



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42885 (13) C2

(51) 7 C07D403/04, 239/48, A61K31/505

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 4-АМІНО-2-(4-МЕТИЛПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)-5-(2,3,5-ТРИХЛОРФЕНІЛ)ПІРИМІДИН, ЩО МАЄ ІНГІБУЮЧУ АКТИВНІСТЬ ВИВІЛЬНЕННЯ ГЛУТАМАТУ, СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЙОГО ОСНОВІ

(21) 99116068

(22) 04.11.1999

(24) 15.11.2001

(31) 8828620, 8908561, 8918893

(32) 07.12.1988, 14.04.1989, 18.08.1989

(33) GB, GB, GB

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 р.

(62) 93003991, 16.03.1993

(72) Елістейр Ейнслі Міллер, GB, Малькольм Стюарт Ноббс, GB, Річард Мартін Гайд, GB, Майкл Джон Ліч, GB

(73) ДЗЕ ВЕЛЛКАМ ФАУНДЕЙШН ЛІМІТЕД, GB

(56) David S. Duch et al., Biochem. Pharmacol., 1978, 27, № 10, 1507-1509.

J. Zawilska et al, Pol. J. Pharmacol. Pharm., 1985, 37, № 6, 821-830.

US 4005203, A61K31/505, 25.01.1977.

US 4005204, 31/505, 25.01.1977.

US 4006235, A61K31/505, 01.02.1977

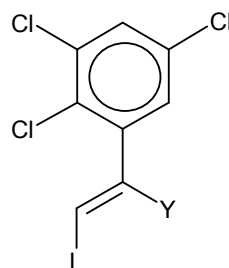
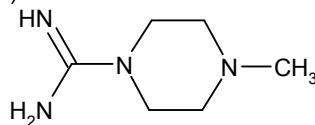
(57) 1. 4-аміно-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-5-(2,3,5-трихлорфеніл)піримідин та його солі приєднання кислоти, що має інгібуючу активність вивільнення глутамату.

2. Сполука за п. 1, що являє собою фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти 4-аміно-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-5-(2,3,5-трихлорфеніл)піримідину.

3. Сполука за п. 2, що являє собою сіль, що утворена хлороводною, бромоводною, сірчаною, лимонною, винною, фосфорною, молочною, піривиноградною, оцтовою, бурштиною, фумаровою, малеїною, щавлевооцтовою кислотами, метансульфо кислотою, етансульфо кислотою, пара-толуолсульфо кислотою, бензолсульфо кислотою або ізатиноювою кислотою.

4. Сполука за п. 2, що являє собою мезилат 4-аміно-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-5-(2,3,5-трихлорфеніл)піримідин.

5. Спосіб одержання 4-аміно-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-5-(2,3,5-трихлорфеніл)піримідину або його солі приєднання кислоти, який відрізняється тим, що включає взаємодію сполуки формули (I):

(I)
де L являє відхідну групу та Y є ціано, із сполукою формули (II):(II)
або її сіллю, та виділення одержаного таким чином 4-аміно-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-5-(2,3,5-трихлорфеніл)піримідину у вигляді вільної основи або у вигляді його солі приєднання кислоти.6. Спосіб за п. 5, де L являє (C₁-C₄)алкокси.

7. Спосіб за п. 5 або п. 6, де указану взаємодію здійснюють у неводному розчиннику при підвищеній температурі в присутності основи.

8. Спосіб за п. 7, де указану взаємодію здійснюють при кипінні із зворотним холодильником.

9. Спосіб за п. 7 або п. 8, де розчинник являє собою спирт.

10. Спосіб за п. 9, де розчинник являє собою етанол.

11. Спосіб за п. 10, де зазначену взаємодію здійснюють у неводному розчиннику при кипінні зі зворотним холодильником в присутності основи етоксиду натрію.

12. Фармацевтична композиція, що має властивості інгібітору вивільнення глутамату, і що має активний початок і його фармацевтично прийнятний носій, яка відрізняється тим, що активним початком, який присутній у терапевтично активній кількості, є 4-аміно-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-5-(2,3,5-трихлорфеніл)піримідин або його фармацевтично прийнятна сіль приєднання кислоти.

13. Фармацевтична композиція за п. 12, яка відрізняється тим, що вона має форму, зручну для орального прийому.

(19) UA (11) 42885 (13) C2

14. Фармацевтична композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що вона має форму таблетки або упакована в капсули.

15. Фармацевтична композиція по п. 12, яка **відрізняється** тим, що вона має форму, зручну для парентерального введення.

16. Фармацевтична композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що вона зроблена у формі одиничної дози, упакованої у контейнер.

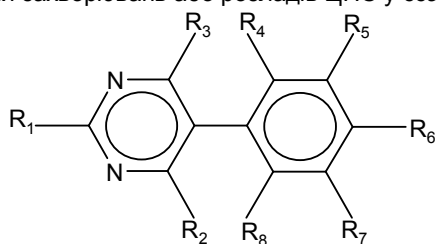
Даний винахід відноситься до класу сполук піримідина, які придатні для лікування захворювань та розладів центральної нервової системи (ЦНС), наприклад, для запобігання церебральних ішемічних уражень, до фармацевтичних композицій, що їх містять, до їх застосування при лікуванні таких розладів та до способів їх отримання.

Глутамат є збуджуючою амінокислотою, яка діє як нейротрансмітер. Проте, якщо його позаклітинна концентрація достатньо висока, глутамат діє як сильний нейротоксин, що здатний убивати нейрони в центральній нервовій системі (Rothman and Olney (1968) Prog. Brain. Res., 63, 69). Нейротична дія глутамата включена до ряду захворювань та розладів центральної нервової системи, включаючи церебральне ішемічне ураження, епілепсію та такі хронічні нейродегенеративні розлади як хвороба Алцмейєра, розлади рухальної системи та хорея Хантінгтона (Meldrum Clinical Science (1985, 68, 113-122). Окрім того, глутамат був включений до інших нейрологічних розладів, такі як маніакальна депресія, депресія, шизофренія, неврологічний синдром високого тиску, хронічний біль, тригемінальна невралгія та мігрень.

В Європейській патентній заявці № 21121 розрита група 3,5-діаміно-6-(заміщений феніл)-1,2,4-триазинів, які активні при лікуванні ЦНС захворювань, наприклад, при лікуванні епілепсії. Одна зі сполук, що описані у цій заявці, 3,5-діаміно-6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-(памотригін) як було показано, інгібує вивільнення збуджуючих амінокислот, глутамата та аспартата (Zeach et al., Epilepsia, 27, 490-497, 1986, A.A. Miller et al., New anticonvulsant drugs. Ed. meldrum and Porter 1965-177, 1987).

Автори даного винаходу винайшли, що ряд заміщених сполук піримідина, як визначено у формулі I, є потенційними інгібіторами вивільнення глутамата; ці сполуки корисні при лікуванні вищевказаних раніше захворювань та розладів центральної нервової системи. Сполуки піримідина формули I також є інгібіторами вивільнення аспартата.

Таким чином, в першому аспекті даного винаходу запропоновано використання сполуки формули I або його солі приєднання кислоти при виготовленні медикаментів для лікування або запобігання захворювань або розладів ЦНС у ссавців, де



(I)

в формі I

R₁ і R₂ однакові або різні та вибрані з водню, галоїда гідрокси, алкокси алкіла, алкілтію та групи NR'R'', де R' і R'' однакові або різні та вибрані з водню, алкіла, арила та аракіла або разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють циклічне кільце, що необов'язково заміщене однією або більше алкільними групами та необов'язково містить інші гетероатоми;

R₃ є воднем, алкілом, що необов'язково заміщений одним або більше алкільними радикалами, або є аміно, алкіламіно, диалкіламіно, ціано, нітро, галоїди, карбамоїл, гідрокси, карбокси, алкокси, алкілтію, алкілтіоалкіл, S(O)_nалкіл, ди(алкілокси)алкіл, -C(R):NOH або -COR або -CO₂R, де R є воднем або алкілом, або групою CH₂X, де X є гідрокси, алкокси, арилокси, арилалкокси, галоїд, ціано, -NR'R'', де R' і R'' мають вказані раніше значення, S(O)_n-алкіл, де n дорівнює 1 або 2, або SO₂NR'R'';

кожний з R₁ до R₈ однакові або різні та кожний вибирають з водню, галоїда, алкіла, пергалоїд-алкіла, ціано, карбамоїл-карбокси, COR, нітро, аміно, алкілсульфоніламіно, алкокси, S(O)_n-алкіла, де n дорівнює 1 або 2, або SO₂NR'R'' або R₄ та R₅, або R₅ і R₆ разом є групою -CH=CH-CH=CH- або групою -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, та в цьому випадку обидва R₇ та R₈ є воднем; та необов'язково один з атомів азоту в піримідиновому кільці може бути N-алкільованим або необов'язково може бути N-оксидом;

причому вищевказані алкільні групи або фрагменти алкілвмісних груп мають від 1 до 6 атомів вуглецю, а арильні групи або арильні фрагменти арилвмісних груп мають 6 або 10 атомів вуглецю.

Деякі сполуки формули I є хіральними, та слід враховувати, що у цих випадках формула I включає як рацемічну суміш, так і індивідуальні енантіомери таких сполук. Слід вважати, що якщо один або більше з R₁, R₂ і R₃ є гідрокси, вони можуть також існувати в їх таутомерних формах.

Переважним класом сполук формули I, які є потенційними інгібіторами глутамата, є ті, в яких один з R₁ і R₂ є аміно, а інший вибирають з аміно, гідрокси, галоїд, морфоліно, піперазиніл, N-алкіл-піперазиніл, N,N-диалкіламіно, N-алкіламіно або алкілтію; R₃ є алкілом, що необов'язково заміщений одним або більше з галоїдних радикалів, або є алкілом, алкілтію, воднем, гідрокси, алкокси, галоїдом, карбокси, карбамоїлом або групою CH₂X, де X є гідрокси, фенокси, бензилокси, алкокси або алкілтію; один з R₄ і R₅ є галоїдом, а інший вибирають з галоїда або водню; R₆ є галоїдом, воднем, нітро або аміногрупою; R₇ є воднем, галоїдом, ціано, алкілтію, SO₂NR'R'' алкілом, нітро або аміно або метансульфонамідо; та R₈ є воднем або галоїдом.

У даному винаході

R_1 переважно є гідрокси, аміно, N-алкіламіно, N,N-диалкіламіно, морфоліно, піперазинілом, N-алкілпіперазинілом;

R_2 переважно є хлором, аміном, N,N-диалкіламіном або піперидином;

R_3 переважно є воднем, алкілом, метоксиметилом, трифторметилом, бензилоксиметилом, феноксиметилом або метилтіометилом;

R_4 до R_8 переважно вибирають з водню та хлору.

Переважно, щоб алкільний фрагмент містив від 1 до 4 атомів вуглецю.

Вигідно, щоб у формулі I, принаймні, один з R_1 і R_2 був аміном, а інший був аміном, піперазинілом, або N-метилпіперазинілом, N-алкіламіно, N,N-диалкіламіном, та R_3 є воднем, метилом, трифторметилом або метоксиметилом.

Переважною особливістю формули I є те, що два з R_4 , R_5 і R_7 є хлором, зокрема, переважно, щоб всі R_4 , R_5 і R_7 були хлором. Такі сполуки є високо потенційними інгібіторами вивільнення глутамата. Переважні приклади груп $NR^I R^{II}$ є аміно, N-метиламіно, N-етиламіно, N,N-диметиламіно, піперазинілом, N-метилпіперазинілом, піперидинілом та морфоліном.

Найбільш переважним класом сполук формули I є ті, в яких

R_1 вибирають з аміно, піперазиніла, N-метилпіперазиніла, N-морфоліно, N,N-диметиламіно та N-етиламіно;

R_2 є аміногрупою;

R_3 вибирають з трифторметила, водню, метилу, бензилоксиметила, метоксиметила та метилтіометила;

R_4 є хлором; та принаймні, один з R_5 , R_6 і R_7 є хлором, а інші вибирають з водню, хлору та нітрогрупи; та

R_8 є воднем або R_4 і R_8 обидва є воднем, R_5 і R_7 обидва є хлором, а R_6 вибирають з водню, хлору та нітрогрупи.

У даному винаході запропоновано також підклас сполук формули I, які хоча і є потенційними інгібіторами вивільнення глутамата, демонструють лише слабкі (тобто IC_{50} менше 20 мкм) або незначні інгібуючі ефекти на фермент дигідрофолатредуктазу. Відповідно, у переважному варіанті даного винаходу запропоновані сполуки формули I, в яких R_1 до R_8 мають вказані раніше значення, за умови, що якщо

R_7 є галоїдом, тоді

R_3 є воднем, пергалоїдалкілом, метилом або метоксиметилом і/або

R_6 є нітрогрупою і/або

R_1 є N-алкілпіперазинілом, морфоліно, N,N-диметиламіно, піперазинілом або N-етиламіногрупою; або за умови, що якщо

R_6 є хлором, тоді

R_4 є галоїдом, та R_3 є воднем, пергалоїдалкілом, метоксиметилом, метилом або галоїдом і/або R_1 є N-метилпіперазинілом, піперазинілом, морфоліно або N,N-диметиламіно або II-етил-аміногрупою.

Сполуки формули I можна використовувати при лікуванні або профілактиці гострих та хронічних порушень центральної нервової системи ссавців. Гострі стани включають церебральну ішемію,

яка може з'являтися і різних причин з різних випадків, включаючи удари, зупинку серця, післяопераційні стани, неонатальну гіпоксію та гіпоглікемію; а також фізичні ураження або травми хребта або мозку. Хронічні нейродегенеративні розлади, які можна лікувати, включають хворобу Алцмейєра, хорею Хантінгтона, оливопонтocereбральну атрофію, розлади рухальної системи. Інші неврологічні стани, які можна лікувати сполуками формули I, включають депресії, маніакальні депресії, шизофренію, хронічний біль, епілепсію, тригемінальну невралгію та мігрень.

У подальшому аспекті даний винахід забезпечує спосіб лікування або запобігнення розладів або захворювань ЦНС у ссавців, включаючи людину, при якому вводять ссавцю нетоксичну ефективну кількість сполуки формули I або його солі приєднання кислоти.

Зокрема, у даному винаході запропонований спосіб лікування ссавців, що передумовлені до або мають нейротоксичні рівні позаклітинного глутамату у центральній нервовій системі, що включає введення ссавцям нетоксичної ефективної кількості сполуки формули I або його солі приєднання кислоти.

Деякі заміщені фенілпіримідини даного винаходу відомі спеціалістам як ті, що мають протималарійну активність; див. наприклад, Brit. J. Pharmacol. 6, 185-200 (1951); j ACS 73, 3763-70 (1951). Інші фенілпіримідини відомі з Chem. Biol. Peridines 463-468 (1982) і Pharmacotherap. Budesinsky p. 129-141 (1963), eo. Oldrich Hanc.

Тим паче, деякі сполуки даного винаходу є новими, та, відповідно, у даному винаході запропоновані сполуки формули I або їх солі приєднання кислот, у яких R_1 до R_8 мають вказані раніше значення, за умови, що принаймні, один з R_4 - R_8 відрізняється від водню, та далі, за умови, що якщо R_1 і R_2 обидва є аміногрупою, або якщо R_1 є гідрокси, та R_2 є аміногрупою, а R_3 є алкілом або воднем, а R_7 є воднем, тоді R_4 та R_5 обидва є аміногрупою.

Іншими новими сполуками даного винаходу є сполуки, у яких R_1 до R_3 та R_8 мають вказані раніше значення, а один з R_4 або R_5 відрізняється від водню, та R_7 є галоїдом, алкілом, пергалоїдалкілом, ціано, нітро, аміно, алкілтіо, $S(O)_n$ -алкілом або $SO_2NR^I R^{II}$.

Третім класом нових сполук даного винаходу є ті сполуки формули I, в яких R_1 є морфоліно, піперазинілом, N-алкілпіперазинілом, N,N-диалкіламіно, N-алкіламіно або алкілтіо, а R_2 - R_8 мають вказані раніше значення.

Четвертим класом нових сполук даного винаходу є сполуки формули I, в яких R_1 та R_2 мають вказані раніше значення, а R_3 є алкокси, алкілтіо або алкілом, що заміщений одним або більше алкільними радикалами або є групою CH_2X , де X є алкілтіо, арилокси, арилалкілокси, алкілокси або гідрокси; R_4 - R_8 однакові або відмінні та кожний вибраний з водню, галоїда, пергалоїдалкіла, ціано, нітро, аміно або алкілтіо; R_7 є галоїдом, алкілом, пергалоїдалкілом, ціано, нітро, аміно або група $SO_2N(R^{III})_2$, де R^{III} є алкілом; а R_8 є воднем або галоїдом.

П'ятим класом нових сполук даного винаходу є сполуки формули I, у яких R_1 та R_2 та R_4 - R_8 мають

вказані раніше значення, а R₃ є алкокси, арилокси, арилалкілокси або алкілтію.

Переважають нові сполуки даного винаходу включають нижченаведені, причому номери відповідають номерам прикладів, у яких вони з'являються:

Приклад №:

1. 4-аміно-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-5-(2,3,5-трихлорфеніл)-6-трифторметилпіримідин.
2. 2,4-діаміно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)-6-метоксиметилпіримідин.
3. 4-аміно-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-5-(2,3,5-трихлорфеніл)-піримідин.
4. 2,4-діаміно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)-6-трифторметилпіримідин.
5. 2,4-діаміно-5-(4-нітро-2,3,5-трихлорфеніл)-піримідин.
6. 2,4-діаміно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)-6-метилпіримідин.
7. 4-аміно-2-N-морфоліно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)-6-трифторметилпіримідин.
8. 4-аміно-2-N,N-диметиламіно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)-6-трифторметилпіримідин.
9. 4-аміно-2-N-морфоліно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)-піримідин.
10. 4-аміно-6-метил-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-5-(2,3,5-трихлорфеніл)піримідин.
11. 4-аміно-6-метил-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-5-(2,3,5-трихлорфеніл)піримідин.
14. 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)-6-трифторметилпіримідин.
15. 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)-6-метидпіримідин.
16. 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)-6-метіоксиметилпіримідин.
25. 2,4-діаміно-5-(2,4-дихлорфеніл)-6-трифторметилпіримідин.
26. 6-бензилоксиметил-2,4-діаміно-5-(2,4-дихлорфеніл)піримідин.
27. 2-(метилпіперазин-1-іл)-4-аміно-5-(2,4-дихлорфеніл)піримідин.
28. 2,4-діаміно-5-(2,5-дихлорфеніл)-6-трифторметилпіримідин.
29. 2,4-діаміно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)піримідин.
36. 4-аміно-5-(3,5-дихлорфеніл)-6-метил-2-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин.
58. 4-аміно-2-N-етиламіно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)піримідин.
79. 4-аміно-2-N-метиламіно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)піримідин або їх солі приєднання кислоти.

Солі приєднання кислот сполук формули I, що підходять, включають ті, які утворюються як з органічними, так і з неорганічними кислотами. Звичайно такі солі приєднання кислот фармацевтично придатні. Так, переважно солі включають ті, які отримані з соляної, бромистоводневої, сірчаної, лимонної, винної, фосфорної, молочної, піровиноградної, оцтової, фумарової, щавелевої, буршталевої, малеїнової, оксалооцтової, метансульфоксилоти, етансуотфоксилоти, пара-толуолсульфокислоти, бензолсульфокислоти та ізетіонові кислоти. Ці солі можна отримати при взаємодії сполук у вигляді вільних основ з відповідними кислотами.

Хоча сполуки формули I можна вводити у вигляді чистих хімічних сполук, переважно включати їх у фармацевтичні композиції. Композиції даного

винаходу включають нові сполуки формули I, що визначена раніше, або їх фармацевтично придатні солі разом з одним або більше носіями, та необов'язково іншими терапевтичними інгредієнтами. Носій (носії) повинні бути "придатні" у тому змісті, що вони повинні бути сумісні з іншими інгредієнтами композиції та не повинні завдавати шкоди тому, хто їх приймає.

Ці композиції включають такі, які придатні для орального, парентерального (включаючи підшкірні, внутрішньом'язові та внутрішньовенні ін'єкції), ректального та поверхневого (включаючи нанесення на шкіру, через ніс або під язик) введення, хоча найбільш підходящий спосіб буде залежати від виду, стану та ступеня захворювання пацієнта. Композиції звичайно можна виготовити в одиничній дозованій формі, та їх можна отримати любими способами, що відомі фармацевтам. Всі способи включають стадію сполуки формули I або його фармацевтично придатної солі приєднання кислоти ("активного інгредієнта") з носієм, який складається з одного або більше допоміжних інгредієнтів. Звичайно композиції готують ретельно перемішуючи активний інгредієнт з рідкими носіями, або тонко подрібненими твердими носіями, або обома, а потім, при необхідності надаючи композиції потрібну форму.

Композиції даного винаходу придатні для орального введення можуть бути представлені у дискретному вигляді, наприклад, у вигляді капсул, пластів або таблеток, причому кожна містить певну кількість активного інгредієнта, у вигляді порошку або гранул; у вигляді розчину або суспензії у водному розчиннику або у неводній рідині; або у вигляді рідкої емульсії типу олії у воді, або вода в олії; активний інгредієнт може бути також представлений у вигляді шариків, електуарія або пасти.

Таблетки можна виготовляти пресуванням або з розплаву, необов'язково з одними або більше з допоміжних інгредієнтів. Пресовані таблетки можна отримати пресуванням у підходящому пристрої активного інгредієнта у формі, що вільно пересипається, наприклад, у вигляді порошку або гранул, що необов'язково у суміші з агентом, що пов'язує, змащує інертним розчинником, поверхневоактивним або диспергуючим агентом. Таблетки з розплаву можна отримати, розплавляючи у відповідному пристрої суміш порошкоподібної сполуки, що змочена інертним рідким розчинником. Таблетки можуть бути необов'язково з нанесеним покриттям, а композиції можуть бути такими, щоб забезпечити повільне та контрольоване вивільнення з нього активного інгредієнта.

Композиції для парентерального введення включають водні та неводні стерильні розчини для ін'єкцій, які можуть містити антиоксиданти, агенти, що буферують, бактеріостати та розчинені речовини; які надають композиціям ізотонічності з кров'ю пацієнта; та водні і неводні стерильні суспензії, які можуть включати агенти, що суспендують та загущують. Такі композиції можуть існувати у вигляді одиничних доз або в упаковках для багатьох доз, наприклад, у запаяних ампулах та пробірках, та можуть зберігатися у ліофілізованих станах, які потребують тільки додавання стерильного рідкого носія, наприклад, води для ін'єкцій, безпосередньо перед використанням.

Довільні розчини для ін'єкцій та суспензії можна приготувати зі стерильних порошків, гранул та таблеток типів, що описані раніше.

Композиції для ректального введення можна приготувати у вигляді супозиторіїв з такими звичайними носіями як олія з какао або поліетиленгліколь.

Композиції для поверхневого нанесення, наприклад, у рот або під язик, включають пластівці, що містять активний інгредієнт з такими смаковими добавками, як сахароза та акація або трагакант, та пастилки, що містять активний інгредієнт на базі желатина та гліцерину або сахарози та акації.

Переважні композиції одиничних доз, містять ефективну дозу, як буде вказано далі, або ту, що відповідає її частині, активного інгредієнта.

Слід враховувати, що у доповненні до вказаних конкретно раніше інгредієнтів, композиції даного винаходу можуть включати й інші агенти звичайно для практики та стосовно типу композиції, що роздивляється, наприклад, композиції для орального введення можуть включати смакові агенти або віддушки.

Таблетки або інші форми, що запропоновані у дискретному вигляді, можуть містити такі кількості сполуки формули I, які ефективні у таких дозах або у кратних їм дозах, так наприклад, одиничні дози можуть складати від 5 до 500 мг, та звичайно від 10 до 250 мг.

Сполуки формули I переважно використовують для лікування розладів та захворювань ЦНС шляхом орального прийому або шляхом ін'єкцій (інтрапарентеральних або підшкірних). Точні кількості сполуки, що вводиться, залежать від лікаря, що лікує. Проте, доза, що прописується, повинна залежати від ряду факторів, включаючи вік та стать пацієнта, точний діагноз та ступінь захворювання, що підлягає лікуванню. Так, наприклад, при лікуванні хворого епілепсією інтервал доз повинен бути, вірогідно, істотно нижче, ніж при лікуванні пацієнта після удару для зняття церебральних ішемічних уражень. Точно також та спосіб введення, вірогідно, повинен залежати від стану та його важкості.

Сполуки формули I можна вводити орально або шляхом ін'єкцій у дозах від 0,1 до 30 мг/кг на добу. Інтервал доз для дорослих звичайно від 8 до 2400 мг/добу та переважно від 35 до 1050 мг/добу. Деякі сполуки формули I є сполуками тривалої дії, та можуть виявитись важливим прийняти у перший день початкову дозу від 70 до 2400 мг, а потім знизити дозу у наступні дні до 20-1200 мг.

Прикладами таких сполук тривалої дії є:

2,4-діаміно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)-6-трифторметилпіримідин

4-аміно-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-5-(2,3,5-трихлорфеніл)-6-трифторметилпіримідин; та

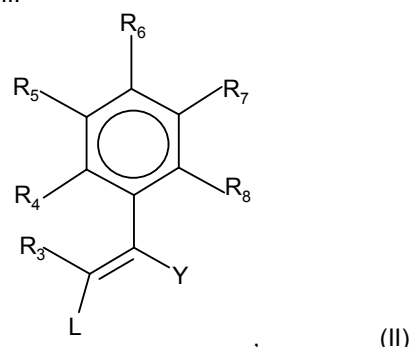
4-аміно-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-5-(2,3,5-трихлорфеніл)-піримідин.

Сполуки з тривалою дією особливо важливі клінічно, оскільки з ними легше працювати. При хронічних ситуаціях їх можна вводити без вливання, та таким чином звести до мінімуму медичне втручання; також і в гострих станах заспокоїти хворого, знижуючи добову дозу. Напроти, такі швидкодіючі сполуки як 2,4-діаміно-5-(2,3,5-

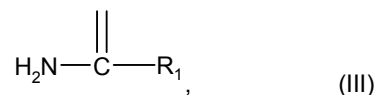
трихлорфеніл)-6-метокисметилпіримідин дозволяють забезпечити клінічний контроль за фармакологічною дією сполуки з високою точністю, оскільки такі сполуки видаляються з центральної нервової системи швидко.

Сполуки даного винаходу можна отримати любым способом, що відомий для аналогічних сполук (див. Y ACS, vol. 73 (1951) 3763-70).

У даному винаході запропонований також спосіб отримання сполуки формули I або його солі приєднання кислоти, який включає здійснення сполуки формули II:



де R_3 і R_8 мають вказані раніше значення, L є групою, що відщеплюється, а Y є ціано або карбокси, карбоніл, або алкілоксикарбонільною групою, зі сполукою формули III або її сіллю: NH



де R_1 має вказані раніше значення, та виділяючи сполуку формули I у вигляді вільної основи або її солі приєднання кислоти, та необов'язково перетворюючи основу у його сіль приєднання кислоти або в іншу сіль приєднання кислоти, або в інше сполуку формули I або його сіль приєднання кислоти.

Слід враховувати, що деякі сполуки формули III, наприклад, тобто у яких R_1 означає гідрокси, можуть існувати у відповідних таутомерних формах (наприклад, сечовина).

У якості прикладів взаємоперетворення сполук формули I, якщо у продукті описаного вище способу один з R_1 , R_2 або R_3 є гідрокси, сполуку можна галоїдувати, наприклад, використовуючи реагент Vilsmeier Haack або оксихлорид фосфору ($POCl_3$), до відповідної галоїдної сполуки. Цю сполуку можна далі перетворювати у сполуку формули I, де R_1 , R_2 або R_3 є алкілтіогрупою, шляхом взаємодії з відповідним алкілтіолом, або у відповідну аміносполуку (R_1 , R_2 або R_3 є при цьому $NR'R''$) при взаємодії з відповідною сполукою у такому підходящому розчиннику як алканол, наприклад, етанол, або перетворюючи у сполуку, де R_1 , R_2 або R_3 є алкоксигрупою, при взаємодії з відповідним алкоксидом.

Якщо необхідно отримати сполуку формули I, у якій R_4 - R_8 є нітрогрупою, її можна отримати з відповідної сполуки формули I, де один з R_4 - R_8 є воднем, використовуючи стандартні умови нітрування, наприклад, сірчану кислоту та нітрат калію, а потім перетворюючи далі стандартним відновленням у відповідні аміносполуки, наприклад, використовуючи PtO_2 , $AcOH$, H_2 .

Слід враховувати, що аміно або галоїд сполуки можна далі перетворювати в R_4 - R_8 , як визначено раніше, стандартним взаємоперетворенням, наприклад, через діазонові солі. Якщо R_3 є алкілом, його можна перетворити у пергалоїдалкіл або галоїдований алкільний фрагмент при взаємодії з відповідним галоїдом або - N-галоїдсукцинімідом (NXS) у такому підходящому розчиннику, як оцтова кислота.

Сполуки, у яких R_3 є $\text{CH}(\text{OEt})_2$ можна перетворити у відповідні альдегіди гідролізом розчиненої кислотою (кислотами) та після цього відновити до відповідного спирту стандартним агентом, що відновлює (наприклад, боргідридом натрію NaBH_4), або їх перетворюють у відповідний оксим (гідрохлоридгідроксиламіна в етанолі), який, у свою чергу, можна перетворити у відповідну ціаносполуку, використовуючи, наприклад, трифтороцтовий ангідрид (TFAA), а потім у відповідну аміносполуку, використовуючи концентровану сірчану кислоту. В іншому варіанті, альдегід можна окислити KMnO_4 (перманганатом калію) до отримання відповідної кислоти, яку можна, в свою чергу, піддати взаємодії зі спиртом до отримання відповідного складного ефіру.

Якщо у продукті вищевказаного процесу R_3 є групою CH_2OR , де R є алкілом або арилалкілом, цей продукт можна перетворити в CH_2X при взаємодії з HX (X = галоїд), у, наприклад, оцтовій кислоті, та його далі перетворюють у відповідну ціаносполуку, наприклад, в результаті обробки ціанідом натрію та ДМФ, або у фторметил в результаті обробки, наприклад, фторидом цезію (CSF), або в групу $\text{CH}_2\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$ при взаємодії з відповідним аміном. В іншому варіанті, групу CH_2OR можна деалкілювати до отримання відповідного спирту, наприклад, Me_3Si , а його далі перетворити до фторметила за допомогою трифторида диетиламіносірки (DAST).

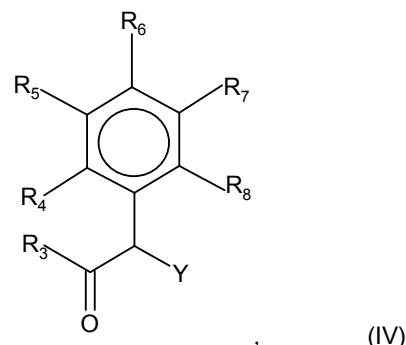
Якщо R_3 - R_8 містять алкілтіофрагмент, його можна окислити до відповідного сульфоксида та сульфона, використовуючи, наприклад, MCPBA (метахлорпербензойну кислоту).

Слід враховувати, що можна провести й інші взаємоперетворення, як ясно спеціалістам, у відповідності зі стандартною методологією.

Приклади підходящих груп, що відщеплюються (L), включають C_{1-4} -алкокси, галоїд, $\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$ як визначено раніше, наприклад, аніліно, морфоліно, C_{1-4} -алкіламіно, бензиламіно або алкілтіо. Переважно, щоб у формулі III R^{I} був гідрокси, алкокси, алкілтіо або групою $\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$ як визначено раніше. Вигідно, щоб R_1 був аміно, алкіламіно, диалкіламіно, піперазиніл або II-метилпіперазинілгрупою.

Переважно реакцію сполуки формули I та II вести в неводних розчинниках, наприклад, в алканолі, наприклад, в етанолі при підвищених температурах (наприклад, між 50 та 110°C) в основі, переважно, алконоксиді.

В іншому варіанті сполука формули I, або його сіль преднання кислоти можна також отримати при взаємодії сполуки формули II зі сполукою формули IV



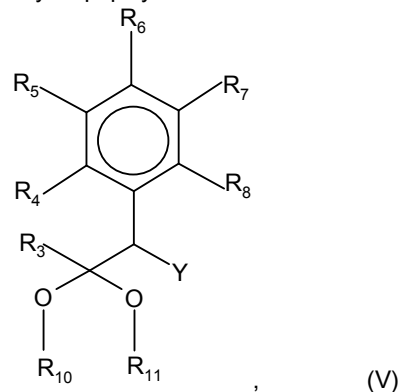
де R_3 - R_8 і Y мають раніше вказані значення. Реакцію звичайно ведуть у неводному розчиннику, наприклад, в алканолах, таких як етанол, та при підвищених температурах, переважно при кип'ятінні з холодильником.

Сполуки формули IV можна отримати засобами, які відомі спеціалістам (JACS, 1951, 73, 3763-3770).

Сполуки формули II можна отримати засобами, які відомі спеціалістам (JACS, див. вище), наприклад, при взаємодії сполуки формули IV з діазометаном або з алкілортоефіром (JACS, 1952, 74, 1310-1313) чи при конденсації з аміном.

В формулі III, якщо R^{I} являється піперазинілом або алкілпіперазинілом, їх можна отримати стандартними засобами, наприклад, при взаємодії відомої сполуки формули III, де R^{I} є алкілтіо, з відповідним аміном, наприклад, N-метилпіперазином. Ця реакція протікає переважно при кімнатній температурі у воді.

Сполучення формули I можна також отримати при взаємодії сполуки формули V



де V та R_3 мають величини, що зазначені вище, а R_{10} та R_{11} являються алкілом, або разом утворюють групу $(\text{CR}_2)_n$, де n має значення від 2 до 4, а R являється H або алкілом, зі сполукою формули III. Бажано, щоб R_1 був аміно, піперазиніл або метилпіперазиніл групою. Бажано, щоб реакцію проводили в неводному розчиннику, наприклад, етанолі при кип'ятінні зі зворотнім холодильником, використовуючи в якості основи етилат натрію.

Сполуки формули I можна також отримати з відповідних дигідропіримідинів, використовуючи стандартні умови дегідрування (наприклад, JCS 1956, 1019).

Такі дигідропіримідини можна отримати при взаємодії сполуки формули II, де R_3 - R_8 мають значення, що вказані вище, а L являється воднем, зі сполукою формули III.

В прикладах, які будуть наводитись далі, цього винаходу, скорочення та позначення хімічних спо-

лук відповідають загальноприйнятим серед спеціалістів, та мають такі значення:

NaBH ₄	боргідрид натрію
CPCl ₃	хлороформ
NaHCO ₃	бікарбонат натрію
MgSO ₄	сульфат магнію
PBr ₃	трибромід фосфору
DMF	диметилформамід
KCN	цианід калію
Et ₂ O	диетиловий ефір
NaOEt	етилат натрію
EtOH	етанол
H ₂ SO ₄	сірчана кислота
AcOH	оцтова кислота
MeOH	метанол
N ₂	азот
HCl	соляна кислота
NaOH	гідроксид натрію
SiO ₂	діоксид кремнію
DMSO	диметилсульфоксид
Na	натрій
DME	диметоксиетан
MeI	метиліодид (йодметан)
EtOAc	етилацетат
CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
Et ₃ N	триетиламін
MeNH ₂	метиламін
NH ₄ OH	гідроксид амонію
SOCl ₂	тіонілхлорид
THF	тетрагідрофуран
NaH	гідрид натрію
CCl	чотиріхлористий вуглець
DHFR	дигідрофолатредуктаза
PtO ₂	окись платини (каталізатор Адамса)
NX	N-галоїдсукцинімід
X ₂	галоїд
TFAA	трифтороцетний ангідрид
CsF	фторид цезію
Me ₃ SiI	триметилсилілідид
DAST	трифтори диетиламіносірки
MCPBA	метахлорпербензойна кислота
AIBN	α,α'-азоізобутиронітрил (2,2'-азобіс/-2-метилпропіонітрил).

Приклад 1

Отримання 4-аміно-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-(5-(2,3,5-трихлорфеніл)-6-трифторметилпіримідина

1. Отримання гідроїдида N-метилпіперазин-формамідину

10,8 г тіосечевини, розчиняють в ацетоні (250 мл) при 50°C. Додають 10 мл іодметану, і реакційну суміш перемішують при 50°C на протязі 4 годин. Після охолодження розчин розбавляють ефіром (1 л) і відфільтровують сіль метиліодиду, промивають ефіром та висушують у вакуумі, отримують 29,2 г, т.пл. 113-115°C. 5 г солі метиліодиду розчиняють у воді, додають 30 мл N-метилпіперазину. Отриманий розчин перемішують, барботуючи азот при кімнатній температурі на протязі 24 годин. Розчин концентрують у вакуумі. Залишок перемішують з етанолом, фільтрують та сушать у вакуумі. Отримують 4,98 г, т.пл. 230-242°C.

2. Отримання 2,3,5-трихлорбензилового спирту

До розчину 2,3,5-трихлорбензальдегіду (Aldrich, 50 г) в етанолі (1,0 л) при кімнатній температурі додають NaBH₄ (7 г) і отриману суміш перемішують на протязі 3,5 годин. Реакцію гасять водою і розчинник випаровують у вакуумі перед тим, як розділити залишок між CHCl₃ і насиченим розчином NaHCO₃. Органічну фазу промивають розсолем, сушать над MgSO₄, фільтрують і розчинник випаровують у вакуумі до отримання твердої частини. Отримують 43,0 г. Т.пл. 90-93°C.

3. Отримання 2,3,5-трихлорбензилброміду

До розчину спирту в бензолі (400 мл) в атмосфері азоту додають PBr₃ (126,58 г), і отриману суміш перемішують при 55-60°C на протязі 3,5 годин. Після охолодження суміш виливають на подрібнений лід (2 л) і виділяють бензольний шар. Водну фазу промивають бензолом (×3) та з'єднані бензольні екстракти промивають насиченим NaHCO₃ розчином у воді, сушать над MgSO₄, фільтрують і розчинник випаровують до отримання коричнева-тої рідини, яка твердіє при стоянні, 37,5 г, т.пл. 40-42°C.

4. Отримання 2,3,5-трихлорфенілацетонітрилу

Бромід суспендують в DMF (130 мл) (вода (86,67 мл) при 0°C і порціями додають KCN (12,99 г). Після перемішування при 30-35°C на протязі 3 годин суспензію розбавляють водою, і екстрагують Et₂O. З'єднані ефірні екстракти промивають водою, сушать над MgSO₄, фільтрують і розчинник випаровують у вакуумі. Після хроматографічної обробки на сілікагелі, використовуючи в якості елюента гексан до 20% ефір-гексан, отримують цільовий продукт у вигляді білої твердої речовини, 18,52 г. Т.пл. 60-61°C.

5. Отримання 2-(2,3,5-трихлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-оксобутиронітрилу

До розчину NaOEt (із 1,04 г Na) в EtOH (60 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту додають 8,40 г нітрилу, потім 6,57 г етилтрифтороацетату, і отриману суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 5 годин. Після охолодження розчинник видаляють у вакуумі, а залишок розчиняють у воді. Водну фазу промивають Et₂O (відпрацьованим) підкислюють H₂SO₄ та екстрагують Et₂O. З'єднані екстракти Et₂O промивають водою, сушать над MgSO₄, фільтрують і розчинник випаровують у вакуумі до масла. Його ретельно розтирають з петролейним ефіром, і тверду частину відфільтровують і сушать. Тверду частину азеотропно переганяють з толуолом (×5). Отримують 4,89 г, т.пл. 160-163°C.

6. Отримання 2-(2,3,5-трихлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метоксибут-2-енонітрилу

До розчину трифторметилкетону в Et₂O (39,62 мл) при кімнатній температурі додають діазометан (із 8,55 г Diazald) в 79,62 мл Et₂O, і отриману суміш витримують при кімнатній температурі впродовж ночі. Надлишок діазометану видаляють у вакуумі в AcOH, і залишок розчиняють в Et₂O, сушать над MgSO₄, фільтрують, і розчинник випаровують у вакуумі до отримання коричневого олії, 5,20 г.

7. Отримання 4-аміно-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-(5-(2,3,5-трихлорфеніл)-6-трифторметилпіримідину

До розчину NaOEt (із 0,144 г Na) в EtOH (12,5 мл) додають N-метилпіперазиноформідин-

гідроїодид (1,39 г). Після перемішування на протязі 10 хвилин при кімнатній температурі, розчин вищезазначеної проміжної сполуки (0,85 г) в EtOH (2,5 мл) додають, і отриману суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 4,5 годин. Після охолодження суспензію фільтрують, отриманий фільтрат випаровують досуха у вакуумі. В результаті хроматографічної обробки на сілікагелі при елююванні сумішшю CHCl_3 - 4% MeOH/ CHCl_3 , отримують цільний продукт, який ретельно розтирають з петролейним ефіром (т.кипіння 40-60°C) і сушать у вакуумі, отримують 0,56 г. Т.пл. 127-129°C.

8. 4-аміно-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-(5-(2,3,5-трихлорфеніл)-6-трифторметилпіримідин метансульфонат

9,6 г основи фенілпіримідину розчиняють в абсолютному етанолі, охолоджують при 0°C, додають метансульфоокислоту (2,14 г, 1,62 мл). Після перемішування при кімнатній температурі на протязі 2 годин, отриманий розчин випаровують досуха і залишок ретельно розтирають з Et_2O , фільтрують і сушать у вакуумі, отримуючи твердий продукт бежевого кольору. Його розчиняють у воді (500 мл) і сушать виморожуванням, отримуючи 10,7 г твердого продукту жовто-коричневого кольору. Метансульфонатну сіль можна далі очистити ретельно розтираючи з tBuOH (30 мл), фільтруючи, розчиняючи у воді і знову висушуючи виморожуванням досуха, отримуючи сполуку, що зазначена в заголовку, у вигляді брудно-білого твердого продукту, 8,33 г. Т.пл. 145-7°C.

Приклад 2

Отримання 2,4-діаміно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)-6-метоксиметил-піримідину

А. 2-(2,3,5-трихлорфеніл)-4-метокси-3-оксо-бутіронітрил

До розчину етоксиду натрію (із 1,38 г натрію), що перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником, в 25 мл етанолу додають за 5 хвилин суміш 2,3,5-трихлорфенілацетонітрилу (11 г) і 8,85 г етилметокси-ацетату в сухому DMF (25 мл). Через 4 години отриману суміш охолоджують на кризі і підкислюють по краплинам оцтовою кислотою (приблизно 6 мл), розбавляють крижаною водою (150 мл) і екстрагують дихлорметаном (2×100 мл). Екстракт дихлорметану сушать над сульфатом магнію та концентрують, отримуючи тверду речовину жовтого кольору, яку ретельно розтирають з невеликою кількістю ефіру і фільтрують. Отримують 8,6 г гомогенного за даними ТСХ (19:1 CH_2Cl_2 :MeOH).

В. Отримання 2,4-діаміно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)-6-метоксиметилпіримідину

Суспензію неочищеного ацетонітрилу (8,5 г) в 100 мл ефіру охолоджують на кризі обробляють надлишком розчину діазометану в ефірі (0,35 М), що не має спирту. Через годину ТСХ (19:1 CH_2Cl_2 :MeOH) вказує на відсутність вихідної речовини. Отриманий розчин концентрують до отримання коричневої воскоподібної речовини, яку використовують без подальшого очищення.

До розчину етоксиду натрію (із 0,76 г натрію) в етанолі (30 мл) додають гуанідингідрохлорид (2,9 г). Через 15 хвилин додають розчин неочищеного енолу в етанолі (25 мл), і отриману суміш кип'ятять зі зворотнім холодильником на протязі 4 го-

дин, охолоджують і концентрують. Залишок струшують з 2М NaOH (150 мл) і темний твердий продукт відфільтровують, промивають водою, сушать на повітрі і перекристалізують з етанолу (150 мл). 5 г. Т.пл. 214-216°C Тех (1:9 MeOH: CH_3Cl_3) Rs приблизно 0,35.

С. 2,4-діаміно-5-(2,3,5-трихлорменіл)-6-метоксиметил-піримідинетансульфат

До суспензії, що перемішується, фенілпіримідину (2 г) в 75 мл етанолу додають по краплинам етансульфоокислоту (0,67 г) в етанолі (10 мл). Приблизно через 30 хвилин розчин мутніє. Перемішування продовжують ще 1,5 години, після чого розчин концентрують приблизно до 20 мл. Додають ефір, тверду частину відфільтровують і промивають Et_2O перед сушкою у вакуумі, отримують 2,17 г, т.пл. 265-268°C.

Приклад 3

Отримання 4-аміно-2-(метилпіперазин-1-іл)-(5-(2,3,5-трихлорфеніл)піримідин)метилату

1. Отримання 2-(2,3,5-трихлорфеніл)-3-оксопропіонітрилу, натрієвої солі

До розчину NaOEt (з 0,803 г натрію) в етанолі (55 мл), що охолоджений кригою в атмосфері азоту додають 1,3,5-трихлорфенілацетонітрил (див. приклад 1.4). Додають етилформат (5,1 мл) і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі на протязі ночі. Після перемішування ще на протязі 2,5 годин при 50°C отриману суміш охолоджують і фільтрують. Отриманий фільтрат випаровують та ретельно розтирають з диетиловим ефіром і сушать (6,82 г).

2. Отримання 2-(2,3,5-трихлорфеніл)-3-метокси-акрілонітрилу

Вищевказаний твердий продукт розчиняють в DMF (36 мл) і додають 2 мл метиліодиду. Реактор герметизують перед тим як його вміст перемішують на протязі 3 годин при 40°C. Потім розчинник випаровують. Залишок розділяють між водою і етилацетатом. Органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом магнію і розчинник випаровують до отримання неочищеного продукту у вигляді червоно-коричневої олії, яка твердіє при стоянні (5,04 г).

2. Отримання 4-аміно-2-(метилпіперазин-1-іл)-(5-(2,3,5-трихлорфеніл)піримідину

До розчину NaOEt (з 0,21 г натрію) в етанолі (20 мл) додають N-метилпіперазинформамідину гідроїодид (2,06 г) (див. приклад 1, 1). Після перемішування на протязі ще 10 хвилин додають сполуку прикладу 3.2 (1 г), і отриману суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 4 годин. Отриману суміш залишають вистоятися при кімнатній температурі на протязі ночі, потім фільтрують. Отриманий фільтрат концентрують, а залишок очищують хроматографічно на SiO_2 , елюючи CHCl_3 до 4% MeOH/ CHCl_3 до отримання вказаної в заголовку сполуки у вигляді вільної основи. 0,89 г, т.пл. 162-164°C.

Потім 0,805 г вільної основи розчиняють в етанолі (35 мл) і охолоджують на крижаній бані. Додають метансульфоокислоту (0,21 г), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі на протязі 2 годин. Потім розчинник випаровують, а залишок ретельно розтирають з диетиловим ефіром, фільтрують, розчиняють у холодній воді і сушать виморожуванням до отримання вказаної в

заголовку солі у вигляді твердого продукту блідо-зеленого кольору, 0,98 г, т.пл. 143-146°C.

Приклад 4

Синтез 2,4-діаміно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)-6-трифторметилпіримідину

До розчину NaOEt (з 0,88 г Na) в EtOH (82 мл) додають 2,89 г гуанідингідрохлориду. Отриману білу суспензію перемішують при кімнатній температурі на протязі 10 хвилин. Додають розчин енольного ефіру (приклад 1, 6) в 27 мл етанолу, і отриману суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 4,25 годин. Після охолодження суспензію фільтрують, і отриманий фільтрат випаровують досуха у вакуумі. Хроматографія на силікагелі при елююванні CHCl_3 до $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ дає цільовий продукт, який ретельно розтирають з EtO і сушать у вакуумі, отримують 1,78 г, т.пл. 226-227°C.

Приклад 5

Отримання 2,4-діаміно-5-(4-нітро-2,3,5-трихлорфеніл)-піримідину

Сполуку прикладу 29 розчиняють в концентрованій сірчаній кислоті (2,5 мл), додають нітрат калію (25,8 мг), і отриманий розчин перемішують на протязі 3 годин. Потім розчин виливають на кригу і підкислюють 10н NaOH. Отриманий продукт екстрагують етилацетатом ($\times 3$), сушать над MgSO_4 , фільтрують і розчинник випаровують. Після хроматографування на силікагелі при елююванні етилацетатом доотримують цільовий продукт, 40,7 мг, т.пл. 293-295°C.

Приклад 6

Отримання 2,4-діаміно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)-6-метилпіримідину

1. Отримання 2-(2,3,5-трихлорфеніл)-3-оксобутиронітрилу

До розчину NaOEt (із 0,68 г натрію) в етанолі (20 мл) додають 2,3,5-трихлорфенілацетонітрил (5 г) і етилоацетат - (4,43 мл). Отриману суміш нагрівають при кип'ятінні зі зворотнім холодильником в атмосфері азоту на протязі 2,5 годин. Отриману суміш залишають вистояватись при кімнатній температурі на протязі ночі. Потім отриману суміш концентрують, а залишок розчиняють у воді. Водну фазу промивають ефіром, підкислюють концентрованою сірчаною кислотою та екстрагують ефіром. Отримані екстракти змішують, сушать над сульфатом магнію та випаровують, отримують 2,59 г. Т.пл. 134-135°C.

2. Отримання 2-(2,3,5-трихлорфеніл)-3-метоксибут-2-енонітрила

До розчину кетона в ефірі (100 мл) при кімнатній температурі додають діазометан (з 5,43 г, Diazald) в ефірі (50 мл) та отриману суміш залишають вистояватись при кімнатній температурі на протязі ночі. Потім отриманий ефір відгоняють, отримують цільовий продукт, 2,45 г.

3. Отримання 2,4-діаміно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)-6-метилпіримідину

Гуанідингідрохлорид (3,87 г) додають до розчину етоксиду натрію (з 1,01 г натрію) в етанолі (80 мл). Отриману білу суспензію перемішують при кімнатній температурі на протязі 10 хвилин, а потім додають до розчину енольного ефіру (приклад 6,2), (5,60 г) в етанолі (20 мл). Отриману суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 8 годин в атмосфері азоту.

Після охолодження суспензію фільтрують, та отриманий фільтрат випаровують досуха у вакуумі. При хроматографуванні на силікагелі, елюючи CHCl_3 до 2% $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ отримують цільовий продукт, який ретельно розтирають з ефіром та сушать у вакуумі. Вихід 1,70 г, т.пл. 236-238°C.

Приклад 7

Отримання 4-аміно-2-N-морфоліно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)-6-трифторметилпіримідину

До розчину NaOEt (з 0,144 г Na) в 12,5 мл EtOH додають морфоліноформамідінгідробромід (1,08 г) Синтез ланкастера. Отриману білу суспензію перемішують при кімнатній температурі на протязі 10 хвилин. Додають розчин енольного ефіру (0,85 г) (приклад 1,6) у 2,5 мл EtOH, та отриману суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 4,5 годин. Після охолодження суспензію фільтрують, та отриманий фільтрат випаровують досуха. Після хроматографування на силікагелі і елюванням CHCl_3 отримують цільовий продукт, який ретельно розтирають і петролейним ефіром (т. кипіння 40-60°C) та сушать у вакуумі, 0,47 г. т. плавлення 177-181°C.

Приклад 8

Отримання 4-аміно-2N,N-диметиламіно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)-6-трифторметилпіримідину

До розчину NaOEt (з 0,144 г Na) в EtOH (12,5 мл) додають 1,4 г 1,1-диметилгуанідинсульфату (Aldrich). Отриману білу суспензію перемішують при кімнатній температурі на протязі 10 хвилин. Додають розчин 2-(2,3,5-трихлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метоксибут-2-енонітрила (див. приклад 1.6) (0,85 г) в EtOH (2,5 мл), та отриману суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 4,5 годин. Після охолодження суспензію фільтрують, та отриманий фільтрат випаровують досуха у вакуумі. Після хроматографування на силікагелі при елююванні CHCl_3 отримують цільовий продукт, 0,61 г, т.пл. 124-126°C.

Приклад 9

Синтез 4-аміно-2N-морфоліно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)піримідину

До розчину NaOEt (з 0,21 г натрію) в 20 мл етанолу додають морфоліноформамідінгідробромід (1,6 г), та отриману суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 4 годин. Отриману суміш залишають вистояватись при кімнатній температурі на протязі ночі, а потім фільтрують. Отриманий фільтрат концентрують, та отриманий залишок очищують хроматографічно на силікагелі, елюючи CHCl_3 до отримання цільового продукту, 0,73 г, т.пл. 168-170°C.

Приклад 10

Отримання 4-аміно-2N,N-диметиламіно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)-піримідину

До розчину NaOEt (з 0,21 г натрію) в етанолі (20 мл) додають 1,1-диметилгуанідинсульфат (2,07 г). Після перемішування на протязі 10 хвилин додають аддукт прикладу 3.2 (1 г), та отриману суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 4 годин. Цю суміш залишають вистояватись при кімнатній температурі на протязі ночі, а потім фільтрують. Отриманий фільтрат концентрують, та отриманий залишок очищують хроматографічно на силікагелі, елюючи CHCl_3

до отримання цільового продукту, 0,69 г, т.пл. 145-147°C.

Приклад 11

Отримання 4-аміно-6-метил-2-(4-амінопіперазиніл-1-іл)-5-(2,3,5-трихлорфеніл)піримідина

До розчину NaOEt (з 0,16 г натрію) в етанолі (15 мл) додають 1,6 г N-метилпіперазинформамідінгідрохлориду. Після перемішування на протязі 10 хвилин додають енольний ефір прикладу 6.2 (0,82 г) в етанолі (5 мл), та отриману суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 5 годин. Отриману суміш залишають вистояватись при кімнатній температурі на протязі ночі, а потім фільтрують. Отриманий фільтрат концентрують, та залишок очищують хроматографічно на силікагелі, елюючи CHCl_3 до 4% MeOH/ CHCl_3 до отримання цільового продукту, 0,31 г, т.пл. 156-159°C.

Приклад 12

Отримання 2,4-діаміно-6-метил-5-(2,3,5-трихлор-4-нітрофеніл)-піримідина

2,4-діаміно-6-метил-5-(2,3,5-трихлорфеніл)піримідина (0,152 г) (приклад 6) розчиняють у концентрованій сірчаній кислоті та додають нітрат калію (50 мл). Отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі на протязі ночі, а потім виливають на кригу та підкисляють 0,880 аміаку. Цей продукт екстрагують етилацетатом, висипають, сушать над сульфатом магнію та випарюють. Отриманий залишок оброблюють хроматографічно на силікагелі EtOAc до 8% MeOH/EtOAc до отримання цільового продукту, 0,13 г, т.пл. 313-315°C.

Приклад 13

Отримання 4-аміно-2-(N,N-диметиламіно)-6-метил-5-(2,3,5-трихлорфеніл)-піримідина

До розчину NaOEt (з 0,16 г натрію) в 15 мл етанолу додають 1,1-диметилгуанідинсульфат (1,6 г). Після перемішування на протязі 10 хвилин додають енольний ефір прикладу 6.2 (0,82 г) в 5 мл етанолу, та отриману суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 5 годин. Отриману суміш залишають вистояватись при кімнатній температурі на протязі ночі, а потім фільтрують. Отриманий фільтрат концентрують, та залишок очищують хроматографічно на силікагелі, елюючи CHCl_3 до отримання цільового продукту, 54 мг, т.пл. 151-153°C.

Приклад 14

Отримання 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)-6-трифторметилпіримідина

1. Отримання 2,3-дихлорбензилового спирту
До розчину 2,3-дихлорбензальдегіда (Aldrich: 50 г) в 800 мл спирту при кімнатній температурі додають NaBH_4 (8,54 г), та отриману суміш перемішують на протязі 1,5 годин. Реакцію гасять водою, а розчинник випарюють у вакуумі до розділення залишка між CHCl_3 та насиченим розчином NaHCO_3 . Органічну фазу промивають розсолон, сушать над сульфатом магнію, фільтрують, та розчинник випарюють у вакуумі до отримання білого твердого продукту, 48,38 г, т.пл. 87-87,5°C.

2. Отримання 2,3-дихлорбензилброміда

До розчину спирту в бензолі (500 мл) в атмосфері азоту додають PBr_3 (167,8 г) та отриману суміш перемішують при 55-60°C на протязі 3,5 годин. Після охолодження отриману суміш виливають на подрібнену кригу (2 л), та виділяють бензольний

шар. Водну фазу промивають бензолом (x3) та об'єднані бензольні екстракти промивають насиченим NaHCO_3 розчином у воді, сушать MgSO_4 фільтрують та розчинник випарюють, залишаючи коричневату рідину, яка затверджується при стоянні. Отримують 37,53 г, т.пл. 31-32°C.

3. Отримання 2,3-дихлорфенілацетонітрила

Бромід суспензують в ДМСО (155 мл) (вода (105 мл) при 0°C та KCN (20,24 г) додають порціями. Після перемішування при 30-35°C на протязі 2 годин, суспензію розчиняють водою та екстрагують Et_2O . Об'єднані ефірні екстракти промивають водою, сушать над сульфатом магнію, фільтрують, та розчинник випарюють у вакуумі до отримання твердого продукту білого кольору, 27,52 г, т.пл. 64-67°C.

4. Отримання 2-(2,3-дихлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-оксобутиронітрила

До розчину NaOEt (з 1,48 г Na) в EtOH (25 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту додають 10,0 г нітрилу, а потім 9,3 г етилтрифторацетата, та отриману суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 5 годин. Після охолодження розчинник видаляють у вакуумі, а залишок розчиняють у воді. Водну фазу промивають Et_2O , зливають, підкислюють сірчаною кислотою та екстрагують Et_2O . Об'єднані екстракти Et_2O промивають водою, сушать над сульфатом магнію, фільтрують, та розчинник випарюють у вакуумі до отримання олії. Його ретельно розтирають з петролейним ефіром, відфільтровують тверду частину та сушать. Отримують 9,56 г, т.пл. 74-75°C.

5. Отримання 2-(2,3-дихлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метоксибут-2-енонітрила

До розчину трифторметилкетона в Et_2O (90 мл) при кімнатній температурі додають діазометан (з 19,35 г Diazald) в Et_2O (180 мл), та отриману суміш залишають вистояватись при кімнатній температурі на протязі ночі. Потім надлишок діазометана видаляють у вакуумі в AcOH, та залишок розчиняють в EtO_2 , сушать над сульфатом магнію, та фільтрують, та розчинник випарюють у вакуумі до отримання коричнюватої твердої речовини, 6,44 г.

6. Отримання 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)-6-трифторметилпіримідина

До розчину вищевказаного енольного ефіру в етанолі (37 мл) додають гуанідінгідрохлорид (1,92 г), а потім розчин NaOEt (з 540 мг Na) в EtOH (90 мл), та отриману суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 3 годин. Після охолодження суспензію фільтрують, та отриманий фільтрат випарюють досуха у вакуумі. Після хроматографування на силікагелі при елюванні CHCl_3 до 2% Me-OH- CHCl_3 отримують цільовий продукт, який ретельно розтирають з Et_2O та сушать у вакуумі до отримання 673 мг, т.пл. 218-219°C.

7. 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)-6-трифторметилпіримідинметансульфонат

До суспензії вільної основи (100 мг) в етанолі додають метансульфокислоту (30 мг), та отриманий прозорий розчин перемішують при кімнатній температурі на протязі 2 годин. Цей розчин випарюють досуха, а тверду частину, що відстоялась,

ретельно розтирають з ефіром, фільтрують та сушать у вакуумі, 107 мг, т.пл. 253-256°C.

8. 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)-6-трифторметилпіримідингідрохлорид

До розчину вільної основи (150 мг) в метанолі додають ефірний розчин хлористого водню. Після перемішування, розчинник випарюють досуха, та отриманий твердий продукт ретельно розтирають з ефіром, фільтрують та сушать у вакуумі, 160 мг, т.пл. 233-236°C.

Приклад 15

Отримання 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)-6-метилпіримідина

Цю сполуку отримують аналогічно сполучі прикладу 6 з 2,3-дихлорфенілацетонітрила, т.пл. 245-247°C.

Приклад 16

Отримання 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)-6-метоксиметилпіримідина

1. Отримання 2-(2,3-дихлорфеніл)-4-метокси-3-оксобутиронітрила

До розчину NaOEt (з 1,38 г Na) в EtOH (25 мл), що перемішується та кипить зі зворотнім холодильником, додають суміш етилметоксиацетата (8,85 г) та 2,3-дихлорфенілацетонітрил (приклад 14.3) (9,3 г) розчинений у 20 мл ДМЕ за 5 хвилин. Через 5 годин з'являється осад (натрієва сіль продукту). Отриману суміш охолоджують та фільтрують, отриманий фільтрат випарюють досуха у вакуумі, та залишок розділяють між ефіром та водою (ефірну фазу зливають). Водний залишок підкислюють 2н H₂SO₄ та екстрагують ефіром (×2). Об'єднані екстракти Et₂O промивають водою, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та випарюють у вакуумі до отримання жовтої твердої речовини (а). Вищевказану натрієву сіль розчиняють у воді, та розчин екстрагують ефіром та зливають. Водний розчин підкисляють 2н H₂SO₄ та екстрагують ефіром. Ефірні розчини промивають водою, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та випарюють у вакуумі до отримання твердого продукту білого кольору (в).

Вищевказані продукти (а) та (в) об'єднують до отримання 10,4 г, які використовують без подальшої очистки. На ТСХ одна пляма (19:1 CH₂Cl₂:MeOH) R_f 0,35.

2. Отримання 2-(2,3-дихлорфеніл)-3,4-диметоксиді-2-енонітрила

До розчину вищевказаного нітрилу (9,4 г), що перемішується, в ефірі, додають порціями діазометан (0,4-0,45 M) в ефірі. Спочатку спостерігається інтенсивне спінання, та після додаткового додавання негайної реакції не відбувається. Отриману суміш залишають вистояватись при перемішуванні при кімнатній температурі на протязі 3 годин, та випарюють у вакуумі в AcOH до отримання енольного ефіру.

3. Отримання 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)-6-метоксиметилпіримідина

До розчину NaOEt (з 0,92 г Na) в EtOH (40 мл) додають гуанідингідрохлорид (3,44 г). Додають вищевказаний розчин енольного ефіру в EtOH (30 мл), та отриману суміш кип'ятять зі зворотнім холодильником приблизно 3 години. Після охолодження розчинник випарюють у вакуумі та залишок оброблюють 5н NaOH (приблизно 50 мл). Червоний розчин фільтрують, розчиняють в AcOH

(приблизно 20 мл), розбавляють 40 мл води, оброблюють деревним вугіллем та фільтрують. Отриманий фільтрат (жовтий розчин) підлучують 2н NaOH та білий осад відфільтровують, сушать та перекристалізують з EtOH, отримують 4,39 г, т.пл. 237-240°C.

Приклад 17

Отримання 2,4-діаміно-5-(1-нафтіл)піримідина

До розчину NaOEt (з 1,45 г Na) в етанолі (60 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту додають 1-нафтілацетонітрил (Aldrich, 10,02 г). Після перемішування на протязі 10 хвилин додають етилформат (8,88 г), та отриману суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 5 годин. Отриману суміш охолоджують, розчинник випарюють, а залишок ретельно розтирають з Et₂O перед тим, як фільтрують та сушать твердо частину у вакуумі (6,86 г).

Отриману тверду частину розчиняють в ДМФ (45 мл), додають метиліодид, та реактор герметизують перед перемішуванням вмісту при 40°C на протязі 4 годин. Потім розчинник видаляють у вакуумі, а залишок розділяють між EtOAc та водою. Органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом магнію, та розчинник випарюють у вакуумі до отримання неочищеного продукту у вигляді в'язкої червонуватої олії (5,4 г).

До розчину NaOEt (з 1,19 г Na) в етанолі (80 мл) додають гуанідингідрохлорид (4,94 г). Після перемішування на протязі ще 5 хвилин, вищевказану проміжну сполуку в етанолі додають, та отриману реакційну суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 3,5 годин. Після охолодження розчинник видаляють у вакуумі, та отриманий залишок розділяють між CHCl₃ та водою. Органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та розчинник випарюють до отримання твердого продукту блідо-жовтого кольору. Після хроматографування на силікагелі при еліюванні CHCl₃ до 4% CHCl₃:MeOH, з наступною перекристалізацією з етанолу отримують цільовий продукт у вигляді білої твердої речовини, 2,82 г, т.пл. 171-173°C.

Приклад 18

Отримання 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)-6-фторметилпіримідина

1. 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)-6-(диетоксиметил)-піримідин

До розчину NaOEt (з 1,38 г натрію), що перемішується при кипінні зі зворотнім холодильником, в 25 мл етанолу додають за 5 хвилин суміш етилдихлороксиацетата (13; 21 г, 75 ммоль) та (приклад 14,3) 2,3-дихлорфенілацетонітрил (9,3 г, 50 ммоль) у сухому диметоксидітані (20 мл). Через 4 години охолоджують та випарюють у вакуумі. Залишок розділяють між содою (100 мл) та ефіром (100 мл) та ефірну фазу зливають, а водний залишок підкислюють 1н сірчаною кислотою. Після екстрагування CH₂Cl₂ отримують ацилацетонітрил (13,47 г), який використовують без подальшої очистки.

До розчину вищевказаного ацетонітрила, що перемішується, в ефірі (100 мл), що охолоджений на кризі додають порціями розчин діазометана (приблизно 3 г) в ефірі. Через 2 години цей розчин випарюють у вакуумі до отримання цільового ено-

льного ефіру у вигляді олії, який використовують без подальшої очистки.

До розчину NaOEt (з 1,4 г натрію) в етанолі (50 мл) додають гуанідингідрохлорид (4,8 г, 50 ммоль). Додають розчин вищевказаного енольного ефіру в етанолі (20 мл) та отриману суміш кип'ятять зі зворотнім холодильником на протязі 4 годин, охолоджують, та концентрують у вакуумі до приблизно 30 мл, та розчиняють водою до отримання темно-пурпурової твердої речовини, яку фільтрують, розчиняють в CH_2Cl_2 , промивають водою, сушать над сульфатом магнію та випарюють у вакуумі. Залишок ретельно розтирають з 50 мл етанолу та відфільтровують, отримуючи цільовий продукт (8,4 г), який використовують без подальшої очистки (т.пл. 214-217°C).

2. 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)піримідин-6-карбоксальдегід

Суміш вищевказаного ацетала (7 г) та 0,4 М HCl (150 мл) кип'ятять зі зворотнім холодильником при перемішуванні на протязі 1 години, охолоджують на кризі та нейтралізують 2М NaOH. Отриману суміш фільтрують, промивають водою та сушать на повітрі до отримання цільового продукту (6,2 г), який використовують без подальшої очистки.

3. 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)-6-гідроксиметилпіримідин

До розчину вищевказаного альдегіду (2,8 г, 10 ммоль), що перемішується, у суміші диметоксигетана (15 мл) та етанолу (15 мл) додають порціями боргідрид натрію (110 мг, 3 ммоль). Через 30 хвилин розчин оброблюють водою (50 мл) та додають декілька краплин оцтової кислоти для руйнування залишків боргїдрида. Після екстрагування дихлорметаном (2×50 мл), промивають водою та екстракт сушать над сульфатом магнію. Після випарювання розчинника отримують тверду речовину рожевого кольору, яку ретельно розтирають з ефіром, фільтрують та сушать (1,6 г). Після перекристалізації з метанолу (50 мл) отримують цільовий продукт у вигляді тонких безкольорових кристалів; 0,65 г. Т.пл. 173-176°C.

4. 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)-6-фторметилпіримідин

До суспензії 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)-6-гідроксиметилпіримідину, що перемішується, (185 мг, 1 ммоль) у сухому дихлорметані (25 мл) в атмосфері азоту при -70°C, додають по краплинам трифторид диетиламіносірки (263 мкл, 2 ммоль). Отриманій суміші дають нагрітись до 0°C, та підтримують цю температуру на протязі 4 годин. Після охолодження до -70°C суміш гасять водним бікарбонатом натрію, екстрагують дихлорметаном (2×50 мл), промивають насиченим розсолом та сушать над сульфатом магнію. Після концентрування отримують безкольорову смолу (0,2 г). Після хроматографування на силікагелі при елюванні 0,01:1:19 $\text{Et}_3\text{N}:\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ отримують цільовий продукт, який ретельно розтирають з CCl_4 та сушать у вакуумі; отримують 111 мг, т. плавлення 224-226°C.

Приклад 19

2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)-6-феноксиметилпіримідин

До розчину NaOEt (з 1,38 г натрію) в етанолі (70 мл) при кипінні зі зворотнім холодильником додають за 10 хвилин 2,3-дихлорфенілацетонітрила

(9,3 г) та етилфеноксиацетат (13,5 г) у сухому диметоксигетані (50 мл). Після перемішування при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 3 годин отриману суміш охолоджують, фільтрують та розчинник випарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у воді, промивають ефіром (зливають), підкислюють 2Н соляною кислотою та екстрагують дихлорметаном. Об'єднані екстракти промивають розсолом, сушать над сульфатом магнію та випарюють у вакуумі, отримуючи жовто-коричневий твердий продукт (8 г), який використовують без подальшої очистки.

До суспензії неочищеного ацилацетонітрила (8 г) в 150 мл ефіру додають порціями надлишок розчину діазометана в ефірі. Після перемішування на протязі 1 години при кімнатній температурі розчин концентрують у вакуумі до отримання енольного ефіру, який використовують без подальшої очистки.

До розчину етоксиду натрію (з 0,63 г натрію) в етанолі (25 мл) при кімнатній температурі додають гуанідингідрохлорид (2,39 г). Через 15 хвилин додають розчин вищевказаного енольного ефіру в етанолі (25 мл), та отриману суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 4 годин. Після охолодження розчинник випарюють у вакуумі. Залишок суспендують в 2Н NaOH (75 мл), фільтрують, промивають водою, сушать на повітрі та перекристалізують з етанолу до отримання цільового продукту у вигляді безкольорового твердого продукту. 3,82 г, т.пл. 211-213°C.

Приклад 20

2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)-6-метилтіометилпіримідин

До розчину NaOEt, що перемішується, (з 1,38 г натрію) в 25 мл етанолу при кип'ятінні зі зворотнім холодильником додають за 5 хвилин суміш 2,3-дихлорфенілацетонітрила (9,3 г) та 10,07 етилметилтіоацетата в 20 мл сухого диметоксигетана. Після перемішування при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 5 годин суміш охолоджують на кризі, підкислюють оцтовою кислотою (5 мл), виливають у холодну воду та екстрагують дихлорметаном. Об'єднані екстракти промивають водою, сушать над сульфатом магнію та концентрують до отримання жовтої олії, яку використовують без подальшої очистки.

Неочищений ацилацетонітрил нагрівають в атмосфері азоту з триетилортоформатом (40 мл) при 140-150°C на протязі 4 годин, відгоняють легкокиплячу частину. Після охолодження отриману суміш концентрують у вакуумі до отримання темної олії (15,2 г). Цю олію розчиняють в етанолі (20 мл) та додають до суміші гуанідингідрохлориду (4,8 г) та етоксиду натрію (з 1,38 г натрію) в 50 мл етанолу. Після перемішування при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 4 годин отриману суміш охолоджують та концентрують у вакуумі. Залишок встряхують з 5М NaOH до отримання темної олії, яку екстрагують дихлорметаном, промивають водою, сушать над сульфатом магнію. Концентрують у вакуумі, та отримують темну смолу. Цільовий продукт кристалізують з етанолу (20 мл) у вигляді світло-коричневого твердого продукту, 0,57 г, т.пл. 205-207°C.

Приклад 21А

Отримання 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)піримідина

а. 2-(2,3-дихлорфеніл)-3-оксо-пропіонітрил

До розчину NaOEt (з 3,63 г Na) в 500 мл етанолу додають 2,3-дихлорфенілацетонітрил (приклад 14,3) в 150 мл етанолу. Додають етилформат (16,67 г), та отриману суміш перемішують при 80°C на протязі 45 хвилин, перед додаванням додаткової порції етилформата (2,78 г). Після перемішування при 80°C на протязі ще 1,5 годин осад відфільтровують та сушать у вакуумі. Твердий продукт розчиняють у воді, фільтрують, підкисляють концентрованою соляною кислотою та осад відфільтровують та сушать у вакуумі. 14,3 г, 45% вихід.

б. розчин вищевказаного продукту, 9,19 г етиленгліколю та 8,9 г паратолуолсульфокислоти в 100 мл толуолу перемішують при кип'ятінні зворотнім холодильником, причому воду збирають у ловушку Діна-Старка. Після охолодження розчин промивають водою, 1н NaOH та водою перед сушкою над сульфатом магнію. Після випарювання розчинника отримують олію (20,17 г), яку розчиняють в EtOH (70 мл). Після вистоювання на протязі 1 години кремоподібний осад відфільтровують та сушать у вакуумі. Отримують 10,44 г.

с. До розчину NaOMe (5,1 г) в етанолі (75 мл) додають 8,2 г гуанідингідрохлорида. Після перемішування на протязі 30 хвилин NaCl відфільтровують, додають вищевказаний ацеталь, та отриману суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 1 години. Потім розчинник концентрують, а отриманий продукт відфільтровують. Після перекристалізації з етанолу отримують продукт у вигляді білого твердого продукту, 7,67 г вихід, т.плавлення 212,5-214°C.

Діамінопіримідин (6,12 г) розчиняють в етанолі (250 мл), додають концентровану соляну кислоту (2,07 мл) та суспензію охолоджують на протязі 2 годин. Осад відфільтровують та сушать до отримання гідрохлоридної солі, 5,52 г.

Приклад 21 В

а. 2,3-дихлорфенілоцтова кислота

100 мл концентрованої соляної кислоти виливають на подрібнену кригу, цей розчин додають до 2,3-дихлорфенілацетонітрилу (30,6 г), та отриману суміш кип'ятять зі зворотнім холодильником на протязі 3 годин. Після охолодження суміш розбавляють водою (500 мл), екстрагують EtOAc (600 мл), та органічну фазу промивають розсоллом перед тим, як сушать над сульфатом магнію. Після випарювання розчинника отримують білий твердий продукт, 31,3 г.

б. Етил-2,3-дихлорфенілацетат

До суспензії кислоти в етанолі (200 мл) додають концентровану сірчану кислоту (1 мл), та отриману суміш перемішують при кипінні зі зворотнім холодильником на протязі 3 годин. Після охолодження розчинник випарюють, а залишок оброблюють концентрованою NH₄OH (3 мл) в 50 мл води. Органічну фазу екстрагують в CH₂Cl₂, сушать над сульфатом магнію, та розчинник випарюють, отримуючи прозору рідину, 19,88 г.

с. Етил-2-(2,3-дихлорфеніл)-3-N-морфолінакрилат

До суміші складного ефіру, морфоліна (40,7 г) та етилортоформата (69,24 г) додають оцтовий ангідрид (0,5 мл), та отриманий блідо-жовтий розчин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 3 годин. Після охолодження суміш концентрують у вакуумі. Починає утворюватись білий осад, та його відфільтровують перед подальшим концентруванням фільтрату до отримання коричневої прозорої олії. Після вистоювання у вакуумі на протязі ночі отримують жовтий твердий продукт, 34,34 г.

д. 5-(2,3-дихлорфеніл)ізоцитозин

До вищевказаного складного ефіру додають гуанідингідрохлорид (26,6 г), що суспендований у 2-метоксиетоксиді натрію (з 6,6 г Na) в 2-метоксиетанолі (150 мл), та отриману суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі ночі. Після охолодження отриману суміш концентрують у вакуумі, розчиняють водою (100 мл), а потім промивають Et₂O (200 мл). Водну фазу підкислюють AcOH, та осад фільтрують та промивають EtOH, а потім Et₂O перед сушкою у вакуумі. Отримують 13,48 г.

е. N¹-(4-хлор-5-(2,3-дихлорфеніл-піримідиніл)-N²,N²-диметилформамідин

До суміші вказаного ізоцитозина (14,4 г) в CH₂Cl₂ (200 мл) додають по краплинам за 30 хвилин свіжий реагент Вілсмайера-Хаака (з 2,75 еквівалентів SOCl₂ та 2,58 еквівалентів DMF), а потім отриману суміш кип'ятять зі зворотнім холодильником на протязі 6 годин. Після охолодження повільно додають 1н NaOH (250 мл). Водну фазу промивають CH₂Cl₂ та об'єднані органічні екстракти промивають розсоллом перед тим, як їх сушать над сульфатом магнію. Після випарювання розчинника та хроматографічної обробки на силікагелі при елюванні EtOAc отримують 13,6 г, т.пл. 113-115°C.

ф. 2-аміно-4-хлор-5-(2,3-дихлорфеніл)піримідин

До формамідину в EtOH (50 мл) додають етанольний MeNH₄ (8 еквівалентів) в EtOH (50 мл) та отриману суміш герметизують в реакторі Парра перед тим як перемішують при кімнатній температурі на протязі 5 годин. Потім реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок змішують з 1н NaOH (75 мл), фільтрують, промивають водою та сушать у вакуумі. Отримують 11,2 г, т.пл. 228-230°C.

г. 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)піримідин

До 2-аміно-4-хлор-5-(2,3-дихлорфеніл)піримідину (6,73 г) додають етанольний аміак (30 екв. в 50 мл EtOH) та отриману суміш герметизують в реакторі Парра та нагрівають до 125°C на протязі 38 годин. Після охолодження суміш концентрують у вакуумі, а залишок змішують з 1н NaOH (75 мл), фільтрують, промивають водою та сушать у вакуумі. 6,14 г. Т.пл. 208-211°C.

Приклад 22

Отримання 2,4-діаміно-5-(2-хлорфеніл)-6-метилпіримідина

Цю сполуку отримують за способом j ACS (1951), 73, 3763-70, т.пл. 225°C.

Приклад 23

Отримання 2,4-діаміно-5-(2-хлорфеніл)піримідина

Цю сполуку отримують за способом j ACS (1951), 73, 3763-70, т.пл. 125-128°C.

Приклад 24

Отримання 2,4-діаміно-5-(2-хлорфеніл)-6-етилпіримідина

Отримують за способом прикладу 22, за виключенням того, що етилпропант заміняють на етилацетат. Т.пл. 197-8°C.

Приклад 25

Отримання 2,4-діаміно-5-(2,4-дихлорфеніл)-6-трифторметилпіримідина

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний отриманню сполуки прикладу 14 з 2,4-дихлорфенілацетонітрила (Aldrich), т.пл. 220,5-221°C.

Приклад 26

Отримання 6-бензилоксиметил-2,4-діаміно-5-(2,4-дихлорфеніл)-піримідина

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний отриманню сполуки прикладу 16 з 2,4-дихлорфенілацетонітрила та етиленбензилоксиацетата, 3,77 г, т.пл. 171-172°C.

Приклад 27

2-(4-метилпіперазин-1-іл)-4-аміно-5-(2,4-дихлорфеніл)піримідин

А) Розчин 55,7 г (0,4 екв.) сульфата S-метилізотіосечовини в 280 мл води готують та обережно нагрівають на паровій бані при перемішуванні. Потім повільно докачують 40 г (0,4 моля) N-метилпіперазина до розчину, продуваючи колбу азотом. Газ, що виділяється, збирають у декілька порцій розчину 132 г хлориду ртуті в 400 мл етанолу, який змушує метилмеркаптан осаджуватись у вигляді хлориду метилртуті. Після завершення додавання N-метилпіперазина реакцію продовжують до тих пір, поки не закінчиться осадження хлориду метилртуті. Потім реакційну суміш концентрують у вакуумі та охолоджують, що призводить до кристалізації N-метил-N'-амінопіперазинсульфата, отримують 50,79 г.

В) Суміш 76,3 г (0,356 моля) α -форміл-2,4-дихлорфенілацетонітрила, 63,7 г ізоамілового спирту, 0,36 г пара-толуолсульфокислоти, 895 мл толуолу та 10 краплин концентрованої сірчаної кислоти нагрівають при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 20 годин у присутності пастки Діна-Старка для видалення води, що утворюється у процесі реакції. Потім додають рівну порцію ізоамілового спирту та декілька краплин сірчаної кислоти, та реакційну суміш нагрівають ще 20 годин до тих пір, поки не зберуть теоретичну кількість води. Розчин охолоджують.

С) Порцію 8,2 г натрію розчиняють в 500 мл абсолютного етанолу, додають 50 г N-метил-N'-амінопіперазинсульфата. Отриману суміш перемішують ще 10 хвилин. Додають розчин В. Суміш кип'ятять при перемішуванні ще 6 годин, залишають вистояватись на протязі ночі, та розчинник видаляють у вакуумі. Залишок екстрагують розбавленою соляною кислотою, яка розчиняє більшу частину продукту. Розчин тричі екстрагують ефіром, потім нейтралізують водну фракцію, яка осідає у вигляді смоли, яка затверджується при стоянні на протязі ночі; вага 30 г. Продукт повторно кристалізують з 50% етанолу з деревинним вугіллям, що знебарвлює. Для того, щоб пройшла кристалізація необхідно дуже повільне охолодження; т.пл. 137°C. Розраховано для $C_{15}H_{17}Cl_2N_5$: C 58,27 H 5,07 N 20,71

Знайдено: C 53,58 H 5,14 N 20,40.

Приклад 28

Отримання 2,4-діаміно-5-(2,5-дихлорфеніл)-6-трифторметилпіримідина

Цю сполуку отримують за способом для сполучення прикладу 14 з 2,5-дихлорфенілового спирту (Синтез Ланкастера, 48,26 г) до отримання вказаної у заголовку сполуки у кількості 3,85 г. Т.плавлення 215-217°C.

Приклад 29

Отримання 2,4-діаміно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)піримідина

3,20 г гуанідинхлориду додають до розчину етоксиду натрію (з 848 мг натрію) в 52 мл етанолу. Отриману білу суспензію перемішують при кімнатній температурі на протязі 10 хвилин. Додають енольний ефір з прикладу 3,2 (4,40 г), та отриману суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 3,5 годин. Після охолодження суспензію фільтрують, та отриманий фільтрат випарюють досуха у вакуумі. Після хроматографічної обробки на силікагелі при елюванні $CHCl_3$ до 3% MeOH- $CHCl_3$ отримують цільовий продукт, який ретельно розтирають з ефіром та сушать у вакуумі. Вихід 2,10 г. Т.плавлення 246-249°C.

Приклад 30

Отримання 4-аміно-5-(3-бромфеніл)-6-метил-2-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідина

До розчину NaOEt (з 0,92 г натрію) в 75 мл етанолу додають 3-бромфенілацетонітрил (Aldrich, 7,85 г) та етилацетат (3,52 г). Отриману суміш нагрівають при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 6 годин. Після охолодження суміш концентрують та залишок розчиняють у воді. Водну фазу промивають ефіром, підкислюють 2н HCl та екстрагують ефіром. Отримані екстракти зливають, сушать над сульфатом магнію та випарюють. 3,6 г. Т. плавлення 97-103°C.

Отриманий кетон (3,7 г), етиленгліколь (5 мл) та паратолуолсульфокислоту (100 мг) нагрівають при кип'ятінні зі зворотнім холодильником в толуолі (100 мл) в апараті Діна-Старка на протязі 3,5 годин. Отриману суміш охолоджують, концентрують та до залишку додають воду. Отриманий продукт екстрагують ефіром, та отримані екстракти зливають, сушать над сульфатом магнію та випарюють, 4,03 г, т.пл. 68-75°C.

До розчину NaOEt (з 0,28 г натрію) в етанолі (30 мл) додають N-метилпіперазиноформамідінгідроїодид (2,7 г). Після перемішування на протязі 10 хвилин додають кеталь (1,41 г), та отриману суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 4 годин. Після охолодження суспензії її фільтрують, та отриманий фільтрат концентрують. Залишок очищають хроматографічно на силікагелі, елюють 10% MeOH/ $CHCl_3$ до отримання цільового продукту, 0,48 г. Т. плавлення 120-121°C.

Приклад 31

Отримання 2,4-діаміно-5-(1-нафтил)-6-трифторметилпіримідина

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний отриманню сполуки 14 з 1-нафтилацетонітрила (Aldrich, 10 г), до отримання вказаної у заголовку сполуки з виходом 0,69 г, т.пл. 224-226°C.

Приклад 32

Отримання 2-аміно-5-(2,4-дихлорфеніл)-4,6-дихлорпіримідина

1. Етил-2,4-дихлорфенілацетат

2,4-дихлорфенілацетонітрил (27,9 г, 150 ммоль) суспендують в 2н NaOH (400 мл), та отриману суміш кип'ятять зі зворотнім холодильником на протязі 4 годин. Охолоджену реакційну суміш екстрагують ефіром (2×200 мл), підкислюють до pH 3, та твердий продукт фільтрують та сушать (22 г, 70%).

20 г продукту розчиняють в EtOH (300 мл) та концентровану сірчану кислоту (5 мл) обережно додають. Отриману суміш кип'ятять зі зворотнім холодильником на протязі 7 годин. Охолоджену реакційну суміш випарюють при пониженому тиску, та залишок розділяють між CH_2Cl_2 та водою (по 30 мл кожного). Органічний шар екстрагують насиченим розчином бікарбоната натрію (200 мл), промивають водою (100 мл), сушать та випарюють у вакуумі до отримання етил-2,4-дихлорфенілацетата у вигляді олії (22,2 г, 89,5%).

2. Диетил-2,4-дихлорфенілмалонат

Натрій (1,86 г, 0,081 М) додають порціями в абсолютований етанол (150 мл) при перемішуванні. Після того, як весь натрій розчиниться, докапують розчин етил-2,4-дихлорфенілацетата (20 г) в диетилкарбонаті (50 мл). Реакційну суміш нагрівають до тих пір, поки не відгониться EtOH. Швидкість додавання контролюють таким чином, щоб швидкість розгонки була рівномірною. Після завершення додавання реакційну суміш нагрівають та перегоняють ще 4 години. Охолоджену реакційну суміш розділяють між водою (300 мл) та EtOAc (300 мл) та органічний шар сушать та випарюють у вакуумі до отримання олії жовтого кольору (21 г, 85%).

3. 2-аміно-5-(2,4-дихлорфеніл)-4,6-дігідроксипіримідин

Натрій (4,52 г, 0,196 М) додають порціями до етанолу (150 мл). Після того, як розчиняється весь натрій, додають гуанідингідрохлорид (12,44 г, 0,13 М), а потім диетил-2,4"-дихлорфенілмалонат (20 г, 0,655 М). Отриману суміш кип'ятять зі зворотнім холодильником на протязі 6 годин, EtOH видаляють при пониженому тиску, а залишок розділяють між 2н NaOH (400 мл) та EtOAc (400 мл). Водний шар підкислюють концентрованою соляною кислотою при охолодженні та осад відфільтровують та сушать (11 г, 62%).

4. 2-аміно-5-(2,4-дихлорфеніл)-4,6-дихлорфенілпіримідин

Суміш 2-аміно-5-(2,4-дихлорфеніл)-4,6-дігідроксипіримідина (10 г), фосфорилхлорида (100 мл) та диметиланіліна (1,5 мл) кип'ятять зі зворотнім холодильником на протязі 6 годин. Охолоджену реакційну суміш обережно додають до подрібненої криги та нерозчинну тверду частину фільтрують та промивають 2н HCl, а потім водою. Тверду частину повторно суспендують у воді, нейтралізують (0,88 NH_4OH) при охолодженні, та отриману суміш залишають на ніч при кімнатній температурі. Нерозчинну частину відфільтровують, сушать та очищають за допомогою хроматографії і миттєвим випаренням до отримання сполуки, що вказана у заголовку (2,5 г, 22%), Т. плавлення 211-213°C.

Результати мікроаналізу:

Розраховано: C 38,83 H 1,6 N 13,59
Знайдено: C 38,59 H 1,53 N 13,40

Приклад 33

Отримання 2,4-діаміно-6-хлор-5-(2,4-дихлорфеніл)-піримідина

Суміш 2-аміно-5-(2,4-дихлорфеніл)-4,6-дихлорпіримідина (0,5 г) (приклад 32) EtOH насиченого аміаком (20 мл) та порошку міді (0,05 г) нагрівають в автоклаві при 180°C на протязі 18 годин. Охолоджену реакційну суміш фільтрують, випарюють та залишок очищують на хроматографічній колонці з миттєвим випаренням до отримання сполуки, що вказана у заголовку (0,12 г, 25%). Т. плавлення 219°C. Мікроаналіз:

Розраховано: C 40,82 H 2,55 N 19,05
Знайдено: C 41,27 H 2,46 N 18,74

Приклад 34

Отримання 2-аміно-4-хлор-5-(2,4-дихлорфеніл)-6-метилтіопіримідина

Суміш 2-аміно-5-(2,4-дихлорфеніл)-4,6-дихлорпіримідина (0,5 г) (приклад 32), THF (15 мл), натрієвої солі метантіола (0,113 г), порошку міді (0,05 г) та трис-(2-(2-метоксиетокси)-етил)аміна (0,1 г) нагрівають в автоклаві при 180°C на протязі 18 годин. Охолоджену реакційну суміш фільтрують, випарюють та залишок очищають хроматографічно з миттєвим випарюванням до отримання сполук, що вказана у заголовку (0,262 г, 5%). Т. плавлення 201-202°C (пом'якшується при 196°C). Мікроаналіз:

Розраховано: C 41,19 H 2,50 N 13,10
Знайдено: C 41,10 H 2,52 N 12,77

Приклад 35

Отримання 2,4-діаміно-5-(2,4-дихлорфеніл)-6-метилтіопіримідина

Суміш 2-аміно-4-хлор-5-(2,4-дихлорфеніл)-6-метилтіопіримідина (0,5 г) (приклад 32) EtOH насичений аміаком (20 мл), порошку міді (0,05 г) та трис-(2-(2-метоксиетокси(етил)аміна (0,01 г) нагрівають в автоклаві при 180°C на протязі 18 годин. Охолоджену реакційну суміш фільтрують, випарюють і а залишок очищають хроматографічно з миттєвим випарюванням до отримання сполуки, що вказана у заголовку (0,11 г, 20,5%), Т. плавлення 191-192°C. Мікроаналіз:

Розраховано для
0,2 гдрата: C 43,33 H 3,41 N 18,38
Знайдено: C 43,37 H 3,23 N 18,33

Приклад 36

2-аміно-5-(3,5-дихлорфеніл)-6-метил-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-піримідин

а. 3,5-дихлорфенілацетонітрил

Суміш 3,5-дихлорбензилового спирту (Aldrich, 25 г), тіонілхлорида (100 мл) та DMF (0,5 мл) перемішують та кип'ятять зі зворотнім холодильником на протязі 4 годин. Після охолодження суміш концентрують у вакуумі, залишок поміщають в ефір, промивають насиченим водним NaHCO_3 та розсоллом, сушать над сульфатом магнію та концентрують у вакуумі до отримання 3,5-дихлорбензилхлорида у вигляді світло-жовтої твердої речовини, яку використовують без подальшої очистки, 28 г, т.пл. 32-36°C.

До розчину 3,5-дихлорбензилхлорида (28 г), що інтенсивно перемішується, в 150 мл дихлорметана додають суміш KCN (27,5 г) та кислого суль-

фату тетрабутиламонія (2,38 г) у воді (110 мл). Після перемішування при кімнатній температурі на протязі 22 годин суміш розчиняють дихлорметаном, органічну фазу промивають водою та концентрують у вакуумі до отримання олії. Після фільтрування через силікагель з толуолом, концентрування та ретельного розтирання з гексаном отримують цільовий продукт у вигляді безколірОВОЇ твердої речовини, 15,8 г, Т. плавлення 31-32°C.

b. 4-аміно-5-(3,5-дихлорфеніл)-6-метил-2-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин

До розчину NaOEt (з 0,69 г натрію), що перемішується, в етанолі (25 мл) при кип'ятінні зі зворотнім холодильником, додають за 5 хвилин суміш 3,5-дихлорфенілацетонітрила (9,3 г) та етилацетата (3,3 г) у сухому диметоксиметані (10 мл). Після перемішування при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 4 годин, отриману суміш охолоджують на кризі, підкисляють оцтовою кислотою, виливають у холодну воду та екстрагують дихлорметаном. Об'єднані екстракти промивають водою та концентрують до отримання олії. Після ретельного розтирання з гексаном отримують 2-(3,5-дихлорфеніл)-3-оксобутиронітрил у вигляді безколірОВОГО твердого продукту (4,15 г).

До розчину ацилацетонітрила (4,1 г) в 100 мл ефіру додають порціями надлишок розчину діазометана в ефірі. Після перемішування на протязі 2 годин при кімнатній температурі розчин концентрують у вакуумі до отримання енольного ефіру.

До розчину NaOEt (з 0,72 г натрію) в етанолі (25 мл) додають N-метилпіперазиноформамідингідродид (7,29 г). Через 10 хвилин додають розчин вищевказаного енольного ефіру в етанолі (25 мл) та потім перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 4,5 годин. Після охолодження розчинник випарюють у вакуумі, а залишок встряхують з 2н NaOH (50 мл). Тверду частину фільтрують, промивають водою, сушать на повітрі та оброблюють хроматографічно (двоокис кремнію 1:9 MeOH:CHCl₃) до отримання цільового продукту у вигляді безколірОВОГО твердого продукту, 1,6 г. Т. плавлення 164-166°C.

Приклад 37

Отримання 2,4-діаміно-5-(2,5-дихлорфеніл)-6-метилпіримідина

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний способу отримання прикладу 6 з 2,5 дихлорбензилового спирту (синтез Ланкастера). Т. плавлення 226-228°C.

ТСХ (SiO₂: CHCl₃/MeOH, 9:1) Rf=0,24.

Приклад 38

Отримання 2,4-діаміно-5-(3,4-дихлорфеніл)-6-трифторметилпіримідина

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний способу отримання сполуки прикладу 4, з 3,4-дихлорфенілацетонітрила (Aldrich), т. плавлення 252-254°C:

ТСХ (SiO₂; метанол/хлороформ, 1:9) Rf=0,38.

Приклад 39

Отримання 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл-4-нітрофеніл)піримідина

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний способу отримання сполуки прикладу 5 з 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)піримідина (приклад 21). В результаті реакції отримують суміш 4-нітро та 5-нітропохідних, з яких виділяють сполуку,

що вказана у заголовку, на хроматографічній колонці (SiO₂, EtOAc), т.пл. 237-239°C. Таким же чином виділяють 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлор-5-нітрофеніл)-піримідин, Т. плавлення 264-6°C.

Приклад 40

Отримання 2,4-діаміно-5-(2,4-дихлорфеніл)-6-(диетоксиметил)-піримідина

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний способу отримання 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)-6-(диетоксиметил)-піримідина (приклад 18.1) з 2,4-дихлорфенілацетонітрила, т. плавлення 225°C.

Приклад 41

Отримання 2,4-діаміно-5-(3,5-дихлорфеніл)-6-метилпіримідина

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний способу отримання сполуки прикладу 6 з 3,5-дихлорфенілацетонітрила (Aldrich), т. плавлення 242-244°C.

Приклад 42

Отримання 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)-6-трифторметилпіримідин-N-оксида

Цю сполуку отримують зі сполуки прикладу 14 при взаємодії з MCPBA в CHCl₃ при кімнатній температурі. Т. плавлення 275-278°C.

Приклад 43

Отримання 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)-6-трибромметилпіримідина

Цю сполуку отримують зі сполуки прикладу 15 при взаємодії і надлишком бром та ацетату натрію в оцтовій кислоті при кип'ятінні і зворотнім холодильником. Сполуку, що вказана у заголовку, виділяють із суміші зі сполукою прикладу 15 на хроматографічній колонці. Т. плавлення 210°C (з розкл.).

Приклад 44

Отримання 2,4-діаміно-5-(2,4-дихлорфеніл)-6-метоксиметилпіримідина

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний способу прикладу 2, з 2,4-дихлорфенілацетонітрила, т. плавлення 183-185°C. На ТСХ одна пляма.

Приклад 45

Отримання 2,4-діаміно-5-(2,6-дихлорфеніл)-6-метилпіримідина

Цю сполуку отримують за способом, що аналогічний способу прикладу 6 з 2,6-дихлорфенілацетонітрила (Aldrich). Т. плавлення 250°C.

Приклад 46

Отримання 2,4-діаміно-5-(2,4-дихлорфеніл)піримідин-6-карбоксальдегіда

Цю сполуку отримують зі сполуки прикладу 40 способом, що аналогічний способу прикладу 18.2. Т. плавлення більше 350°C.

Приклад 47

Отримання 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлор-4-нітрофеніл)-6-метилпіримідина

Цю сполуку отримують зі сполуки прикладу 15 способом, що аналогічний способу отримання сполуки 39, т. плавлення 265°C. Також в результаті реакції отримують 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлор-5-нітрофеніл)-6-метил-піримідин.

Приклад 48

Отримання 2,4-діаміно-5-(2,4-дихлорфеніл)-6-гідроксимінометил піримідина

Цю сполуку отримують зі сполуки прикладу 46 при взаємодії гідроксиламінгідрохлоридом в етанолі, т. плавлення 260-265°C.

Приклад 49

Отримання 2,4-діаміно-5-(2,4-дихлорфеніл)-6-гідроксиметилпіримідина

Цю сполуку отримують зі сполуки прикладу 46 способом, що аналогічний способу отримання сполуки у прикладі 18.3, т.пл. 169-171°C.

Приклад 50

Отримання 2,4-діаміно-5-(2,3,4-трихлорфеніл)-6-метилпіримідина

Цю сполуку отримують зі сполуки прикладу 47 при відновленні аміну (PtO_2 , H_2 , AcOH), отримання діазонієвої солі (NaNO_2 , H_2SO_4) та взаємодії її CCl_4 (як у прикладі 57). Сублімується при 275°C. За даними ТСХ гомогенно (метанол)хлороформ, 1:9) $R_f=0,36$.

Приклад 51

2,4-діаміно-5-(2,6-дихлорфеніл)-6-метоксиметилпіримідин

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний способу отримання сполуки прикладу 2 з 2,6-дихлорфенілацетонітрила (Aldrich), т.пл 204-207°C.

Приклад 52

Отримання 2,4-діаміно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)-6-трихлорметилпіримідина

Цю сполуку отримують зі сполуки прикладу 6 при взаємодії з NCS в AcOH при 100°C (каталізатора AlBN), Т. плавлення 226-227°C.

Приклад 53

2,4-діаміно-5-(2,4-дихлорфеніл)-6-фторметилпіримідин

1. 2,4-діаміно-6-бромметил-5-(2,4-дихлорфеніл)піримідин

2,4-діаміно-6-бромметил-5-(2,4-дихлорфеніл)піримідин (приклад 26) (6,5 г) розчиняють в 47% розчині бромисто-водневої кислоти в оцтовій кислоті (75 мл) та отриману суміш перемішують при 100°C на протязі 6 годин. Після вистоявання при кімнатній температурі на протязі ночі дигідробромідну сіль відфільтровують, промивають ефіром та сушать у вакуумі, 6 г.

До розчину дигідробромідної солі (0,43 г), що перемішується, в диметилсульфоксиді (4 мл) додають розчин бікарбонату натрію (0,84 г) в 10 мл води. Через 30 хвилин осад відфільтровують, промивають водою, потім ефіром та сушать у вакуумі, 0,26 г, т.пл. більше 270°C (з розкладанням).

2. 2,4-діаміно-5-(2,4-дихлорфеніл)-6-фторметилпіримідин

До розчину 2,4-діаміно-6-бромметил-5-(2,4-дихлорфеніл)піримідина (1,04 г) в тетраметилсульфоні (4,5 мл) додають фторид цезію (1 г). Отриману суміш перемішують та нагрівають при 100°C на протязі 4 годин, розчиняють водою та екстрагують хлороформом. Об'єднані екстракти промивають водою, сушать над сульфатом магнію та концентрують у вакуумі. Залишок оброблюють хроматографічно (двоокис кремнію 19:1,0,1 дихлорметан/метанол/триетиламін) до отримання сполуки, що вказана у заголовку, яку перекристалізують з етанолу 0,19 г, т. плавлення 210-211°C.

Приклад 54

Отримання 2,4-діаміно-5-(2-хлор-5-(N,N-диметилсульфамойл)-феніл)-6-метилпіримідина

1. 2,4-діаміно-5-(2-хлор-5-нітрофеніл)-6-метилпіримідин

До розчину 2,4-діаміно-5-(2-хлорфеніл)-6-метилпіримідина (11,84 г) (приклад 22) в концентрованій сірчаній кислоті (100 мл), додають нітрат калію (5,1 г). Після перемішування при кімнатній температурі на протязі 90 хвилин розчин виливають на кригу та підлучують 10н NaOH . Отриманий продукт екстрагують етилацетатом, зливають, сушать над сульфатом магнію та випарюють, 13,9 г, 236-240°C.

2. 2,4-діаміно-5-(5-аміно-2-хлорфеніл)-6-метилпіримідин

Розчин 2,4-діаміно-5-(2-хлор-5-нітрофеніл)-6-метилпіримідина (13,9 г) в оцтовій кислоті (500 мл) відновлюють в атмосфері водню в присутності PtO_2 (0,28 г). Отриману суміш фільтрують через hyflo , та отриманий фільтрат концентрують. Залишок нейтралізують насиченим розчином бікарбоната натрію та отриманий продукт екстрагують етилацетатом, зливають, сушать над сульфатом магнію та випарюють. Після хроматографування на силікагелі при елююванні CHCl_3 до 40% MeOH/CHCl_3 отримують цільовий продукт. К г, т.пл. 117-121°C.

3. 2,4-діаміно-5-(2-хлор-5-N,N-диметилсульфамойлфеніл)-6-метилпіримідин

2,4-діаміно-5-(5-аміно-2-хлорфеніл)-6-метилпіримідин (0,25 г) розчиняють у воді (0,8 мл) та концентрованою HCl (0,5 мл). До охолодженого розчину (нижче 10°C) додають розчин нітриті натрію (0,07 г) у воді (0,5 мл). Після перемішування при кімнатній температурі на протязі 2 годин, розчин охолоджують до 5°C. Додають хлорид міді (0,05 г) та 5,14 М O_2 в оцтовій кислоті (0,97 мл) та реакційну суміш перемішують при 5°C на протязі ночі. Суміш фільтрують та промивають водою до отримання сульфонілхлориду, 0,23 г.

Отриманий сульфонілхлорид (0,16 г) розчиняють в THF (2 мл), додають 2 мл диетиламіна. Після перемішування на протязі ночі розчин розчиняють водою, екстрагують етилацетатом, зливають, сушать над сульфатом магнію та випарюють. Після хроматографування на силікагелі при елююванні 2% MeOH/CHCl_3 отримують цільовий продукт 0,047 г, т. плавлення 283-285°C.

Приклад 55

Отримання 2,4-діаміно-5-(3,5-дихлорфеніл)-6-гідроксипіримідина

1. Етил-2-ціано-2-(2,3-дихлорфеніл)-ацетат

1,2 г натрію порціями додають до 50 мл етанолу при перемішуванні. Після розчинення натрію додають розчин 2,3-дихлорфенілацетонітрила (9,4 г) в 25 мл диетилкарбоната. Реакційну суміш нагрівають до тих пір, поки не відгоняється EtOH . Швидкість додавання регулюють таким чином, щоб вона дорівнювала швидкості відгонки. Після завершення додавання реакційну суміш нагрівають та відгоняють ще на протязі 4 годин. Холодну реакційну суміш розділяють між водою та EtOAc (300 мл кожного). Органічний шар сушать та випарюють у вакуумі, а залишок очищають хроматографічно і миттєвим випарюванням до отримання сполуки, що вказана у заголовку (5 г, 39%).

2. 2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)-6-гідроксипіримідин

Натрій (1,2 г, 0,052 моля) додають порціями до 50 мл абсолютованого етанолу при перемішуванні. Після того, як натрій розчиняється, додають гуанідингідрохлорид (3,69 г, 0,039 моля), а потім етил-2-ціано-2(2,3-дихлорфеніл)ацетат (5 г, 0,195 моля). Отриману суміш кип'ятять зі зворотнім холодильником на протязі 8 годин, EtOH видаляють при пониженому тиску, а залишок розділяють між EtOAc та водою. EtOAc шар екстрагують 2н NaOH, та отриманий екстракт нейтралізують 2н HCl при охолодженні. Твердий осад відфільтровують та сушать до отримання сполуки, що вказано у заголовку (0,22 г). Т. плавлення 275°C (з розкладанням). Мікроаналіз:

Розраховано для

0,25 гідрату;	C 43,56	H 3,09	N 20,33
Знайдено:	C 43,76	H 3,09	N 20,03

Приклад 57

Отримання 2,4-діаміно-5-(2,4-трихлорфеніл)-6-метилпіримідина

а. Отримання 2-(2,4-дихлорфеніл)-3-оксобутиронітрила

Розчин 2,4-дихлорфенілацетонітрила (30,0 г, 161 ммоль) (Aldrich) у сухому етилацетаті (36 мл) додають до етанольного розчину етоксиду натрію, що отриманий *in situ* з металічного натрію (4,90 г, 213 ммоль) та сухого етанолу (60 мл). Цю реакційну суміш кип'ятять зі зворотнім холодильником на протязі двох годин, залишають вистояватись на протязі ночі при кімнатній температурі та етанол випарюють. Отриману тверду речовину розчиняють у воді, а отриманий розчин екстрагують двічі ефіром. Водяний шар охолоджують та підкислюють соляною кислотою. Неочищений продукт екстрагують ефіром до отримання 23,31 г білого твердого продукту.

б. Отримання 2,4-діаміно-5-(2,4-дихлорфеніл)-6-метилпіримідина

Розчин неочищеного 2-(2,4-дихлорфеніл)-3-оксобутиронітрила (23,24 г) у сухому толуолі (400 мл) кип'ятять зі зворотнім холодильником і етиленгліколем (280 мл) та паратолуолсульфокислою (8,00 г, 42 ммоль) на протязі чотирьох годин з використанням пастки Діна-Старка. Після охолодження органічну фазу промивають насиченим розчином NaHCO₃, сушать над сульфатом магнію, та розчинник випарюють до отримання твердого продукту (24,0 г).

Тонкоподрібнений гуанідингідрохлорид (19,1 г, 200 ммоль) додають до етанольного розчину етоксиду натрію, що отриманий *in situ* з металічного натрію (5,0 г, 218 ммоль) у сухому етанолі (500 мл). До розчину гуанідину додають розчин кетала (25,0 г, 92 ммоль) у сухому етанолі (10 мл). Отриману суміш кип'ятять зі зворотнім холодильником на протязі двох годин та залишають вистояватись на протязі ночі при кімнатній температурі. Етанол випарюють, а неочищений продукт перекристалізують з гарячого ацетону до отримання 17,23 г продукту, Т. плавлення 222-222,5°C.

с. Отримання 2,4-діаміно-5-(2,4-дихлор-5-нітрофеніл)-6-метилпіримідина

Тонкоподрібнений нітрат калію (6,5 г, 64 ммоль) додають до розчину 2,4-діаміно-5-(2,4-дихлорфеніл)-6-метилпіримідина (17,23 г, 64 ммоль) в концентрованій сірчаній кислоті (150 мл). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі

на протязі 90 хвилин. Реакційну суміш додають потім до бікарбонату натрію та криги. Отриманий продукт екстрагують етилацетатом. Після видавлення етилацетату отримують жовтий твердий продукт (30,85 г). Частину цього неочищеного продукту (7,0 г) пропускають через хроматографічну колонку з силікагелем з миттєвим випарюванням та елюючи етилацетатом отримують неочищений продукт (4,81 г).

д. Отримання 2,4-діаміно-5-(5-аміно-2,4-дихлорфеніл)-6-метилпіримідина

2,4-діаміно-5-(2,4-дихлор-5-нітрофеніл)-6-метилпіримідин (4,80 г, 15 ммоль) розчиняють у крижаній оцтовій кислоті (18 мл). Цей розчин та 10 мг каталізатора Адамса перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі на протязі 4 годин. Каталізатор відфільтровують, та оцтову кислоту випарюють. Отримують безкольорову рідину, яку розчиняють в етилацетаті та промивають тричі водою. Після випарювання етилацетату отримують твердий білий продукт (2,64 г, 9 ммоль).

е. Отримання 2,4-діаміно-5-(2,4,5-трихлорфеніл)-6-метилпіримідина

2,4-діаміно-5-(5-аміно-2,4-дихлорфеніл)-6-метилпіримідин (1,95 г, 7 ммоль) розчиняють у суміші концентрованої соляної кислоти (3,6 мл) та води (6 мл). Температуру знижують до 10°C, отриману суміш перемішують при кімнатній температурі на протязі 2 годин, потім охолоджують перед докапуванням холодного розчину хлориду міді (1,7 г, 17 ммоль) в концентрованій соляній кислоті (50 мл). Утворюється сірий осад, який відфільтровують та сушать. Неочищений продукт (2,30 г) розчиняють в етилацетаті та двічі промивають розчином гідроксиду амонію та один раз розсоллом. Після випарювання етилацетату отримують брудно-білу речовину (2,04 г). Після перекристалізації з 10% метанолу у хлороформ отримують чистий продукт (0,55 г, 2 ммоль), т. плавлення 262°C (з розкладанням).

Приклад 58

Отримання 4-аміно-2-N-етиламіно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)-піримідина

До розчину NaOEt (з 0,1 г натрію) в 10 мл етанолу додають етилгуанідинсульфат (1 г) (Aldrich). Після перемішування на протязі 10 хвилин, енольний ефір (приклад 3.2) (0,486 г) додають, та отриману суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником на протязі 4 годин. Реакційну суміш залишають вистояватись при кімнатній температурі на ніч, а потім фільтрують. Отриманий фільтрат концентрують, а залишок очищують на хроматографічній колонці з силікагелем, елюючи CHCl₃ до отримання цільового продукту, 0,11 г, т. плавлення 149-152°C.

Приклад 59

2,4-діаміно-5-(2,4-дихлорфеніл)-6-ціанометилпіримідин

Цю сполуку отримують з 2,4-діаміно-5-(2,4-дихлорфеніл)-6-бромметилпіримідина (приклад 53) при взаємодії з ціанідом натрію в DMF при кімнатній температурі, т. плавлення 249-251°C.

Приклад 60

2,4-діаміно-5-(2,4-дихлорфеніл)-6-диметиламінометилпіримідин

Цю сполуку отримують з 2,4-діаміно-5-(2,4-дихлорфеніл)-6-бромметилпіримідина (приклад 53)

при взаємодії з диметиламіном в етанолі при кімнатній температурі, т. плавлення 170-172°C.

Приклад 61

2,4-діаміно-5-(2,4-дихлорфеніл)-6-ціанопіримідин

Цю сполуку отримують зі сполуки прикладу 48 при взаємодії і трифтороцтовим ангідридом в піридині, т. плавлення 249°C.

Приклад 62

2,4-діаміно-5-(2-хлор-4-фторфеніл)-6-метилпіримідин

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний способу прикладу 15 з 2-хлор-4-фторфенілацетонітрила, який сам отримують з 2-хлор-4-фтортолуола (Aldrich), т. плавлення 238°C.

Приклад 63

2,4-діаміно-5-(3,4-дихлорфеніл)-6-метоксиметилпіримідин

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний способу отримання прикладу 2 з 3,4-дихлорфенілацетонітрила (Aldrich), т. плавлення 204-206°C.

Приклад 64

2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)-6-етилпіримідин

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний способу отримання прикладу 15 з етилпропіоната, т. плавлення 228-230°C.

Приклад 65

2,4-діаміно-5-(2,4-дифторфеніл)-6-метилпіримідин

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний способу отримання сполуки прикладу 6 з 2,4-дифторфенілацетонітрила (Aldrich), т. плавлення 291-296°C.

Приклад 66

2,4-діаміно-5-(2-нафтил)-6-метилпіримідин

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний способу отримання сполуки прикладу 6 з 2-нафтилацетонітрила (Aldrich). Т. плавлення 221-222°C.

Приклад 67

2,4-діаміно-5-(1-нафтил)-6-метилпіримідин

Цю сполуку отримують способом отримання сполуки прикладу 6 з 1-нафтилацетонітрила (Aldrich). Т. плавлення 224-225°C.

Приклад 68

2-гідрокси-4-аміно-5-(2,3-дихлорфеніл)піримідин

Цю сполуку отримують зі сполуки прикладу 21 при взаємодії з нітритом натрію в 1н H₂SO₄ при кип'ятінні зі зворотнім холодильником до отримання суміші сполуки, що вказана у заголовку, та сполуки прикладу 21B.d. Сполуку, що вказана у заголовку, виділяють на хроматографічній колонці. Т. плавлення 330-334°C.

Приклад 69

2-аміно-4-етокси-5-(2,4-дихлорфеніл)-6-метилтіопіримідин

Цю сполуку отримують зі сполуки прикладу 32.4 при взаємодії з натрієвою сіллю метантіола в етанолі. Т. плавлення 123-124°C.

Приклад 70

2,4-діаміно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)-6-гідроксиметилпіримідин

Цю сполуку отримують зі сполуки прикладу 2 при взаємодії з триметилсилілідом в сульфаної при 80°C. Т. плавлення 101-105°C.

Приклад 71

2,4-діаміно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)-6-фторметилпіримідин

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний способу отримання сполуки прикладу 18 з 2,4-діаміно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)-6-гідроксиметилпіримідина. Т. плавлення 215-217°C.

Приклад 72

2,4-діаміно-5-(2,4-дихлорфеніл)-6-карбамоїлпіримідин

Цю сполуку отримують зі сполуки прикладу 61 при взаємодії з концентрованою сірчаною кислотою при кімнатній температурі. Т. плавлення 298-299°C.

Приклад 73

2,4-діаміно-5-(2,4-дихлорфеніл)піримідин-6-карбонова кислота

Цю сполуку отримують зі сполуки прикладу 46 при взаємодії з перманганатом калію, т. плавлення 227°C.

Приклад 74

Етил-2,4-діаміно-5-(2,4-дихлорфеніл)піримідин-6-карбоксилат

Цю сполуку отримують зі сполуки прикладу 73 при кип'ятінні зі зворотнім холодильником у присутності концентрованої сірчаної кислоти. Т. плавлення 177,5°C.

Приклад 75

2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)-6-дибромметилпіримідин

Цю сполуку отримують зі сполуки прикладу 15 при взаємодії з 2н еквівалентами NBS в CCl₄, а AIBN в якості ініціатора. Сполуку, що вказана у заголовку, виділяють із суміші сполуки прикладу 43 на хроматографічній колонці. Т. плавлення 270°C (з розкладанням).

Приклад 76

2-диметиламіно-4-аміно-5-(2,4-дихлорфеніл)піримідин

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний способу отримання сполуки прикладу 10 з 2,4-дихлорфенілацетонітрила (Aldrich). Т. плавлення 151°C.

Приклад 77

2-диметиламіно-4-аміно-5-(3,4-дихлорфеніл)-6-метилпіримідин

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний способу отримання сполуки прикладу 13 з 3,4-дихлорфенілацетонітрила.

Приклад 78

2-N-піперидил-4-аміно-5-(2,4-дихлорфеніл)піримідин

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний способу отримання сполуки 76 з 1-піперидинілкарбоксамідинсульфата (Bader), т. плавлення 169°C.

Приклад 79

2-метиламіно-4-аміно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)піримідин

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний способу отримання сполуки прикладу 58 з 1-метилгуанідингідрохлориду (Aldrich), т. плавлення 155-157°C.

Приклад 80

2,4-діаміно-5-(2-хлор-5-бромфеніл)-6-метилпіримідин

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний способу отримання сполуки приклада 54 при взаємодії діазонієвої солі з бромідом міді. Т. плавлення 212-216°C.

Приклад 81

2,4-діаміно-5-(2-хлор-5-іодифеніл)-6-метилпіримідин

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний способу отримання сполуки приклада 54 при взаємодії діазонієвої солі з іодидом калію, т. плавлення 232-234°C.

Приклад 82

2,4-діаміно-5-(2-хлор-5-ціанофеніл)-6-метилпіримідин

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний способу отримання сполуки приклада 54 при взаємодії діазонієвої солі з ціанідом міді, т. плавлення 239-241°C.

Приклад 83

2,4-діаміно-5-(2-хлор-5-фторфеніл)-6-метилпіримідин

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний способу отримання сполуки приклада 54 через діазонієву сіль тетрафторбората, т. плавлення 196-197°C.

Приклад 84

2,4-діаміно-5-(2-хлор-5-метилтіофеніл)-6-метилпіримідин

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний способу отримання сполуки приклада 54 при взаємодії діазонієвої солі з метантіолом в присутності порошку міді, т. плавлення 194-198°C.

Приклад 85

2-аміно-4,6-ди(метилтіо)-5-(2,4-дихлорфеніл)піримідин

Цю сполуку отримують зі сполуки приклада 32.4 при взаємодії її натрієвою сіллю метантіола в метанолі в присутності трис(2-(2-метоксиетил)-етил)аміна та порошку міді, т. плавлення 164-165°C.

Приклад 86

2,4-діаміно-5-(2-хлор-5-метансульфоніл-амінофеніл)-6-метилпіримідин

Цю сполуку отримують з 2,4-діаміно-5-(2-хлор-5-амінофеніл)-6-метилпіримідина з приклада 54 при взаємодії з метансульфонілхлоридом в піридині, т. плавлення 234-240°C.

Приклад 87

2,4-діаміно-5-(2,3-дихлорфеніл)-1-метилпіримідиній іодид

Цю сполуку отримують зі сполуки приклада 21 та метиліодіда, т. плавлення 280-284°C.

Приклад 88

2-аміно-4-метиламіно-5-(2,3-дихлорфеніл)піримідин

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний способу отримання сполуки приклада 21B.g, при взаємодії з метиламіном в етанолі, т. плавлення 233-237°C.

Приклад 89

2-аміно-4-диметиламіно-5-(2,3-дихлорфеніл)піримідингідрохлорид

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний способу отримання сполуки приклада 21B.g,

при взаємодії з диметиламіном в етанолі і наступним перетворенням в хлористоводневу сіль, т. плавлення 295-300°C.

Приклад 90

2-аміно-4-хлор-5-(2,4-дихлорфеніл)піримідин

Цю сполуку отримують способом, що аналогічний способу отримання сполуки приклада 21B.J. з 5-(2,4-дихлорфеніл)ізоцитозина, т. плавлення 215-216°C.

Приклад 91

2-аміно-4-метиламіно-5-(2,4-дихлорфеніл)піримідин

Цю сполуку отримують зі сполуки приклада 90 при взаємодії з метиламіном в етанолі, т. плавлення 189-190°C.

Приклад 92

2-аміно-4-диметиламіно-5-(2,4-дихлорфеніл)піримідин гідрохлорид

Цю сполуку отримують зі сполуки приклада 90 при взаємодії з диметиламіном в етанолі та послідовному перетворенні в гідрохлоридну сіль, т. плавлення 297-301°C.

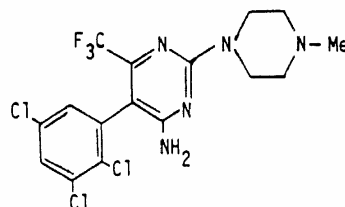
Приклад 93

2-аміно-4-піперидино-5-(2,4-дихлорфеніл)піримідингідрохлорид

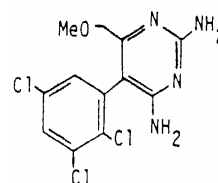
Цю сполуку отримують зі сполуки приклада 90 при взаємодії з піперидином в етанолі та наступному перетворенні в гідрохлоридну сіль, т. плавлення 303°C (з розкладанням).

Переважними серед сполук формули (I) є піримідини вищенаведених прикладів 1, 2, 3, 4, 14 та 16 поруч з їх солями (зокрема, фармацевтично придатними солями). Ці сполуки мають наступну двомірну структуру:

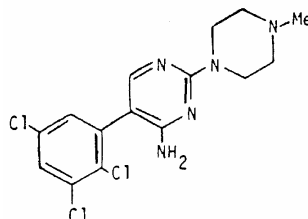
Приклад 1



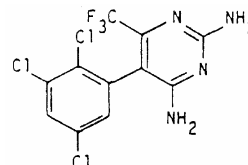
Приклад 2



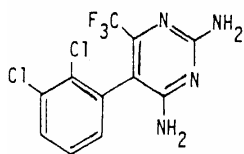
Приклад 3



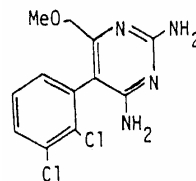
Приклад 4



Приклад 14



Приклад 16

Таблиця даних ^1H ЯМР (δ)

Приклад №	Розчинник	Віднесення
1 (вільна основа)	CDCl_3	7,56(д, 1H), 7,18(д, 1H), 4,65-4,50(шир.с, 2H), 3,88(т, 4H), 2,5(т, 4H), 2,36(с, 3H)
2	DMSO-d_6	3,06 (с, 3H, -OMe), 3,8(д, 1H, J12.5Гц, -CH ₂ OMe), 3,9(д, 1H, J12.5Гц, -CH ₂ OMe), 5,98(шир.с, 2H, -NH ₂), 6,1(шир.с, 2H, -NH ₂), 7,32(д, 1H, J12.5Гц, 6'-H), 7,78(д, 1H, J12.5Гц, 4'-H)
3 (вільна основа)	DMSO-d_6	7,8(д, 1H), 7,65(с, 1H), 7,36(д, 1H), 6,33-6,23(шир.с, 2H), 3,68(т, 4H), 2,32(т, 4H), 2,2(с, 3H)
4	DMSO-d_6	6,40(с, 2H), 6,55(с, 2H), 7,35(с, 1H), 7,80(с, 1H)
5	DMSO-d_6	8,6(с, 1H), 7,49(с, 1H), 6,4-6,3(шир.с, 2H), 6,25-6,15(шир.с, 2H)
6	DMSO-d_6	1,70 (с, 3H), 5,75(с, 2H), 5,90(с, 2H), 7,30(с, 1H), 7,75(с, 1H)
7	CDCl_3	7,55(д, 1H), 7,18(д, 1H), 4,75-4,58(шир.с, 2H), 3,9-3,7(м, 8H)
8	CDCl_3	7,55(д, 1H), 7,18(д, 1H), 4,56-4,50(шир.с, 2H), 3,2(с, 6H)
9	DMSO-d_6	7,79(д, 1H), 7,67(с, 1H), 7,36(д, 1H), 6,47-6,27(шир.с, 2H), 3,72-3,57(м, 8H)
10	DMSO-d_6	7,78(д, 1H), 7,64(с, 1H), 7,35(д, 1H), 3,08(с, 6H)
11	CDCl_3	7,51(д, 1H), 7,17(д, 1H), 4,40-4,22(шир.с, 2H), 3,80(т, 4H), 2,48(т, 4H), 2,34(с, 3H), 2,0(с, 3H)
12	DMSO-d_6	8,28(с, 1H), 6,18-6,04(шир.д, 4H), 2,1(с, 3H)
13	CDCl_3	7,51(д, 1H), 7,18(д, 1H), 4,36-4,22(шир.с, 2H), 3,16(с, 6H), 2,0(с, 3H)
14	DMSO-d_6	6,10(с, 2H), 6,45(с, 2H), 7,15(д, 1H), 7,30(т, 1H), 7,55(д, 1H)
15	DMSO-d_6	1,70(с, 3H), 5,60(с, 2H), 5,80(с, 2H), 7,15(д, 1H), 7,30(т, 1H), 7,55(д, 1H)
16	DMSO-d_6	3,04(с, 3H, -OMe), 3,76(д, 1H, J12Гц, -CH ₂ OMe), 3,85(д, 1H, J12Гц, -OCH ₂ OMe), 5,84(шир.с, 2H, -NH ₂), 6,05(шир.с, 2H, -NH ₂), 7,22(дд, 1H, J7.5, 1.5Гц, 5'-H), 7,6(дд, 1H, J7.5, 1.5Гц, 4'-H)

Приклад №	Розчинник	Віднесення
17	DMSO-d ₆	7,3-8,0(м, 8H), 6,0-6,1(шир.с, 2H), 5,2-5,4(шир.с., 2H)
18	DMSO-d ₆	4,75(2хдд, 2H, J47, 15Гц, -CH ₂ F), 5,95(шир.с, 2H, -NH ₂), 6,15(шир.с, 2H, -NH ₂), 7,25(дд, 1H, J7.5, 1.0Гц, 6'-H), 7,39(дд, 1H, J7.5Гц), 7,64(дд, 1H, J7.5, 1.0Гц)
19	DMSO-d ₆	4,4(д, 1H, J12Гц, -CH ₂ OPh), 5,92(шир.с., 2H, -NH ₂), 6,12(шир.с, 2H -NH ₂), 6,69(дд, 1H, J7.5, 1.0Гц, 6'-H), 6,85(дд, 1H, 5Гц, 5'-H), 7,10-7,35(м, 5H, -OPh), 7,55(дд, 1H, J7.5, 1.0Гц, 4'-H)
21	DMSO-d ₆	7,52(с, 1H), 7,15-7,75(м, 3H), 6,02(шир.с, 4H, 2х-NH ₂)
25	DMSO-d ₆	6,07(с, 2H), 6,25(с, 2H), 7,25(д, 1H), 7,45(д, 1H), 7,63(с, 1H)
26	DMSO-d ₆	3,88(д, 1H, J11Гц), 4,0(д, 1H, J11Гц), 4,3(с, 2H), 5,9(шир.с, 2H), 6,1(шир.с, 2H), 7,05-7,2(м, 2H), 7,2-7,35(м, 4H), 7,4(дд, 1H, J8, 2.5Гц), 7,62(д, 1H, J2.5Гц)
28	DMSO-d ₆	6,25(с, 2H), 6,50(с, 2H), 7,30(с, 1H), 7,40(д, 1H), 7,50(д, 1H)
29	DMSO-d ₆	5,85(с, 2H), 6,1(с, 2H), 7,25(с, 1H), 7,45(с, 1H), 7,7(с, 1H)
30	CDCl ₃	7,53-7,12(м, 4H), 4,48-4,30(шир.с, 2H), 3,81(т, 4H), 2,46(т, 4H), 2,33(с, 3H), 2,03(с, 3H)
32	CDCl ₃	7,38(д, 1H), 7,2(дд, 1H), 7,08(д, 1H), 8,2(шир.с, 2H)
33	DMSO-d ₆	7,7(д, 1H), 7,29(д, 1H), 6,45(шир.с, 2H), 6,2(шир.с, 2H)
34	CDCl ₃	7,5(д, 1H), 7,35(дд, 1H), 7,18(д, 1H), 5,25(шир.с, 2H), 2,44(с, 3H)
35	CDCl ₃	7,52(д, 1H), 7,32(дд, 1H), 7,21(д, 1H), 5,08(шир.с, 2H), 4,66(шир.с, 2H), 2,42(с, 3H)
36	DMSO-d ₆	1,9(с, 3H, 6-CH ₃), 2,2(с, 3H, N-Me), 2,25-2,40(м, 4H, -N N-), 3,55-3,75(м, 4H, -N N-), 5,85(2H, шир.с, -NH ₂), 7,2(д, 2H, J1.5Гц, 2', 6'-H), 7,52(дд, 1H, J1.5Гц, 4'-H)
56	DMSO-d ₆	7,58(дд, 1H), 7,45(дд, 1H), 7,35(д, 1H), 7,24(шир.с, 1H), 3,35(шир.с, 2H), 3,96(шир.с, 2H)
57	DMSO-d ₆	1,8(с, 3H), 5,8(с, 2H), 5,95(с, 2H), 7,53(с, 1H), 7,92(с, 1H)
58	DMSO-d ₆	7,78(д, 1H), 7,59(с, 1H), 7,36(д, 1H), 6,60-6,47(шир.т, 1H), 6,25-6,03(шир.с, 2H), 3,25(кв, 2H), 1,1(т, 3H)

У вищенаведеній таблиці скорочення мають наступні значення:

S = синглет (с), d = дублет (д), dd = дублет дублетів (дд), t = триплет (т), q = квадруплет (кв), br.s

= шир. синглет (шир.с), m = мультиплет (м). br.t = широкий триплет (шир.т.)

Фармакологічні активності

Інгібування вивільнення глутамата та інгібування DHFR печінки пацюків

Сполуки формули (I) тестували на предмет їх ефективності на вивільнення глутамата зі зрізів мозку пацюків, що викликане вератрином, за протоколом, який описаний в Epilepsia 27|5:490-497,

1986. Протокол для тестування інгібування активності DHFR є модифікацією способу, що описаний в Pharmacology, vol. 20, pp. 561-574, 1971.

Отримані результати наведені в таблиці, причому IC₅₀ є концентрацією сполуки, що викликає 50% інгібування (а), що викликане вератрином вивільнення глутамата, та (о) активності ферменту DHFR.

Таблиця

Сполука Приклада№	IC ₅₀ (мкМ) Вивільнення глутамата (P95 межа)	IC ₅₀ (мкМ) DHFR печінки пацюків (P95 межа)
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	>100,0
10	<10,00	>100,0
11	4,80 (2,30-10,20)	>100,0
12	<10,0	>100,0
13	<10	>100,0
14	3,1 (2,1-4,6)	>100,0
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	Ca.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 (11,0-20,70)
25	4,10 (1,10-15,50)	>100,00
26	ca.3,00	c10,00
27	ca.10,00	>100,00
28	4,6 (1,160-13,30)	46,10 (14,30-148,90)
29	1,57 (0,94-2,62)	0,53 (0,348-0,812)

Приклад на токсичність

Сполуки приклада 1 вводять внутрішньовенно групі з 6 самців та 6 самок пацюків штаму Вістар раз на добу при рівні доз майже до 15 мг/кг/добу. Дозою, при якій не спостерігалось ефекту була 2,5 мг/кг/добу.

Сполуку прикладу 2 тестували як на пацюках, так і на собаках. Для пацюків дозою, при якій не спостерігався ефект, була доза 2,5 мг/кг/добу, а для собак вона складала 14 мг/кг/добу.

Приклад фармацевтичної композиції

Таблетки

Інгредієнти

А. Сполука приклада I 150 мг
Лактоза 200 мг

Кукурудзяний крохмаль 50 мг

Полівінілпіролідон 4 мг

Стеарат магнію 4 мг

(Вміст на таблетку)

Препарат змішують з лактозою та крохмалем та гранулюють з розчином полівінілпіролідона у воді. Отримані гранули сушать, змішують зі стеаратом магнію та пресують до отримання таблеток.

В. Ін'єкції (I)

Сіль сполуки формули I розчиняють у стерильній воді для ін'єкцій.

Композиція для внутрішньовенних ін'єкцій (II)

Активний інгредієнт 0,20 г

Стерильний безпірогенний
фосфатний буфер (pH 0) до 10 мл

Сполуку формули I у вигляді солі розчиняють у великій частині фосфатного буфера при 35-40°C, потім доводять до потрібного об'єму, та фільтрують через стерильний мікропористий фільтр у стерильні 10 мл скляні ампули (тип I), які закривають стерильними пробками та герметизують.

У нижченаведених прикладах у якості активної сполуки можна використовувати любую сполуку формули (I) або її фармацевтичної солі

С: Композиції для капсул

Композиція для капсул А

Композицію для капсул А можна отримати, змішуючи інгредієнти та заповнюючи тверді желатинові капсули, що складаються з двох частин, отриманою сумішшю.

	мг/капсулу
(a) активний інгредієнт	250
(b) Лактоза В.Р.	143
(c) натрієкрохмальгліколят	25
(d) Стеарат магнію	2
	420

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
