į atitinkamą amino junginį, naudojant
koncentruotą sieros rūgštį.

Pagal kitą variantą aldehydą galima oksiduoti
25 KMnO_4 (kalio permanganatu), kol bus gauta atitinkama
rūgštis, kurią savo ruožtu galima priversti reaguoti su
alkoholiu, kol bus gautas atitinkamas esteris.

Jei anksčiau nurodyto proceso produkte R_3 yra grupė
30 CH_2OR , kur R yra alkilas arba arilalkilas, šį produktą
galima paversti į CH_2X , atliekant reakciją su HX
(X =halogenas), pavyzdžiui, acto rūgštyje, ir toliau
paverčia į atitinkamą ciano junginį, pavyzdžiui,
apdorojant natrio cianidu ir DMF, ar į fluormetilą,
35 apdorojant, pavyzdžiui, cezio fluoridu (CsF), arba į
 $\text{CH}_2\text{NR}'\text{R}''$ grupę, reaguojant su atitinkamu aminu.

Pagal kitą varijantą, CH_2OR galima dealkilinti iki kol bus gautas atitinkamas alkoholis, pavyzdžiui, veikiant Me_3SiI , ir jį toliau paversti į fluormetilą su sieros dietilamino trifluoridu (DAST).

5

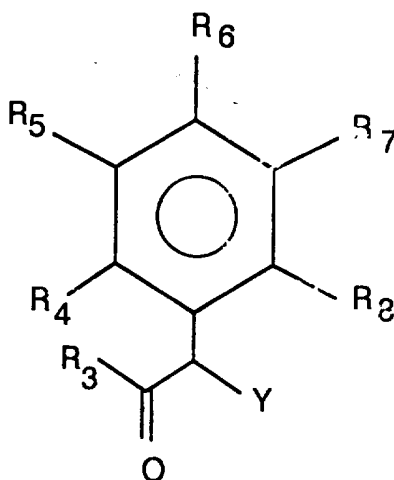
Jei į $\text{R}_3\text{-R}_8$ įeina alkiltiofragmentas, jį galima oksiduoti iki atitinkamo sulfoksido ir sulfono, naudojant, pavyzdžiui, MCPBA (metachlorperbenzoinę rūgštį).

10 Tenka pastebėti, kad galima atlikti ir kitus virtimus vieni kitais pagal specialistams žinomą standartinę metodiką.

15 Tinkamų atskyliančių grupių pavyzdžiai (L) apima C_{1-4} -alkoksilą, halogeną, $\text{NR}'\text{R}''$, kaip buvo nurodyta anksčiau, pavyzdžiui, aniliną, morfoliną, C_{1-4} -alkilaminą, benzilaminą arba alkiltio. Geriau, kad III formulėje R' būtų hidroksilas, alkoksilas, alkiltio arba $\text{NR}'\text{R}''$ grupė kaip nurodyta anksčiau. Naudinga, kad R_1 būtų
20 amino, alkilamino, dialkilamino grupė, piperazinilas arba N-metilpiperazinilas.

Pageidautina formulių I ir II jungimosi reakciją atlikti nevandeniniuose tirpikliuose, pavyzdžiui, alkanolyje, pavyzdžiui, etanolyje, paaukštintose temperatūrose (pavyzdžiui $50\text{-}110^\circ\text{C}$) bazėje, pageidautina alkonoksido, pageidautina virinant su grįžtamu šaldytuvu natrio etoksido kaip bazėje.

30 Pagal kitą variantą I formulės junginį arba jo rūgštis prisijungimo druską taip pat galima gauti reaguojant III formulės junginiui su IV formulės junginiu



IV,

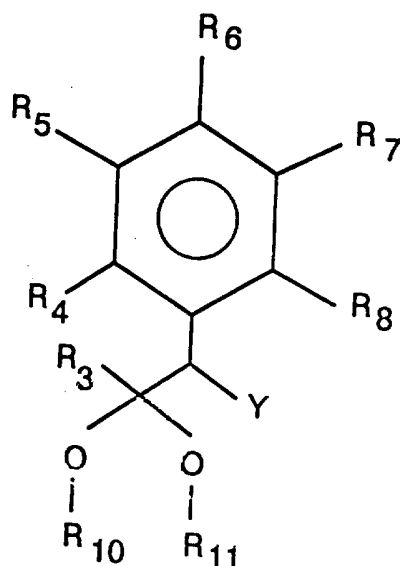
kurioje R_3 - R_8 ir Y turi anskčiau nurodytas reikšmes. Reakciją paprastai vykdo nevandeniniame tirpiklyje, pavyzdžiui, alkanolyje, tokiaime kaip etanolis, ir padidintose temperatūrose, tinkamiausia virinant su grįžtamu šaldytuvu.

IV formulės junginius galima gauti žinomais specialistams būdais (JACS, 1951, 73, 3763-3770).

II formulės junginius galima gauti žinomais specialistams būdais (JACS, žiūr. aukščiau), pvz., vykdant IV formulės junginio reakciją su diazometanu arba su alkilortoesteriu (JACS, 1952, 74, 1310-1313) arba kondensuojant su aminu.

III formulėje, jei R' yra piperazinilas arba alkilpiperazinilas, juos galima gauti standartiniais būdais, pavyzdžiui, vykdant žinomo III formulės junginio reakciją, kurioje R' yra alkiltio su atitinkamu aminu, pavyzdžiui, N-metilpiperazinu. Ši reakcija geriausiai atliekama kambario temperatūroje vandenyje.

I formulės junginius taip pat galima gauti reaguojant V formulės junginiui.



V,

- kurioje Y ir R_3 turi anksčiau nurodytas reikšmes, o R_{10} ir R_{11} yra alkilas, arba kartu sudaro $(CR_2)_n$ grupę, kurioje n turi reikšmes nuo 2 iki 4, o R yra H arba alkilas, su III formulės junginiu. Labiau tinkama, kai
- 5 R_1 yra aminas, piperazinilas arba metilpiperazinilas. Tinkamiausia, kai reakcija atlikta nevandeniniame tirpiklyje, pavyzdžiui, etanolyje, kaitinant su grįžtamuoju šaldytuvu, kaip bazę naudojant natrio etilatą.
- 10 I formulės junginius taip pat galima gauti iš atitinkamų dehidropirimidinų, naudojant standartines dehidrogenavimo sąlygas (pavyzdžiui, JCS 1956, 1019).
- 15 Tokius dehidropirimidinus galima gauti vykdant II formulės junginio reakciją, kur R_3 - R_8 turi anksčiau nurodytas reikšmes, o L yra vandenilis, su III formulės junginiu.
- 20 Toliau pateikiamuose šio išradimo pavyzdžiuose cheminių junginių sutrumpinimai ir pavadinimai atitinka specialistų viešai priimtus, ir turi šias reiškmes:

$NaBH_4$ natrio borhidridas

CHCl_3	chloroformas
NaHCO_3	natrio bikarbonatas
MgSO_4	magnio sulfatas
PBr_3	fosforo tribromidas
DMF	dimetilformamidas
KCN	kalio cianidas
Et_2O	dietilo eteris
NaOEt	natrio etilatas
EtOH	etanolis
H_2SO_4	sieros rūgštis
AcOH	acto rūgštis
MeOH	metanolis
N_2	azotas
HCl	druskos rūgštis
NaOH	natrio hidroksidas
SiO_2	silicio dioksidas
DMSO	dimetilsulfoksidas
Na	natris
DME	dimetoksietanas
MeJ	metiljodidas (jodmetanas)
EtOAc	etilacetatas
CH_2Cl_2	dichlormetanas
Et_3N	triethylaminas
MeNH_2	metilaminas
NH_4OH	amonio hidroksidas
SOCl_2	tionilchloridas
THF	tetrahidrofuranas
NaH	natrio hidridas
CCl_4	anglies tetrachloridas
DHFR	dihidrofolatreduktozė
PtO_2	platinos oksidas (Adams'o katalizatorius)
NXS	N-halogensukcinimidas
X_2	halogenas
TFAA	trifluoracto anhidridas
CSF	cezio fluoridas
Me_3SiI	trimetilsililjodidas
DAST	dietilaminosieros trifluoridas

MCPBA metachlorperbenzoinė rūgštis
AIBN α, α -azoizobutironitrilas (2,2'-azobis (-2-metilpropionitrilas)

I PAVYZDYS

4-Amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(2,3,5-trichlorfenil)-6-trifluormetilpirimidino gavimas

1. N-metilpiperazinformamidino hidrojodido gavimas

10,8 g tiokarbamido ištirpina acetone (250 ml) 50°C temperatūroje. Prideda 10 ml jodometano, ir reakcijos mišinį maišo 50°C 4 valandas. Atšaldę tirpalą, atskiedžia eteriu (1 l) ir nufiltruoja metiljodido druską, perplauna eteriu ir džiovina vakuume, gauna 29,2 g., lyd.t. 113-115°C.

5 g metiljodido druskos ištirpina vandenyje, prideda 30 ml N-metilpiperazino. Gautą tirpalą sumaišo, barbotuojant azotą kambario temperatūroje 24 valandas. Tirpalą koncentruoja vakuume. Likutį sumaišo su etanolium, filtruoja ir džiovina vakuume. Gauna 4,98 g, lyd. t. 230-242°C.

2. 2,3,5-Trichlorbenzilalkoholio gavimas

I 2,3,5-trichlorbenzildehido (Aldrich, 50g) tirpalą etanolyje (1,0 l) kambario temperatūroje prideda NaBH₄, (7,0 g) ir gautą mišinį maišo 3,5 valandų. Reakciją gesina vandeniu ir tirpiklį išgarina vakuume prieš tai atskiriant likutį tarp CHCl₃ ir prisotinto NaHCO₃ tirpalo. Organinę fazę praplauna druskos tirpalu, džiovina virš MgSO₄, filtruoja ir tirpiklį išgarina vakuume ir gauna baltą kietą medžiagą. Gauna 43,0 g, lyd.t. 90-93°C.

3. 2,3,5-Trichlorbenzilbromido gavimas

I spirito tirpalą benzole (400 ml) azoto atmosferoje prideda PBr_3 (126,58 g), ir gautą mišinį maišo $55-60^\circ\text{C}$
5 3,5 valandas. Atšaldę, mišinį išpila ant susmulkinto ledo (2l) ir atskiria benzeno sluoksnį.

Vandens fazę praplauna benzenu (3 x) ir apjungus benzeno ekstraktus praplauna prisotintu NaHCO_3 tirpalu
10 vandenyje, džiovina virš MgSO_4 , filtruoja ir tirpiklį išgarina iki kol gaus rudą skystį, kuris stovėdamas sukietėja. Gauna 37,5 g, lyd.t. $40-42^\circ\text{C}$.

4. 2,3,5-Trichlorfenilacetonitrilo gavimas

15 Bromidą suspenduoja DMF (130 ml) vandens (86,67 ml) prie 0°C ir porcijomis prideda KCN (12,99 g). Po 3 valandų maišymo $30-35^\circ\text{C}$, suspensiją atskiedžia vandeniu ir ekstrahuoja Et_2O . Apjungtus eterio
20 ekstraktus perplauna vandeniu, džiovina virš MgSO_4 , filtruoja, ir tirpiklį išgarina vakuume. Chromatografuojant ant silikagelio, naudojant kaip eliuentą nuo heksano iki 20 % heksano-eterio, gauna norimą produktą baltos kietos medžiagos pavidalu, 18,52 g, lyd.t. $60-62^\circ\text{C}$.

25

5. 2-(2,3,5-Trichlorfenil)-4,4,4-trifluor-3-oksobutironitrilo gavimas

I NaOEt (iš 1,04 g Na) EtOH (60 ml) tirpalą kambario
30 temperatūroje azoto atmosferoje prideda 8,40 g nitrilo, o po to 6,57 g etiltrifluoracetato, ir gautą mišinį maišo virinant su grįžtamuoju šaldytuvu 5 valandas.

Atšaldžius, tirpiklį pašalina vakuume, o likutį
35 ištirpina vandenyje. Vandens fazę praplauna Et_2O (panaudotu), parūgština H_2SO_4 ir ekstrahuoja Et_2O . Apjungtus Et_2O ekstraktus praplauna vandeniu, džiovina

virš MgSO_4 , filtruoja ir tirpiklį išgarina vakuume iki aliejaus. Jį rūpestingai su petroleteriu, kieta dalį nufiltruoja ir džiovina. Kieta dalį azeotropiškai distiliuoja su toluenu

5 (5 x). Gauna 4,89 g, lyd.t. $160-163^\circ\text{C}$.

6. 2-(2,3,5-Trichlorfenil)-4,4,4-trifluor-3-metoksibut-2-enonitrilo gavimas

10 Į trifluormetilketono tirpalą Et_2O (39,62 ml) kambario temperatūroje prideda diazometaną (iš 8,55 g Diazald) į 79,62 ml Et_2O , ir gautą mišinį palieka nusistovėti per naktį kambario temperatūroje. Diazometano perteklių pašalina vakuume į AcOH , ir likutį ištirpina Et_2O ,
15 džiovina virš MgSO_4 , filtruoja ir tirpiklį išgarina vakuume iki kol gauna rudą aliejų, 5,20 g.

7. 4-Amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(2,3,5-trichlorfenil)-6-trifluormetilpirimidino gavimas

20 Į NaOEt tirpalą (iš 0,144 g Na) EtOH (12,5 ml) prideda N-metilpiperazinoformamidino hidrojodido (1,39 g). Po maišymo kambario temperatūroje 10 minučių, aukščiau nurodyto tarpinio junginio tirpalą (0,85 g) EtOH
25 (2,5 ml) prideda, ir gautą mišinį maišo 4,5 valandos, virinant su grįžtamuoju šaldytuvu. Atšaldžius, suspensiją filtruoja, gautą filtratą išgarina sausai vakuume. Chromatografuojant ant silikagelio eliuuojant mišiniu CHCl_3 - 4% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$, gauna norimą produktą,
30 kurį rūpestingai ištrina su petroleteriu (virimo t. $46-60^\circ\text{C}$) ir džiovina vakuume, gauna 0,56 g., lyd.t. $127-129^\circ\text{C}$.

8. 4-Amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(2,3,5-trichlorfenil)-6-trifluormetilpirimidin metansulfonato gavimas

35 9,6 g fenilpirimidino bazės ištirpina abs. etanolyje, atšaldo iki 0°C , ir prideda metansulforūgšties (2,14 g,

1,62 ml). Po 2 valandų maišymo kambario temperatūroje, gautą tirpalą sausai išgarina, likutį rūpestingai sumaišo su Et₂O, filtruoja ir džiovina vakuume, gaudami kietą smėlio spalvos produktą. Jį ištirpina vandenyje (500 ml) ir džiovina iššaldydami, gaudami 10,7 g kieto geltonai-rudos spalvos produkto. Metansulfonato druską galima išvalyti, rūpestingai sutrinant su t BuOH (30 ml), filtruojant, ištirpinant vandenyje ir vėl džiovinant sausai iššaldant. Gauna nurodytą pavadinime junginį purvinai baltos spalvos 8,33 g, lyd. t. 145-7°C.

2 PAVYZDYS

15 **2,4-Diamino-5-(2,3,5-trichlorfenil)-6-metoksimetilpirimidino gavimas**

A. 2-(2,3,5-Trichlorfenil)-4-metoksi-3-oksobutironitrilo gavimas

20 Į maišomą virinant su grižtamuoju šaldytuvu natrio etoksido tirpalą (iš 1,38 g natrio) 25 ml etanolio prideda per 5 minutes mišinį iš 2,3,5-trichloro-fenilacetontirilo (11 g) ir 8,85 g etilmetoksiacetato sausame DMF (25 ml). Po 4 valandų gautą mišinį atšaldo ledu ir parūgština lašindami acto rūgštį (maždaug 6 ml), atskiedžia lediniu vandeniu (150 ml) ir ekstrahuoja dichlormetanu (2X 100 ml). Dichlormetano ekstraktą perplauna vandeniu, džiovina virš magnio sulfato ir koncentruoja, gaudami kietą geltonos spalvos medžiagą, kurią rūpestingai ištirpina su nedideliu kiekiu eterio ir filtruoja. Gauna 8,6 g, homogeniškus pagal plonasluoksnės chromatografijos davinius (19:1, CH₂Cl₂:MeOH).

B. 2,4-Diamino-5-(2,3,5-trichlorfenil)-6-metoksimetilpirimidino gavimas

5 Neišvalyto acetonitrilo suspensiją (8,5 g) 100 ml eterio atšaldytą ledu veikia neturinio savyje alkoholio diazometano tirpalo eteryje (0,035 M) pertekliumi. Po valandos plonasluoksnės chromatografijos daviniai (19:1 CH₂Cl₂:MeOH) parodo, kad nebėra pradinės medžiagos. Gautą tirpalą koncentruoja iki rudo
10 vaško pavidalo kieto produkto, kurį naudoja be tolesnio valymo.

15 Į natrio etoksido tirpalą (iš 0,76 g natrio) etanolyje (30 ml) prideda guanidino hidrochlorido (2,9 g). Po 15 min. prideda nevalyto enolio eterio etanolyje (25 ml), ir gautą mišinį virina su grįžtamuoju šaldytuvu 4 valandas, po to atšaldo ir koncentruoja. Likutį krato su 2M NaOH (150 ml) ir tamsų kietą produktą nufiltruoja, praplauna vandeniu, džiovina ore
20 ir perkristalizuoja iš etanolio (150 ml). Gauna 5 g, lyd. t. 214-216°C, plonasluoksnės chromatografijos daviniai (1:9 MeOH:CHCl₃) R_f apie 0,35.

C. 2,4-Diamino-5-(2,3,5-trichlormetil)-6-metioksimetilpirimidinetansulfato gavimas

30 Į maišomą fenilpirimidino (2 g) suspensiją 75 ml etanolio po lašą prideda etansulforūgšties (0,67 g) etanolyje (10 ml). Maždaug po 30 minučių tirpalas susidrumsčia. Maišo dar 1,5 valandos, o po to tirpalą koncentruoja maždaug iki 20 ml. Prideda eterio, kietą dalį nufiltruoja ir perplauna Et₂O prieš džiovinimą vakuume. Gauna 2,17 g, lyd. t. 265-268°C.

3 PAVYZDYS

4-Amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(2,3,5-trichlorfenil)pirimidinmezilato gavimas

5

1. 2-(2,3,5-Trichlorfenil-3-oksopropionitrilo natrio druskos gavimas

10 Į NaOEt (iš 0,803 g natrio) tirpalą etanolyje (55 ml), atšaldytą azoto atmosferoje ledu, prideda 1,3,5-trichlorofenilacetoniitrilo (žiūr. 1,4 pavyzdį). Prideda etilformiato (5,1 ml) ir gautą mišinį maišo kambario temperatūroje per naktį. Po to maišo dar 2,5 valandos prie 50°C, gautą mišinį atšaldo ir filtruoja. Gautą
15 filtratą išgarina, o likutį rūpestingai ištrina su dietilo eteriu, filtruoja ir džiovina (6,82 g).

2. 2-(2,3,5-Trichlorfenil)-3-metoksiakrilonitrilo gavimas

20 Anksčiau nurodytą kietą produktą tirpina DMF (36 ml) ir prideda 2 ml metiljodido. Reaktorių hermetizuoja, maišo jo turinį 3 valandas prie 40°C. Po to tirpiklį išgarina. Likutį paskirsto tarp vandens ir etilacetato. Organinę fazę perplauna vandeniu, džiovina virš magnio sulfato, tirpiklį išgarina ir gauna nevalytą produktą
25 raudonai-rudos alyvos pavidalo, kuri pastovėjusi sukietėja (5,04 g).

3. 4-Amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(2,3,5-trichlorfenil)pirimidino gavimas

30

Į NaOEt (iš 0,21 g natrio) tirpalą etanolyje (20 ml) prideda N-metilpiperazininformamidino hidrojodido (2,06 g) (žiūr. 1.1 pavyzdį). Po 10 minučių maišymo
35 prideda junginio iš 3.2 pavyzdžio (1 g), ir gautą mišinį maišo virindami su grįžtamuoju šaldytuvu 4 valandas. Gautą mišinį palieka nusistoti kambario

temperatūroje per naktį, o po to filtruoja. Gautą filtratą koncentruoja, o likutį chromatografiškai išvalo ant SiO_2 , eliuuodami CHCl_3 iki 4 % MeOH/CHCl_3 iki kol gauna nurodytą pavadinime junginį laisvos bazės pavidalu, 0,89 g, lyd. t. $162-164^\circ\text{C}$.

Po to 0,805 g laisvos bazės ištirpina etanolyje (35 ml) ir atšaldo ledo vonioje. Pridedama metansulfonogšties (0,21 g) ir reakcinį mišinį maišo kambario temperatūroje 2 valandas. Po to tirpiklį išgarina, o likutį rūpestingai ištrina su dietilo eteriu, filtruoja, tirpina šaltame vandenyje ir džiovina iššaldydami, kol gauna nurodytą pavadinime druską žalsvos spalvos kieto produkto pavidalu. 0,98 g, lyd. t. $143-146^\circ\text{C}$.

4 PAVYZDYS

2,4-Diamino-5-(2,3,5-trichlorfenil)-6-trifluormetilpirimidino sintezė

I NaOEt (iš 0,88 g Na) tirpalą EtOH (82 ml) prideda 2,98 g guanidino hidroklorido. Gautą baltą suspensiją maišo kambario temperatūroje 10 minučių. Prideda enolio eterio tirpalo (1.6 pavyzdys) 27 ml etanolio, ir gautą mišinį maišo virinant su grįžtamuoju šaldytuvu 4,25 valandas. Po atšaldymo suspensiją filtruoja, ir gautą filtratą išgarina sausiai vakuume. Chromatografija ant silikagelio eliuuojant nuo CHCl_3 iki MeOH:CHCl_3 , duoda tikslinį produktą, kurį rūpestingai ištrina su Et_2O ir džiovina vakuume, gauna 1,78 g, lyd. t. $226-227^\circ\text{C}$.

5 PAVYZDYS

2,4-Diamino-5-(4-nitro-2,3,5-trichlorfenil)-pirimidino gavimas

29 pavyzdžio junginį ištirpina koncentruotoje sieros rūgštyje (2,5 ml), prideda kalio nitrato (5,8 mg), ir gautą tirpalą maišo 3 valandas. Po to tirpalą išpila ant ledo ir parūgština 10 N NaOH. Gautą produktą ekstrahuoja etilacetatu (3 x), džiovina virš MgSO_4 , filtruoja ir tirpiklį išgarina. Po chromatografijos ant silikagelio eliuuojant etilacetatu, gauna tikslinį produktą, 40,7 mg, lyd. t. $293-295^\circ\text{C}$.

10 6 PAVYZDYS

2,4-Diamino-5-(2,3,5-trichlorfenil)-6-metilpirimidino gavimas

15 1. 2-(2,3,5-Trichlorfenil)-3-oksobutironitrilo gavimas

I NaOEt (iš 0,68 g natrio) etanolyje (20 ml) tirpalą prideda 2,3,5-trichlorofenilacetonitrilo (5 g) ir etilacetato (4,43 ml). Gautą mišinį šildo virindami su grižtamuoju šaldytuvu azoto atmosferoje 2,5 valandos. Gautą mišinį palieka nusistoti per naktį kambario temperatūroje. Po to mišinį koncentruoja, o likutį tirpina vandenyje. Vandens fazę praplauna eteriu, parūgština koncentruota sieros rūgštimi ir ekstrahuoja eteriu. Gautus ekstraktus sumaišo, džiovina virš magnio sulfato ir išgarina, gauna 2,59 g, lyd. t. $134-135^\circ\text{C}$.

2. 2-(2,3,5-Trichlorfenil)-3-metoksibut-2-enonitrilo gavimas

I ketono tirpalą eteriye (100 ml) kambario temperatūroje prideda diazometano (iš 5,43 g Diazald) eteriye (50 ml) ir gautą mišinį palieka nusistovėti per naktį kambario temperatūroje. Po to gautą eterį distiliuoja, gauna 2,45 g tikslinio produkto.

3. 2,4-Diamino-5-(2,3,5-trichlorfenil)-6-metilpirimidino gavimas

I natrio etoksido tirpalą (iš 1,01 g natrio) etanolyje
5 (80 ml) prideda guanidino hidrochlorido (3,87 g). Gautą
balta suspensiją maišo kambario temperatūroje
10 minučių, o po to prideda į enolio eterio tirpalą.
(6.2. pavyzdys), (5,60 g) etanolyje (20 ml). Gautą
mišinį maišo virindami su grįžtamuoju šaldytuvu
10 8 valandas azoto atmosferoje. Atšaldžius, suspensiją
filtruoja ir gautą filtratą sausai išgarina vakuume.
Chromatografuojant ant silikagelio eliuuoja nuo
CHCl₃ iki 2 % MeOH-CHCl₃, gauna tikslinį produktą, kuri
rūpestingai ištrina eteriu ir džiovina vakuume. Gauna
15 1,70 g, lyd. t. 236-238⁰C.

7 PAVYZDYS

4-Amino-2-N-morfolino-5-(2,3,5-trichlorfenil)-6-trifluormetilpirimidino gavimas

I NaOEt (iš 0,144 g Na) 12,5 ml EtOH tirpalą prideda
morfolinoformamidino hidrobromido (1,08 g) (Lankasterio
sintezė). Gautą balta suspensiją maišo kambario
25 temperatūroje 10 minučių. Prideda enolio eterio tirpalo
(0,85 g) (1.6 pavyzdys) į 2,5 ml EtOH, ir gautą mišinį
maišo virindami su grįžtamuoju šaldytuvu 4,5 valandos.
Po atšaldymo, suspensiją filtruoja ir gautą filtratą
išgarina sausai. Chromatografuoja ant silikagelio
30 eliuuojant CHCl₃, gauna tikslinį produktą, kuri
rūpestingai ištrina su petroleteriu (virimo t. 40-60⁰C)
ir džiovina vakuume, 0,47 g, lyd. t. 177-181⁰C.

8 PAVYZDYS

35

4-Amino-2-(N, N-dimetilamino)-5-(2,3,5-trichlorfenil)-6-trifluormetilpirimidino gavimas

I NaOEt (iš 0,144 g Na) tirpalą EtOH (12,5 ml) prideda 1,4 g 1,1-dimetilguanidino sulfato (Aldrich). Gautą baltą suspensiją maišo kambario temperatūroje 10 minučių. Prideda 2-(2,3,5-trichlorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metoksibut-2-enonitrilo (žiūr. pavyzdį 1.6) (0,85 g) į EtOH (2,5 ml), ir gautą mišinį maišo virindami su grižtamuoju šaldytuvu 4,5 valandos. Po atšaldymo, suspensiją filtruoja ir gautą filtratą sausai išgarina vakuume. Chromatografuoja ant silikagelio eliuuojant CHCl_3 , gauna tikslinį produktą, 0,61 g, lyd. t. 124-126°C.

9 PAVYZDYS

15 **4-Amino-2-N-morfolino-5-(2,3,5-trichlorfenil)pirimidino sintezė**

I NaOEt tirpalą (iš 0,21 g natrio) 20 ml etanolio prideda morfolinoformamidino hidrobromido (1,6 g), ir gautą mišinį maišo virindami su grižtamuoju šaldytuvu 4 valandas. Gautą mišinį palieka nusistovėti kambario temperatūroje per naktį, o po to filtruoja. Gautą filtratą koncentruoja, o likutį valo chromatografiškai ant silikagelio eliuodami CHCl_3 ir gauna tikslinį produktą, 0,73 g, lyd. t. 168-170°C.

10 PAVYZDYS

30 **4-Amino-2-(N, N-dimetilamino)-5-(2,3,5-trichlorfenil)-pirimidino gavimas**

I NaOEt tirpalą (iš 0,21 g natrio) etanolyje (20 ml) prideda 1,1-dimetilguanidino sulfato (2,07 g). Po maišymo, trunkančio 10 minučių, prideda 3.2 pavyzdžio produkto (1 g), ir gautą mišinį maišo virindami su grižtamuoju šaldytuvu 4 valandas. Šį mišinį palieka nusistovėti kambario temperatūroje per naktį, o po to

filtruoja. Gautą filtratą koncentruoja, o likutį valo chromatografiškai ant silikagelio eliuuodami CHCl_3 ir gauna tikslinį produktą, 0,69 g, lyd. t. $145-147^\circ\text{C}$.

5 **11 PAVYZDYS**

4-Amino-6-metil-2-(4-metilpiperazinil-1-il)-5-(2,3,5-trichlorfenil)pirimidino gavimas

10 Į NaOEt (iš 0,16 g natrio) tirpalą etanolyje (15 ml) prideda 1,6 g N-metilpiperazininformamidino hidrochlorido. Po maišymo 10 minučių, prideda 6,2 pavyzdžio enolio eterio (0,82 g) etanolyje (5 ml), ir gautą mišinį maišo virindami su grižtamuoju šaldytuvu 5 valandas. Gautą
15 mišinį palieka nusistoti kambario temperatūroje per naktį, o po to filtruoja. Gautą filtratą koncentruoja, o likutį chromatografiškai išvalo ant silikagelio, eliuuodami nuo CHCl_3 iki 4 % MeOH/CHCl_3 ir gauna tikslinį produktą, 0,31 g, lyd. t. $156-159^\circ\text{C}$.

20

12 PAVYZDYS

2,4-Diamino-6-metil-5-(2,3,5-trichlor-4-nitrofenil)pirimidino gavimas

25

2,4-Diamino-6-metil-5-(2,3,5-trichlorofenil)pirimidiną (0,152 g) (6 pavyzdys) ištirpina koncentruotoje sieros rūgštyje ir prideda kalio nitrato (50 ml). Gautą tirpalą maišo kambario temperatūroje per naktį, o po to
30 išpila ant ledo ir parūgština 0,880 amoniako. Šį produktą ekstrahuoja etilacetatu, išpila, džiovina virš magnio sulfato ir išgarina. Gautą likutį valo chromatografiškai ant silikagelio, eliuuoja nuo EtOAc iki 8 % MeOH/EtOAc ir gauna tikslinį produktą, 0,13 g,
35 lyd. t. $313-315^\circ\text{C}$.

13 PAVYZDYS**4-Amino-2-(N, N-dimetilamino)-6-metil-5-(2,3,5-trichlorfenil) pirimidino gavimas**

5 I NaOEt tirpalą (iš 0,16 g natrio) etanolyje (15 ml) prideda 1,1-dimetilguanidino sulfato (1,6 g). Po maišymo 10 minučių, prideda enolio eterio iš 6.2 pavyzdžio (0,82 g) į 5 ml etanolio, ir gautą mišinį
10 maišo virindami su grižtamuoju šaldytuvu 5 valandas. Gautą mišinį palieka nusistovėti kambario temperatūroje per naktį, o po to filtruoja. Gautą filtratą koncentruoja, o likutį chromatografiškai valo ant silikagelio, eliuuodami CHCl_3 ir gauna tikslinį
15 produktą, 54 mg, lyd. t. 151-153°C.

14 PAVYZDYS**2,4-Diamino-5-(2,3-dichlorfenil)-6-triflormetilpirimidino gavimas****1. 2,3-Dichlorbenzilo alkoholio gavimas**

25 I 2,3-dichlorobenzilaldehido (Aldrich:50 g) tirpalą 800 ml alkoholio kambario temperatūroje prideda NaBH_4 (8,54 g), gautą mišinį maišo 1,5 valandos. Reakciją gęsina vandeniui, o tirpiklį išgarina vakuume, prieš tai likutį išdalina tarp CHCl_3 ir prisotinto NaHCO_3 tirpalo. Organinę fazę perplauna druskos
30 tirpalu, džiovina virš magnio sulfato, filtruoja ir tirpiklį išgarina vakuume iki balto kieto produkto gavimo, 48,38 g, lyd. t. 87-87,5°C.

2. 2,3-Dichlorbenzilbromido gavimas

35 I alkoholio tirpalą benzene (500 ml) azoto atmosferoje prideda PBr_3 (167,8 g) ir gautą mišinį maišo 55-60°C

3,5 valandas. Po atšaldymo, gautą mišinį išpila ant susmulkinto ledo (2 l) ir atskiria benzeno sluoksnį. Vandens fazę praplauna benzenu (3 x) ir apjungtus benzeno ekstraktus perplauna prisotintu NaHCO_3 tirpalu vandeniu, džiovina virš MgSO_4 , filtruoja ir tirpiklį išgarina, gaudami rudą skystį, kuris stovėdamas sukietėja. Gauna 37,53 g, lyd. t. $31-32^\circ\text{C}$.

3. 2,3-Dichlorfenilacetonitrilo gavimas

Bromidą suspenduoja DMSO (155 ml)/vandens (105 ml) mišinyje prie 0°C ir prideda porcijomis KCN (20,24 g). Po maišymo $30-35^\circ\text{C}$ 2 valandas, suspensiją atskiedžia vandeniu ir ekstrahuoja Et_2O . Apjungtus eterio ekstraktus perplauna vandeniu, džiovina virš magnio sulfato, filtruoja, tirpiklį išgarina vakuume ir gauna kietą baltos spalvos produktą, 27,52 g, lyd. t. $64-67^\circ\text{C}$.

4. 2-(2,3-Dichlorfenil)-4,4,4-trifluor-3-oksobutironitrilo gavimas

Į NaOEt tirpalą (iš 1,48 g Na) EtOH (25 ml) kambario temperatūroje azoto atmosferoje prideda 10,0 g nitrilo, o po to 9,3 g etiltrifluoracetato, ir gautą mišinį maišo virindami su grįžtamuoju šaldytuvu 5 valandas. Po atšaldymo, tirpiklį pašalina vakuume, o likutį ištirpina vandenyje. Vandens fazę perplauna Et_2O (nupila), parūgština sieros rūgštimi ir ekstrahuoja Et_2O . Apjungtus ekstraktus, Et_2O perplauna vandeniu, džiovina virš magnio sulfato, filtruoja ir tirpiklį išgarina vakuume iki aliejaus. Jį rūpestingai ištrina su petroleteriu, nufiltruoja kietą dalį ir džiovina. Gauna 9,56 g, lyd. t. $74-75^\circ\text{C}$.

5. 2-/2,3-Dichlorfenil/-4,4,4-trifluor-3-metoksibut-2-enonitrilo gavimas

I trifluormetilketono tirpalą Et_2O (90 ml) kambario temperatūroje prideda diazometano (iš 19,35 g Diazald) Et_2O (180 ml), ir gautą mišinį palieka nusistovėti kambario temperatūroje per naktį. Po to diazometano perteklių pašalina vakuume į AcOH , o likutį ištirpina Et_2O , džiovina virš magnio sulfato, filtruoja, ir tirpiklį išgarina vakuume ir gauna kietą rusvą medžiagą, 6,44 g.

6. 2,4-Diamino-5-/2,3-dichlorfenil/-6-trifluormetilpirimidino gavimas

I aukščiau nurodyto enolio eterio tirpalą etanolyje (37 ml) prideda guanidino hidrochlorido (1,92 g), o po to NaOEt tirpalo (iš 540 mg Na) EtOH (90 ml), ir gautą mišinį maišo virindami su grįžtamuoju šaldytuvu 3 valandas. Po atšaldymo, suspensiją filtruoja, o gautą filtratą išgarina sausai vakuume. Po chromatografavimo ant silikagelio eliuuojant nuo CHCl_3 iki 2 % Me-OH-CHCl_3 , gauna tikslinį produktą, kurį rūpestingai ištrina su Et_2O ir džiovina vakuume ir gauna 673 mg, lyd. t. 218-219°C.

7. 2,4-Diamino-5-(2,3-dichlorfenil)-6-trifluormetilpirimidin-metansulfonato gavimas

I laisvos bazės suspensiją (100 mg) etanolyje pripila metansulfonrūgšties (30 mg) ir gautą skaidrų tirpalą maišo kambario temperatūroje 2 valandas. Tirpalą sausai išgarina, o likusią kietą dalį rūpestingai ištrina su eteriu, filtruoja ir džiovina vakuume, gauna 107 mg, lyd. t. 253-256°C.

8. 2,4-Diamino-5-(2,3-dichlorfenil)-6-trifluormetilpirimidino hidrochlorido gavimas

Į laisvos bazės tirpalą (150 mg) metanolyje prideda
5 chloro vandenilio eterinio tirpalo. Po sumaišymo, tirpiklį sausai išgarina, ir gautą kietą produktą rūpestingai ištrina su eteriu, filtruoja ir džiovina vakuumė, gauna 160 mg, lyd. t. 233-236°C.

10 **15 PAVYZDYS**

2,4-Diamino-5-(2,3-dichlorfenil)-6-metilpirimidino gavimas

15 Šį junginį gauna analogiškai 6 pavyzdžio junginiui iš 2,3-dichlorofenilacetonitrilo, lyd. t. 245-247°C.

16 PAVYZDYS

20 **2,4-Diamino-5-(2,3-dichlorfenil)-6-metoksimetilpirimidino gavimas**

1. 2-(2,3-Dichlorfenil)-4-metoksi-3-oksobutironitrilo gavimas

25 Į maišomą virinamą su grįžtamuju šaldytuvu NaOEt tirpalą (iš 1,38 g Na) EtOH (25 ml) prideda etil-metoksiacetato (8,85 g) ir 2,3-dichlorfenil-acetonitrilo (pavyzdys 14.3) (9,3 g) mišinį, ištirpintą
30 20 ml DME per 5 minutes. Po 5 valandų pasirodo nuosėdos (produkto natrio druska). Gautą mišinį atšaldo ir filtruoja, gautą filtratą išgarina sausai vakuumė, likutį išdalina tarp eterio ir vandens (eterinę fazę nupila). Vandens likutį parūgština 2N H₂SO₄ ir
35 ekstrahuoja eteriu (2 x). Apjungtus Et₂O ekstraktus perplauna vandeniu, džiovina virš magnio sulfato, filtruoja ir išgarina vakuumė iki geltonos kietos

medžiagos (a) gavimo. Aukščiau nurodytą natrio druską tirpina vandenyje, tirpalą ekstrahuoja eteriu ir nupila. Vandeninį tirpalą parūgština 2N H_2SO_4 ir ekstrahuoja eteriu. Eterinius tirpalus perplauna vandeniu, džiovina virš magnio sulfato, filtruoja ir išgarina vakuume iki balto kieto produkto (b) gavimo.

Aukščiau paminėtus produktus (a) ir (b) sujungia, gauna 10,4 g, vartoja be tolesnio valymo. Pagal plonasluoksnės chromatografijos davinius-viena dėmė (19:1 CH_2Cl_2 :MeOH) R_f 0,35).

2. 2-(2,3-Dichlorfenil)-3,4-dimetoksibut-2-enonitrilo gavimas

I maišomą aukščiau nurodyto nitrilo (9,4 g) tirpalą eteriye porcijomis prideda diazometaną (0,4-0,45 M) eteriye. Pradžioje pastebimas intensyvus putojimas, bet papildomai pridėjus, greita reakcija nevyksta. Gautą mišinį palieka maišant kambario temperatūroje 3 valandas, išgarina vakuume į AcOH, kol gauna enolio eterį.

3. 2,4-Diamino-5-(2,3-dichlorfenil)-6-metoksimetilpirimidino gavimas

I NaOEt tirpalą (iš 0,92 g Na) EtOH (40 ml) prideda guanidino hidrochlorido (3,44 g). Prideda aukščiau nurodytą enolio eterio tirpalą EtOH (30 ml) ir gautą mišinį kaitina su grįžtamuoju šaldytuvu apie 3 valandas. Po atšaldymo, tirpiklį išgarina vakuume ir likutį apdoroja 5N NaOH (apie 50 ml). Raudoną medžiagą nufiltruoja, ištirpina AcOH (apie 20 ml), atskiedžia 40 ml vandens, apdoroja medžio anglimi ir filtruoja. Gautą filtratą (geltoną tirpalą) pašarmina 2N NaOH ir baltas nuosėdas nufiltruoja, džiovina ir

perkristalيزuoja iš EtOH. Gauna 4,39 g, lyd. t. 237-240°C.

17 PAVYZDYS

5

2,4-Diamino-5-(1-naftil)pirimidino gavimas

Į NaOEt (iš 1,45 g Na) tirpalą etanolyje (60 ml) kambario temperatūroje azoto atmosferoje prideda 1-naftilacetonitrilo (Aldrich. 10,02 g). Pamaišius 10 minučių, prideda etilformiato (8,88 g), ir gautą mišinį maišo virindami su grįžtamuoju šaldytuvu 5 valandas. Gautą mišinį atšaldo, tirpiklį išgarina, o likutį rūpestingai ištrina su Et₂O prieš filtravimą, po to kietą dalį džiovina vakuume (6,86 g).

Gautą kietą dalį tirpina DMF (45 ml), prideda metiljodido, ir reaktorių hermetizuoja, po to maišo 40°C 4 valandas. Po to tirpiklį pašalina vakuume, o likutį padalina tarp EtOAc ir vandens.

Organinę fazę perplauna vandeniu, džiovina virš magnio sulfato, ir tirpiklį išgarina vakuume iki kol gauna nevalytą klampaus rausvo aliejaus pavidalo produktą (5,4 g).

Į NaOEt (iš 1,19 g Na) tirpalą etanolyje (80 ml) prideda guanidino hidrochlorido (4,94 g). Pamaišius dar 5 minutes, sudeda aukščiau nurodytą tarpinį junginį, ir gautą reakcijos mišinį maišo virindami su grįžtamuoju šaldytuvu 3,5 valandos.

Atšaldžius, tirpiklį pašalina vakuume ir gautą likutį padalina tarp CHCl₃ ir vandens. Organinę fazę perplauna vandeniu, džiovina virš magnio sulfato, filtruoja ir tirpiklį išgarina iki kieto gelsvo produkto gavimo. Po chromatografavimo ant silikagelio, eliuuojant nuo

CHCl_3 iki 4 % $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$, tolesne perkristalizacija iš etanolio, gauna tikslinį baltos kietos medžiagos pavidalo produktą, 2,82 g, lyd. t. $171-173^\circ\text{C}$.

5 **18 PAVYZDYS**

2,4-Diamino-5-(2,3-dichlorfenil)-6-(fluorometil)pirimidino gavimas

10 **1. 2,4-Diamino-5-(2,3-dichlorfenil)-6-(dietoksimetil)-pirimidino gavimas**

15 Į maišomą, virinant su grįžtamuoju šaldytuvu, NaOEt (iš 1,38 g natrio) tirpalą (25 ml) etanolio per 5 minutes prideda etildietoksiacetato (13:21 g, 75 mmoliai) ir 2,3-dichlorfenilacetonitrilo (14.3 pavyzdys) (9,3 g, 50 m molių) sausame dimetoksietane (20 ml) mišinį. Po 4 valandų atšaldo ir išgarina vakuume. Likutį padalina tarp vandens (100 ml) ir eterio (100 ml), eterinę fazę 20 nupila, o vandens likutį parūgština 1N sieros rūgštimi. Po ekstrahavimo CH_2Cl_2 , gauna acilacetonitrilą (13,47 g), kuri naudoja be tolimesnio valymo.

25 Į maišomą aukščiau nurodyto acetonitrilo eterįje (100 ml) tirpalą, atšaldytą ledu, porcijomis prideda diazometano tirpalo (apie 3 g) eterįje. Po 2 valandų šį tirpalą išgarina vakuume iki kol gauna tikslinį enolio eterį aliejaus pavidalo, kuri naudoja be tolesnio valymo.

30 Į NaOEt tirpalą (iš 1,4 g natrio) etanolyje (50 ml) prideda guanidino hidrochlorido (4,8 g, 50 m M). Prideda aukščiau nurodyto enolio eterio tirpalą etanolyje (20 ml) ir gautą mišinį kaitina su 35 grįžtamuoju šaldytuvu 4 valandas, atšaldo, ir koncentruoja vakuume iki maždaug 30 ml, atskiedžia vandeniu iki tamsiai purpurinės kietos medžiagos gavimo, kurią

filtruoja, tirpina CH_2Cl_2 , perplauna vandeniu, džiovina virš magnio sulfato ir išgarina vakuume. Likutį rūpestingai ištrina su 50 ml etanolio ir nufiltruoja, gaudami tikslinį produktą (8,4 g), kuri naudoja be tolesnio valymo (lyd. t. 214-217°C).

2. 2,4-Diamino-5-(2,3-dichlorfenil)pirimidin-6-karboksaldehido gavimas

Aukščiau nurodyto acetalio (7 g) ir 0,4 M HCl (150 ml) mišinį virina su grižtamuoju šaldytuvu maišydami 1 valandą, atšaldo ledu ir neutralizuoja 2 M NaOH. Gautą mišinį filtruoja, perplauna vandeniu, džiovina ore ir gauna tikslinį produktą, kuri naudoja be tolesnio valymo.

3. 2,4-Diamino-5-/2,3-dichlorfenil-6-hidroksimetil-pirimidino gavimas

I maišomą aukščiau nurodyto aldehido tirpalą (2,8 g, 10 m M) dimetoksietano (15 ml) ir etanolio (15 ml) mišinyje porcijomis prideda natrio borhidridą (110 mg, 3 m M). Po 30 minučių tirpalą apdoroja vandeniu (50 ml) ir prideda keletą lašų acto rūgšties borhidrido likučių suardymui. Po ekstrahavimo dichlormetanu (2X 50 ml), perplauna vandeniu ir ekstraktą džiovina virš magnio sulfato. Po tirpiklio išgarinimo, gauna kietą rožinės spalvos medžiagą, kurią rūpestingai ištrina su eteriu, filtruoja ir džiovina (1,6 g). Po perkristalizacijos iš metanolio (50 ml), gauna tikslinį produktą plonų bespalvių kristalų pavidalo; 0,65 g, lyd. t. 173-176°C.

4. 2,4-Diamino-5-(2,3-dichlorfenil)-6-fluormetil-pirimidino gavimas

I maišomą 2,4-diamino-5-(2,3-dichlorfenil)-6-hidroksimetil-pirimidino (185 mg, 1 m M) suspensiją sausame

dichlormetane (25 ml) azoto atmosferoje, esant -70°C temperatūrai, lašina dietilamino-sieros trifluoridą (263 μl , 2 mM). Gautam mišiniui leidžia sušilti iki 0°C , ir palaiko šią temperatūrą 4 valandas. Po atšaldymo iki -70°C , mišinį gęsina vandeniniu natrio bikarbonatu, ekstrahuoja dichlormetanu (2X 50 ml), perplauna prisotintu druskos tirpalu ir džiovina virš magnio sulfato. Po koncentravimo, gauna bespalvę dervą (0,2 g). Po chromatografavimo ant silikagelio eliuuojant 0,01:1:19 $\text{Et}_3\text{N}:\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, gauna tikslinį produktą, kurį rūpestingai ištrina su CCl_4 ir džiovina vakuume; gauna 111 mg, lyd. t. $224-226^{\circ}\text{C}$.

19 PAVYZDYS

15

2,4-Diamino-5-(2,3-dichlorfenil)-6-fenoksimetil-pirimidino gavimas

I maišomą NaOEt tirpalą (iš 1,38 g natrio) etanolyje (70 ml) virinant su grižtamuoju šaldytuvu per 10 minučių sudeda mišinį iš 2,3-dichlorfenil-acetonitrilo (9,3 g) ir etilfenoksiacetato (13,5 g) sausame dimetoksietane (50 ml). Po maišymo, virinant su grižtamuoju šaldytuvu 3 valandas, gautą mišinį atšaldo, filtruoja ir tirpiklį išgarina vakuume. Likutį ištirpina vandenyje, perplauna eteriu (nupila), parūgština 2N druskos rūgštimi ir ekstrahuoja dichlormetanu. Apjungtus ekstraktus perplauna druskos tirpalu, džiovina virš magnio sulfato ir išgarina vakuume, gaudami gelsvai rudą kietą produktą (8 g), kuri naudoja be tolimesnio valymo.

I nevalyto acilacetonitrilo (8 g) suspensiją 150 ml eterio porcijomis prideda diazometano tirpalo eteryje perteklių. Po maišymo kambario temperatūroje 1 valandą, tirpalą koncentruoja vakuume iki enolio eterio, kuri toliau naudoja nevalytą.

I natrio etoksido (iš 0,63 g natrio) tirpalą etanolyje (25 ml) kambario temperatūroje prideda guanidino hidrochlorido (2,39 g). Po 15 minučių prideda aukščiau
5 nurodyto enolio eterio tirpalą etanolyje (25 ml), ir gautą mišinį maišo virindami su grįžtamuoju šaldytuvu 4 valandas. Po atšaldymo, tirpiklį išgarina vakuume. Likutį suspenduoja 2N NaOH (75 ml), filtruoja, perplauna vandeniu, džiovina ore ir perkristalizuoja iš
10 etanolio ir gauna bespalvį kietą tikslinį produktą; 3,82 g, lyd. t. 211-213°C.

20 PAVYZDYS

15 **2,4-Diamino-5-(2,3-dichlorfenil)-6-metiltiometil-pirimidino gavimas**

I maišomą NaOEt (iš 1,38 g natrio) tirpalą 25 ml etanolio virinant su grįžtamuoju šaldytuvu per
20 5 minutes prideda mišinį iš 2,3-dichlorfenil-acetonitrilo (9,3 g) ir 10,07 g etilmetiltioacetato 20 ml sauso dimetoksietano. Maišant ir virinant su grįžtamuoju šaldytuvu 5 valandas, mišinį atšaldo ledu, parūgština druskos rūgštimi (5 ml), išpila į šaltą
25 vandenį ir ekstrahuoja dichlormetanu. Apjungtus ekstraktus perplauna vandeniu, džiovina virš magnio sulfato ir koncentruoja iki geltono aliejaus, kurį toliau naudoja be tolesnio valymo.

30 Nevalytą acilacetonitrilą kaitina azoto atmosferoje su trietilortoformiatu (40 ml) 140-150°C 4 valandas, distiliuoja lengvai verdančią dalį. Atšaldžius, gautą mišinį koncentruoja vakuume iki tamsaus aliejaus gavimo (15,2 g). Šį aliejų tirpina etanolyje (20 ml) ir
35 prideda į mišinį iš guanidino hidrochlorido (4,6 g) ir natrio etoksido (iš 1,38 g natrio) 50 ml etanolio. Po maišymo, virinant su grįžtamuoju šaldytuvu 4 valandas,

gautą mišinį atšaldo ir koncentruoja vakuume. Likutį sukrato su 5M NaOH iki tamsaus aliejaus gavimo, kuri ekstrahuoja dichlormetanu, perplauna vandeniu, džiovina virš magnio sulfato. Koncentruoja vakuume ir gauna tamsią dervą. Tikslinį produktą kristalizuoja iš etanolio (20 ml) ir gauna šviesiai rudos spalvos kietą produktą; 0,57 g, lyd. t. 205-207°C.

21A PAVYZDYS

2,4-Diamino-5-(2,3-dichlorfenil)pirimidino gavimas

a. 2-(2,3-Dichlorfenil)-3-oksopropionitrilas

Į NaOEt tirpalą (iš 3,63 g Na) 500 ml etanolio prideda 2,3-dichlorfenilacetonitrilo (14.3 pavyzdys) 150 ml etanolio. Prideda etilformiato (16,67 g), ir gautą mišinį maišo 80°C 45 minutes, prieš pridedant papildomą porciją etilformiato (2,78 g). Po maišymo 80°C dar 1,5 valandos, nuosėdas nufiltruoja ir džiovina vakuume, kietą produktą tirpina vandenyje, filtruoja, parūgština koncentruota druskos rūgštimi, nuosėdas nufiltruoja ir džiovina vakuume; 14,35 g, 45 % išeiga.

b. Anksčiau nurodyto produkto tirpalą, 9,19 g etilenglikolio ir 8,9 g paratoluensulforūgšties 100 ml tolueno maišo virindami su grįžtamuoju šaldytuvu, be to vandenį surenka į Dino-Starko gaudyklę. Po atšaldymo, tirpalą perplauna vandeniu, 1N NaOH ir vandeniu prieš džiovindami virš magnio sulfato. Po tirpiklio išgarinimo, gauna aliejų (20,17 g), kuri tirpina EtOH (70 ml). Po stovėjimo 1 valandą, kremo pavidalo nuosėdas nufiltruoja ir džiovina vakuume. Gauna 10,44 g.

c. Į NaOMe (5,1 g) tirpalą etanolyje (75 ml) prideda 8,2 g guanidino hidrochlorido. Po maišymo 30 minučių,

NaCl nufiltruoja, prideda aukščiau nurodytą acetali, ir gautą mišinį maišo virindami su grįžtamuoju šaldytuvu 1 valandą. Po to tirpiklį koncentruoja, o gautą produktą nufiltruoja. Po perkristalizacijos iš etanolio, gauna baltą kietą produktą; 7,67 g išeiga 70 %, lyd. t. 212, 5-214°C.

Diaminopirimidiną (6,12 g) ištirpina etanolyje (250 ml), prideda koncentruotos druskos rūgšties (2,07 ml) ir suspensiją šaldo 2 valandas. Nuosėdas nufiltruoja ir džiovinama, kol gaunama 5,52 g hidrochlorido druskos.

21B PAVYZDYS

15

a. 2-3-Dichlorfenilacto rūgštis

100 ml koncentruotos druskos rūgšties išpila ant susmulkinto ledo, šį tirpalą prideda prie 2,3-dichlorfenilacetonitrilo (30,6 g), ir gautą mišinį virina su grįžtamuoju šaldytuvu 3 valandas. Po atšaldymo, mišinį atskiedžia vandeniu (500 ml), ekstrahuoja EtOAc (600 ml) ir organinę fazę perplauna druskos tirpalu prieš džiovinimą virš magnio sulfato. Po tirpiklio išgarinimo, gauna baltą kietą produktą, 31,3 g.

b. Etil-2,3-dichlorfenilacetatas

I rūgšties suspensiją etanolyje (200 ml) prideda koncentruotos sieros rūgšties (1 ml) ir gautą mišinį virindami su grįžtamuoju šaldytuvu 3 valandas. Po atšaldymo, tirpiklį išgarina, o likutį apdoroja koncentruotu NH_4OH (3 ml) 50 ml vandens. Organinę fazę ekstrahuoja CH_2Cl_2 , džiovina virš magnio sulfato, tirpiklį išgarina, gaudami skaidrų skystį, 19,88 g.

c. Etil-2-(2,3-dichlorfenil)-3-N-morfolinoakrilatas

I mišinį iš esterio, morfolino (40,7 g) ir etilortoformiato (69,24 g) prideda acto anhidrido (0,5 ml), ir gautą gelsvą tirpalą virina su grįžtamuoju šaldytuvu 3 valandas. Po atšaldymo, mišinį koncentruoja vakuume. Pradeda susidaryti baltos nuosėdos, jas nufiltruoja prieš tolesnę filtrato koncentraciją iki rudo skaidraus aliejaus gavimo. Po stovėjimo vakuume per naktį, gauna geltoną kieta produktą, 34,34 g.

d. 5-(2,3-Dichlorfenil)izocitozinas

I anksčiau nurodytą esterį prideda guanidino hidroklorido (26,6 g), suspenduoto natrio 2-metoksido (iš 6,6 g Na) 2-metoksietanolyje (150 ml), ir gautą mišinį maišo virindami per naktį. Atšaldžius, koncentruoja vakuume, skiedžia vandeniu (100 ml), o po to perplauna Et₂O (200 ml). Prieš džiovinimą vakuume, vandeningą fazę parūgština AcOH, nuosėdas nufiltruoja ir perplauna EtOH, o po to Et₂O. Gauna 13,48 g.

e. N₁-[4-chlor-5-(2,3-dichlorfenil)-2-pirimidinil]-N₂, N₂-dimetilformamidinas

I nurodyto izocitozino (14,4 g) mišinį CH₂Cl₂ (200 ml) per 30 minučių prilašina naujo Vilsmeier'io-Haa'k'o reagento (iš 2,75 ekvivalentų SOCl₂ ir 2,58 ekvivalentus DMF), o po to gautą mišinį virina su grįžtamuoju šaldytuvu 6 valandas. Po atšaldymo, lėtai prideda 1N NaOH (250 ml). Vandens fazę perplauna CH₂Cl₂ ir sujungtus organinius ekstraktus perplauna druskos tirpalu prieš tai, kaip juos džiovina virš magnio sulfato. Po tirpiklio išgarinimo ir chromatografavimo ant silikagelio eliuuojant EtOAc, gauna 13,6 g, lyd. t. 113-115 °C.

f. 2-Amino-4-chloro-5-(2,3-dichlorfenil)pirimidinas

I formamidiną EtOH (50 ml) prideda etanolinį-MeNH₄ (8 ekvivalentus) EtOH (50 ml) ir gautą mišinį hermetizuoja Parr'o reaktoriuje prieš maišymą kambario temperatūroje 5 valandas. Po to reakcijos mišinį koncentruoja vakuume, likutį sumaišo su 1N NaOH (75 ml), filtruoja, perplauna vandeniu ir džiovina vakuume. Gauna 11,2 g, lyd. t. 228-230°C.

g. 2,4-Diamino-5-(2,3-dichlorfenil)pirimidinas

I 2-amino-4-chlor-5-(2,3-dichlorfenil)pirimidiną (6,73 g) prideda amoniako etanolyje (30 ekv. 50 ml EtOH) ir gautą mišinį hermetizuoja Parro reaktoriuje ir kaitina iki 125°C 38 valandas. Atšaldę, mišinį koncentruoja vakuume, o likutį sumaišo su 1N NaOH (75 ml), filtruoja, perplauna vandeniu ir džiovina vakuume, 6,14 g, lyd. t. 208-211°C.

22 PAVYZDYS**2,4-Diamino-5-(2-chlorfenil)-6-metilpirimidino gavimas**

Šį junginį gauna pagal būdą, aprašytą JACS (1951), 73, 3763-70, lyd. t. 225°C.

23 PAVYZDYS**2,4-Diamino-5-(2-chlorfenil)pirimidino gavimas**

Šį junginį gauna pagal būdą, aprašytą JACS (1951), 73, 3765-78, lyd. t. 125-128°C.

24 PAVYZDYS**2,4-Diamino-5-(2-chlorfenil)-6-etilpirimidino gavimas**

Gauna pagal 22 pavyzdžio gavimo būdą, išskyrus tai, kad etilpropionatą pakeičia etilacetatu. Lyd. t. 197-198°C.

5 **25 PAVYZDYS**

2,4-Diamino-5-(2,4-dichlorfenil)-6-trifluormetil/pirimidino gavimas

10 Ši junginį gauna analogiškai kaip 14 pavyzdžio junginį iš 2,4-dichlorfenilacetonitrilo (Aldrich), lyd. t. 220,5-221°C.

26 PAVYZDYS

15

6-Benziloksimetil-2,4-diamino-5-(2,4-dichlorfenil)-pirimidino gavimas

20 Ši junginį gauna analogiškai kaip 16 pavyzdžio junginį iš 2,4-dichlorfenilacetonitrilo ir etilbenziloksiacetato, 3,77 g, lyd. t. 171-172°C.

27 PAVYZDYS

25 **2-(4-Metilpiperazin-1-il)-4-amino-5-(2,4-dichlorfenil)-pirimidino gavimas**

30 A) Paruošta 55,7 g (0,4 ekv.) S-metilizotiokarbamido sulfato 280 ml vandens tirpalą ir atsargiai šildo maišydami ant garų vonelės. Po to lėtai sulašina 40 g (0,4 molio) N-metilpiperazino į tirpalą, prapūsdami kolbą azotu. Išsiskiriančias dujas surenka į keletą porcijų tirpalo iš 132 g gyvsidabrio chlorido 400 ml etanolio, kuris yra priežastis metilmerkaptanui nusėsti
35 metilgyvsidabrio chlorido pavidalu. Sulašinus minėtą N-metilpiperaziną, reakciją tęsia iki tol, kol nebesėda metilgyvsidabrio chloridas. Po to reakcijos mišinį

koncentruoja vakuume ir atšaldo, gaudami N-metil-N'-amidinopiperazinsulfato kristalus; gauna 50,79 g.

- 5 B) Mišinį iš 76,3 g (0,356 molio) α -formil-2,4-dichlorfenil-acetonitrilo, 63,7 g izoamilo spirito, 0,36 g para-toluensulforūgšties, 895 ml tolueno ir 10 lašų koncentruotos sieros rūgšties šildo virindami su grižtamuoju šaldytuvu 20 valandų, naudojant Dino-Starko gaudyklę, vandens, atsirandančio reakcijos metu, pašalinimui. Po to prideda lygią porciją izoamilo spirito ir keletą lašų sieros rūgšties, ir reakcijos mišinį šildo dar 20 valandų iki tol, kol nesurenka teorinio vandens kiekio. Tirpalą atšaldo.
- 15 C) 8,2 g natrio porciją ištirpina 500 ml abs etanolio, prideda 50 g N-metil-N'-amidinopiperazinsulfato. Gautą mišinį maišo dar 10 minučių. Prideda B tirpalo. Mišinį virina maišydami dar 6 valandas, palieka stovėti per naktį, o tirpiklį pašalina vakuume. Likutį ekstrahuoja atskiesta druskos rūgštimi, kuri ištirpina didžiąją dalį produkto. Tirpalą triskart ekstrahuoja eteriu, po to neutralizuoja vandeninę frakciją, kuri nusėda dervos pavidalu, sukietėja, stovėdama per naktį; svoris 30 g. Produktą pakartotinai kristalيزuoja iš 50 % etanolio su blukinančia medžio anglimi.
- 20
- 25

Tam, kad vyktų kirstalizacija, reikia labai lėtai atšaldyti, lyd. t. 157°C.

30 Mikroanalizė: $C_{15}H_{17}Cl_2N_5$

Apskaičiuota %: C 53,27, H 5,07, N 20,71

Rasta %: C 53,58, H 5,14, N 20,40

28 PAVYZDYS**2,4-Diamino-5-(2,5-dichlorfenil)-6-trifluormetil-pirimidino gavimas**

5

Ši junginį gauna kaip 14 pavyzdžio junginį iš 2,5-dichlorbenzilo alkoholio (Lancaster'io sintezė, 48,26 g) ir gauna pavadinime nurodytą junginį, 3,85 g, lyd. t. 215-217°C.

10

29 PAVYZDYS**2,4-Diamino-5-(2,3,5-trichlorfenil)pirimidino gavimas**

15 3,20 g guanidinchlorido prideda į natrio etoksido tirpalą (iš 848 mg natrio) 52 ml etanolio. Gautą baltą suspensiją maišo kambario temperatūroje 10 minučių. Prideda enolio eterio iš 3.2 pavyzdžio (4,40 g) ir gautą mišinį maišo virindami su grįžtamuoju šaldytuvu
20 3,5 valandas. Atšaldę, suspensiją filtruoja, gautą filtratą sausai išgarina vakuume. Chromatografuoja ant silikagelio, eliuuojant nuo CHCl₃ iki 3 % MeOH-CHCl₃, gauna tikslinį produktą, kurį rūpestingai ištrina su eteriu ir džioviną vakuume. Išeiga 2,01 g, lyd. t. 246-
25 249°C.

30 PAVYZDYS**4-Amino-5-(3-bromfenil)-6-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidino gavimas**

30

I NaOEt tirpalą (iš 0,92 g natrio) 75 ml etanolio prideda 3-bromfenilacetonitrilo (Aldrich, 7,85 g) ir etilacetato (3,52 g). Gautą mišinį šildo virindami su grįžtamuoju šaldytuvu 6 valandas. Atšaldę, mišinį koncentruoja ir likutį tirpina vandenyje. Vandeninę fazę perplauna eteriu, parūgština 2N HCl ir ekstrahuoja
35

eteriu. Gautus ekstraktus sujungia, džiovina virš magnio sulfato ir išgarina, 36 g, lyd. t. 97-103°C.

5 Gautą ketoną (3,7 g), etilenglikolį (5 ml) ir paratoluensulforūgštį (100 mg) virina su grižtamuoju šaldytuvu toluene (100 ml) Dino-Starko aparate 3,5 valandos. Gautą mišinį atšaldo, koncentruoja ir i likutį pripila vandens. Gautą produktą ekstrahuoja eteriu, gautus ekstraktus sujungia, džiovina virš
10 magnio sulfato ir išgarina, 4,03 g, lyd. t. 68-71°C.

I NaOEt tirpalą (iš 0,28 g natrio) etanolyje (30 ml) prideda N-metilpiperazinoformamidino hidroiodido (2,7 g). Pamaišius 10 minučių, prideda ketolio (1,41 g)
15 ir gautą mišinį maišo virindami su grižtamuoju šaldytuvu 4 valandas. Atšaldžius suspensiją, ją filtruoja ir gautą filtratą koncentruoja. Likutį valo chromatografiškai ant silikagelio, eliuuoja 10 % MeOH/CHCl₃ ir gauna norimą produktą, 0,48 g, lyd. t.
20 120-122°C.

31 PAVYZDYS

2,4-Diamino-5-(1-naftil)-6-trifluormetilpirimidino gavimas

25 Šį junginį gauna analogiškai kaip 14 pavyzdžio junginius iš 1-naftilacetonitrilo (Aldrich, 10 g), ir gauna nurodytą pavadinime junginį, išeiga 0,69 g, lyd. t. 224-226°C.

30

32 PAVYZDYS

2-Amino-5-(2,4-dichlorfenil)-4,6-dichlorpirimidino gavimas

35 1. Etil-2,4-dichlorfenilacetatas

2,4-Dichlorfenilacetonitrilą (27,9 g, 150 mM) suspen-
duoja 2N NaOH (400 ml), gautą mišinį virina su
grižtamuoju šaldytuvu 4 valandas. Atšaldytą reakcinį
mišinį ekstrahuoja eteriu (2X 200 ml), parūgština iki
5 pH₃, kietą produktą filtruoja ir džiovina (22 g, 70 %).

20 g produkto tirpina EtOH (300 ml) ir atsargiai
prideda koncentruotos sieros rūgšties (5 ml). Gautą
mišinį virina su grižtamuoju šaldytuvu 7 valandas.
10 Atšaldytą reakcijos mišinį išgarina sumažintame
spaudime, ir likutį išdalina tarp CH₂Cl₂ ir vandens (po
30 ml kiekvienam)) Organinį sluoksnį ekstrahuoja
prisotintu natrio bikarbonato tirpalu (200 ml),
perplauna vandeniu (100 ml), džiovina, išgarina vakuume
15 ir gauna etil-2,4-dichlorfenilacetatą aliejaus pavidalu
(22,2 g, 89,5 %).

2. Dietil-2,4-dichlorfenilmalonatas

20 Į abs. etanolį (150 ml) maišant porcijomis prideda
natrio (1,86 g, 0,081 M). Po to, kai visas natrius
ištirpsta, sulašina etil-2,4-dichlorfenilacetato (20 g)
dietilkarbonate (50 ml) tirpalą. Reakcijos mišinį šildo
iki nusidistiliuos EtOH. Pridėjimo greitį kontroliuoja
25 tokiu būdu, kad distiliacijos greitis būtų tolygus. Kai
baigia pridėti, reakcijos mišinį šildo ir distiliuoja
dar 4 valandas. Atšaldytą reakcijos mišinį padalina
tarp vandens (300 ml) ir EtOAc (300 ml), organinį
sluoksnį džiovina ir išgarina vakuume ir gauna geltonos
30 spalvos aliejų (21 g, 85 %).

3. 2-Amino-5-(2,4-dichlorfenil)-4,6-dihidroksipirimidinas

Į etanolį (150 ml) prideda porcijomis natrių (4,52 g,
35 0,196 M). Kai visas natrius ištirpsta, prideda guanidino
hidrochlorido (12,44 g, 0,13 M), o po to dietil-2,4-

dichlorfenilmalonato (20 g, 0,0655 M). Gautą mišinį virina su grįžtamuoju šaldytuvu 6 valandas. EtOH pašalina sumažintame spaudime, o likutį padalina tarp 2N NaOH (400 ml) ir EtOAc (400 ml). Vandens sluoksni
 5 parūgština koncentruota druskos rūgštimi šaldant, nuosėdas nufiltruoja ir džiovina (11 g, 62 %).

4. 2-Amino-5-(2,4-dichlorfenil)-4,6-dichlorpirimidinas

10 Mišinį iš 2-amino-5-(2,4-dichlorfenil)-4,6-dihidroksi-
 pirimidino (10 g), fosforilo chlorido (100 ml) ir
 dimetilanilino (1,5 ml) virina su grįžtamuoju šaldytuvu
 6 valandas. Atšaldytą reakcijos mišinį atsargiai supila
 į susmulkintą ledą, netirpstančią kietą dalį
 15 nufiltruoja ir perplauna 2N HCl, o po to vandeniu.
 Kietą dalį pakartotinai suspenduoja vandenyje,
 neutralizuoja (0,88 NH₄OH) šaldant, ir gautą mišinį
 palieka stovėti per naktį kambario temperatūroje.
 Netirpstančią kietą dalį nufiltruoja, džiovina ir valo
 20 staigios chromatografijos būdu ir gauna nurodytą
 pavadinime junginį (2,5 g, 22 %), lyd. t. 211-213°C.

Mikroanalizė:

Apskaičiuota %: C 38,83, H 1,6, N 13,59

Rasta %: C 38,59, H 1,53, N 13,40

25

33 PAVYZDYS

2,4-Diamino-6-chlor-5-(2,4-dichlorfenil)pirimidino gavimas

30

Mišinį iš 2-amino-5-(2,4-dichlorfenil)-4,6-
 dichlorpirimidino

(0,5 g) (32 pavyzdys), EtOH prisotinto amoniaku (20 ml)
 35 ir vario miltelių (0,05 g) šildo autoklave 180°C

18 valandų. Atšaldytą reakcijos mišinį filtruoja, išgarina, likutį valo staigios chromatografijos būdu kolonėlėje ir gauna nurodytą pavadinime junginį (0,12 g, 25 %), lyd. t. 219⁰C.

5

Mikroanalizė:

Apskaičiuota %: C 40,82, H 2,55, N 19,05

Rasta %: C 41,27, H 2,46, N 18,74

34 PAVYZDYS

10

2-Amino-4-chlor-5-(2,4-dichlorfenil)-6-metiltiopirimidino gavimas

15 Mišinį iš 2-amino-5-(2,4-dichlorfenil)-4,6-dichlorpi-
rimidino (0,5 g) (32 pavyzdys), THF (15 ml),
metantiolio natrio druskos (0,113 g), vario miltelių
(0,05 g) ir tris [2-(2-metoksietoksi)-etil] amino
(0,1 g) kaitina autoklave 180⁰C 18 valandų. Atšaldytą
20 reakcijos mišinį filtruoja, išgarina, ir likutį išvalo
staigios chromatografijos būdu ir gauna nurodytą
pavadinime junginį (0,262 g, 5 %), lyd. t. 201-202⁰C
(suminkštėja prie 196⁰C).

Mikroanalizė:

25

Apskaičiuota %: C 41,19, H 2,50, N 13,10

Rasta %: C 41,10, H 2,52, N 12,77

35 PAVYZDYS

30

2,4-Diamino-5-(2,4-dichlorfenil)-6-metiltiopirimidino gavimas

Mišinį iš 2-amino-4-chlor-5-(2,4-dichlorfenil)-6-metil-
tio-pirimidino (0,5 g) (32 pavyzdys), EtOH, prisotinto
amoniaku (20 ml), vario miltelių (0.05 g) ir tris [2-
(2-metoksietoksi)etil] amino (0,01 g) kaitina autoklave
5 180°C 18 valandų. Atšaldytą reakcijos mišinį filtruoja,
išgarina ir likutį valo staigioje chromatografijos būdu
ir gauna nurodytą pavadinime junginį (0,11 g, 20,5 %)
lyd. t. 191-192°C.

10 Mikroanalizė:

Apskaičiuota: 0,2 hidrato %: C 43,33, H 3,41, N 18,38

Rasta, %: C 43,37, H 3,23, N 18,33

36 PAVYZDYS

15 **2-Amino-5-(3,5-dichlorfenil)-6-metil-2-(4-
metilpiperazin-1-il)pirimidino gavimas**

a. 3,5-Dichlorfenilacetonitrilas

20 Mišinį iš 3,5-dichlorbenzilo alkoholio (Aldrich, 25 g),
tionilchlorido (100 ml) ir DMF (0,5 ml) sumaišo ir
virina su grižtamuoju šaldytuvu 4 valandas. Atšaldžius,
mišinį koncentruoja vakuume, likutį sudeda į eterį,
perplauna prisotintu vandeniniu NaHCO₃ ir druskos
25 tirpalu, džiovina virš magnio sulfato, koncentruoja
vakuume ir gauna 3,5-dichlorbenzilchloridą gelsvos
kietos medžiagos pavidalu, naudoja be tolesnio valymo,
28 g, lyd. t. 32-36°C.

30 Į intensyviai maišomą 3,5-dichlorbenzilchlorido (28 g)
tirpalą 150 ml dichlormetano prideda mišinį iš KCN
(27,5 g) ir tetrabutilamonio hidrosulfato (2,38 g)
vandenyje (110 ml). Po maišymo kambario temperatūroje
22 valandas, mišinį atskiedžia dichlormetanu organinę
35 fazę perplauna vandeniu, koncentruoja vakuume ir gauna

aliejų. Po filtravimo per silikagelį su toluolu, koncentravimo ir rūpestingo ištrynimo su heksanu, gauna tikslinį produktą-bespalvę kietą medžiagą, 15,8 g, lyd. t. 31-32°C.

5

b. 4-Amino-5-(3,5-dichlorfenil)-6-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidinas

10 Į maišomą NaOEt (iš 0,69 g natrio) tirpalą etanolyje (25 ml) virinant su grįžtamuoju šaldytuvu per 5 minutes prideda mišinį iš 3,5-dichlorfenilacetonitrilo (9,3 g) ir etilacetato (3,3 g) sausame dimetoksimetane (10 ml). Po maišymo virinant su grįžtamuoju šaldytuvu 4 valandas, gautą mišinį atšaldo ledu, parūgština acto rūgštimi, išpila į šaltą vandenį ir ekstrahuoja 15 dichlormetanu. Apjungtus ekstraktus, perplauna vandeniu ir koncentruoja ir gauna aliejų. Po kruopštaus ištrynimo su heksanu, gauna 2-(3,5-dichlorfenil)-3-oksobutironitrilą - bespalvį kietą produktą (4,15 g).

20

Į acilacetonitrilo (4,1 g) tirpalą 100 ml eterio porcijomis prideda diazometano tirpalo eteryje perteklių. Po 2 valandų maišymo kambario temperatūroje, tirpalą koncentruoja vakuume ir gauna enolio eterį.

25

Į maišomą NaOEt (iš 0,72 g natrio) tirpalą etanolyje (25 ml) prideda N-metilpiperazinoformamidino hidrojo-
dą (7,29 g). Po 10 minučių prideda aukščiau nurodyto enolio eterio tirpalą etanolyje (25 ml) ir po to maišo 30 kaitindami su grįžtamuoju šaldytuvu 4,5 valandos. Po atšaldymo, tirpiklį išgarina vakuume, o likutį sukrato su 2 N NaOH (50 ml). Kietą dalį filtruoja, perplauna vandeniu, džiovina ore ir apdoroja chromatografiškai (silicio dioksidas; 1:9 MeOH:CHCl₃) iki tikslinio 35 bespalvio kieto produkto gavimo, 1,6 g, lyd. t. 164-166°C.

37 PAVYZDYS**2,4-Diamino-5-(2,5-dichlorfenil)-6-metilpirimidino
gavimas**

5

Ši junginį gauna analogiškai 6 pavyzdžio junginiui iš 2,5-dichlorbenzilo alkoholio (Lancaster'io sintezė). Lyd. t. 226-228⁰C. Plonasluoksnės chromatografijos daviniai /SiO₂; CHCl₃/MeOH, 9:1/R_f=0,24.

10

38 PAVYZDYS**2,4-Diamino-5-(3,4-dichlorfenil)-6-
triftormetilpirimidino gavimas**

15

Ši junginį gauna analogiškai 4 pavyzdžio junginiui iš 3,4-dichlorfenilacetonitrilo (Aldrich), lyd.t. 252-254 ⁰C. Plonasluoksnės chromatografijos daviniai /SiO₂; metanolis/chloraformas, 1:9/R_f=0,38.

20

39 PAVYZDYS**2,4-Diamino-5-(2,3-dichlorfenil-4-nitrofenil)pirimidino
gavimas**

25

Ši junginį gauna analogiškai 5 pavyzdžio junginiui iš 2,4-diamino-5-(2,3-dichlorfenil)pirimidino (21 pavyzdys). Reakcijos rezultatas - mišinys iš 4-nitro ir 5-nitro darinių, iš kurių išskiria pavadinime nurodytą junginį per chromatografinę kolonėlę (SiO₂; EtOAc), lyd. t. 237-239⁰C. Tokiu pat būdu išskiria 2,4-diamino-5-(2,3-dichlor-5-nitrofenil)pirimidiną, lyd. t. 264-266⁰C.

30

40 PAVYZDYS**2,4-Diamino-5-(2,4-dichlorfenil)-6-(dietoksimetil)pirimidino gavimas**

5

Ši junginį gauna analogiškai kaip 2,4-diamino-5-(2,3-dichlorfenil)-6(-dietoksimetil)pirimidiną (18.1 pavyzdys) iš 2,4-dichlorfenilacetonitrilo, lyd. t. 225°C.

10

41 PAVYZDYS**2,4-Diamino-5-(3,5-dichlorfenil)-6-metilpirimidino gavimas**

15

Ši junginį gauna analogiškai kaip 6 pavyzdžio junginį iš 3,5-dichlorfenilacetonitrilo (Aldrich), lyd. t. 242-244°C.

20

42 PAVYZDYS**2,4-Diamino-5-(2,3-dichlorfenil)-6-trifluormetilpirimidin N-oksido gavimas**

25

Ši junginį gauna iš 14 pavyzdžio junginio, reaguojant jam su MCPBA CHCl_3 kambario temperatūroje. Lyd. t. 275-278°C.

43 PAVYZDYS

30

2,4-Diamino-5-(2,3-dichlorfenil)-6-tribromometilpirimidino gavimas

35

Ši junginį gauna iš 15 pavyzdžio junginio, reaguojant jam su bromo ir natrio acetato pertekliumi acto rūgštyje, virinant su grįžtamuoju šaldytuvu. Nurodytą pavadinime junginį išskiria iš mišinio su 75 pavyzdžio

junginiu chromatografinės kolonėlės pagalba, lyd. t. 210°C (skyla).

44 PAVYZDYS

5

2,4-Diamino-5-(2,4-dichlorfenil)-6-metoksimetilpirimidino gavimas

Ši junginį gauna analogiškai kaip 2 pavyzdyje iš 2,4-dichlorfenilacetonitrilo. lyd. t. 183-185°C. Pagal plonasluoksnės chromatografijos duomenis-viena dėmė.

45 PAVYZDYS

15 **2,4-Diamino-5-(2,6-dichlorfenil)-6-metilpirimidino gavimas**

Ši junginį gauna kaip 6 pavyzdyje iš 2,6-dichlorfenilacetonitrilo (Aldrich). Lyd. t. 250°C.

20

46 PAVYZDYS

2,4-Diamino-5-(2,4-dichlorfenil)pirimidin-6-karboksaldhido gavimas

25

Ši junginį gauna iš 40 pavyzdžio junginio analogiškai kaip 18.2 pavyzdyje. Lyd. t. virš 350°C.

47 PAVYZDYS

30

2,4-Diamino-5-(2,3-dichlor-4-nitrofenil)-6-metilpirimidino gavimas

Ši junginį gauna iš 15 pavyzdžio junginio analogišku būdu kaip 39 pavyzdyje, lyd. t. 265°C. Reakcijos metu taip pat gauna 2,4-diamino-5-(2,3-dichlor-5-nitrofenil)-6-metil-pirimidiną.

35

48 PAVYZDYS**2,4-Diamino-5-(2,4-dichlorfenil)-6-hidroksiiminometil-pirimidino gavimas**

5

Ši junginį gauna iš 46 pavyzdžio junginio, reaguojant jam su hidroksilamino hidrochloridu etanolyje, lyd. t. 260-265°C.

10

49 PAVYZDYS**2,4-Diamino-5-(2,4-dichlorfenil)-6-hidroksimetil-pirimidino gavimas**

15

Ši junginį gauna iš 46 pavyzdžio junginio analogiškai kaip 18.5 pavyzdyje, lyd. t. 169-171°C.

50 PAVYZDYS

20

2,4-Diamino-5-(2,3,4-trichlorfenil)-6-metilpirimidino gavimas

25

Ši junginį gauna iš 47 pavyzdžio junginio, redukuojant iki amino (PtO_2 , H_2 , AcOH), gaunant diazonio druską (NaNO_2 , H_2SO_4) ir reaguojant jai su CuC (kaip 57 pavyzdyje). Sublimuojasi prie 275°C. Pagal plonasluoksnės chromatografijos davinius-vienalytė (metanolis/chloroformas 1:9) $R_f=0,36$.

30

51 PAVYZDYS**2,4-Diamino-5-(2,6-dichlorfenil)-6-metoksimetil-pirimidino gavimas**

35

Ši junginį gauna analogiškai kaip 2 pavyzdyje iš 2,6-dichlorfenilacetonitrilo (Aldrich), lyd. t. 204-207°C.

52 PAVYZDYS**2,4-Diamino-5-(2,3,5-trichlorfenil)-6trichlormetil-pirimidino gavimas**

5

Ši junginį gauna iš 6 pavyzdžio junginio jam reaguojant su NCS 100°C AcOH (katalizatorius AIBN), lyd. t. $226-227^{\circ}\text{C}$.

10

53 PAVYZDYS**2,4-Diamino-5-(2,4-dichlorfenil)-6-fluormetilpirimidino gavimas**

15

1. 2,4-Diamino-6-bromometil-5-(2,4-dichlorfenil)pirimidinas

20

2,4-Diamino-6-benziloksimetil-5-(2,4-dichlorfenil)pirimidiną (26 pavyzdys) (6,5 g) ištirpina 47 % bromo vandenilio rūgšties tirpale acto rūgštyje (75 ml) ir gautą mišinį maišo 100°C 6 valandas. Pastovėjus kambario temperatūroje per naktį, nufiltruoja dihidrobromido druską, perplauna eteriu ir džiovina vakuume, 6 g.

25

I maišomą dihidrobromido druskos tirpalą (0,43 g) dimetilsulfoksido (4 ml) sulašina natrio bikarbonato (0,84 g) tirpalą 10 ml vandens. Po 30 minučių nuosėdas nufiltruoja, perplaunant vandeniu, po to eteriu ir džiovina vakuume, 0,26 g, lyd. t. 270°C (skyla).

30

2. 2,4-Diamino-5-(2,4-dichlorfenil)-6-fluormetilpirimidinas

35

I 2,4-diamino-6-bromometil-5-(2,4-dichlorfenil)pirimidino (1,04 g) tirpalą tetrametilsulfone (4,5 ml) prideda cezio fluorida (1 g). Gautą mišinį maišo ir kaitina 100°C 4 valandas, atskiedžia vandeniu ir ekstrahuoja chloroformu. Apjungtus ekstraktus,

perplauna vandeniu, džiovina virš magnio sulfato ir koncentruoja vakuume. Likutį apdoroja chromatografiškai (silicio dioksidas; 19:1:0,1 dichlormetanas/metnaolis/trietilaminas) ir gauna nurodytą pavadinime junginį, kuri perkristalizuoja iš etanolio, 0,19 g, lyd. t. 210-211⁰C.

54 PAVYZDYS

10 2,4-Diamino-5-[2-chlor-5-(N, N-dimetilsulfamoil)fenil]-6-metilpirimidino gavimas

1. 2,4-Diamino-5-(2-chlor-5-nitrofenil)-6-metilpirimidinas

15 Į 2,4-diamino-5-(2-chlorfenil)-6-metilpirimidino (11,84 g) tirpalą (22 pavyzdys) koncentruotoje sieros rūgštyje (100 ml) prideda kalio nitrato (5,1 g). Po maišymo kambario temperatūroje 90 minučių, tirpalą išpila ant ledo ir pašarmina 10N NaOH. Gautą produktą ekstrahuoja etilacetatu, atskiria, džiovina virš magnio sulfato ir išgarina, 13,9 g, lyd. t. 236-240⁰C.

2. 2,4-Diamino-5-(5-amino-2-chlorfenil)-6-metilpirimidinas

25 2,4-Diamino-5-(2-chlor-5-nitrofenil)-6-metilpirimidino (13,9 g) tirpalą acto rūgštyje (500 ml) redukuoja vandenilio atmosferoje, dalyvaujant PtO₂ (0,28 g). Gautą mišinį filtruoja per hyflo, ir gautą filtratą koncentruoja. Likutį neutralizuoja prisotintu natrio bikarbonato tirpalu, produktą ekstrahuoja etilacetatu, atskiria, džiovina virš magnio sulfato ir išgarina. Chromatografuojant ant silikagelio eliuuojant nuo CHCl₃ iki 40 % MeOH/CHCl₃, gauna tikslinį produktą, 6 g, lyd. t. 117-121⁰C.

3. 2,4-Diamino-5-(2-chlor-5-N, N-dimetilsulfamofenil)-6-metilpirimidinas

2,4-Diamino-5-(5-amino-2-chlorfenil)-6-metilpirimidiną
5 (0,25 g) ištirpina vandenyje (0,8 ml) ir koncentruotoje
HCl (0,5 ml). Į atšaldytą tirpalą (žemiau 10°C) prideda
natrio nitrito (0,07 g) tirpalo vandenyje (0,5 ml). Po
maišymo kambario temperatūroje 2 valandas, tirpalą
atšaldo iki 5°C. Prideda vario chlorido (0,05 g) ir
10 5,14 M SO₂ acto rūgštyje (0,97 ml) ir reakcinį mišinį
maišo prie 5°C per naktį. Mišinį filtruoja, perplauna
vandeniu ir gauna sulfonilchloridą, 0,23 g.

Gautą sulfonilchloridą (0,16 g) ištirpina THF (2 ml),
15 prideda 2 ml dietilamino. Po maišymo per naktį, tirpalą
atskiedžia vandeniu, ekstrahuoja etilacetatu, atskiria,
džiovinama virš magnio sulfato ir išgarina. Chromato-
grafuoja ant silikagelio, eliuuojant 2 % MeOH/CHCl₃,
gauna tikslinį produktą, 0,047 g, lyd. t. 283-285°C.

20

55 PAVYZDYS**2,4-Diamino-(3,5-dichlorfenil)-6-metoksimetilpirimidino
gavimas**

25

Šį junginį gauna analogiškai kaip 2 pavyzdyje iš 3,5-
dichlorfenilacetonitrilo, lyd. t. 228-230°C.

56 PAVYZDYS

30

**2,4-Diamino-5-(2,3-dichlorfenil)-6-hidroksipirimidino
gavimas****1. Etil-2-ciano-2-(2,3-dichlorfenil)acetatas**

35

1,2 g natrio porcijomis sudeda maišant į 50 ml
etanolio. Kai natriis ištirpsta, sulašina 2,4-

dichlorfenilacetonitrilo (9,4 g) tirpalo 25 ml dietilkarbonato. Reakcinį mišinį kaitina iki tol, kol distiliuojasi EtOH. Sudėjimo greitį reguliuoja taip, kad jis būtų lygus distiliavimosi greičiui. Pabaigus
 5 sudėti, reakcijos mišinį kaitina ir distiliuoja dar 4 valandas. Atšaldytą reakcijos mišinį padalina tarp vandens ir EtOAc (300 ml kiekvienam). Organinį sluoksnį džiovina ir išgarina vakuume, o likutį valo staigios chromatografijos būdu ir gauna nurodytą
 10 pavadinime junginį (5 g, 39 %).

2. 2,4-Diamino-5-(2,3-dichlorfenil)-6-hidroksipirimidinas

1,2 g (0,052 molio) natrio porcijomis sudeda maišant į
 15 50 ml abs. etanolio. Kai natriis ištirpsta, įdeda guanidino hidrochlorido (3,69 g, 0,039 molio), o po to etil-2-ciano-2(2,3-dichlorfenil)acetato (5 g, 0,0195 molio). Gautą mišinį virina su grįžtamuoju šaldytuvu 8 valandas, EtOH pašalina pažemintame spaudime, o likutį paskirsto
 20 tarp EtOAc ir vandens. EtOAc sluoksnį ekstrahuoja 2N NaOH, gautą ekstraktą neutralizuoja šaldant 2N HCl. Kietas nuosėdas nufiltruoja, džiovina ir gauna nurodytą pavadinime junginį (0,22 g). Lyd. t. 275°C (skyla).

25 Mikroanalizė:

Apskaičiuota 0,25 hidrato %: C 43,56, H 3,09, N 20,33;

Rasta %: C 43,76, H 3,09, N 20,03;

57 PAVYZDYS

30 **2,4-Diamino-5-(2,4-trichlorfenil)-6-metilpirimidino gavimas**

a. 2-(2,4-Dichlorfenil)-3-oksobutironitrilas

2,4-Dichlorfenilacetonitrilo (30,0 g, 161 mmolio) (Aldrich) tirpalą sausame etilacetate (36 ml) sulašina į natrio etoksido etanolinį tirpalą, gautą in situ metalinio natrio (4,90 g, 213 mmolio) ir sauso etanolio (60 ml). Ši reakcijos mišinį virina su grižtamuoju šaldytuvu dvi valandas, palieka stovėti per naktį kambario temperatūroje, etanolį išgarina. Gautą kietą medžiagą tirpina vandenyje, o gautą tirpalą dukart ekstrahuoja eteriu. Vandens sluoksnį atšaldo ir parūgština druskos rūgštimi. Nevalytą produktą ekstrahuoja eteriu iki kol gauna 23,31 g balto kieto produkto.

b. 2,4-Diamino-5-(2,4-dichlorfenil)-6-metilpirimidino gavimas

Nevalyto 2-(2,4-dichlorfenil)-3-oksobutironitrilo (23,24 g) tirpalą sausame toluene (400 ml) virina su grižtamuoju šaldytuvu su etilengliukoliu (280 ml) ir paratoluolsulforūgštimi (8,00 g, 42 mmolio) keturias valandas naudojant Dino-Starko gaudyklę. Atšaldžius organinę fazę, perplauna prisotintu NaHCO_3 tirpalu, džiovina virš MgSO_4 , tirpiklį išgarina ir gauna kietą produktą (24,0 g).

Į etanolinį natrio etoksido tirpalą, gautą in situ iš metalinio natrio (5,0 g, 218 mmolio) sausame etanolyje (10 ml), sudeda susmulkintą guanidino hidrochloridą (19,1 g, 200 mmolių). Į guanidino tirpalą sudeda ketolio (25,0 g, 92 mmoliai) tirpalą sausame etanolyje (10 ml). Gautą mišinį virina su grižtamuoju šaldytuvu 2 valandas ir palieka stovėti per naktį kambario temperatūroje.

Etanolį išgarino, o nevalytą produktą perkristalizuoja iš karšto acetono ir gauna 17,23 g produkto, lyd. t. $222-222,5^\circ\text{C}$.

c. 2,4-Diamino-5-(2,4-dichlor-5-nitrofenil)-6-metilpirimidino gavimas

I 2,4-diamino-5-(2,4-dichlorfenil)-6-metilpirimidino
5 (17,23 g, 64 mmolio) tirpalą koncentruotoje sieros
rūgštyje (150 ml) sudeda susmulkintą kalio nitrata
(6,5 g, 64 mM). Gautą mišinį maišo kambario
temperatūroje 90 minučių. Po to, reakcinį mišinį supila
į natrio bikarbonatą ir ledą. Produktą ekstrahuoja
10 etilacetatu. Pašalinus etilacetatą, gauna geltoną kietą
produktą (30,85 g). Dalį šio nevalyto produkto (7,0 g)
leidžia per chromatografinę kolonėlę su silikageliu su
momentiniu išgarinimu ir eliuuoja etilacetatu, gauna
nevalytą produktą (4,81 g).

15

d. 2,4-Diamino-5-(5-amino-2,4-dichlorfenil)-6-metilpirimidino gavimas

2,4-Diamino-5-(2,4-dichlor-5-nitrofenil)-6-metilpiri-
20 midiną (4,80 g, 15 mM) ištirpina ledinėje acto rūgštyje
(18 ml). Šį tirpalą ir 10 mg Adams'o katalizatoriaus
maišo vandenilio atmosferoje kambario temperatūroje
4 valandas. Katalizatorių nufiltruoja, o acto rūgštį
išgarina. Gauna bespalvį skystį, kurį ištirpina
25 etilacetate ir triskart perplauna vandeniu. Išgarinę
etilacetatą, gauna kietą baltą produktą (2,64 g,
9 mmoliai).

e. 2,4-Diamino-5-(2,4,5-trichlorfenil)-6-metilpirimidino gavimas

30

2,4-Diamino-5-(5-amino-2,4-dichlorfenil)-6-metilpiri-
midiną (1,95 g, 7 mmoliai) ištirpina koncentruotos
druskos rūgšties (3,6 ml) ir vandens (6 ml) mišinyje.
Atšaldo iki 10°C. Gautą mišinį maišo kambario
35 temperatūroje 2 valandas, atšaldo, sulašina šaltą vario
chlorido (1,7 g, 17 mmolių) tirpalą koncentruotoje
druskos rūgštyje (50 ml). Susidaro pilkos nuosėdos,

kurias nufiltruoja ir džiovina. Nevalytą produktą (2,30 g) ištirpina etilacetate ir dukart perplauna amonio hidroksido tirpalu ir vieną kartą druskos tirpalu. Išgarinę etilacetatą, gauna purvinai-baltą medžiagą (2,04 g). Perkirstalizavę iš 10 % metanolio chloroforme, gauna gryną produktą (0,55 g, 2 mmoliai), lyd. t. 262°C (skyla).

58 PAVYZDYS

10

4-Amino-2-(etilamino)-5-(2,3,5-trichlorfenil)pirimidino gavimas

I NaOEt (iš 0,1 g natrio) tirpalą 10 ml etanolio prideda etilguanidinsulfato (1 g) (Aldrich). Pamaišius 10 minučių, prideda enolio eterio (3.2 pavyzdys) (0,486 g), ir gautą mišinį maišo virindami su grižtamuoju šaldytuvu 4 valandas. Reakcijos mišinį palieka stovėti kambario temperatūroje per naktį, po to filtruoja. Gautą filtratą koncentruoja, o likutį valo chromatografine kolonėle su silikageliu, eliuuoja CHCl_3 ir gauna tikslinį produktą, 011 g, lyd. t. 149-152°C.

25

59 PAVYZDYS

2,4-Diamino-5-(2,4-dichlorfenil)-6-cianometilpirimidinas

30

Šį junginį gauna iš 2,4-diamino-5-(2,4-dichlorfenil)-6-bromometil-pirimidino (53 pavyzdys), atliekant reakciją su natrio cianidu DMF kambario temperatūroje, lyd. t. 249-251°C.

60 PAVYZDYS**2,4-Diamino-5-(2,4-dichlorfenil)-6-dimetilaminometilpirimidinas**

5

Ši junginį gauna iš 2,4-diamino-5-(2,4-dichlorfenil)-6-bromometil-pirimidino (53 pavyzdys), atliekant reakciją su dimetilaminu etanolyje kambario temperatūroje, lyd. t. 170-172°C.

10

61 PAVYZDYS**2,4-Diamino-5-(2,4-dichlorfenil)-6-cianopirimidinas**

15

Ši junginį gauna iš 48 pavyzdžio junginio, atliekant reakciją su trifluoracto rūgšties anhidridu piridine, lyd. t. 249°C.

62 PAVYZDYS

20

2,4-Diamino-5-(2-chlor-4-fluorfenil)-6-metilpirimidinas

25

Ši junginį gauna analogiškai kaip 15 pavyzdyje iš 2-chlor-4-fluorfenilacetonitrilo, kurį patys gauna iš 2-chlor-4-fluortolueno (Aldrich) lyd. t. 238°C.

63 PAVYZDYS

30

2,4-Diamino-5-(3,4-dichlorfenil)-6-metoksimetilpirimidinas

Ši junginį gauna analogiškai kaip 2 pavyzdyje iš 3,4-dichlorfenilacetonitrilo (Aldrich), lyd. t. 204-206°C.

35

64 PAVYZDYS**2,4-Diamino-5-(2,3-dichlorfenil)-6-etilpirimidinas**

Ši junginį gauna analogiškai kaip 15 pavyzdyje iš etilpropionato, lyd. t. 228-230°C.

65 PAVYZDYS

5

2,4-Diamino-5-(2,4-difluorfenil)-6-metilpirimidinas

Ši junginį gauna analogiškai kaip 6 pavyzdyje iš 2,4-difluorfenilacetonitrilo (Aldrich), lyd. t. 291-296°C.

10

66 PAVYZDYS

2,4-Diamino-5-(2-naftil)-6-metilpirimidinas

15

Ši junginį gauna analogiškai kaip 6 pavyzdyje iš 2-naftilacetonitrilo (Aldrich), lyd. t. 221-222°C.

67 PAVYZDYS

20

2,4-Diamino-5-(1-naftil)-6-metilpirimidinas

Ši junginį gauna analogiškai kaip 6 pavyzdyje iš 1-naftilacetonitrilo (aldrich), lyd. t. 224-225°C.

25

68 PAVYZDYS

2-Hidroksi-4-amino-5-(2,3-dichlorfenil)pirimidinas

30

Ši junginį gauna iš 21 pavyzdžio junginio, reaguojant jam su natrio nitritu 1N H₂SO₄, virinant su grįžtamuoju šaldytuvu ir gauna nurodytą pavadinime junginio mišinį su 21 B.d. junginiu. Nurodytą pavadinime junginį išskiria chromatografinės kolonėlės pagalba. Lyd. t. 330-334°C.

69 PAVYZDYS**2-Amino-4-etoksi-5-(2,4-dichlorfenil)-6-metiltiopirimidinas**

5

Ši junginį gauna iš 32.4 pavyzdžio junginio, reaguojant jam su metantiolo natrio druska etanolyje. Lyd. t. 123-124⁰C.

70 PAVYZDYS

10

2,4-Diamino-5-(2,3,5-trichlorfenil)-6-hidroksimetilpirimidinas

15

Ši junginį gauna iš 2 pavyzdžio junginio, reaguojant jam su trimetilsililjodidu sulfolane 80⁰C. Lyd. t. 101-105⁰C.

71 PAVYZDYS**2,4-Diamino-5-(2,3,5-trichlorfenil)-6-fluormetilpirimidinas**

20

Ši junginį gauna analogiškai kaip 18 pavyzdžio junginį iš 2,4-diamino-5-(2,3,5-trichlorfenil)-6-hidroksimetilpirimidino. Lyd. t. 215-217⁰C.

25

72 PAVYZDYS**2,4-Diamino-5-(2,4-dichlorfenil)-6-karbamoilpirimidinas**

30

Ši junginį gauna iš 61 pavyzdžio junginio, atliekant reakciją su koncentruota sieros rūgštimi kambario temperatūroje, Lyd. t. 298-299⁰C.

73 PAVYZDYS

35

2,4-Diamino-5-(2,4-dichlorfenil)pirimidin-6-karboninė rūgštis

Ši junginį gauna iš 46 pavyzdžio junginio, reaguojant jam su kalio permanganatu, lyd. t. 227⁰C.

74 PAVYZDYS

5

Etil-2,4-diamino-5-(2,4-dichlorfenil)pirimidin-6-karboksilatas

10 Ši junginį gauna iš 73 pavyzdžio junginio, virinant su grižtamuoju šaldytuvu, esant koncentruotai sieros rūgščiai, lyd. t. 177,5⁰C.

75 PAVYZDYS

15 **2,4-Diamino-5-(2,3-dichlorfenil)-6-dibromometilpirimidinas**

20 Ši junginį gauna iš 15 pavyzdžio junginio, reaguojant jam su 2 ekvivalentais NBS, esant CCl₄ ir AIBN kaip iniciatoriui. Nurodytą pavadinime junginį išskiria iš 43 pavyzdžio junginių mišinio chromatografinės kolonėlės pagalba. Lyd. t. 270⁰C (skyla).

76 PAVYZDYS

25 **2-Dimetilamino-4-amino-5-(2,4-dichlorfenil)pirimidinas**

Ši junginį gauna analogiškai kaip 16 pavyzdyje iš 2,4-dichlorfenilacetonitrilo (Aldrich). Lyd. t. 151⁰C.

30 **77 PAVYZDYS**

2-Dimetilamino-4-amino-5-(3,4-dichlorfenil)-6-metilpirimidinas

35 Ši junginį gauna analogiškai kaip 13 pavyzdyje iš 3,4-dichlorfenilacetonitrilo.

78 PAVYZDYS

2-N-piperidil-4-amino-5-(2,4-dichlorfenil)pirimidinas

5 Ši junginį gauna analogiškai kaip 76 pavyzdyje iš 1-piperidinilkarboksamidinsulfato (Bader), lyd. t. 169⁰C.

79 PAVYZDYS

10 **2-Metilamino-4-amino-5-(2,3,5-trichlorfenil)pirimidinas**

Ši junginį gauna analogiškai kaip 58 pavyzdyje iš 1-metilguanidino hidrochlorido (Aldrich), lyd. t. 155-157⁰C.

15 **80 PAVYZDYS**

2,4-Diamino-5-(2-chlor-5-bromfenil)-6-metilpirimidinas

20 Ši junginį gauna analogiškai kaip 54 pavyzdžio junginį, atliekant diazonio druskos reakciją su vario bromidu, lyd. t. 212-216⁰C.

81 PAVYZDYS

25 **2,4-Diamino-5-(2-chlor-5-jodfenil)-6-metil pirimidinas**

Ši junginį gauna analogiškai kaip 54 pavyzdyje, atliekant diazonio druskos reakciją su kalio jodidu, lyd. t. 232-234⁰C.

30

82 PAVYZDYS

2,4-Diamino-5-(2-chlor-5-cianofenil)-6-metil pirimidinas

35 Ši junginį gauna analogiškai kaip 54 pavyzdyje, atliekant diazonio druskos reakciją su vario cianidu, lyd. t. 239-241⁰C.

83 PAVYZDYS

2,4-Diamino-5-(2-chlor-5-fluorfenil)-6-metilpirimidinas

5 Ši junginį gauna analogiškai kaip 54 pavyzdyje per tetrafluorborato diazonio druską, lyd. t. 195-197°C.

84 PAVYZDYS

10 **2,4-Diamino-5-(2-chlor-5-metiltiofenil)-6-metilpirimidinas**

Ši junginį gauna analogiškai kaip 54 pavyzdyje, atliekant diazonio druskos reakciją su metantiolu, dalyvaujant vario milteliams, lyd. t. 194-198°C.

15

85 PAVYZDYS

2-Amino-4,6-di(metiltio)-5-(2,4-dichlorfenil)pirimidinas

20 Ši junginį gauna iš 32.4 junginio, atliekant jo reakciją su metantiolio natrio druska metanolyje, dalyvaujant tris [2-(2-metoksietil)etil]aminui ir vario milteliams, lyd. t. 164-165°C.

25

86 PAVYZDYS

2,4-Diamino-5-(2-chlor-5-metansulfonilaminofenil)-6-metil-pirimidinas

30 Ši junginį gauna iš 2,4-diamino-5-(2-chlor-5-amino-fenil)-6-metilpirimidino iš 54 pavyzdžio, atliekant reakciją su metansulfonilchloridu piridine, lyd. t. 234-240°C.

87 PAVYZDYS

2,4-Diamino-5-(2,3-dichlorfenil)-1-metilpirimidino jodidas

5 Ši junginį gauna iš 21 pavyzdžio junginio ir metil-jodido, lyd. t. 280-284⁰C.

88 PAVYZDYS

10 **2-Amino-4-metilamino-5-(2,3-dichlorfenil)pirimidinas**

Ši junginį gauna analogiškai kaip 21 B. g pavyzdyje, atliekant reakciją su metilaminu etanolyje, lyd. t. 233-237⁰C.

15

89 PAVYZDYS

2-Amino-4-dimetilamino-5-(2,3-dichlorfenil)pirimidin-hidrochloridas.

20

Ši junginį gauna analogiškai kaip 21 B.g pavyzdyje, atliekant reakciją su dimetilaminu etanolyje, po to, jo vertimu į chloro vendenilio druską, lyd. t. 295-300⁰C.

25

90 PAVYZDYS

2-Amino-4-chlor-5-(2,4-dichlorfenil)pirimidinas

30 Ši junginį gauna analogiškai kaip 21 B. f pavyzdyje iš 5-/2,4-dichlorfenil/izocitozino, lyd. t. 215-216⁰C.

91 PAVYZDYS

2-Amino-4-metilamino-5-(2,4-dichlorfenil)pirimidinas

35

Ši junginį gauna iš 90 pavyzdžio junginio, atliekant reakciją su metilaminu etanolyje, lyd. t. 189-190⁰C.

92 PAVYZDYS

5 **2-Amino-4-dimetilamino-5-(2,4-dichlorfenil)pirimidino
hidrochloridas**

10 Ši junginį gauna iš 90 pavyzdžio junginio, atliekant reakciją su dimetilaminu etanolyje ir po to jo vertimu į hidrochlorido druską, lyd. t. 297-301°C.

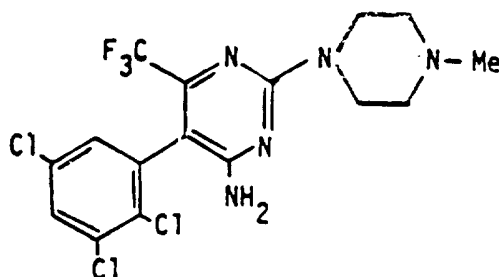
93 PAVYZDYS

15 **2-Amino-4-piperidino-5-(2,4-dichlorfenil)pirimidino
hidrochloridas**

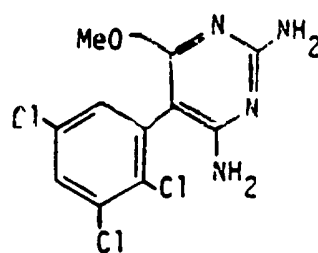
Ši junginį gauna iš 90 pavyzdžio junginio, atliekant reakciją su piperidinu etanolyje ir po to jo vertimu į hidrochlorido druską, lyd. t. 303°C (skyla).

20 Tinkamiausi tarp I formulės junginių yra anksčiau nurodytų pavyzdžių 1,2,3,4,14 ir 16 pirimidinai, kartu su jų druskomis (ypač farmaciškai tinkamomis druskomis). Šie junginiai turi sekančią dvimatę struktūrą:

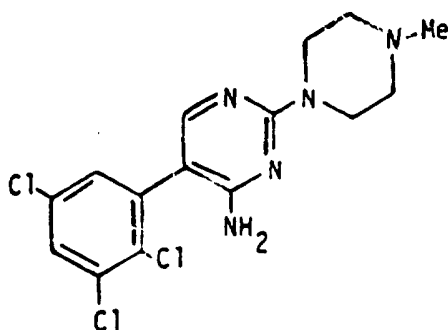
1 PAVYZDYS



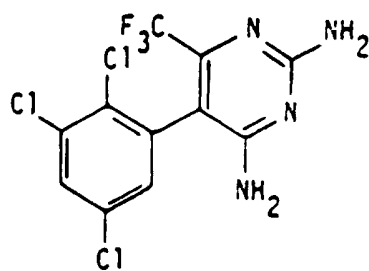
2 PAVYZDYS



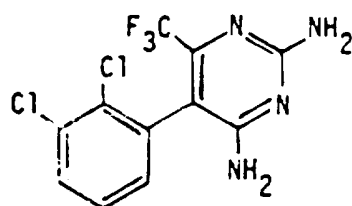
3 PAVYZDYS



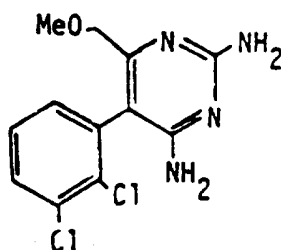
4 PAVYZDYS



14 PAVYZDYS



16 PAVYZDYS



HBMR DUOMENŲ LENTELĖ (δ)

Pvz, Nr.	Tirpik- lis	Priskyrimas
1	CDCl ₃	7.56 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.65–4.50 (pl.s, 2H), 3.88 (t, 4H), 2.5 (t, 4H), 2.36 (s, 3H)
2	DMSO-d ₆	3.06 (s, 3H, -OMe), 3.8 (d, 1H, J12.5Hz, -CH ₂ OMe), 3.9 (d, 1H, J12.5Hz, -CH ₂ OMe), 5.98 (pl.s, 2H, -NH ₂), 6.1 (pl.s, 2H, -NH ₂), 7.32 (d, 1H, J2.5Hz, 6'-H), 7.78 (d, 1H, J2.5Hz, 4'-H)
3	DMSO-d ₆	7.8 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.33–6.23 (pl. s, 2H), 3.68 (t, 4H), 2.32 (t, 4H), 2.2 (s, 3H)
4	DMSO-d ₆	6.40 (s, 2H), 6.55 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.80 (s, 1H)
5	DMSO-d ₆	8.6 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.4–6.3 (pl.s, 2H), 6.25–6.15 (pl.s, 2H)
6	DMSO-d ₆	1.70 (s, 3H), 5.75 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.75 (s, 1H)
7	CDCl ₃	7.55 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.75–4.58 (pl.s, 2H), 3.9–3.7 (m, 8H)
8	CDCl ₃	7.55 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.56–4.50 (pl.s, 2H), 3.2 (s, 6H)

9	DMSO-d ₆	7.79 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.47-6.27 (pl.s, 2H), 3.72-3.57 (m, 8H)
10	DMSO-d ₆	7.78 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 3.08 (s, 6H)
11	CDCl ₃	7.51 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.40-4.22 (pl.s, 2H), 3.82 (t, 4H), 2.48 (t, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.0 (s, 3H)
12	DMSO-d ₆	8.28 (s, 1H), 6.18-6.04 (pl.d, 4H), 2.1 (s, 3H)
13	CDCl ₃	7.51 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.36-4.22 (pl.s, 2H), 3.16 (s, 6H), 2.0 (s, 3H)
14	DMSO-d ₆	6.10 (s, 2H), 6.45 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.55 (d, 1H)
15	DMSO-d ₆	1.70 (s, 3H), 5.60 (s, 2H), 5.80 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.55 (d, 1H)
16	DMSO-d ₆	3.04 (s, 3H, -OMe), 3.76 (d, 1H, J12Hz, -CH ₂ OMe) 3.85 (d, 1H, J12Hz, -OCH ₂ OMe), 5.84 (pl.s, 2H, -NH ₂), 6.05 (pl.s, 2H, -NH ₂), 7.22 (dd, 1H, J7.5, 1.5Hz, 6'-H), 7.38 (dd, 1H, J7.5Hz, 5'-H), 7.6 (dd, 1H, J7.5, 1.5Hz, 4'-H)
17	DMSO-d ₆	7.3-8.0 (m, 8H), 6.0-6.1 (pl.s, 2H), 5.2-5.4 (pl.s, 2H)
18	DMSO-d ₆	4.75 (2xddd, 2H, J47, 15Hz, -CH ₂ F), 5.95 (pl.s, 2H, -NH ₂), 6.15 (pl.s, 2H, -NH ₂), 7.25 (dd, 1H, J7.5, 1.0Hz, 6'-H), 7.39 (dd, 1H, J7.5Hz), 7.64 (dd, 1H, J7.5, 1.0Hz)
19	DMSO-d ₆	4.43 (d, 1H, J11Hz), 4.53 (d, 1H, J11Hz), 5.95 (pl.s, 2H), 6.12 (pl.s, 2H), 6.7 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H, J7Hz), 7.1-7.4 (m, 4H), 7.55 (dd, 1H, J7, 1Hz)

20	DMSO-d ₆	4.4 (d, 1H, J12Hz, -CH ₂ OPh), 4.52 (d, 1H, J12Hz, -CH ₂ OPh), 5.92 (pl.s, 2H, -NH ₂), 6.12 (pl.s, 2H, -NH ₂), 6.69 (dd, 1H, J7.5, 1.0Hz, 6'-H), 6.85 (dd, 1H, J7.5Hz, 5'-H), 7.10-7.35 (m, 5H, -OPh), 7.55 (dd, 1H, J7.5, 1.0Hz, 4'-H)
21	DMSO-d ₆	7.52 (s, 1H), 7.15-7.75 (m, 3H), 6.02 (pl.s, 4H, 2x-NH ₂)
25	DMSO-d ₆	6.07 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.63 (s, 1H)
26	DMSO-d ₆	3.88 (d, 1H, J11Hz), 4.0 (d, 1H, J11Hz), 4.3 (s, 2H), 5.9 (pl.s, 2H), 6.1 (pl.s, 2H), 7.05-7.2 (m, 2H), 7.2-7.35 (m, 4H), 7.4 (dd, 1H, J8, 2.5Hz), 7.62 (d, 1H, J2.5Hz)
28	DMSO-d ₆	6.25 (s, 2H), 6.50 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.50 (d, 1H)
29	DMSO-d ₆	5.85 (s, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.7 (s, 1H)
30	CDCl ₃	7.53-7.12 (m, 4H), 4.48-4.30 (pl.s, 2H), 3.81 (t, 4H), 2.46 (t, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)
32	CDCl ₃	7.38 (d, 1H), 7.2 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 8.2 (pl.s, 2H)
33	DMSO-d ₆	7.7 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.45 (pl.s, 2H), 6.2 (br.s, 2H)
34	CDCl ₃	7.5 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.25 (pl.s, 2H), 2.44 (s, 3H)
35	CDCl ₃	7.52 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.08 (pl.s, 2H), 4.66 (pl.s, 2H), 2.42 (s, 3H)

36	DMSO-d ₆	1.9 (s, 3H, 6-CH ₃), 2.2 (s, 3H, N-Me), 2.25- 2.40 (m, 4H, -N N-), 3.55-3.75 (m, 4H, -N N-), 5.85 (2H, pl.s, -NH ₂), 7.2 (d, 2H, J1.5Hz, 2', 6'-H), 7.52 (dd, 1H, J1.5Hz, 4'-H)
56	DMSO-d ₆	7.58 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.24 (pl.s, 1H), 3.35 (pl.s, 2H), 3.96 (pl.s, 2H)
57	DMSO-d ₆	1.8 (s, 3H), 5.8 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.92 (s, 1H)
58	DMSO-d ₆	7.78 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.60- 6.47 (pl.t, 1H), 6.25-6.03 (pl.s, 2H), 3.25 (q, 2H), 1.1 (t, 3H)

Aukščiau pateiktos lentelės sutrumpinimų reikšmės

- 5 s = singletas; d = dubletas; dd = dubletų dubletas;
t = tripletas; q = kvadrupletas; m = multiplotas;
pl.s = platus singletas; pl.t = platus tripletas

FARMAKOLOGINIS AKTYVUMAS

- 10 Glutamato atpalaidavimo inhibavimas ir DHFR žiurkių
kepenų inhibavimas
- 15 I formulės junginius testavo, nustatydami veratrino
sukeltą glutamato atsipalaidavimą žiurkių smegenų
pjūvių vietoje pagal protokolą, aprašytą Epilepsia
27/5:490-497, 1986. Protokolas testuoti DHFR aktyvumo
inhibavimui yra būdo, aprašyto Biochemical
Pharmacology, t.20, pp 561-574, 1971, modifikacija.
- 20 Gauti rezultatai pateikti I lentelėje, kur IC₅₀ yra
junginio koncentracija, sukeliant 50% inhibavimo (a),
glutamato atsipalaidavimo, kurį sukelia veratrinai, ir
fermento DHFR aktyvumas

I Lentelė

Junginys iš pavyz- džio Nr.	Glutamato IC ₅₀ (μM) atpalaidavimas (P 95 riba)	C ₅₀ (μM) žiurkių kepenų DHFR (P.95 riba)
1	1.18 (0,50-2,60)	>100
2	0,56 (0,23-1,37)	33 (27,00-40,00)
3	2,15 (0,90-5,10)	>100
4	0,33 (0,196-0,566)	>30<100
5	3,50 (1,10-10,40)	ca . 100
6	0,70 (0,40-1,50)	0,51 (0,36-0,73)
7	<10,00	>10,0
8	<10,00	>10,0
9	<10,00	>100,00
10	<10,00	>100,00
11	4,80 (2,30-10,20)	>100,00
12	<10,00	>100,00
13	<10	>100,00
14	3,1 (2,1-4,6)	>100,00
15	2,7 (1,0-7,2)	8,7 (5,2-14,7)
16	3,2 (1,7-6,1)	>100
17	2,4 (1,00-5,80)	4,9 (3,90-6,20)
18	<10,00	<u>ca.</u> 100
19	2,6 (0,80-8,50)	>100

20	4,2 (1,20-15,30)	17,50 (9,80-31,40)
21	11,5 (4,80-27,60)	16,01 (12,05-21,282)
22	2,80 (0,80-9,80)	23,800 (9,00-61,00)
23	8,70 (2,60-29,10)	20,940 (9,00-61,00)
24	2,10 (0,90-4,80)	15,10 (11,00-20,70)
25	4,10 (1,10-15,50)	>100,00
26	<u>ca.</u> 3,00	c 10,00
27	<u>ca.</u> 10,00	>100,00
28	4,6 (1,60-13,30)	46,10 (14,30-148,90)
29	1,57 (0,94-2,62)	0,53 (0,348-0,812)

Pavyzdys toksiškumui

5 1 pavyzdžio junginius suleidžia į veną grupei iš 6 patinėlių ir 6 patelių Wistar-žiurkėms kartą per dieną, dozių dydis iki 15 mg/kg/dienai. Dozė, prie kurios nepastebėtas efektas yra 2,5 mg/kg/dienai.

10 2 pavyzdžio junginius testavo kaip žiurkėms, taip ir šunims. Žiurkėms dozė, prie kurios nepastebėtas efektas, buvo 2,5 mg/kg/dienai, o šunims - 14 mg/kg/dienai.

Vaistų formų ir kompozicijų pavyzdžiai

15

A. TABLETĖS

INGREDIENTAI

1 pavyzdžio junginys	150 mg
Laktozė	200 mg
Kukurūzų krakmolas	50 mg
Polivinilpirolidonas	4 mg
Magnio stearatas	4 mg

(Tabletės sudėtis)

5

Preparatą sumaišo su laktoze ir krakmolu ir granuliuoja su polivinilpirolidono tirpalu vandenyje. Gautas granules džiovina, sumaišo su magnio stearatu ir presuoja tabletes.

10

B. INJEKCIJOS (I)

I formulės junginio druską tirpina steriliame vandenyje injekcijoms:

15

Kompozicija intraveninėms injekcijoms (II)

Aktyvus ingredientas 0,20 g

Sterilus, nepirogeninis fostatinis buferis (pH, 0)

iki 10 ml

20

1 pavyzdžio druskos pavidalo junginius ištirpina didžiojoje dalyje fostatinio buferio 35-40°C, po to pasiekia reikiamą tūrį ir filtruoja per sterilų mikroporingą filtrą į sterilias 10 ml stiklines ampules (I tipas), kurias uždaro steriliais kamštukais ir hermetizuoja.

25

Toliau sekančiuose pavyzdžiuose kaip aktyvų junginį galima naudoti bet kokią I formulės junginį arba jo farmaciškai tinkamą druską.

5 **C: KAPSULĖS**

Kompozicija A kapsulėms

10 A galima gauti sumaišant ingredientus ir pripildant susidedančias iš 2 dalių kietas želatino kapsules gautu mišiniu.

	mg/kapsulėje
(a) Aktyvus ingredientas	250
(b) Laktozė	143
(c) Krakmolo natrio glikoliatas	25
(d) Magnio stearatas	2
	420

Kompozicija B kapsulėms

15

	mg/kapsulėje
(a) Aktyvus ingredientas	250
(b) Makrogelis 4000 BP*	350
	600

Kapsules galima pagaminti išlydant Makroheli 4000 BP, disperhuojant aktyvų ingredientą į lydinį ir užpildant juo želatino kapsules, susidedančias iš dviejų dalių.

20

* B.P. - Didžiosios Britanijos Farmakopija

Kompozicija B kapsulėms (kapsulės su reguliuojamu atpalaidavimu)

	mg/kapsulėje
(a) Aktyvus ingredientas	250
(b) Mikrokristalinė celiulozė	125
(c) Laktozė B.P.*	125
(d) Etiloceliuliozė	13
	513

5

Kompozicijas kapsulėms su kontroliuojamu atpalaidavimu galima gauti ekstrahuojant mišrius ingredientus nuo (a) iki (c), naudojant ekstruderį, suteikiant joms sferinę formą ir išdžiovinant ekstrudatą. Išdžiovintas tabletes padengia etilceliulioze (d), atliekančią atpalaidavimo kontroliuojančios membranos vaidmenį ir pripildo kietas želatinines kapsules, susidedančias iš dviejų dalių.

C. SIRUPAS

15

Aktyvus ingredientas	0,2500 g
Sorbitolio tirpalas	1,5000 g
Glicerinas	1,0000 g
Natrio benzoatas	0,0050 g
Skonio agentas	0,0125 ml
Išvalytas vanduo iki	5,0 ml

Natrio benzoatą ištirpina išvalyto vandens porcijoje ir prideda sorbitolio tirpalo. Prideda aktyvų ingredientą ir ištirpina. Gautą tirpalą sumaišo su glicerinu, o po to išvalytu vandeniu pasiekia reikalingą tūrį.

5

D. ŽVAKUTĖS

	mg/žvakutėje
Aktyvus ingredientas (63 µm)*	250
Kieti riebalai, BP* (Witepsol H15-Dynamit Nabel)	1770
	2020

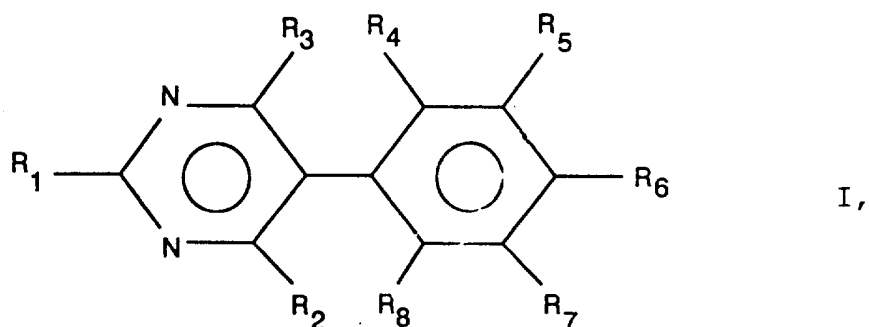
10 *Aktyvų ingredientą naudoja miltelių pavidalu, kuriuose maždaug 90 % dalelių turi diametrą 63 µm arba mažesnę.

15 Penktadaliį Witepsol H₁₅ išlydo inde su garų rankove prie 45°C. Aktyvų ingredientą perleidžia per 200 µm sieta ir prideda prie išlydyto pagrindo, naudodami Silverson'o su pjaunančia galvute, iki kol gauna vienalytę dispersiją. Palaikydami mišinio temperatūrą 45°C, sudeda likusį Witepsol H 15 į suspensiją, kurią sumaišo iki homogeninio mišinio. Po to visą suspensiją perpila per nerūdijančio plieno 250 µm sieta ir, nepaliaujamai maišant, ataušina iki 40°C. Esant temperatūrai 38-40°C

20 po 2,02 g mišinio alikvotų užpildo tinkamas plastiko formas ir žvakutėms duoda atšalti iki kambario temperatūros.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

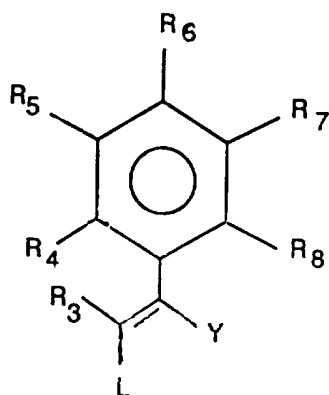
1. I formulės junginio arba jo rūgšties druskos gavimo būdas,



- 5 kurioje R_1 ir R_2 yra vienodi arba skirtingi ir juos parenka iš vandenilio, halogeno, hidroksilo, alkoksilo, alkilo, alkiltio ir grupės $NR'R''$, kurioje R' ir R'' yra vienodi arba skirtingi, parinkti iš vandenilio, alkilo, arilo ir arilalkilo arba kartu su azoto atomu, prie
- 10 kurio jie prijungti, sudaro ciklinį žiedą, pasirinktinai pakeistą viena ar daugiau alkilo grupių ir pasirinktinai turintį savo sudėtyje kitą heteroatomą;
- 15 R_3 yra vandenilis, alkilas, pasirinktinai pakeistas vienu ar daugiau halogeno radikalų, arba yra aminos, alkilaminas, dialkilaminas, ciano, nitro, halogenas, karboamoilas, hidroksilas, karboksilas, alkoksilas, alkiltio, alkiltioalkilas, $S(O)_n$ alkilas, di(alkiloksi)
- 20 alkilas, $-C(R)=NOH$ arba $-COR$ arba $-CO_2R$, kuriose R yra vandenilis arba alkilas, arba grupė CH_2X , kur X yra hidroksilas, alkoksilas, ariloksilas, arilalkiloksilas, halogenas, ciano, $-NR'R''$, kurioje R' ir R'' turi anksčiau nurodytas reikšmes, $S(O)_n$ alkilas, kur n yra
- 25 1 arba 2, arba $SO_2N(R''')$, kur R''' parenka iš vandenilio ir alkilo; kiekvienas iš $R_4 - R_8$ yra vienodi arba skirtingi ir kiekvieną parenka iš vandenilio, halogeno, alkilo, perhalogenalkilo, ciano, karbamoilo, karboksilo, COR , nitro, amino, alkilsulfonilamino,

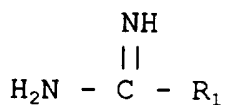
alkoksilo, $S(O)_n$ -alkilo, kur n yra 1 arba 2, arba $SO_2N(R''')_2$; arba R_4 ir R_5 arba R_5 ir R_6 kartu yra grupė $-CH=CH-CH=CH-$ arba grupė $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, ir šiuo atveju abu R_7 ir R_8 yra vandenilis; ir pasirinktinai
5 vienas iš azoto atomų pirimidino žiede gali būti N-alkilintas arba pasirinktinai gali būti N-oksidu;

aukščiau nurodytos alkilo grupės arba alkilą sudarančių grupių fragmentai turi nuo 1 iki 6 anglies atomų, ir
10 arilo grupės arba arilą sudarančių grupių ariliniai fragmentai turi 6 arba 10 anglies atomų, su sąlyga, kad bent vienas iš R_4 - R_8 yra kitoks, negu vandenilis, ir su sąlyga, kad jeigu R_1 ir R_2 abu yra aminai, arba kai R_1 yra hidroksilas, o R_2 yra aminos, ir R_3 yra alkilas
15 arba vandenilis, ir R_7 yra vandenilis, tai R_4 ir R_5 abu yra halogenas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vykdo II formulės junginio reakciją



II,

kurioje $R_3 - R_8$ turi anksčiau nurodytas reikšmes, L yra atskylanti grupė, o Y yra ciano arba karboksilas,
20 karbonilas arba alkoksikarbonilas, su III formulės junginiu



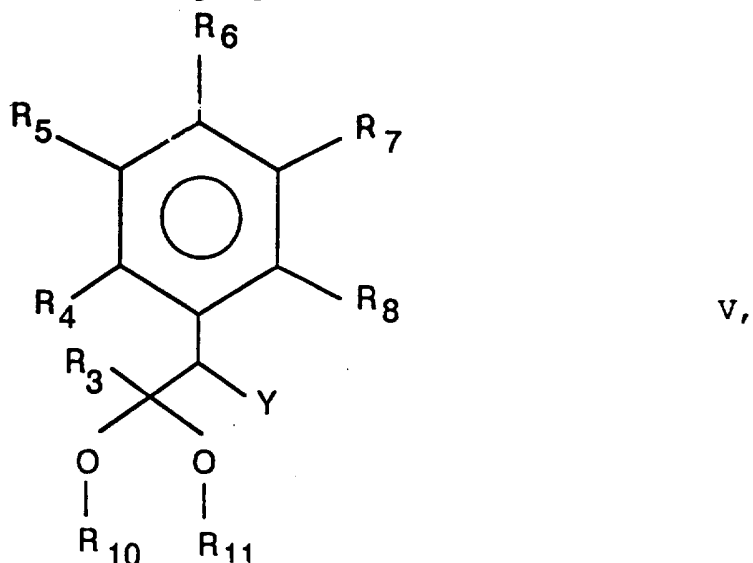
III,

kurioje R_1 turi anksčiau nurodytas reikšmes, ir
25 išskiria I formulės junginį laisvos bazės pavidalu arba

jo rūgšties prisijungimo druskos pavidalu, ir pasirinktinai paverčia bazę į jo rūgšties prisijungimo druską arba kitą rūgšties prisijungimo druską, arba į kitą I formulės junginį arba jo rūgšties prisijungimo druską.

5

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vykdo V formulės junginio reakciją



kurioje Y ir R₃ turi anksčiau nurodytas reikšmes, o R₁₀ ir R₁₁ yra alkilas arba kartu sudaro grupę (CR₂)_n, kur n yra nuo 2 iki 4, ir R yra H arba alkilas, su III formulės junginiu

10



kurioje R₁ turi anksčiau nurodytas reikšmes ir išskiria I formulės junginius laisvos bazės pavidalu arba jų rūgšties prisijungimo druskos pavidalu, ir pasirinktinai paverčia bazę į jo rūgšties prisijungimo druską arba į kitą rūgšties prisijungimo druską, arba į kitą I formulės junginį arba į jo rūgšties prisijungimo druską.

20

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R₁ - R₆ ir R₈ turi 1 punkte nurodytas

reikšmes, o R_7 yra halogenas, alkilas, perhalogenalkilas, ciano, nitro, amino, alkiltio, $S(O)_n$ - alkilas, kur n yra 1 arba 2, $SO_2N(R''')$, kur R''' yra vandenilis arba alkilas.

5

4. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad R_1 yra morfolinas, piperazinilas, N-
alkilpiperazinilas, N,N-dialkilaminas, N-alkilaminas
arba alkiltio, ir $R_2 - R_8$ turi reikšmes, nurodytas
10 1 punkte.

5. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad R_1 ir R_2 turi 1 punkte nurodytas
reikšmes, o R_3 yra alkoksilas, alkiltio arba alkilas,
15 pakeistas vienu ar daugiau halogeno radikalų, arba yra
grupė CH_2X , kur X yra alkiltio, ariloksilas,
arilalkiloksilas, alkiloksilas arba hidroksilas;

$R_4 - R_6$ yra vienodi arba skirtingi, ir kiekvieną parenka
20 iš vandenilio, halogeno, perhalogenalkilo, ciano,
nitro, amino arba alkiltio;

R_7 yra halogenas, alkilas, perhalogenalkilas, ciano,
nitro, amino arba grupė $SO_2N(R''')$, kur R''' yra
25 alkilas; ir

R_8 yra vandenilis arba halogenas.

6. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n -
30 t i s tuo, kad R_1 ir R_2 ir $R_4 - R_8$ turi 1 punkte
nurodytas reikšmes, o R_3 yra alkoksilas, ariloksilas,
arilalkiloksilas arba alkiltio.

7. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n -
35 t i s tuo, kad gauna 4-amino-2-(4-metilpiperazin-1-
il)-5-(2,3,5-trichlorfenil)-6-trifluormetilpirimidiną
arba jo rūgštis prisijungimo druską.

8. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad gauna 2,4-diamino-5-(2,3,5-
trichlorfenil)-6-metoksimetilpirimidiną arba jo
5 rūgšties prisijungimo druską.

9. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad gauna 4-amino-2-(4-metilpiperazin-1-
il)-5-(2,3,5-trichlorfenil)pirimidiną arba jo rūgšties
10 prisijungimo druską.

10. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad gauna 2,4-diamino-5-(2,3,5-
trichlorfenil)-6-trifluormetilpirimidiną arba jo
15 rūgšties prisijungimo druską.

11. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad gauna bet kurią iš sekančių
junginių:

20 2,4-diamino-5-(4-nitro-2,3,5-trichlorfenil)pirimidiną;

2,4-diamino-5-(2,3,5-trichlorfenil)-6-metilpirimidiną;

25 4-amino-2-N-morfolin-5-(2,3,5-trichlorfenil)-6-
trifluormetilpirimidiną;

4-amino-2-N,N-dimetilamino-5-(2,3,5-trichlorfenil)-6-
trifluormetilpirimidiną;

30 4-amino-2-morfolin-N-5-(2,3,5-trichlorfenil)pirimidiną;

4-amino-2-N,N-dimetilamino-5-(2,3,5-
trichlorfenil)pirimidiną;

35 4-amino-6-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(2,3,5-
trichlorfenil)pirimidiną;

- 2,4-diamino-5-(2,3-dichlorfenil)-6-trifluormetilpirimidiną;
- 2,4-diamino-5-(2,3-dichlorfenil)-6-metilpirimidiną;
- 5 2,4-diamino-5-(2,3-dichlorfenil)-6-metoksimetilpirimidiną;
- 2,4-diamino-5-(2,4-dichlorfenil)-6-trifluormetilpirimidiną;
- 10 6-benziloksimetil-2,4-diamino-5-(2,4-dichlorfenil)pirimidiną;
- 2-N-metilpiperazinil-4-amino-5-(2,4-dichlorfenil)pirimidiną;
- 15 2,4-diamino-5-(2,5-dichlorfenil)-6-trifluormetilpirimidiną;
- 2,4-diamino-5-(2,3,5-trichlorfenil)pirimidiną;
- 20 4-amino-5-(3,5-dichlorfenil)-6-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidiną;
- 4-amino-2-N-etilamino-5-(2,3,5-trichlorfenil)pirimidiną;
- 25 4-amino-2-N-metilamino-5-(2,3,5-trichlorfenil)pirimidiną
arba jų rūgščių prisijungimo druską.
12. Būdas pagal bet kurią iš 1-11 punktų, b e s i s -
30 k i r i a n t i s tuo, kad nurodytą būdą vykdo
padidintoje temperatūroje nevandeniniame tirpiklyje.
13. Būdas pagal bet kurią iš 1-12 punktų, b e s i s -
k i r i a n t i s tuo, kad reakciją vykdo virinant su
35 grįžtamuoju šaldytuvu.

14. Būdas pagal 12 punkta, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad tirpiklis yra alkonolis.

5 15. Būdas pagal 12 arba 14 punkta, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad tirpiklis yra etanolis.

10 16. Vaistų kompozicijos gavimo būdas, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad sumaišo I formulės junginį
pagal bet kurį iš 1, 3-11 punktų su farmaciškai tinkamu
užpildu.