

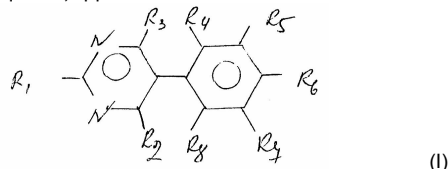
Настоящее изобретение относится к классу соединений пириимидина, которые пригодны для лечения заболеваний и расстройств центральной нервной системы (ЦНС), например, для предотвращения церебральных ишемических поражений, к содержащим их фармацевтическим композициям, к их применению при лечении таких расстройств и к способам их получения.

Глутамат является возбуждающей аминокислотой, которая действует как нейротрансмиттер. Однако, если его внеклеточная концентрация достаточно высока, глутамат действует как сильный нейротоксин, способный убивать нейроны в центральной нервной системе (Rothman and Olney, 1968, Prog. Brain. Res. 63, 69). Нейротоксическое действие глутамата включено в ряд заболеваний и расстройств центральной нервной системы, включая церебральное ишемическое поражение, эпилепсию и такие хронические нейродегенеративные расстройства, как болезнь Альцгеймера, расстройства двигательной системы и хорея Хантингтона (Meldrum Clinical Science, 1985, 68, 113-122). Кроме того, глутамат был включен в другие нейробиологические расстройства, такие как маниакальная депрессия, депрессия, шизофрения, неврологический синдром высокого давления, хроническая боль, тригеминальная невралгия и мигрень.

В Европейской патентной заявке № 21121 раскрыта группа 3,5-диамино-6-(замещенный фе-нил)-1,2,4-триазинов, которые активны при лечении ЦНС заболеваний, например, при лечении эпилепсии. Одно из соединений, описанных в этой заявке, 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин (ламотригин), как было показано, ингибирует высвобождение возбуждающих аминокислот, глутамата и аспартата (Zeach et. Al. Epilepsia 27, 490-497 1986, A. A. Miller et. al. New anticonvulsant drugs. Ed. Meldrum and Porter, 1965-177, 1987).

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что ряд замещенных соединений пириимидина, как определено в формуле I, являются потенциальными ингибиторами высвобождения глутамата; эти соединения полезны при лечении вышеуказанных ранее заболеваний и расстройств центральной нервной системы. Соединения пириимидина формулы I также являются ингибиторами высвобождения аспартата.

Таким образом, в первом аспекте настоящего изобретения предложено использование соединения формулы I или его соли присоединения кислоты при изготовлении медикаментов для лечения или предотвращения заболеваний или расстройств ЦНС у млекопитающих, где



в форме 1

R_1 и R_2 одинаковы или различны и выбраны из водорода, галоида гидрокси, аокси алкила, алкилтио и группы NR^1R^{11} , где R^1 и R^{11} одинаковы или различны и выбраны из водорода, алкила, арила и аралкила или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют циклическое кольцо необязательно замещенное одной или более алкильными группами и необязательно содержит другие гетероатомы;

R_3 является водородом, алкилом необязательно замещенным одним или более алкильными радикалами, или является амино, алкиламино, диалкиламино, циано, нитро, галоид, карбамоил, гидроксид, карбокси, алкокси, алкилтио, алкилтиоалкил, $S(O)_n$ алкил, ди(алкилокси)алкил, $-C(R):NOH$ или $-COR$ или $-CO_2R$, где R является водородом или алкилом, или группой CH_2X , где X является гидроксидом, алкокси, арилокси, аралалкокси, галоид, циано, $-NR^1R^{11}$, где R^1 и R^{11} имеют указанные ранее значения, $S(O)_n$ -алкил, где n равно 1 или 2, или $SO_2NR^1R^{11}$;

каждый из R_1 до R_8 одинаковы или различны и каждый выбирают из водорода, галоида, алкила, пергаллоидалкила, циано, карбамоил-карбокси, COR , нитро, амино, алкилсульфониламино, алкокси, $S(O)_n$ -алкила, где n равно 1 или 2, или $SO_2NR^1R^{11}$ или R_4 и R_5 или R_5 и R_6 вместе являются группой $-CH=CH-CH=CH-$ или группой $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, и в этом случае оба R_7 и R_8 являются водородом; и необязательно один из атомов азота в пириимидиновом кольце может быть N-алкилирован или не обязательно может быть N-оксидом;

причем вышеуказанные алкильные группы или фрагменты алкилсодержащих групп имеют от 1 до 6 атомов углерода, а арильные группы или арильные фрагменты арилсодержащих групп имеют 6 или 10 атомов углерода.

Некоторые соединения формулы I являются хиральными, и следует учитывать, что в этих случаях формула I включает как рацемическую смесь, так и индивидуальные энантиомеры таких соединений. Следует также учитывать, что если один или более из R_1 , R_2 и R_3 являются гидрокси, они могут также существовать в их таутомерных формах.

Предпочтительным классом соединений формулы I, которые являются потенциальными ингибиторами глутамата, являются те, в которых один из R_1 и R_2 является амино, а другой выбирают из амино, гидрокси, галоид, морфолино, пиперазинил, N-алкил-пиперазинил, N,N-диалкиламино, N-алкиламино или алкилтио; R_3 является алкилом, необязательно замещенным одним или более из галоидных радикалов, или является алкилом, алкилтио, водородом, гидроксидом, алкокси, галоидом, карбокси, карбамоилом или группой CH_2X , где X является гидроксидом, фенокси, бензилокси, алкокси или алкилтио;

один из R_4 и R_5 является галоидом, а другой выбирают из галоида или водорода;

R_6 является галоидом, водородом, нитро или аминогруппой;

R_7 является водородом, галоидом, циано, алкилтио, $SO_2NR^1R^{11}$ алкилом, нитро или амино или метансульфонамидом; и

R^8 является водородом или галоидом.

В настоящем изобретении

R^1 предпочтительно является гидроксигруппой, аминогруппой, N-алкиламино, N,N-диалкиламино, морфолино, пиперазинилом, N-алкилпиперазинилом;

R_2 предпочтительно является хлором, аминогруппой, N,N-диалкиламино или пиперидином;

R_3 предпочтительно является водородом, алкилом, метоксиметил, трифторметил, бензилоксиметил, феноксиметил или метилтиометил;

R_4 до R_8 предпочтительно выбирают из водорода и хлора. Предпочтительно, чтобы алкильный фрагмент содержал от 1 до 4 атомов углерода.

Выгодно, чтобы в формуле I, по крайней мере, один R_1 и R_2 был аминогруппой, а другой был аминогруппой, пиперазинилом, или N-метилпиперазинилом, N-алкиламино, N,N-диалкиламино, и

R^3 является водородом, метилом, трифторметил или метоксиметил.

Предпочтительной особенностью формулы I является то, что два из R_4 , R_5 и R_7 являются хлором, в частности, предпочтительно, чтобы все R_4 , R_5 и R_7 были хлором. Такие соединения являются высокопотентными ингибиторами высвобождения глутамата. Предпочтительные примеры групп NR^1R^{11} являются аминогруппой, N-метиламино, N-этил-амино, N,N-диметиламино, пиперазинилом, N-метилпиперазинилом, пиперидином и морфолином.

Наиболее предпочтительным классом соединений формулы I являются те, в которых

R_1 выбирают из аминогруппы, пиперазина, N-метилпиперазина, N-морфолино, N,N-диметиламино и N-этиламино;

R^2 является аминогруппой;

R_3 выбирают из трифторметила, водорода, метила, бензилоксиметила, метоксиметила и метилтиометила;

R_4 является хлором; и

по крайней мере, один из R_5 , R_6 и R_7 является хлором, а остальные выбирают из водорода, хлора и нитрогруппы; и

R^8 является водородом

или R_4 и R_8 оба являются водородом, R_5 и R_7 оба являются хлором, а R_6 выбирают из водорода, хлора и нитрогруппы.

В настоящем изобретении предложен также подкласс соединений формулы I, которые хотя и являются потенциальными ингибиторами высвобождения глутамата, демонстрируют лишь слабые (то есть IC_{50} менее 20 мкм) или незначительные ингибирующие эффекты на фермент дигидрофолатредуктазу. Соответственно, в предпочтительном варианте настоящего изобретения предложены соединения формулы I, в которых R_1 до R_8 имеют указанные ранее значения, при условии, что если

R_7 является галоидом, тогда

R_3 является водородом, пергаллоидалкилом, метилом или метоксиметил и/или

R_6 является нитрогруппой и/или

R_1 является N-алкилпиперазинилом, морфолино, N,N-диметиламино, пиперазинил или N-этил-аминогруппой;

или при условии, что если

R_6 является хлором, тогда

R_4 является галоидом, и R_3 является водородом, пергаллоидалкилом, метоксиметил, метилом или галоидом и/или R_1 является N-метилпиперазинилом, пиперазинилом, морфолино или N,N-диметиламино или N-этиламиногруппой.

Соединения формулы I можно использовать при лечении или профилактике острых и хронических нарушений центральной нервной системы млекопитающих. Острые состояния включают церебральную ишемию, которая может возникать по разным причинам из различных случаев, включая удары, остановку сердца, послеоперационные состояния, неонатальную гипоксию и гипогликемию; и также физические поражения или травмы позвоночника или мозга. Хронические нейродегенеративные расстройства, которые можно лечить, включают болезнь Альцгеймера, хорею Хантингтона, оливодентоцеребральную атрофию, расстройства двигательной системы. Другие неврологические состояния, которые можно лечить соединениями формулы I, включают депрессии, маниакальные депрессии, шизофрению, хронические боли, эпилепсию, тригеминальную невралгию и мигрени.

В дальнейшем аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения или предотвращения расстройств или заболеваний ЦНС у млекопитающих, включая человека, при котором вводят млекопитающему нетоксичное эффективное количество соединения формулы I или его соли присоединения кислоты.

В частности, в настоящем изобретении предложен способ лечения млекопитающих, predisposed к или имеющих нейротоксичные уровни внеклеточного глутамата в центральной нервной системе, включающий введение млекопитающему нетоксичного эффективного количества соединения формулы I или его соли присоединения кислоты.

Некоторые замещенные фенилпиримидины настоящего изобретения известны специалистам как обладающие противомаларийной активностью; см., например, Brit. J. Pharmacol. 6, 185-200, 1951; JACS 73, 3763-70, 1951. Другие фенилпиримидины известны из Chem. Biol. Pteridines 463-468, 1982, и Pharmacotherap. Budesinsky p. 129-141, 1963, eo. Oldrich Hanc.

Тем не менее, некоторые соединения настоящего изобретения являются новыми, и соответственно, в настоящем изобретении предложены соединения формулы I или их соли присоединения кислот, в которых

R₁ до R₈ имеют указанные ранее значения, при условии, что по крайней мере, один из R₄-R₈ отличается от водорода, и далее, при условии, что если R₁ и R₂ оба являются аминогруппой, или если R₁ является гидроксильной, и R₂ является аминогруппой, а R₃ является алкилом или водородом, а R₇ является водородом, тогда R₄ и R₅ оба являются аминогруппой.

Другими новыми соединениями настоящего изобретения являются соединения, в которых R₁ до R₃ и R₈ имеют указанные ранее значения, а один из R₄ или R₅ отличен от водорода, и R₇ является галоидом, алкилом, пергалойдалкилом, циано-, нитро-, амино-, алкилтио-, S(O)_n-алкилом или SO₂NR¹¹.

Третьим классом новых соединений настоящего изобретения являются те соединения формулы I, в которых R₁ является морфолино-, пиперазин-, N-алкилпиперазин-, N,N-диалкиламино-, N-алкиламино- или алкилтио-, а R₂-R₈ имеют указанные ранее значения.

Четвертым классом новых соединений настоящего изобретения являются соединения формулы I, в которых R₁ и R₂ имеют указанные ранее значения, а R₃ является алкокси-, алкилтио- или алкилом, замещенным одним или более алкильными радикалами, или является группой CH₂X, где X является алкилтио-, арилокси-, арилалкилокси-, алкилокси- или гидроксильной;

R₄-R₆ одинаковы или различны и каждый выбран из водорода, галоида, пергалойдалкила, циано-, нитро-, амино- или алкилтио-;

R₇ является галоидом, алкилом, пергалойдалкилом, циано-, нитро-, амино- или группа SO₂N(R^{III})₂, где R^{III} является алкилом; а R₈ является водородом или галоидом.

Пятым классом новых соединений настоящего изобретения являются соединения формулы I, в которых R₁ и R₂ имеют указанные ранее значения, а R₃ является алкокси-, арилокси-, арилалкилокси- или алкилтио-.

Предпочтительные новые соединения настоящего изобретения включают нижеследующие, причем номера соответствуют номерам примеров, в которых они появляются:

Пример №:

1. 4-амино-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(2,3,5-трихлорфенил)-6-трифторметилпиримидин.

2. 2,4-диамино-5-(2,3,5-трихлорфенил)-6-метоксиметилпиримидин.

3. 4-амино-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(2,3,5-трихлорфенил)-пиримидин.

4. 2,4-диамино-5-(2,3,5-трихлорфенил)-6-трифторметилпиримидин.

5. 2,4-диамино-5-(4-нитро-2,3,5-трихлорфенил)-пиримидин.

6. 2,4-диамино-5-(2,3,5-трихлорфенил)-6-метилпиримидин.

7. 4-амино-2-N-морфолино-5-(2,3,5-трихлорфенил)-6-трифторметилпиримидин.

8. 4-амино-2-N,N-диметиламино-5-(2,3,5-трихлорфенил)-6-трифторметилпиримидин.

9. 4-амино-2-N-морфолино-5-(2,3,5-трихлорфенил)-пиримидин.

10. 4-амино-2-N,N-диметиламино-5-(2,3,5-трихлорфенил)-пиримидин.

11. 4-амино-6-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(2,3,5-трихлорфенил)-пиримидин.

14. 2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-трифторметилпиримидин.

15. 2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиримидин.

16. 2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-метоксиметилпиримидин.

25. 2,4-диамино-5-(2,4-дихлорфенил)-6-трифторметилпиримидин.

26. 6-бензилоксиметил-2,4-диамино-5-(2,4-дихлорфенил)-пиримидин.

27. 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-амино-5-(2,4-дихлорфенил)-пиримидин.

28. 2,4-диамино-5-(2,5-дихлорфенил)-6-трифторметилпиримидин.

29. 2,4-диамино-5-(2,3,5-трихлорфенил)-пиримидин.

36. 4-амино-5-(3,5-дихлорфенил)-6-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-пиримидин.

58. 4-амино-2-N-1-этиламино-5-(2,3,5-трихлорфенил)-пиримидин.

79. 4-амино-2-N-метиламино-5-(2,3,5-трихлорфенил)-пиримидин или их соли присоединения кислоты.

Подходящие соли присоединения кислот соединения формулы I включают те, которые образуются как с органическими, так и с неорганическими кислотами. Обычно такие соли присоединения кислот фармацевтически приемлемы. Так, предпочтительные соли включают те, которые получены из соляной, бромистоводородной, серной, лимонной, винной, фосфорной, молочной, пировиноградной, уксусной, янтарной, щавелевой, фумаровой, малеиновой, оксалоуксусной, метансульфокислоты, этансульфокислоты, пара-толуолсульфокислоты, бензолсульфокислоты и изетионовой кислот. Эти соли можно получить при взаимодействии соединений в виде свободных оснований с соответствующими кислотами.

Хотя соединения формулы I можно вводить в виде чистых химических соединений, предпочтительно включать их в фармацевтические композиции. Композиции настоящего изобретения включают новые соединения формулы I определенной ранее, или их фармацевтически приемлемые соли вместе с одним или более носителями, и необязательно другими терапевтическими ингредиентами. Носитель (носители) должны быть "приемлемы" в том смысле, что они должны быть совместимы с другими ингредиентами композиции и не должны причинять вред тому, кто их принимает.

Эти композиции включают такие, которые пригодны для орального, парентерального (включая подкожные, внутримышечные и внутривенные инъекции), ректального и поверхностного (включая нанесение на кожу, через нос или под язык) введения, хотя наиболее подходящий способ будет зависеть от вида, состояния и степени заболевания пациента. Композиции обычно можно изготовить в единичной дозированной форме, и их можно получить любыми способами, известными фармацевтам. Все способы включают стадию соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты ("активного ингредиента") с носителем, который состоит из одного или более вспомогательных

ингредиентов. Обычно композиции приготавливают, тщательно перемешивая активный ингредиент с жидкими носителями, или тонко измельченными твердыми носителями, или обоими, а затем, при необходимости придавая композиции нужную форму.

Композиции настоящего изобретения пригодные для орального введения могут быть представлены в дискретном виде, например, в виде капсул, лепешек или таблеток, причем каждая содержит определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водном разбавителе или в неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии типа масло в воде, или вода в масле; активный ингредиент может быть также представлен в виде шариков, элекуария или пасты.

Таблетки можно изготавливать прессованием или из расплава, необязательно с одним или более из вспомогательных ингредиентов. Прессованные таблетки можно получить прессованием в подходящем устройстве активного ингредиента в свободнопересыпающейся форме, например, в виде порошка или гранул, необязательно в смеси со связующим, смазывающим агентом, инертным разбавителем, поверхностноактивным или диспергирующим агентом. Таблетки из расплава можно получить, расплавляя в соответствующем устройстве смесь порошкообразного соединения смоченного инертным жидким разбавителем. Таблетки могут быть необязательно с нанесенным покрытием, а композиции могут быть такими, чтобы обеспечить медленное и контролируемое высвобождение из него активного ингредиента.

Композиции для парантерального введения включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферирующие агенты, бактериостаты и растворенные вещества, которые придают композициям изотоничность с кровью пациента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие и загущающие агенты. Такие композиции могут существовать в виде единичных доз или в упаковках для многих доз, например, в запаянных ампулах и пробирках, и могут храниться в лиофилизированных состояниях, которые требуют только добавления стерильного жидкого носителя, например, воды для инъекций, непосредственно перед использованием.

Произвольные растворы для инъекций и суспензии можно приготовить из стерильных порошков, гранул и таблеток описанных ранее типов.

Композиции для ректального введения можно приготовить в виде суппозитория с такими обычными носителями как масло какао или полиэтиленгликоль.

Композиции для поверхностного нанесения, например, в рот или под язык, включают лепешки, содержащие активный ингредиент с такими вкусовыми добавками, как сахароза и акация или трагакант, и пастилки, содержащие активный ингредиент на базе желатина и глицерина или сахарозы и акации.

Предпочтительные композиции единичных доз, содержат эффективную дозу, как будет указано далее, или соответствующую ее часть, активного ингредиента.

Следует учитывать, что в дополнении к указанным конкретным ранее ингредиентам, композиции настоящего изобретения могут включать и другие агенты обычные для практики и касающиеся рассматриваемого типа композиции, например, композиции для орального введения могут включать вкусовые агенты или отдушки.

Таблетки или другие формы, предложенные в дискретном виде, могут содержать такие количества соединения формулы I, которые эффективны в таких дозах или в кратных им дозах, так, например, единичные дозы могут составлять от 5 до 500 мг, и обычно от 10 до 250 мг.

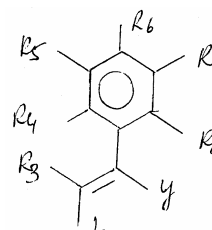
Соединения формулы I предпочтительно используют для лечения расстройств и заболеваний ЦНС путем орального приема или путем инъекций (интрапарентеральных или подкожных). Точные количества вводимого соединения зависят от лечащего врача. Однако, прописываемая доза должна зависеть от ряда факторов, включая возраст и пол пациента, точный диагноз и степень заболевания подлежащего лечению. Так, например, при лечении больного эпилепсией интервал доз должен быть, по-видимому, существенно ниже, чем при лечении пациента после удара для снятия церебральных ишемических поражений. Точно также и способ введения, по-видимому, должен зависеть от состояния и его тяжести.

Соединения формулы I можно вводить орально или путем инъекций в дозах от 0,1 до 30 мг/кг в день. Интервал доз для взрослых обычно от 8 до 2400 мг/день и предпочтительно от 35 до 1050 мг/день. Некоторые соединения формулы I являются соединениями длительного действия, и может оказаться важным принять в первый день начальную дозу от 70 до 2400 мг, а затем снизить дозу в последующие дни до 20-1200 мг. Примерами таких соединений длительного действия являются: 2,4-диамино-5-(2,3,5-трихлорфенил)-6-трифторметилпиримидин; 4-амино-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(2,3,5-трихлорфенил)-6-трифторметилпиримидин; и 4-амино-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(2,3,5-трихлорфенил)-пиримидин.

Соединения с длительным действием особенно важны клинически, так как с ними легче работать. При хронических ситуациях их можно вводить без вливаний, и таким образом свести к минимуму медицинское вмешательство; также и в острых состояниях успокоить больного снижая дневную дозу. Напротив, такие быстродействующие соединения как 2,4-диамино-5-(2,3,5-трихлорфенил)-6-метоксиметилпиримидин позволяют обеспечивать клинический контроль за фармакологическим действием соединения с высокой точностью, так как такие соединения удаляются из центральной нервной системы быстро.

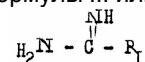
Соединения настоящего изобретения можно получить любым способом, известным для аналогичных соединений (см. JACS, vol. 73, 1951, 3763-70).

В настоящем изобретении предложен также способ получения соединения формулы I или его соли присоединения кислоты, который включает осуществление взаимодействия соединения формулы II:



II

где R_3 и R_8 имеют указанные ранее значения, L является отщепляемой группой, а Y является циано или карбокси, карбонил, или алкилоксикарбонильной группой, с соединением формулы III или его солью



III

где R_1 имеет указанные ранее значения, и выделяя соединение формулы I в виде свободного основания или его соли присоединения кислоты, и необязательно превращая основание в его соль присоединения кислоты или в другую соль присоединения кислоты, или в другое соединение формулы I или его соль присоединения кислоты.

Следует учитывать, что некоторые соединения формулы III, например, те, в которых R_1 означает гидроксильную группу, могут существовать в соответствующих таутомерных формах (например, мочевины).

В качестве примеров взаимопревращений соединений формулы I, если в продукте описанного выше способа один из R_1 , R_2 или R_3 является гидроксильной группой, соединение можно галогенировать, например, используя реагент Вильмеiera или оксихлорид фосфора ($POCl_3$), до соответствующего галогенированного соединения. Это соединение можно далее превратить в соединение формулы I, где R_1 , R_2 или R_3 является алкилтиогруппой, путем взаимодействия с соответствующим алкилтиолом, или в соответствующее аминоксидное соединение (R_1 , R_2 или R_3 являются при этом NR^1R^{11}) при взаимодействии с соответствующим аминоксидом в таком подходящем растворителе как алканол, например, этанол, или превращая в соединение, где R_1 , R_2 или R_3 являются алкоксигруппой, при взаимодействии с соответствующим алкоксидом.

Если необходимо получить соединение формулы I, в котором R_4 - R_8 является нитрогруппой, его можно получить из соответствующего соединения формулы I, где один из R_4 - R_8 является водородом, используя стандартные условия нитрования, например, серную кислоту и нитрат калия, а затем превращая далее стандартным восстановлением в соответствующие аминоксидные соединения, например, используя PtO_2 , $AsOH$, H_2 .

Следует учитывать, что аминоксидное или галогенированное соединение можно далее превратить в R_4 - R_8 , как определено ранее, стандартным взаимопревращением, например, через диазониевые соли. Если R_3 является алкилом, его можно превратить в пергалогенированный алкильный фрагмент при взаимодействии с соответствующим галогенидом или N-галогенидсукцинимидом (NXS) в таком подходящем растворителе как уксусная кислота.

Соединения, в которых R_3 является $CH(OEt)_2$ можно превратить в соответствующие альдегиды гидролизом разбавленной кислотой (кислотами) и после этого восстановить до соответствующего спирта стандартным восстанавливающим агентом (например, боргидридом натрия $NaBH_4$), или их превращают в соответствующий оксим (гидрохлоридгидроксиламина в этаноле), который, в свою очередь, можно превратить в соответствующее цианосоединение, используя, например, трифторуксусный ангидрид (TFAA), а затем в соответствующее амидосоединение, используя концентрированную серную кислоту. В другом варианте, альдегид можно окислить $KMnO_4$ (перманганатом калия) до получения соответствующей кислоты, которую можно, в свою очередь, подвергнуть взаимодействию со спиртом до получения соответствующего сложного эфира.

Если в продукте вышеуказанного процесса R_3 является группой CH_2OR , где R является алкилом или арилалкилом, этот продукт можно превратить в CH_2X при взаимодействии с HX (X = галоген) в, например, уксусной кислоте, и его далее превращают в соответствующее цианосоединение, например, в результате обработки цианидом натрия и ДМФ, или во фторметил в результате обработки, например, фторидом цезия (CSF), или в группу $CH_2NR^1R^{11}$ при взаимодействии с соответствующим амином. В другом варианте, группу CH_2OR можно деалкилировать до получения соответствующего спирта, например, Me_3Si , а его далее превратить во фторметил с помощью трифторида диэтиламинсера (DAST).

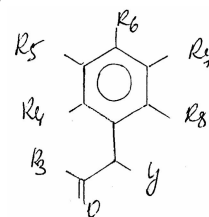
Если R_3 - R_8 содержат алкилтиофрагмент, его можно окислить до соответствующего сульфоксида и сульфона, используя, например, MCPBA (метахлорпербензойную кислоту).

Следует учитывать, что можно провести и другие взаимопревращения, как ясно специалистам, в соответствии со стандартной методологией.

Примеры подходящих отщепляемых групп (L) включают C_{1-4} -алкокси, галоген, NR^1R^{11} как определено ранее, например, анилин, морфолин, C_{1-4} алкиламино, бензиламино или алкилтио. Предпочтительно, чтобы в формуле III R^1 был гидроксильный, алкоксильный, алкилтио или группой NR^1R^{11} как определено ранее. Выгодно, чтобы R_1 был аминоксидом, алкиламино, диалкиламино, пиперазинилил или N-метилпиперазинилгруппой.

Предпочтительно реакцию соединения формулы I и II вести в неводных растворителях, например, в алканоле, например, в этаноле при повышенных температурах (например, между 50 и 110°C) в основании, предпочтительно, алкоксиде.

В другом варианте соединение формулы I, или его соль присоединения кислоты можно также получить при взаимодействии соединения формулы III с соединением формулы IV



IV

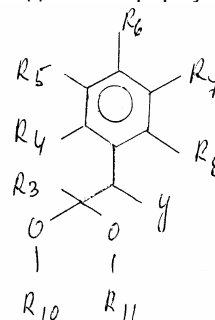
где R_3 - R_4 и Y имеют указанные ранее значения. Реакцию обычно ведут в неводном растворителе, например, в алканолах, таких как этанол, и при повышенных температурах, предпочтительно при кипячении с холодильником.

Соединения формулы IV можно получить способами известными специалистам (JACS, 1951, 73, 3763-3770).

Соединения формулы II можно получить способами известными специалистам (JACS см. ранее), например, при взаимодействии соединения формулы IV с диазометаном или с алкилортоэфиrom (JACS, 1952, 74, 1310-1313) или при конденсации с амином.

В формуле III, если R^1 является пиперазинилом или алкилпиперазинилом, их можно получить стандартными способами, например, при взаимодействии известного соединения формулы III, где R^1 является алкилтио, с соответствующим амином, например, N-метилпиперазином. Эта реакция преимущественно протекает при комнатной температуре в воде.

Соединения формулы I можно также получить при взаимодействии соединения формулы V



V

где Y и R_3 имеют указанные ранее значения, а R_{10} и R_{11} являются алкилом, или вместе образуют группу $(CR_2)_n$, где n имеет значения от 2 до 4, а R является H или алкилом, с соединением формулы III. Более предпочтительно, чтобы R_1 был амином, пиперазинилом или метилпиперазинилгруппой. Предпочтительно, чтобы реакцию вели в неводном растворителе, например, этаноле при кипячении с обратным холодильником, используя в качестве основания этилат натрия.

Соединения формулы I можно также получить из соответствующих дигидропиримидинов, используя стандартные условия гидрирования (например, JCS 1956, 1019).

Такие дигидропиримидины можно получить при взаимодействии соединения формулы II, где R_3 - R_8 имеют указанные ранее значения, а L является водородом, с соединением формулы III.

В приводимых далее примерах настоящего изобретения сокращения и обозначения химических соединений соответствуют общепринятым у специалистов, и имеют следующие значения:

$NaBH_4$	боргидрид натрия
$CHCl_3$	хлороформ
$NaHCO_3$	бикарбонат натрия
$MgSO_4$	сульфат магния
PBr_3	трибромид фосфора
DMF	диметилформамид
KCN	цианид калия
Et_2O	диэтиловый эфир
$NaOEt$	этилат натрия
$EtOH$	этанол
H_2SO_4	серная кислота
$AcOH$	уксусная кислота
$MeOH$	метанол
N_2	азот
HCl	соляная кислота
$NaOH$	гидроксид натрия
SiO_2	диоксид кремния
DMSO	диметилсульфоксид
Na	натрий

DME	диметоксиэтан
MeI	метилюидид (иодметан)
EtOAc	этилацетат
CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
Et ₃ N	триэтиламин
MeNH ₂	метиламин
NH ₄ OH	гидроксид аммония
SOCl ₂	тионилхлорид
THF	тетрагидрофуран
NaH	гидрид натрия
CCl ₄	четырёххлористый углерод
DHFR	дигидрофолатредуктаза
PtO ₂	окись платины (катализатор Адамса)
NX	N-галлоидсукцинимид
X ₂	галлоид
TFAA	трифторуксусный ангидрид
CsF	фторид цезия
Me ₃ SiI	триметилсилилиодид
DAST	трифтори диэтиламиносеры
MCPBA	метахлорпербензойная кислота
AIBN	α,α' -азоизобутиронитрил (2,2'-азобис)- 2-метилпропионитрил)

Пример 1

Получение 4-амино-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(2,3,5-трихлорфенил)-6-трифторметил-пиримидина

1. Получение гидроиодида N-метилпиперазин-формамидина

10,8 г тиомочевины растворяют в ацетоне (250 мл) при 50°C. Добавляют 10 мл иодометана, и реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 4 часов. После охлаждения раствор разбавляют эфиром (1 л) и отфильтровывают соль метилиодида, промывают эфиром и сушат в вакууме, получают 29,2 г, т. пл. 113-115°C. 5 г соли метилиодида растворяют в воде, добавляют 30 мл N-метилпиперазина. Полученный раствор перемешивают, барботируя азот при комнатной температуре в течение 24 часов. Раствор концентрируют в вакууме. Остаток перемешивают с этанолом, фильтруют и сушат в вакууме. Получают 4,98 г, т. пл. 230-242°C.

2.

Получение

2,3,5-трихлорбензильевого

спирта

К раствору 2,3,5-трихлорбензальдегида (Aldrich, 50 г) в этаноле (1,0 л) при комнатной температуре добавляет NaBH₄ (7,0 г) и полученную смесь перемешивают в течение 3,5 часов. Реакцию гасят водой, и растворитель выпаривают в вакууме перед тем, как разделить остаток между CHCl₃ и насыщенным раствором NaHCO₃. Органическую фазу промывают рассолом, сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель выпаривают в вакууме до получения твердой части. Получают 43,0 г. Т. пл. 90-93°C.

3. Получение 2,3,5-трихлорбензилбромид

К раствору спирта в бензоле (400 мл) в атмосфере азота добавляют PBr₃ (126,58 г), и полученную смесь перемешивают при 55-60°C в течение 3,5 часа. После охлаждения смесь выливают на измельченный лед (2 л) и выделяют бензольный слой. Водную фазу промывают бензолом (x3) и объединенные бензольные экстракты промывают насыщенным NaHCO₃ раствором в воде, сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель выпаривают до получения коричневатой жидкости, которая отверждается при стоянии 37,5 г, т. пл. 40-42°C.

4. Получение 2,3,5-трихлорфенилацетонитрила

Бромид суспендируют в DMF (130 мл) / вода (86,67 мл) при 0°C и порциями добавляют KCN (12,99 г). После перемешивания при 30-35°C в течение 3 часов суспензию разбавляют водой, и экстрагируют Et₂O. Объединенные эфирные экстракты промывают водой, сушат над MgSO₄, фильтруют, и растворитель выпаривают в вакууме. После хроматографической обработки на силика-геле, используя в качестве элюента гексан до 20% эфир-гексан, получают целевой продукт в виде белого твердого вещества, 18,52 г. Т. пл. 60-62°C.

5. Получение 2(2,3,5-трихлорфенил)-4,4,4-трифтор-3-оксобоутиронитрила

К раствору NaOEt (из 1,04 г Na) в EtOH (60 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляют 8,40 г нитрила, а затем 6,57 г этилтрифторацетата, и полученную смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 5 часов. После охлаждения растворитель удаляют в вакууме, а остаток растворяют в воде. Водную фазу промывают Et₂O (отработанным), подкисляют H₂SO₄ и экстрагируют Et₂O. Объединенные экстракты Et₂O промывают водой, сушат над MgSO₄, фильтруют, и растворитель выпаривают в вакууме до масла. Его тщательно растирают с петролейным эфиром, и твердую часть отфильтровывают и сушат. Твердую часть азеотропно перегоняют с толуолом (x5). Получают 4,89 г, т. пл. 160-163°C.

6. Получение 2-(2,3,5-трихлорфенил)-4,4,4-трифтор-3-метоксибут-2-енонитрила

К раствору трифторметилкетона в Et₂O (39,62 мл) при комнатной температуре добавляют диазометан (из 8,55 г Diazald) в 79,62 мл Et₂O, и полученную смесь оставляют выстаиваться при комнатной

температуре в течение ночи. Избыток диазометана удаляют в вакууме в AcOH, и остаток растворяют в Et₂O, сушат над MgSO₄, фильтруют, и растворитель выпаривают в вакууме до получения коричневого масла, 5,20 г.

7. Получение 4-амино-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(2,3,5-трихлорфенил)-6-трифторметилпири-мидина
К раствору NaOEt (из 0,144 г Na) в EtOH (12,5 мл) добавляют N-метилпиперазинформ-амидингидроид (1,39 г). После перемешивания в течение 10 минут при комнатной температуре, раствор вышеуказанного промежуточного соединения (0,85 г) в EtOH (2,5 мл) добавляют, и полученную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 4,5 часа. После охлаждения суспензию фильтруют, полученный фильтрат выпаривают досуха в вакууме. В результате хроматографической обработки на сили-кагеле при элюировании смесью CHCl₃ – 4% MeOH/CHCl₃, получают целевой продукт, который тщательно растирают с петролейным эфиром (т. кипения 40-60°C) и сушат в вакууме, получают 0,56 г. Т. пл. 127-129°C.

8. 4-амино-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(2,3,5-трихлорфенил)-6-трифторметилпири-мидин метан-сульфонат

9,6 г основания фенилпиримидина растворяют в абсолютированном этаноле, охлаждают при 0°C, добавляют метансульфокислоту (2,14 г, 1,62 мл). После перемешивания при комнатной температура в течение 2 часов, полученный раствор выпаривают досуха и остаток тщательно растирают с Et₂O, фильтруют и сушат в вакууме, получая твердый продукт бежевого цвета. Его растворяют в воде (500 мл) и сушат вымораживанием, получа-чая 10,7 г твердого продукта желто-коричневого цвета. Метансульфонатную соль можно далее очистить, тщательно растирая с BUOH (30 мл), фильтруя, растворяя в воде и снова высушивая вымораживанием досуха, получая указанное в за-главии соединение в виде грязно-белого твердого продукта. 8,33 г. Т. пл. 145-7°C.

Пример 2

Получение 2,4-диамино-5-(2,3,5-трихлорфе-нил)-6-метоксиметилпири-мидина

A. 2-(2,3,5-трихлорфенил)-4-метокси-3-оксо-бутиронитрил

К перемешиваемому при кипении с обратным холодильником раствору этоксида натрия (из 1,38 г натрия) в 25 мл этанола добавляют за 5 ми-нут смесь 2,3,5-трихлорфенилацетонитрила (11 г) и 8,85 г этилметоксиацетата в сухом DMF (25 мл). Спустя 4 часа полученную смесь охлаждают на льду и подкисляют по каплям уксусной кислотой (примерно 6 мл), разбавляют ледяной водой (150 мл) и экстрагируют дихлорметаном (2x100 мл). Экстракт дихлорметана промывают водой, сушат над сульфатом магния и концен-трируют, получая твердое вещество желтого цвета, которое тщательно растирают с небольшим коли-чеством эфира и фильтруют. Получают 8,6 г гомо-генного по данным ТСХ (19:1 CH₂Cl₂:MeOH).

B. Получение 2,4-диамино-5-(2,3,5-трихлор-фенил)-6-мотоксиметилпири-мидина

Суспензию неочищенного ацетонитрила (8,5 г) в 100 мл эфира, охлажденную на льду, обрабатывают избытком не содержащего спирт раствора диазометана в эфире (0,035 M). Через час ТСХ (19:1 CH₂Cl₂:MeOH) указывает на отсутствие ис-ходного вещества. Полученный раствор концен-трируют до получения коричневого воскообразно-го твердого продукта, который используют без дальнейшей очистки.

К раствору этоксида натрия (из 0,76 г натрия) в этаноле (30 мл) добавляют гуанидингидрохло-рид (2,9 г). Спустя 15 мин. добавляют раствор не-очищенного енола в этаноле (25 мл), и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов, охлаждают и концентрируют. Ос-таток встряхивают с 2M NaOH (150 мл) и темный твердый продукт отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и перекристаллизо-вывают из этанола (150 мл).

5 г. Т. пл. 214-216°C. ТСХ (1:9 MeOH:CHCl₃) Rs примерно 0,35.

C. 2,4-диамино-5-(2,3,5-трихлорменил)-6-мети-оксиметилпири-мидинэтансульфат

К перемешиваемой суспензии фенилпири-мидина (2 г) в 75 мл этанола добавляют по каплям этансульфокислоту (0,67 г) в этаноле (10 мл). Спустя примерно 30 минут раствор мутнеет. Пе-ремешивание продолжают еще 1,5 часа, а затем раствор концентрируют до примерно 20 мл. До-бавляют эфир, твердую часть отфильтровывают и промывают Et₂O перед сушкой в вакууме. Полу-чают 2,17 г, т. пл. 265-268°C.

Пример 3

Получение 4-амино-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(2,3,5-трихлорфенил)пири-мидинмезилата

1. Получение 2-/2,3,5-трихлорфенил-3-оксо-пропионитрила, натриевой соли

К раствору NaOEt (из 0,803 г натрия) в этано-ле (55 мл) охлажденному льдом в атмосфере азо-та добавляют 1,3,5-трихлорфенилацетонитрил (см. пример 1.4). Добавляют этилформат (5,1 мл), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После переме-шивания еще в течение 2,5 часа при 50°C полу-ченную смесь охлаждают и фильтруют. Получен-ный фильтрат выпаривают, а остаток тщательно растирают с диэтиловым эфиром, фильтруют и сушат (6,82 г).

2. Получение 2-(2,3,5-трихлорфенил)-3-метокси-акрилонитрила

Вышеуказанный твердый продукт растворяют в DMF (36 мл) и добавляют 2 мл метилиодида. Ре-актор герметизируют перед тем, как его содержание перемешивают в течение 3 часов при 40°C. Затем растворитель выпаривают. Остаток разде-ляют между водой и этилацетатом. Органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом магния и растворитель выпаривают по получении неочищенного продукта в виде красно-коричнево-го масла, которое отверждается при стоянии (5,04 г).

3. Получение 4-амино-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(2,3,5-трихлорфенил)пири-мидина

К раствору NaOEt (из 0,21 г натрия) в этаноле (20 мл) добавляют N-метилпиперазинформ-амидина гидроидид (2,06 г) (см. пример 1.1). По-сле перемешивания в течение еще 10 минут до-бавляют

соединение примера 3,2 (1 г), и полученную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 4 часов. Полученную смесь оставляют выстаиваться при комнатной температуре в течение ночи, а затем фильтруют. Полученный фильтрат концентрируют, а остаток очищают хроматографически на SiO_2 , элюируя CHCl_3 до 4% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ до получения указанного в заглавии соединения в виде свободного основания. 0,89 г, т. пл. 162-164°C.

Затем 0,805 г свободного основания растворяют в этаноле (35 мл) и охлаждают на ледяной бане. Добавляют метансульфокислоту (0,21 г), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем растворитель выпаривают, а остаток тщательно растирают с диэтиловым эфиром, фильтруют, растворяют в холодной воде и сушат вымораживанием до получения указанной в заглавии соли в виде твердого продукта бледно-зеленого цвета, 0,98 г, т. пл. 143-146°C.

Пример 4

Синтез 2,4-диамино-5-(2,3,5-трихлорфенил)-6-трифторметилпиримидина

К раствору NaOEt (из 0,88 г Na) в EtOH (82 мл) добавляют 2,98 г гуанидингидрохлорида. Полученную белую суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляют раствор енольного эфира (пример 1,6) в 27 мл этанола, и полученную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 4,25 часов. После охлаждения, суспензию фильтруют, и полученный фильтрат выпаривают досуха в вакууме. Хроматография на силикагеле при элюировании CHCl_3 до $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ дает целевой продукт, который тщательно растирают с Et_2O и сушат в вакууме, получают 1,78 г, т. пл. 226-227°C.

Пример 5

Получение 2,4-диамино-5-(4-нитро-2,3,5-трихлорфенил)-пиримидина

Соединение примера 29 растворяют в концентрированной серной кислоте (2,5 мл), добавляют нитрат калия (25,8 мг), и полученный раствор перемешивают в течение 3 часов. Затем раствор выливают на лед и подкисляют 10н NaOH . Полученный продукт экстрагируют этилацетатом (x3), сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель выпаривают. После хроматографирования на силикагеле при элюировании этилацетатом получают целевой продукт, 40,7 мг, т. пл. 293-295°C.

Пример 6

Получение 2,4-диамино-5-(2,3,5-трихлорфенил)-6-метилпиримидина

1. Получение 2-(2,3,5-трихлорфенил)-3-оксо-бутиронитрила

К раствору NaOEt (из 0,68 г натрия) в этаноле (20 мл) добавляют 2,3,5-трихлорфенилацето-нитрил (5 г) и этилацетат – (4,43 мл). Полученную смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 2,5 часа. Полученную смесь оставляют выстаиваться при комнатной температуре в течение ночи. Затем полученную смесь концентрируют, а остаток растворяют в воде. Водную фазу промывают эфиром, подкисляют концентрированной серной кислотой и экстрагируют эфиром. Полученные экстракты смешивают, сушат над сульфатом магния и выпаривают, получают 2,59 г. Т. плавления 134-135°C.

2. Получение 2-(2,3,5-трихлорфенил)-3-метоксисибут-2-енонитрила

К раствору кетона в эфире (100 мл) при комнатной температуре добавляют диазометан (из 5,43 г, Diazald) в эфире (50 мл) и полученную смесь оставляют выстаиваться при комнатной температуре в течение ночи. Затем полученный эфир отгоняют, получают целевой продукт, 2,45 г.

3. Получение 2,4-диамино-5-(2,3,5-трихлорфенил)-6-метилпиримидина

Гуанидингидрохлорид (3,87 г) добавляют к раствору этоксида натрия (из 1,01 г натрия) в этаноле (80 мл). Полученную белую суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем добавляют к раствору енольного эфира (пример 6.2), (5,60 г) в этаноле (20 мл). Полученную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 8 часов в атмосфере азота. После охлаждения суспензию фильтруют, и полученный фильтрат выпаривают досуха в вакууме. При хроматографировании на силикагеле, элюируя CHCl_3 до 2% $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ получают целевой продукт, который тщательно растирают с эфиром и сушат в вакууме. Выход 1,70 г, т. пл. 236-238°C.

Пример 7

Получение 4-амино-2-N-морфолино-5-(2,3,5-трихлорфенил)-6-трифторметилпиримидина

К раствору NaOEt (из 0,144 г Na) в 12,5 мл EtOH добавляют морфолиноформамидингидробромид (1,08 г) Синтез Ланкастера. Полученную белую суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляют раствор енольного эфира (0,85 г) (пример 1.6) в 2,5 мл EtOH , и полученную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 4,5 часов. После охлаждения суспензию фильтруют, и полученный фильтрат выпаривают досуха. После хроматографирования на силикагеле с элюированием CHCl_3 получают целевой продукт, который тщательно растирают с петролейным эфиром (т. кипения 40-60°C) и сушат в вакууме, 0,47 г, т. плавления 177-181°C.

Пример 8

Получение 4-амино-2-N,N-диметилатно-5-(2,3,5-трихлорфенил)-6-трифторметилпиримидина

К раствору NaOEt (из 0,144 г Na) в EtOH (12,5 мл) добавляют 1,4 г 1,1-диметилгуанидин-сульфата (Aldrich). Полученную белую суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляют раствор 2-(2,3,5-трихлорфенил)-4,4,4-трифтор-3-метоксисибут-2-ено-нитрила (см. пример 1.6) (0,85 г) в EtOH (2,5 мл), и полученную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 4,5 часа. После охлаждения суспензию фильтруют, и полученный фильтрат выпаривают досуха в вакууме. После хроматографирования на силикагеле при элюировании CHCl_3 получают целевой продукт, 0,61 г, т. пл. 124-126°C.

Пример 9

Синтез 4-амино-2-N-морфолино-5-(2,3,5-три-хлорфенил)пиримидина

К раствору NaOEt (из 0,21 г натрия) в 20 мл этанола добавляют морфолиноформамидингидроборомид (1,6 г), и полученную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 4 часов. Полученную смесь оставляют выстаиваться при комнатной температуре в течение ночи, а затем фильтруют. Полученный фильтрат концентрируют, и полученный остаток очищают хроматографически на силикагеле, элюируя CHCl_3 до получения целевого продукта, 0,73 г, т. пл. 168-170°C.

Пример 10

Получение 4-амино-2-N,N-диметиламино-5-(2,3,5-трихлорфенил)-пиримидина

К раствору NaOEt (из 0,21 г натрия) в этаноле (20 мл) добавляют 1,1-диметилгуанидинсульфат (2,07 г). После перемешивания в течение 10 минут добавляют аддукт примера 3.2 (1 г), и полученную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 4 часов. Эту смесь оставляют выстаиваться при комнатной температуре в течение ночи, а затем фильтруют. Полученный фильтрат концентрируют, а остаток очищают хроматографически на силикагеле, элюируя CHCl_3 до получения целевого продукта, 0,69 г, т. пл. 145-147°C.

Пример 11

Получение 4-амино-6-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(2,3,5-трихлорфенил)пиримидина

К раствору NaOEt (из 0,16 г натрия) в этаноле (15 мл) добавляют 1,6 г N-метилпиперазинформамидингидрохлорида. После перемешивания в течение 10 минут добавляют енольный эфир примера 6.2 (0,82 г) в этаноле (5 мл), и полученную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 5 часов. Полученную смесь оставляют выстаиваться при комнатной температуре в течение ночи, а затем фильтруют. Полученный фильтрат концентрируют, а остаток очищают хроматографически на силикагеле, элюируя CHCl_3 до 4% MeOH/ CHCl_3 до получения целевого продукта, 0,31 г, т. пл. 156-159°C.

Пример 12

Получение 2,4-диамино-6-метил-5-(2,3,5-три-хлор-4-нитрофенил)-пиримидина

2,4-диамино-6-метил-5-(2,3,5-трихлорфенил) пиримидина (0,152 г) (пример 6) растворяют в концентрированной серной кислоте и добавляют нитрат калия (50 мл). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение но-чи, а затем выливают на лед и подкисляют 0,880 аммиака. Этот продукт экстрагируют этил-ацетатом, высыпаят, сушат над сульфатом магния и выпаривают. Полученный остаток обрабатывают хроматографически на силикагеле, элюируя EtOAc до 8% MeOH/EtOAc до получения целевого продукта, 0,13 г, т. пл. 313-315°C.

Пример 13

Получение 4-амино-2-(N,N-диметиламино)-6-метил-5-(2,3,5-трихлорфенил)пиримидина

К раствору NaOEt (из 0,16 г натрия) в 15 мл этанола добавляют 1,1-диметилгуанидинсульфат (1,6 г). После перемешивания в течение 10 минут добавляют енольный эфир примера 6.2 (0,82 г) в 5 мл этанола, и полученную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 5 часов. Полученную смесь оставляют выстаиваться при комнатной температуре в течение ночи, а затем фильтруют. Полученный фильтрат концентрируют, а остаток очищают хроматографически на силикагеле, элюируя CHCl_3 до получения целевого продукта, 54 мг, т. пл. 151-153°C.

Пример 14

Получение 2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-трифторметилпиримидина

1. Получение 2,3-дихлорбензилбромида

К раствору 2,3-дихлорбензилдегида (Aldrich: 50 г) в 800 мл спирта при комнатной температуре добавляют NaBH_4 (8,54 г), и полученную смесь перемешивают в течение 1,5 часа. Реакцию гасят водой, а растворитель выпаривают в вакууме до разделения остатка между CHCl_3 и насыщенным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу промывают рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют, и растворитель выпаривают в вакууме до получения белого твердого продукта, 48,38 г, т. пл. 87-87,5°C.

2. Получение 2,3-дихлорбензилбромида

К раствору спирта в бензоле (500 мл) в атмосфере азота добавляют PBr_3 (167,8 г) и полученную смесь перемешивают при 55-60°C в течение 3,5 часа. После охлаждения полученную смесь выливают на измельченный лед (2 л), и выделяют бензольный слой. Водную фазу промывают бензолом (x3) и объединенные бензольные экстракты промывают насыщенным NaHCO_3 раствором в водой, сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель выпаривают, оставляя коричневатую жидкость, которая отверждается при стоянии. Получают 37,53 г, т. пл. 31-32°C.

3. Получение 2,3-дихлорфенилацетонитрила

Бромид суспензируют в DMSO (155 мл) / вода (105 мл) при 0°C и KCN (20,24 г) добавляют порциями. После перемешивания при 30-35°C в течение 2 часов, суспензию разбавляют водой и экстрагируют Et_2O . Объединенные эфирные экстракты промывают водой, сушат над сульфатом магния, фильтруют, и растворитель выпаривают в вакууме до получения твердого продукта белого цвета. 27,52 г, т. пл. 64-67°C.

4. Получение 2-(2,3-дихлорфенил)-4,4,4-три-фтор-3-оксо-бутиронитрила

К раствору NaOEt (из 1,48 г Na) в EtOH (25 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляют 10,0 г нитрила а затем 9,3 г этилтрифторацетата, и полученную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 5 часов. После охлаждения растворитель удаляют в вакууме, а остаток растворяют в воде. Водную фазу промывают Et_2O /сливают, подкисляют серной кислотой и экстрагируют Et_2O . Объединенные экстракты Et_2O промывают водой, сушат над сульфатом магния, фильтруют, и растворитель выпаривают в вакууме до получения масла. Его тщательно растирают с петролейным эфиром, отфильтровывают твердую часть и сушат. Получают 9,56 г, т. пл. 74-75°C.

5. Получение 2-(2,3-дихлорфенил)-4,4,4-три-фтор-3-метокси-бут-2-енонитрила

К раствору трифторметилкетона в Et_2O (90 мл) при комнатной температуре добавляют диазометан (из 19,35 г Diazald) в Et_2O (180 мл), и полученную смесь оставляют выстаиваться при комнатной температуре в течение ночи. Затем избыток диазометана удаляют в вакууме в AcOH , и остаток растворяют в Et_2O , сушат над сульфатом магния, фильтруют, и растворитель выпаривают в вакууме до получения коричневатого твердого вещества, 6,44 г.

6. Получение 2,4-диамино-5-(2,3-дихлор-фенил)-6-трифтор-метилпиримидина

К раствору вышеуказанного енольного эфира в этаноле (37 мл) добавляют гуанидингидрохлорид (1,92 г), а затем раствор NaOEt (из 540 мг Na) в EtOH (90 мл), и полученную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 3 часов. После охлаждения суспензию фильтруют, и полученный фильтрат выпаривают досуха в вакууме. После хроматографирования на силикагеле при элюировании CHCl_3 до 2% Me-OH-CHCl_3 получают целевой продукт, который тщательно растирают с Et_2O и сушат в вакууме до получения 673 мг, т. пл. 218-9°C.

7. 2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-трифторметилпиримидинметансульфонат

К суспензии свободного основания (100 мг) в этаноле добавляют метансульфокислоту (30 мг), и полученный прозрачный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Этот раствор выпаривают досуха, а оставшуюся твердую часть тщательно растирают с эфиром, фильтруют и сушат в вакууме, 107 мг, т. пл. 253-256°C.

8. 2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-трифторметилпиримидингидрохлорид

К раствору свободного основания (150 мг) в метаноле добавляют эфирный раствор хлористого водорода. После перемешивания, растворитель выпаривают досуха, и полученный твердый продукт тщательно растирают с эфиром, фильтруют и сушат в вакууме, 160 мг, т. пл. 233-236°C.

Пример 15

Получение 2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиримидина

Это соединение получают аналогично соединению примера 6 из 2,3-дихлорфенилацето-нитрила, т. пл. 245-247°C.

Пример 16

Получение 2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-метокси-метил-пиримидина

1. Получение 2-(2,3-дихлорфенил)-4-метокси-3-оксобутиронитрила

К перемешиваемому кипящему с обратным холодильником раствору NaOEt (из 1,38 г Na) в EtOH (25 мл) добавляют смесь этилметоксиацетата (8,85 г) и 2,3-дихлорфенилацетоцитрил (пример 14.3) (9,3 г) растворенный в 20 мл ДМЭ за 5 минут. Спустя 5 часов появляется осадок (натриевая соль продукта). Полученную смесь охлаждают и фильтруют, полученный фильтрат выпаривают досуха в вакууме, и остаток разделяют между эфиром и водой (эфирную фазу сливают). Водный остаток подкисляют 2н H_2SO_4 и экстрагируют эфиром (x2). Объединенные экстракты Et_2O промывают водой, сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают в вакууме до получения желтого твердого вещества (а). Нижеуказанную натриевую соль растворяют в воде, и раствор экстрагируют эфиром и сливают. Водный раствор подкисляют 2н H_2SO_4 и экстрагируют эфиром. Эфирные растворы промывают водой, сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают в вакууме до получения твердого продукта белого цвета (б).

Вышеуказанные продукты (а) и (б) объединяют до получения 10,4 г, которые используют без дальнейшей очистки. На ТСХ одно пятно (19:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$) R_f 0,35.

2. Получение 2-(2,3-дихлорфенил)-3,4-диметокси-2-енонитрила

К перемешиваемому раствору вышеуказанного нитрила (9,4 г) в эфире добавляют порциями диазометан (0,4-0,45 М) в эфире. Вначале наблюдается интенсивное вспенивание, и после дополнительного добавления немедленной реакции не происходит. Полученную смесь оставляют выстаиваться при перемешивании при комнатной температуре в течение 3 часов, и выпаривают в вакууме в AcOH до получения енольного эфира.

3. Получение 2,4-диамино-5-(2,3-дихлор-фенил)-6-метокси-метилпиримидина

К раствору NaOEt (из 0,92 г Na) в EtOH (40 мл) добавляют гуанидингидрохлорид (3,44 г). Добавляют вышеуказанный раствор енольного эфира в EtOH (30 мл), и полученную смесь кипятят с обратным холодильником приблизительно 3 часа. После охлаждения растворитель выпаривают в вакууме и остаток обрабатывают 5н NaOH (примерно 50 мл). Красный раствор фильтруют, растворяют в AcOH (примерно 20 мл), разбавляют 40 мл воды, обрабатывают древесным углем и фильтруют. Полученный фильтрат (желтый раствор) подщелачивают 2н NaOH и белый осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из EtOH . Получают 4,39 г, т. пл. 237-240°C.

Пример 17

Получение 2,4-диамино-5-(1-нафтил)пиримидина

К раствору NaOEt (из 1,45 г Na) в этаноле (60 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляют 1-нафтилацетонитрил (Aldrich, 10,02 г). После перемешивания в течение 10 минут добавляют этилформат (8,88 г), и полученную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 5 часов. Полученную смесь охлаждают, растворитель выпаривают, а остаток тщательно растирают с Et_2O перед тем, как фильтруют и сушат твердую часть в вакууме (6,86 г).

Полученную твердую часть растворяют в DMF (45 мл), добавляют метилиодид, и реактор герметизируют перед перемешиванием содержания при 40°C в течение 4 часов. Затем растворитель удаляют в вакууме, а остаток разделяют между EtOAc и водой. Органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом магния, и растворитель выпаривают в вакууме до получения неочищенного продукта в виде вязкого красноватого масла (5,4 г).

К раствору NaOEt (из 1,19 г Na) в этаноле (80 мл) добавляют гуанидингидрохлорид (4,94 г). После перемешивания в течение еще 5 минут, вышеуказанное промежуточное соединение в этаноле добавляют, и полученную реакционную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 3,5 часа. После охлаждения растворитель удаляют в вакууме, и полученный остаток разделяют между CHCl_3 и водой. Органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом магния, фильтруют и растворитель выпаривают до получения твердого продукта бледно-желтого цвета. После хроматографирования на силикагеле при элюировании CHCl_3 до 4% CHCl_3 :MeOH, с последующей перекристаллизацией из этанола получают целевой продукт в виде белого твердого вещества, 2,82 г, т. пл. 171-173°C.

Пример 18

Получение 2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-фторметилпиримидина

1. 2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-(диэтоксиметил)-пиримидин

К перемешиваемому при кипячении с обратным холодильником раствору NaOEt (из 1,38 г натрия) в 25 мл этанола добавляют за 5 минут смесь этилдиэтоксиацетата (13; 21 г, 75 ммоль) и (пример 14.3) 2,3-дихлорфенилацетонитрил (9,3 г, 50 ммоль) в сухом диметоксизтане (20 мл). Спустя 4 часа охлаждают и выпаривают в вакууме. Остаток разделяют между содой (100 мл) и эфиром (100 мл) и эфирную фазу сливают, а водный остаток подкисляют 1н серной кислотой. После экстрагирования CH_2Cl_2 получают ацилацетонитрил (13,47 г), который используют без дальнейшей очистки.

К перемешиваемому раствору вышеуказанного ацетонитрила в эфире (100 мл) охлажденному на льду добавляют порциями раствор диазометана (примерно 3 г) в эфире. Спустя 2 часа этот раствор выпаривают в вакууме до получения целевого енольного эфира в виде масла, которое используют без дальнейшей очистки.

К раствору NaOEt (из 1,4 г натрия) в этаноле (50 мл) добавляют гуанидингидрохлорид (4,8 г, 50 ммоль). Добавляют раствор вышеуказанного енольного эфира в этаноле (20 мл) и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов, охлаждают, и концентрируют в вакууме до приблизительно 30 мл, и разбавляют водой до получения темно-пурпурного твердого вещества, которое фильтруют, растворяют в CH_2Cl_2 , промывают водой, сушат над сульфатом магния и выпаривают в вакууме. Остаток тщательно растирают с 50 мл этанола и отфильтровывают, получая целевой продукт (8,4 г), который используют без дальнейшей очистки (т. пл. 214-217°C).

2. 2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-6-карбоксальдегид

Смесь вышеуказанного ацетала (7 г) и 0,4 М HCl (150 мл) кипятят с обратным холодильником при перемешивании в течение 1 часа, охлаждают на льду и нейтрализуют 2 М NaOH. Полученную смесь фильтруют, промывают водой и сушат на воздухе до получения целевого продукта (6,2 г), который используют без дальнейшей очистки.

3. 2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-гидроксиметилпиримидин

К перемешиваемому раствору вышеуказанного альдегида (2,8 г, 10 ммоль) в смеси диметоксизтана (15 мл) и этанола (15 мл) добавляют порциями боргидрид натрия (110 мг, 3 ммоль). Спустя 30 минут раствор обрабатывают водой (50 мл) и добавляет несколько капель уксусной кислоты для разрушения остатков боргидрида. После экстрагирования дихлорметаном (2x50 мл), промывают водой и экстракт сушат над сульфатом магния. После выпаривания растворителя получают твердое вещество розового цвета, которое тщательно растирают с эфиром, фильтруют и сушат (1,6 г). После перекристаллизации из метанола (50 мл) получают целевой продукт в виде тонких бесцветных кристаллов; 0,65 г. Т. пл. 173-176°C.

4. 2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-фторметилпиримидин

К перемешиваемой суспензии 2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-гидроксиметилпиримидина (185 мг, 1 ммоль) в сухом дихлорметане (25 мл) в атмосфере азота при -70°C, добавляют по каплям трифторид диэтиламиносеры (263 мкл, 2 ммоль). Полученной смеси дают нагреться до 0°C, и поддерживают эту температуру в течение 4 часов. После охлаждения до -70°C смесь гасят водным бикарбонатом натрия, экстрагируют дихлорметаном (2x50 мл), промывают насыщенным рассолом и сушат над сульфатом магния. После концентрирования получают бесцветную смолу (0,2 г). После хроматографирования на силикагеле при элюировании 0,01:1:19 Et_3N :MeOH: CH_2Cl_2 получают целевой продукт, который тщательно растирают с CCl_4 и сушат в вакууме; получают 111 мг, т. плавления 224-226°C.

Пример 19

2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-феноксиметилпиримидин

К перемешиваемому раствору NaOEt (из 1,38 г натрия) в этаноле (70 мл) при кипении с обратным холодильником добавляют за 10 минут смесь 2,3-дихлорфенилацетонитрила (9,3 г) и этилфеноксиацетат (13,5 г) в сухом диметоксизтане (50 мл). После перемешивания при кипячении с обратным холодильником в течение 3 часов полученную смесь охлаждают, фильтруют и растворитель выпаривают в вакууме. Остаток растворяют в воде, промывают эфиром (сливают), подкисляют 2н соляной кислотой и экстрагируют дихлорметаном. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над сульфатом магния и выпаривают в вакууме, получая желто-коричневый твердый продукт (8 г), который используют без дальнейшей очистки.

К суспензии неочищенного ацилацетонитрила (8 г) в 150 мл эфира добавляют порциями избыток раствора диазометана в эфире. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре раствор концентрируют в вакууме до получения енольного эфира, который используют без дальнейшей очистки.

К раствору этоксида натрия (из 0,63 г натрия) в этаноле (25 мл) при комнатной температуре добавляют гуанидингидрохлорид (2,39 г). Спустя 15 минут добавляют раствор вышеуказанного енольного

эфира в этаноле (25 мл), и полученную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 4 часов. После охлаждения, растворитель выпаривают в вакууме. Остаток суспендируют в 2 н NaOH (75 мл), фильтруют, промывают водой, сушат на воздухе и перекрис-таллизовывают из этанола до получения целевого продукта в виде бесцветного белого твердого продукта. 3,82 г, т. пл. 211-213°C.

Пример 20

2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилтио-метилпиримидин

К перемешиваемому раствору NaOEt (из 1,38 г натрия) в 25 мл этанола при кипячении с обратным холодильником добавляют за 5 минут смесь 2,3-дихлорфенилацетонитрила (9,3 г) и 10,07 г этилметилтиоацетата в 20 мл сухого ди-метоксизтана. После перемешивания при кипячении с обратным холодильником в течение 5 часов смесь охлаждают на льду, подкисляют уксусной кислотой (5 мл), выливают в холодную воду и экстрагируют дихлорметаном. Объединенные экстракты промывают водой, сушат над сульфатом магния и концентрируют до получения желтого масла, которое используют без дальнейшей очистки.

Неочищенный ацилацетонитрил нагревают в атмосфере азота с триэтилортоформатом (40 мл) при 140-150°C в течение 4 часов, отгоняют легко-кипящую часть. После охлаждения полученную смесь концентрируют в вакууме до получения темного масла (15,2 г). Это масло растворяют в этаноле (20 мл) и добавляют к смеси гуанидин-гидрохлорида (4,8 г) и этоксида натрия (из 1,38 г натрия) в 50 мл этанола. После перемешивания при кипячении с обратным холодильником в течение 4 часов полученную смесь охлаждают и концентрируют в вакууме. Остаток встряхивают с 5M NaOH до получения темного масла, которое экстрагируют дихлорметаном, промывают водой, сушат над сульфатом магния. Концентрируют в вакууме, и получают темную смолу. Целевой продукт кристаллизуют из этанола (20 мл) в виде светло-коричневого твердого продукта, 0,57 г, т. пл. 205-207°C.

Пример 21A

Получение 2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил) пиримидина

a. 2-(2,3-дихлорфенил)-3-оксо-пропионитрил

К раствору NaOEt (из 3,63 г Na) в 500 мл этанола добавляют 2,3-дихлорфенилацетонитрил (пример 14.5) в 150 мл этанола. Добавляют этил-формат (16,67 г), и полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 45 минут, перед добавлением дополнительной порции этилформата (2,78 г). После перемешивания при 80°C в течение еще 1,5 часа, осадок отфильтровывают и сушат в вакууме. Твердый продукт растворяют в воде, фильтруют, подкисляют концентрированной соляной кислотой и осадок отфильтровывают и сушат в вакууме. 14,35 г, 45% выход.

b. раствор вышеуказанного продукта, 9,19 г этиленгликоля и 8,9 г паратолуолсульфокислоты в 100 мл толуола перемешивают при кипячении с обратным холодильником, причем воду собирают в ловушку Дина-Старка. После охлаждения раствор промывают водой, 1н NaOH и водной перед сушкой над сульфатом магния. После выпаривания растворителя получают масло (20,17 г), которое растворяют в EtOH (70 мл). После выстаивания в течение 1 часа кремообразный осадок отфильтровывают и сушат в вакууме. Получают 10,44 г.

c. К раствору NaOMe (5,1 г) в этаноле (75 мл) добавляют 8,2 г гуанидингидрохлорида. После перемешивания в течение 30 минут NaCl отфильтровывают, добавляют вышеуказанный ацеталь, и полученную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 1 часа. Затем растворитель концентрируют, а полученный продукт отфильтровывают. После перекристаллизации из этанола получают продукт в виде белого твердого продукта, 7,67 г выход 70%, т. плавления 212,5-214°C.

Диаминопиримидин (6,12 г) растворяют в этаноле (250 мл), добавляют концентрированную соляную кислоту (2,07 мл) и суспензию охлаждают в течение 2 часов. Осадок отфильтровывают и сушат до получения гидрохлоридной соли, 5,52 г.

Пример 21B

a. 2,3-дихлорфенилуксусная кислота

100 мл концентрированной соляной кислоты выливают на измельченный лед, этот раствор добавляют к 2,3-дихлорфенилацетонитрилу (30,6 г), и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5 часов. После охлаждения смесь разбавляют водой (500 мл), экстрагируют EtOAc (600 мл), и органическую фазу промывают рассолом перед тем, как сушат над сульфатом магния. После выпаривания растворителя получают белый твердый продукт, 31,3 г.

b. Этил-2,3-дихлорфенилацетат

К суспензии кислоты в этаноле (200 мл) добавляют концентрированную серную кислоту (1 мл), и полученную смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 3 часов. После охлаждения растворитель выпаривают, а остаток обрабатывают концентрированной NH₄OH (3 мл) в 50 мл воды. Органическую фазу экстрагируют в CH₂Cl₂, сушат над сульфатом магния, и растворитель выпаривают, получая прозрачную жидкость, 19,88 г.

c. Этил-2-(2,3-дихлорфенил)-3-N-морфолино-акрилат

К смеси сложного эфира, морфолина (40,7 г) и этилортоформата (69,24 г) добавляют уксусный ангидрид (0,5 мл), и полученный бледно-желтый раствор перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 3 часов. После охлаждения смесь концентрируют в вакууме. Начинает образовываться белый осадок, и его отфильтровывают перед дальнейшим концентрированием фильтрата до получения коричневого прозрачного масла. После выстаивания в вакууме в течение ночи получают желтый твердый продукт, 34,34 г.

d. 5-(2,3-дихлорфенил)изоцитозин

К вышеуказанному сложному эфиру добавляют гуанидингидрохлорид (26,6 г), суспендированный в 2-метоксизтокоиде натрия (из 6,6 г Na) в 2-метоксизтанол (150 мл), и полученную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения полученную смесь концентрируют в вакууме, разбавляют водой (100 мл), а затем промывают Et₂O (200 мл). Водную фазу подкисляют AcOH, и осадок фильтруют и промывают EtOH, а затем Et₂O перед сушкой в вакууме. Получают 13,48 г.

е. N¹-(4-хлор-5)-(2,3-дихлорфенил)-(2-пиримидинил)-N²,N²-диметилформамидин

К смеси указанного изоцитозина (14,4 г) в CH₂Cl₂ (200 мл) добавляют по каплям за 30 минут свежий реагент Вилсмейера-Хаака (из 2,75 эквивалентов SOCl₂ и 2,58 эквивалентов DMF), а затем полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 часов. После охлаждения медленно добавляют 1н NaOH (250 мл). Водную фазу промывают CH₂Cl₂ и объединенные органические экстракты промывают раствором перед тем, как их сушат над сульфатом магния. После выпаривания растворителя и хроматографической обработки на силикагеле при элюировании EtOAc получают 13,6 г, т. пл. 113-115°C.

ф. 2-амино-4-хлор-5-(2,3-дихлорфенил)пиримидин

К формамидину в EtOH (50 мл) добавляют этанольный MeNH₄ (8 эквивалентов) в EtOH (50 мл) и полученную смесь герметизируют в реакторе Парра перед тем как перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем реакционную смесь концентрируют в вакууме, осадок смешивают с 1н NaOH (75 мл), фильтруют, промывают водой и сушат в вакууме. Получают 11,2 г, т. пл. 228-230°C.

г. 2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)пиримидин

К 2-амино-4-хлор-5-(2,3-дихлорфенил)пиримидину (6,73 г) добавляют этанольный аммиак (30 экв. в 50 мл EtOH) и полученную смесь герметизируют в реакторе Парра и нагревают до 125°C в течение 38 часов. После охлаждения смесь концентрируют в вакууме, а остаток смешивают с 1н NaOH (75 мл), фильтруют, промывают водой и сушат в вакууме. 6,14 г. Т. пл. 208-211°C.

Пример 22

Получение 2,4-диамино-5-(2-хлорфенил)-6-метилпиримидина

Это соединение получают по способу JACS, 1951, 73, 3763-70, т. пл. 225°C.

Пример 23

Получение 2,4-диамино-5-(2-хлорфенил)пиримидина

Это соединение получают по способу JACS, 1951, 73, 3763-70, т. пл. 125-8°C.

Пример 24

Получение 2,4-диамино-5-(2-хлорфенил)-6-этилпиримидина

Получают по способу примера 22, за исключением того, что этилпропионат заменяют на этил-ацетат. Т. пл. 197-8°C.

Пример 25

Получение 2,4-диамино-5-(2,4-дихлорфенил)-6-трифторметилпиримидина

Это соединение получают способом аналогичным получению соединения примера 14 из 2,4-дихлорфенилацетонитрила (Aldrich). Т. пл. 220,5-221°C.

Пример 26

Получение 6-бензилоксиметил-2,4-диамино-5-(2,4-дихлорфенил)-пиримидина

Это соединение получают способом аналогичным получению соединения примера 16 из 2,4-дихлорфенилацетонитрила и этилбензилоксиацетата, 3,77 г, 171-172°C.

Пример 27

2-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-амино-5-(2,4-дихлорфенил)пиримидин

А) Раствор 55,7 г (0,4 экв.) сульфата S-метилизотиомочевина в 280 мл воды приготавливают и осторожно нагревают на паровой бане при перемешивании. Затем медленно прикапывают 40 г (0,4 моля) N-метилпиперазина к раствору, продувая колбу азотом. Выделяющиеся газы собирают в несколько порций раствора 132 г хлорида ртути в 400 мл этанола, который заставляет метилмеркаптан оседать в виде хлорида метил-ртути. После завершения добавления N-метилпиперазина реакцию продолжают до тех пор, пока не прекращается осаждение хлорида метил-ртути. Затем реакционную смесь концентрируют в вакууме и охлаждают, что приводит к кристаллизации N-метил-N'-аминопиперазинсульфата, получают 50,79 г.

В) Смесь 76,3 г (0,356 моля) α-формил-2,4-дихлорфенилацетонитрила, 63,7 г изоамилового спирта, 0,36 г пара-толуолсульфокислоты, 895 мл толуола и 10 капель концентрированной серной кислоты нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 20 часов в присутствии ловушки Дина-Старка для удаления воды, образующейся в процессе реакции, затем добавляют равную порцию изоамилового спирта и несколько капель серной кислоты, и реакционную смесь нагревают еще 20 часов до тех пор, пока не собирают теоретическое количество воды. Раствор охлаждают.

С) Порцию 8,2 г натрия растворяют в 500 мл абсолютированного этанола, добавляют 50 г N-метил-N'-аминопиперазинсульфата. Полученную смесь перемешивают еще 10 минут. Добавляют раствор В. Смесь кипятят при перемешивании еще 6 часов, оставляют выстаиваться в течение ночи, и растворитель удаляют в вакууме. Остаток экстрагируют разбавленной соляной кислотой, которая растворяет большую часть продукта. Раствор трижды экстрагируют эфиром, затем нейтрализуют водную фракцию, которая оседает в виде смолы, которая отверждается при стоянии в течение ночи; вес 30 г. Продукт повторно кристаллизуют из 50% этанола с обесцвечивающим древесным углем. Для того, чтобы прошла кристаллизация, необходимо очень медленное охлаждение; т. пл. 137°C.

Рассчитано для

C₁₅H₁₇Cl₂N₅: С 58,27 Н 5,07 N 20,71

Найдено: С 53,58 Н 5,14 N 20,40

Пример 28

Получение 2,4-диамино-5-(2,5-дихлорфенил)-6-трифторметилпиримидина

Это соединение получают по способу для со-единения примера 14 из 2,5-дихлорфенилового спирта (Синтез Ланкастера, 48,26 г) до получения указанного в заглавии соединения в количестве 3,85 г. Т. плавления 215-217°C.

Пример 29

Получение 2,4-диамино-5-(2,3,5-трихлорфенил)пиримидина

3,20 г гуанидинхлорида добавляют к раствору этоксида натрия (из 848 мг натрия) в 52 мл этанола. Полученную белую суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляют енольный эфир из примера 3.2 (4,40 г), и полученную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 3,5 часа. После охлаждения суспензию фильтруют, и полученный фильтрат выпаривают досуха в вакууме. После хроматографической обработки на силика-геле при элюировании CHCl_3 до 3% MeOH-CHCl_3 получают целевой продукт, который тщательно растирают с эфиром и сушат в вакууме. Выход 2,01 г. Т. плавления 246-249°C.

Пример 30

Получение 4-амино-5-(3-бромфенил)-6-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидина

К раствору NaOEt (из 0,92 г натрия) в 75 мл этанола добавляют 3-бромфенилацетонитрил (Aldrich, 7,85 г) и этилацетат (3,52 г). Полученную смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 6 часов. После охлаждения смесь концентрируют и остаток растворяют в воде. Водную фазу промывают эфиром, подкисляют 2н HCl и экстрагируют эфиром. Полученные экстракты сливают, сушат над сульфатом магния и выпаривают 3,6 г. Т. плавления 97-103°C.

Полученный кетон (3,7 г), этиленгликоль (5 мл) и паратолуолсульфокислоту (100 мг) нагревают при кипячении с обратным холодильником в толуоле (100 мл) в аппарате Дина-Старка в течение 3,5 часа. Полученную смесь охлаждают, концентрируют и к остатку добавляют воду. Полученный продукт экстрагируют эфиром, и полученные экстракты сливают, сушат над сульфатом магния и выпаривают, 4,03 г, т. пл. 68-70°C.

К раствору NaOEt (из 0,28 г натрия) в этаноле (30 мл) добавляют N-метилпиперазино-формамидингидроид (2,7 г). После перемешивания в течение 10 минут добавляют кеталь (1,41 г), и полученную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 4 часов. После охлаждения суспензии ее фильтруют, и полученный фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографически на силикагеле, элюируют 10% MeOH/CHCl_3 до получения целевого продукта, 0,48 г. Т. плавления 120-122°C.

Пример 31

Получение 2,4-диамино-5-(1-нафтил)-6-трифторметилпиримидина

Это соединение получают способом аналогичным получению соединения 14 из 1-нафтилацетонитрила (Aldrich, 10 г), до получения указанного в заглавии соединения с выходом 0,69 г, т. пл. 224-226°C.

Пример 32

Получение 2-амино-5-(2,4-дихлорфенил)-4,6-дихлорпиримидина

1. Этил-2,4-дихлорфенилацетат

2,4-дихлорфенилацетонитрил (27,9 г, 150 ммоль) суспендируют в 2н NaOH (400 мл), и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов. Охлажденную реакционную смесь экстрагируют эфиром (2x200 мл), подкисляют до pH 3, и твердый продукт фильтруют и сушат (22 г, 70%).

20 г продукта растворяют в EtOH (300 мл) и концентрированную серную кислоту (5 мл) осторожно добавляют. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 7 часов. Охлажденную реакционную смесь выпаривают при пониженном давлении, и остаток разделяют между CH_2Cl_2 и водой (по 30 мл каждого). Органический слой экстрагируют насыщенным раствором бикарбоната натрия (200 мл), промывают водой (100 мл), сушат и выпаривают в вакууме до получения этил-2,4-дихлорфенилацетата в виде масла (22,2 г, 89,5%).

2. Диэтил-2,4-дихлорфенилмалонат

Натрий (1,86 г, 0,081 М) добавляют порциями в абсолютированный этанол (150 мл) при перемешивании. После того, как весь натрий растворится, прикапывают раствор этил-2,4-дихлорфенилацетата (20 г) в диэтилкарбонате (50 мл). Реакционную смесь нагревают до тех пор, пока не отгонится EtOH . Скорость добавления контролируют таким образом, чтобы скорость разгонки была равномерной. После завершения добавления реакционную смесь нагревают и перегоняют еще 4 часа. Охлажденную реакционную смесь разделяют между водой (300 мл) и EtOAc (300 мл) и органический слой сушат и выпаривают в вакууме до получения масла желтого цвета (21 г, 85%).

3. 2-амино-5-(2,4-дихлорфенил)-4,6-дигидрокси-пиримидин

Натрий (4,52 г, 0,196 М) добавляют порциями к этанолу (150 мл). После того, как растворяется весь натрий, добавляют гуанидингидрохлорид (12,44 г, 0,13М), а затем диэтил-2,4-дихлорфенилмалонат (20 г, 0,0655 М). Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 часов, EtOH удаляют при пониженном давлении, а остаток разделяют между 2н NaOH (400 мл) и EtOAc (400 мл). Водный слой подкисляют концентрированной соляной кислотой при охлаждении и осадок отфильтровывают и сушат (11 г, 62%).

4. 2-амино-5-(2,4-дихлорфенил)-4,6-дихлорфенилпиримидин

Смесь 2-амино-5-(2,4-дихлорфенил)-4,6-дигидроксипиримидина (10 г), фосфорилхлорида (100 мл) и диметиланилина (1,5 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 6 часов. Охлажденную реакционную смесь осторожно добавляют к измельченному льду и нерастворимую твердую часть фильтруют и промывают 2н HCl, а затем водой. Твердую часть повторно суспендируют в воде, нейтрализуют (0,88 NH₄OH) при охлаждении, и полученную смесь оставляют на ночь при комнатной температуре. Нерастворимую твердую часть отфильтровывают, сушат и очищают с помощью хроматографии с мгновенным испарением до получения указанного в заглавии соединения (2,5 г, 22%), т. плавления 211-213°C.

Результаты микроанализа:

Рассчитано:	C 38,83	H 1,6	N 13,59
Найдено:	C 38,59	H 1,53	N 13,40

Пример 33

Получение 2,4-диамино-6-хлор-5-(2,4-дихлор-фенил)-пиримидина

Смесь 2-амино-5-(2,4-дихлорфенил)-4,6-дихлорпиримидина (0,5 г) (пример 32) EtOH на-сыщенного аммиаком (20 мл) и порошка меди (0,05 г) нагревают в автоклаве при 180°C в течение 18 часов. Охлажденную реакционную смесь фильтруют, выпаривают и остаток очищают на хроматографической колонке с мгновенным испарением до получения указанного в заглавии соединения (0,12 г, 25%). Т. плавления 219°C. Мик-роанализ:

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

Пример 34

Получение 2-амино-4-хлор-5-(2,4-дихлорфе-нил)-6-метилтиопиримидина

Смесь 2-амино-5-(2,4-дихлорфенил)-4,6-дихлорпиримидина (0,5 г) (пример 32), THF (15 мл), натриевой соли метантиола (0,113 г), по-рошка меди (0,05 г) и трис/2-/2-метоксиэтоиси/-этил/амина (0,1 г) нагревают в автоклаве при 180°C в течение 18 часов. Охлажденную реакци-онную смесь фильтруют, выпаривают и остаток очищают хроматографически с мгновенным испа-рением до получения указанного в заглавии со-единения (0,262 г, 5%).

Т. плавления 201-202°C (размягчается при 196°C). Микроанализ:

Рассчитано:	C 41,19	H 2,50	N 13,10
Найдено:	C 41,10	H 2,52	N 12,77

Пример 35

Получение 2,4-диамино-5-(2,4-дихлорфенил)-6-метилтиопиримидина

Смесь 2-амино-4-хлор-5-(2,4-дихлорфенил)-6-метилтиопиримидина (0,5 г) (пример 32) EtOH на-сыщенный аммиаком (20 мл), порошка меди (0,05 г) и трис/2-/2-метоксиэтокси/этил/амина (0,01 г) нагревают в автоклаве при 180°C в течение 18 часов. Охлажденную реакционную смесь фильтруют, выпаривают и остаток очищают хро-матографически с мгновенным испарением до по-лучения указанного в заглавии соединения (0,11 г, 20,5%), т. плавления 191-192°C. Микроанализ:

Рассчитано для			
0,2 гидрата:	C 43,33	H 3,41	N 18,38
Найдено:	C 43,37	H 3,23	N 18,33

Пример 36

2-амино-5-(3,5-дихлорфенил)-6-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-пиримидин

а. 3,5-дихлорфенилацетонитрил

Смесь 3,5-дихлорбензилового спирта (Aldrich, 25 г), тионилхлорида (100 мл) и ДМГ (0,5 мл) перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов. После охлаждения смесь концентрируют в вакууме, остаток помещают в эфир, промывают насыщенным водным NaHCO₃ и рас-солом, сушат над сульфатом магния и концентри-руют в вакууме до получения 3,5-дихлор-бензилхлорида в виде светло-желтого твердого вещества, которое используют без дальнейшей очистки, 28 г, т. пл. 32-36°C.

К интенсивно перемешиваемому раствору 3,5-дихлорбензилхлорида (28 г) в 150 мл дихлорме-тана добавляют смесь KCN (27,5 г) и кислого сульфата тетрабутиламмония (2,38 г) в воде (110 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 22 часов смесь разбавля-ют дихлорметаном, органическую фазу промывают водой и концентрируют в вакууме до получения масла. После фильтрования через силикагель с толуолом, концентрирования и тщательного рас-тирания с гексаном получают целевой продукт в виде бесцветного твердого вещества, 15,8 г, т. плавления 31-32°C.

б. 4-амино-5-(3,5-дихлорфенил)-6-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-пиримидин

К перемешиваемому раствору NaOEt (из 0,69 г натрия) в этаноле (25 мл) при кипячении с обратным холодильником, добавляют за 5 минут смесь 3,5-дихлорфенилацетонитрила (9,3 г) и этилацетата (3,3 г) в сухом диметоксиметане (10 мл). После перемешивания при кипячении с обратным холодильником в течение 4 часов, по-лученную смесь охлаждают на льду, подкисляют уксусной кислотой, выливают в холодную воду и экстрагируют дихлорметаном. Объединенные экс-тракты промывают водой и концентрируют до по-лучения масла. После тщательного растирания с гексаном получают 2-(3,5-дихлорфенил)-3-оксо-бутиронитрил в виде бесцветного твердого про-дукта (4,15 г).

К раствору ацилацетонитрила (4,1 г) в 100 мл эфира добавляют порциями избыток раствора диазометана в эфире. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре рас-твор концентрируют в вакууме до получения енольного эфира.

К перемешиваемому раствору NaOEt (из 0,72 г натрия) в этаноле (25 мл) добавляют N-метилпиперазинформамидингидриодид (7,29 г). Спустя 10 минут добавляют раствор вышеуказанного енольного эфира в этаноле (25 мл) и затем перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 4,5 часа. После охлаждения растворитель выпаривают в вакууме, а остаток встряхивают с 2н NaOH (50 мл). Твердую часть фильтруют, промывают водой, сушат на воздухе и обрабатывают хроматографически (диоксид кремния 1:9 MeOH:CHCl₃) до получения целевого продукта в виде бесцветного твердого продукта, 1,6 г. Т. плавления 164-166°C.

Пример 37

Получение 2,4-диамино-5-(2,5-дихлорфенил)-6-метилпиримидина

Это соединение получают способом, аналогичным способу получения примера 6 из 2,5-дихлорбензилового спирта (синтез Ланкастера). Т. плавления 226-228°C.

ТСХ /SiO₂:CHCl₃/MeOH, 9:1/ Rf=0,24.

Пример 38

Получение 2,4-диамино-5-(3,4-дихлорфенил)-6-трифторметилпиримидина

Это соединение получают способом аналогичным способу получения соединения примера 4, из 3,4-дихлорфенилацетонитрила (Aldrich), т. плавления 252-254°C:

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

Пример 39

Получение 2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил-4-нитрофенил)пиримидина

Это соединение получают способом аналогичным способу получения соединения примера 5 из 2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)пиримидина (пример 21). В результате реакции получают смесь 4-нитро и 5-нитропроизводных, из которых выделяют указанное в заглавии соединение на хроматографической колонке (SiO₂, EtOAc) т. пл. 237-9°C. Таким же образом выделяют 2,4-диамино-5-(2,3-дихлор-5-нитрофенил)пиримидин, т. плавления 264-6°C.

Пример 40

Получение 2,4-диамино-5-(2,4-дихлорфенил)-6-(диэтоксиметил)пиримидина

Это соединение получают способом аналогичным способу получения 2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-(диэтоксиметил)-пиримидина (пример 18.1) из 2,4-дихлорфенилацетонитрила, т. плавления 225°C.

Пример 41

Получение 2,4-диамино-5-(3,5-дихлорфенил)-6-метилпиримидина

Это соединение получают способом аналогичным способу получения соединения примера 6 из 3,5-дихлорфенилацетонитрила (Aldrich), т. плавления 242-244°C.

Пример 42

Получение 2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-трифторметилпиримидин-N-оксида

Это соединение получают из соединения примера 14 при взаимодействии с MCPBA в CHCl₃ при комнатной температуре. Т. плавления 275-278°C.

Пример 43

Получение 2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-трибромметилпиримидина

Это соединение получают из соединения примера 15 при взаимодействии с избытком брома и ацетата натрия в уксусной кислоте при кипячении с обратным холодильником. Указанное в заглавии соединения выделяют из смеси с соединением примера 75 на хроматографической колонке. Т. плавления 210°C (с разл.).

Пример 44

Получение 2,4-диамино-5-(2,4-дихлорфенил)-6-метоксиметилпиримидина

Это соединение получают способом аналогичным способу примера 2, из 2,4-дихлорфенилацетонитрила, т. плавления 183-185°C. На ТСХ одно пятно.

Пример 45

Получение 2,4-диамино-5-(2,6-дихлорфенил)-6-метилпиримидина

Это соединение получают по способу аналогичному способу примера 6 из 2,6-дихлорфенилацетонитрила (Aldrich). Т. плавления 250°C.

Пример 46

Получение 2,4-диамино-5-(2,4-дихлорфенил)-пиримидин-6-карбоксальдегида

Это соединение получают из соединения примера 40 способом аналогичным способу примера 18.2. Т. плавления более 350°C.

Пример 47

Получение 2,4-диамино-5-(2,3-дихлор-4-нитро-фенил)-6-метилпиримидина

Это соединение получают из соединения примера 15 способом, аналогичным способу получения соединения 39, т. плавления 265°C. Также в результате реакции получают 2,4-диамино-5-(2,3-дихлор-5-нитрофенил)-6-метилпиримидин.

Пример 48

Получение 2,4-диамино-5-(2,4-дихлорфенил)-6-гидроксииминометилпиримидина

Это соединение получают из соединения примера 46 при взаимодействии с гидросиламингидрохлоридом в этаноле, т. плавления 260-265°C.

Пример 49

Получение 2,4-диамино-5-(2,4-дихлорфенил)-6-гидроксиметилпиримидина

Это соединение получают из соединения при-мера 46 способом аналогичным способу получения соединения в примере 18.3, т. пл. 169-171°C.

Пример 50

Получение 2,4-диамино-5-(2,3,4-трихлор-фенил)-6-метилпиримидина

Это соединение получают из соединения при-мера 47 при восстановлении амина (PtO_2 , H_2 , AcOH), получения диазониевой соли (NaNO_2 , H_2SO_4 и взаимодействия ее с CCl_4 (как в приме-ре 57). Возгоняется при 275°C. По данным ТСХ го-могенно (метанол/хлороформ, 1:9) $R_f=0,36$.

Пример 51

2,4-диамино-5-(2,6-дихлорфенил)-6-метокси-метил-пиримидин

Это соединение получают способом анало-гичным способу получения соединения примера 2 из 2,6-дихлорфенилацетонитрила (Aldrich), т. пл. 204-207°C.

Пример 52

Получение 2,4-диамино-5-(2,3,5-трихлор-фенил)-6-трихлорметилпиримидина

Это соединение получают из соединения при-мера 6 при взаимодействии с NCS в AcOH при 100°C (катализатора AIBN), т. плавления 226-227°C.

Пример 53

2,4-диамино-5-(2,4-дихлорфенил)-6-фторме-тилпиримидин

1. 2,4-диамино-6-бромметил-5-(2,4-дихлор-фенил)пиримидин

2,4-диамино-6-бензилоксиметил-5-(2,4-ди-хлорфенил)-пиримидин (пример 26) (6,5 г) раство-ряют в 47% растворе бромистоводородной кисло-ты в уксусной кислоте (75 мл) и полученную смесь перемешивают при 100°C в течение 6 часов. По-сле выстаивания при комнатной температуре в течение ночи дигидробромидную соль отфиль-тровывают, промывают эфиром и сушат в вакуу-ме, 6 г.

К перемешиваемому раствору дигидробро-мидной соли (0,43 г) в диметилсульфоксиде (4 мл) прикапывают раствор бикарбоната натрия (0,84 г) в 10 мл воды. Спустя 30 минут осадок отфильтро-вывают, промывают водой, затем эфиром и сушат в вакууме, 0,26 г, т. пл. более 270°C (с разложе-нием).

2. 2,4-диамино-5-(2,4-дихлорфенил)-6-фтор-метилпиримидин

К раствору 2,4-диамино-6-бромметил-5-(2,4-дихлорфенил)пиримидина (1,04 г) в тетрамети-ленсульфоне (4,5 мл) добавляют фторид цези (1 г). Полученную смесь перемешивают и нагр-евают при 100°C в течение 4 часов, разбавляют во-дой и экстрагируют хлороформом. Объединенные экстракты промывают водой, сушат над сульфа-том магния и концентрируют в вакууме. Остаток обрабатывают хроматографически /двуокись кремния 19:1,0,1 дихлорметан/менаол/триэтил-амин) до получения указанного в заглавии соеди-нения, которое перекристаллизовывают из этано-ла 0,19 г, т. плавления 210-211°C.

Пример 54

Получение 2,4-диамино-5-/2-хлор-5-/N,N-диме-тилсульфамоил/-фенил/-6-метилпиримидина

1. 2,4-диамино-5-(2-хлор-5-нитрофенил)-6-метилпиримидин

К раствору 2,4-диамино-5-(2-хлорфенил)-6-метилпиримидина (11,84 г) (пример 22) в концен-трированной серной кислоте (100 мл), добавляют нитрат калия (5,1 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 90 минут рас-твор выливают на лед и подщелачивают 10н NaOH . Полученный продукт экстрагируют этил-ацетатом, сливают, сушат над сульфатом магния и выпаривают, 13,9 г, 236-240°C.

2. 2,4-диамино-5-(5-амино-2-хлорфенил)-6-метилпиримидин

Раствор 2,4-диамино-5-(2-хлор-5-нитрофе-нил)-6-метилпиримидина (13,9 г) в уксусной кисло-те (500 мл) восстанавливают в атмосфере водо-рода в присутствии PtO_2 (0,28 г). Полученную смесь фильтруют через nyflo , и полученный филь-трат концентрируют. Остаток нейтрализуют насы-щенным раствором бикарбоната натрия и полу-ченный продукт экстрагируют этилацетатом, сли-вают, сушат над сульфатом магния и выпаривают. После хроматографирования на силикагеле при элюировании CHCl_3 до 40% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ получа-ют целевой продукт, К г, т. пл. 117-121°C.

3. 2,4-диамино-5-(2-хлор-5-N,N-диметилсуль-фамоилфенил)-6-метилпиримидин

2,4-диамино-5-(5-амино-2-хлорфенил)-6-ме-тилпиримидин (0,25 г) растворяют в воде (0,8 мл) и концентрированной HCl (0,5 мл). К охлажденно-му раствору (ниже 10°C) добавляют раствор нит-рита натрия (0,07 г) в воде (0,5 мл). После пере-мешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, раствор охлаждают до 5°C Добавляют хлорид меди (0,05 г) и 5,14М O_2 в уксусной кисло-те (0,97 мл) и реакционную смесь перемешивают при 5°C в течение ночи. Смесь фильтруют и про-мывают водой до получения сульфонилхлорида, 0,23 г.

Полученный сульфонилхлорид (0,16 г) рас-творяют в THF (2 мл), добавляют 2 мл диэтилами-на. После перемешивания в течение ночи раствор разбавляют водой, экстрагируют этилацетатом, сливают, сушат над сульфатом магния и выпаривают. После хроматографирования на силикагеле при элюировании 2% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ получают це-левой продукт 0,047 г, т. плавления 283-285°C.

Пример 55

Получение 2,4-диамино-5-(3,5-дихлорфенил)-6-метоксиметилпиримидина

Это соединение получают способом аналогич-ным способу примера 2 из 3,5-дихлор-фенилацетонитрила, т. пл. 228-230°C.

Пример 56

Получение 2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-гидроксипиридида

1. Этил-2-циано-2-(2,3-дихлорфенил)ацетат

1,2 г натрия порциями добавляют к 50 мл эта-нола при перемешивании. После растворения на-трия прикапывают раствор 2,3-дихлорфенил-ацетонитрила (9,4 г) в 25 мл диэтилкарбоната. Ре-акционную смесь нагревают до тех пор, пока не отгоняется ЕтОН. Скорость добавления регулиру-ют таким образом, чтобы она была равна скорости отгонки. После завершения добавления реакци-онную смесь нагревают и отгоняют еще в течение 4 часов. Холодную реакционную смесь разделяют между водой и ЕтОАс (300 мл каждого). Органиче-ский слой сушат и выпаривают в вакууме, а оста-ток очищают хроматографически с мгновенным испарением до получения указанного в заглавии соединения (5 г, 39%).

2. 2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-гидрок-сипиримидин

Натрий (1,2 г, 0,052 моля) добавляют порция-ми к 50 мл абсолютированного этанола при пере-мешивании. После того, как натрий растворяется, добавляют гуанидингидрохлорид (3,69 г, 0,039 моля) а затем этил-2-циано-2(2,3-дихлор-фенил)ацетат (5 г, 0,0195 моля). Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в тече-ние 8 часов, ЕтОН удаляют при пониженном дав-лении, а остаток разделяют между ЕтОАс и водой. ЕтОАс слой экстрагируют 2н NaOH, и полученный экстракт нейтрализуют 2н HCl при охлаждении. Твердый осадок отфильтровывают и сушат до по-лучения указанного в заглавии соединения (0,22 г). Т. плавления 275°C (с разложением). Мик-роанализ:

Рассчитано для

0,25 гидрата: C 43,56 H 3,09 N 20,33

Найдено: C 43,76 H 3,09 N 20,03

Пример 57

Получение 2,4-диамино-5-(2,4-трихлорфенил)-6-метилпиримидина

а. Получение 2-(2,4-дихлорфенил)-3-оксо-бутиронитрила

Раствор 2,4-дихлорфенилацетонитрила (30,0 г, 161 ммоль) (Aldrich) в сухом этилацетате (36 мл) прикапывают к этанольному раствору этоксида натрия, полученному *in situ* из металличе-ского натрия (4,90 г, 213 ммоль) и сухого этано-ла (60 мл). Эту реакционную смесь кипятят с об-ратным холодильником в течение двух часов, ос-тавляют выстаиваться в течение ночи при комнат-ной температуре и этанол выпаривают. Получен-ное твердое вещество растворяют в воде, а полу-ченный раствор экстрагируют дважды эфиром. Водный слой охлаждают и подкисляют соляной кислотой. Неочищенный продукт экстрагируют эфиром до получения 23,31 г белого твердого продукта.

б. Получение 2,4-диамино-5-(2,4-дихлор-фенил)-6-метилпиримидина

Раствор неочищенного 2-(2,4-дихлорфенил)-3-оксо-бутиронитрила (23,24 г) в сухом толуоле (400 мл) кипятят с обратным холодильником с этиленгликолем (280 мл) и паратолуолсульфокис-лотой (8,00 г, 42 ммоль) в течение четырех часов с использованием ловушки Дина-Старка. После охлаждения органическую фазу промывает насыщенным раствором NaHCO₃, сушат над MgSO₄, и растворитель выпаривают до получения твердого продукта (24,0 г).

Тонкоизмельченный гуанидингидрохлорид (19,1 г, 200 ммоль) добавляют к этанольному раствору этоксида натрия, полученному *in situ* из металлического натрия (5,0 г, 218 ммоль) в сухом этаноле (500 мл). К раствору гуанидина добавля-ют раствор кетала (25,0 г, 92 ммоль) в сухом эта-ноле (10 мл). Полученную смесь кипятят с обрат-ным холодильником в течение двух часов и ос-тавляют выстаиваться в течение ночи при комнат-ной температуре. Этанол выпаривают, а неочи-щенный продукт порекристаллизуют из горя-чего ацетона до получения 17,23 г продукта, т. плавления 222-222,5°C.

с. Получение 2,4-диамино-5-(2,4-дихлор-5-нитрофенил)-6-метилпиримидина

Тонкоизмельченный нитрат калия (6,5 г, 64 ммоль) добавляют к раствору 2,4-диамино-5-(2,4-дихлорфенил)-6-метилпиримидина (17,23 г, 64 ммоль) в концентрированной серной кислоте (150 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 90 минут. Реак-ционную смесь добавляют затем к бикарбонату натрия и льду. Полученный продукт экстрагируют этилацетатом. После удаления этилацетата полу-чают желтый твердый продукт (30,85 г). Часть это-го неочищенного продукта (7,0 г) пропускают че-рез хроматографическую колонку с силикагелем с мгновенным испарением и элюируя этилацетатом получают неочищенный продукт (4,81 г).

д. Получение 2,4-диамино-5-(5-амино-2,4-дихлорфенил)-6-метилпиримидина

2,4-диамино-5-(2,4-дихлор-5-нитрофенил)-6-метилпиримидин (4,80 г, 15 ммоль) растворяют в ледяной уксусной кислоте (18 мл). Этот раствор и 10 мг катализатора Адамса перемешивают в ат-мосфере водорода при комнатной температуре в течение 4 часов. Катализатор отфильтровывают, и уксусную кислоту выпаривают. Получают бес-цветную жидкость, которую растворяют в этилаце-тате и промывают трижды водой. После выпари-вания этилацетата получают твердый белый про-дукт (2,64 г, 9 ммоль).

е. Получение 2,4-диамино-5-(2,4,5-три-хлорфенил)-6-метилпиримидина

2,4-диамино-5-(5-амино-2,4-дихлорфенил)-6-метилпиримидин (1,95 г, 7 ммоль) растворяют в смеси концентрированной соляной кислоты (3,6 мл) и воды (6 мл). Температуру снижают до 10°C. Полученную смесь перемешивают при ком-натной температуре в течение 2 часов, затем ох-лаждают перед прикапыванием холодного раство-ра хлорида меди (1,7 г, 17 ммоль) в концентри-рованной соляной кислоте (50 мл). Образуется серый осадок, который отфильтровывают и сушат. Неочищенный продукт (2,30 г) растворяют в этил-ацетате и дважды промывают раствором гидро-ксида аммония и один раз рассолом. После выпари-вания этилацетата получают грязно-белое вещество (2,04 г). После перекристаллизации из 10% метанола в хлороформ получают чистый продукт (0,55 г, 2 ммоль), т. плавления 262°C (с разложением).

Пример 58

Получение 4-эмино-2-N-этиламино-5-(2,3,5-трихлорфенил)-пиримидина

К раствору NaOEt (из 0,1 г натрия) в 10 мл этанола добавляют этилгуанидинсульфат (1 г) (Aldrich). После перемешивания в течение 10 мин, енольный эфир (пример 3.2) (0,486 г) добавляют, и полученную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь оставляют выстывать при комнатной температуре на ночь, а затем фильтруют. Полученный фильтрат концентрируют, и остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем, элюируя CHCl_3 до получения целевого продукта, 0,11 г, т. плавления 149-152°C.

Пример 59

2,4-диамино-5-(2,4-дихлорфенил)-6-цианометилпиримидин

Это соединение получают из 2,4-диамино-5-(2,4-дихлорфенил)-6-бромметилпиримидина (пример 53) при взаимодействии с цианидом натрия в ДМГ при комнатной температуре, т. плавления 249-251°C.

Пример 60

2,4-диамино-5-(2,4-дихлорфенил)-6-диметил-аминометилпиримидин

Это соединение получают из 2,4-диамино-5-(2,4-дихлорфенил)-6-бромметилпиримидина (пример 53) при взаимодействии с диметиламином в этаноле при комнатной температуре, т. плавления 170-172°C.

Пример 61

2,4-диамино-5-(2,4-дихлорфенил)-6-циано-пиримидин

Это соединение получают из соединения примера 48 при взаимодействии с трифторуксусным ангидридом в пиридине, т. плавления 249°C.

Пример 62

2,4-диамино-5-(2-хлор-4-фторфенил)-6-метил-пиримидин

Это соединение получают способом аналогичным способу примера 15 из 2-хлор-4-фторфенил-ацетонитрила, который сам получают из 2-хлор-4-фтортолуола (Aldrich), т. плавления 238°C.

Пример 63

2,4-диамино-5-(3,4-дихлорфенил)-6-метокси-метилпиримидин

Это соединение получают способом аналогичным способу получения примера 2 из 3,4-дихлорфенилацетонитрила (Aldrich), т. плавления 204-206°C.

Пример 64

2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-этил-пиримидин

Это соединение получают способом аналогичным способу получения соединения примера 15 из этилпропионата, т. плавления 228-230°C.

Пример 65

2,4-диамино-5-(2,4-дифторфенил)-6-метил-пиримидин

Это соединение получают способом аналогичным способу получения соединения примера 6 из 2,4-дифторфенилацетонитрила (Aldrich), т. плавления 291-296°C.

Пример 66

2,4-диамино-5-(2-нафтил)-6-метилпиримидин

Это соединение получают способом аналогичным способу получения соединения примера 6 из 2-нафтилацетонитрила (Aldrich). Т. плавления 221-222°C.

Пример 67

2,4-диамино-5-(1-нафтил)-6-метилпиримидин

Это соединение получают способом получения соединения примера 6 из 1-нафтилацетонитрила (Aldrich). Т. плавления 224-225°C.

Пример 68

2-гидрокси-4-амино-5-(2,3-дихлорфенил)пиримидин

Это соединение получают из соединения примера 21 при взаимодействии с нитритом натрия в 1N H_2SO_4 при кипячении с обратным холодильником до получения смеси указанного в заголовке соединения и соединения примера 21B.d. Указанное в заголовке соединение выделяют на хроматографической колонке. Т. плавления 330-334°C.

Пример 69

2-амино-4-этокси-5-(2,4-дихлорфенил)-6-метилтиопиримидин

Это соединение получают из соединения примера 32.4 при взаимодействии с натриевой солью метантиола в этаноле. Т. плавления 123-124°C.

Пример 70

2,4-диамино-5-(2,3,5-трихлорфенил)-6-гидроксиметилпиримидин

Это соединение получают из соединения примера 2 при взаимодействии с триметилсилило-дидом в сульфолане при 80°C. Т. плавления 101-105°C.

Пример 71

2,4-диамино-5-(2,3,5-трихлорфенил)-6-фтор-метилпиримидин

Это соединение получают способом аналогичным способу получения соединения примера 18 из 2,4-диамино-5-(2,3,5-трихлорфенил)-6-гидрокси-метилпиримидина. Т. плавления 215-217°C.

Пример 72

2,4-диамино-5-(2,4-дихлорфенил)-6-карбамо-илпиримидин

Это соединение получают из соединения примера 61 при взаимодействии с концентрированной серной кислотой при комнатной температуре. Т. плавления 298-199°C.

Пример 73

2,4-диамино-5-(2,4-дихлорфенил)пиримидин-6-карбоновая кислота

Это соединение получают из соединения при-мера 46 при взаимодействии с перманганатом калия, т. плавления 227°C.

Пример 74

Этил-2,4-диамино-5-(2,4-дихлорфенил)пиримидин-6-карбоксилат

Это соединение получают из соединения при-мера 73 при кипячении с обратным холодильником в присутствии концентрированной серной кислоты, т. плавления 177,5°C.

Пример 75

2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-дибром-метилпиримидин

Это соединение получают из соединения при-мера 15 при взаимодействии с 2н эквивалентами NBS в CCl₄ а AIBN в качестве инициатора. Указанное в заглавии соединение выделяет из смеси соединения примера 43 на хроматографической колонке. Т. плавления 270°C (с разложением).

Пример 76

2-диметиламино-4-амино-5-(2,4-дихлорфенил)пиримидин

Это соединение получают способом аналогичным способу получения соединения примера 10 из 2,4-дихлорфенилацетонитрила (Aldrich). Т. плавления 151°C.

Пример 77

4-амино-2-диметиламино-5-(3,4-дихлорфенил)-6-метилпиримидин

Это соединение получают способом аналогичным способу получения соединения примера 13 из 3,4-дихлорфенилацетонитрила.

Пример 78

2-N-пиперидил-4-амино-5-(2,4-дихлорфенил)пиримидин

Это соединение получают способом аналогичным способу получения соединения 76 из 1-пиперидинилкарбоксамидинсульфата (Bader), т. плавления 169°C.

Пример 79

2-метиламино-4-амино-5-(2,3,5-трихлорфенил)пиримидин

Это соединение получают способом аналогичным способу получения соединения примера 58 из 1-метилгуанидингидрохлорида (Aldrich), т. плавления 155-157°C.

Пример 80

2,4-диамино-5-(2-хлор-5-бромфенил)-6-метил-пиримидин

Это соединение получают способом аналогичным способу получения соединения примера 54 при взаимодействии диазониевой соли с бромидом меди, т. плавления 212-216°C.

Пример 81

2,4-диамино-5-(2-хлор-5-иодфенил)-6-метил-пиримидин

Это соединение получают способом аналогичным способу получения соединения примера 54 при взаимодействии диазониевой соли с иодидом калия, т. плавления 232-234°C.

Пример 82

2,4-диамино-5-(2-хлор-5-цианофенил)-6-метилпиримидин

Это соединение получают способом аналогичным способу получения соединения примера 54 при взаимодействии диазониевой соли с цианидом меди, т. плавления 239-241°C.

Пример 83

2,4-диамино-5-(2-хлор-5-фторфенил)-6-метил-пиримидин

Это соединение получают способом аналогичным способу получения соединения примера 54 через диазониевую соль тетрафторбората, т. плавления 195-197°C.

Пример 84

2,4-диамино-5-(2-хлор-5-метилтиофенил)-6-метилпиримидин

Это соединение получают способом аналогичным способу получения соединения примера 54 при взаимодействии диазониевой соли с метантиолом в присутствии порошка меди, т. плавления 194-198°C.

Пример 85

2-амино-4,6-ди(метилтио)-5-(2,4-дихлорфенил)пиримидин

Это соединение получают из соединения при-мера 32.4 при взаимодействии с натриевой солью метантиола в метаноле в присутствии трис(2-метоксиэтил)этиламина и порошка меди, т. плавления 164-165°C.

Пример 86

2,4-диамино-5-(2-хлор-5-метансульфониламинофенил)-6-метилпиримидин

Это соединение получают из 2,4-диамино-5-(2-хлор-5-аминофенил)-6-метилпиримидина из примера 54 при взаимодействии с метансульфонилхлоридом в пиридине, т. плавления 234-240°C.

Пример 87

2,4-диамино-5-(2,3-дихлорфенил)-1-метилпиримидиний иодид

Это соединение получают из соединения при-мера 21 и метилиодида, т. плавления 280-284°C.

Пример 88

2-амино-4-метиламино-5-(2,3-дихлорфенил)пиримидин

Это соединение получают способом аналогичным способу получения соединения примера 21B.g при взаимодействии с метиламином в этаноле, т. плавления 233-237°C.

Пример 89

2-амино-4-диметиламино-5-(2,3-дихлорфенил)пиримидингидрохлорид

Это соединение получают способом аналогичным способу получения соединения примера 21B.g при взаимодействии с диметиламином в этаноле с последующим превращением в хлористоводородную соль, т. плавления 295-300°C.

Пример 90

2-амино-4-хлор-5-(2,4-дихлорфенил)пиримидин

Это соединение получают способом аналогичным способу получения соединения примера 21B.f. из 5-(2,4-дихлорфенил)изоцитозина, т. плавления 215-216°C.

Пример 91

2-амино-4-метиламино-5-(2,4-дихлорфенил)пиримидин

Это соединение получают из соединения примера 90 при взаимодействии с метиламином в этаноле, т. плавления 189-90°C.

Пример 92

2-амино-4-диметиламино-5-(2,4-дихлорфенил)пиримидин гидрохлорид

Это соединение получают из соединения примера 90 при взаимодействии с диметиламином в этаноле и последовательном превращении в гидрохлоридную соль, т. плавления 297-301°C.

Пример 93

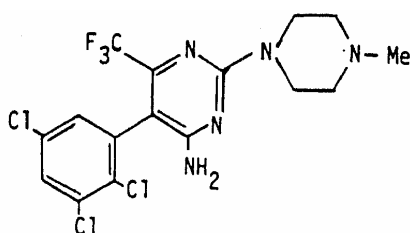
2-амино-4-пиперидино-5-(2,4-дихлорфенил)пиримидингидрохлорид

Это соединение получают из соединения примера 90 при взаимодействии с пиперидином в этаноле и последующем превращении в гидрохлоридную соль, т. плавления 303°C (с разложением).

Предпочтительным среди соединений формулы (I) являются пиримидины вышеприведенных примеров 1, 2, 3, 4, 14 и 16 наряду с их солями (в частности, фармацевтически приемлемыми солями). Эти соединения имеют следующую двумерную структуру:

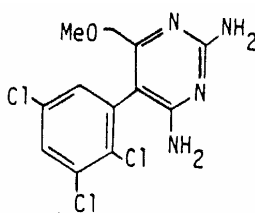
Example 1

Пример 1



Example 2

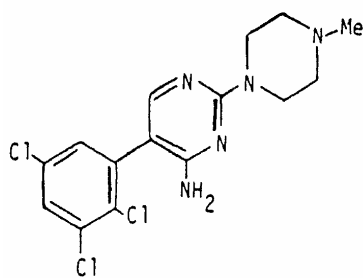
Пример 2



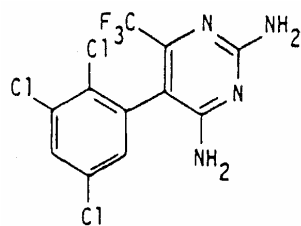
Example 3

Пример 3

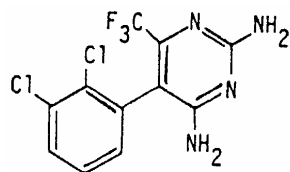
41245



Example 4
Пример 4



Example 14
Пример 14



Example 16
Пример 16

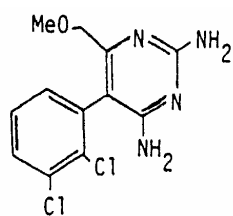


TABLE OF ^1H NMR DATA (δ)Таблица данных ^1H ЯМР (δ)

EXAMPLE NO. Пример N	SOLVENT растворитель	ASSIGNMENT отнесение
1 (свободное основание)	CDCl_3	7.56(d, 1H), 7.18(d, 1H), 4.65-4.50 (br.s, 2H), 3.88(t, 4H), 2.5(t, 4H), 2.36(s, 3H)
2	DMSO-d_6	3.06(s, 3H, -OMe), 3.8(d, 1H, J12.5Hz, -CH ₂ OMe), 3.9(d, 1H, J12.5Hz, -CH ₂ OMe), 5.98(br.s, 2H, -NH ₂), 6.1(br.s, 2H, -NH ₂), 7.32(d, 1H, J2.5Hz, 6'-H), 7.78(d, 1H, J2.5Hz, 4'-H)
3 (свободное основание)	DMSO-d_6	7.8(d, 1H), 7.65(s, 1H), 7.36(d, 1H), 6.33-6.23(brs, 2H), 3.68(t, 4H), 2.32(t, 4H), 2.2(s, 3H)
4	DMSO-d_6	6.40(s, 2H), 6.55(s, 2H), 7.35(s, 1H), 7.80(s, 1H)
5	DMSO-d_6	8.6(s, 1H), 7.49(s, 1H), 6.4-6.3(br.s, 2H), 6.25-6.15(br.s, 2H)
6	DMSO-d_6	1.70(s, 3H), 5.75(s, 2H), 5.90(s, 2H), 7.30(s, 1H), 7.75(s, 1H)
7	CDCl_3	7.55(d, 1H), 7.18(d, 1H), 4.75-4.58 (br.s, 2H), 3.9-3.7(m, 8H)
8	CDCl_3	7.55(d, 1H), 7.18(d, 1H), 4.56-4.50 (br.s, 2H), 3.2(s, 6H)

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

19	DMSO-d ₆	4.4(d, 1H, J12Hz, -CH ₂ O ^u Ph), 4.52(d, 1H, J12Hz, -CH ₂ O ^u Ph), 5.92(br.s, 2H, -NH ₂), 6.12(br.s, 2H, -NH ₂), 6.69(dd, 1H, J7.5, 1.0Hz, 6'-H), 6.85(dd, 1H, J7.5, 5'-H), 7.10-7.35(m, 5H, -O ^u Ph), 7.55(dd, 1H, J7.5, 1.0Hz, 4'-H)
21	DMSO-d ₆	7.52(s, 1H), 7.15-7.75(m, 3H), 6.02(br.s, 4H, 2x-NH ₂)
25	DMSO-d ₆	6.07(s, 2H), 6.25(s, 2H), 7.25(d, 1H), 7.45(d, 1H), 7.63(s, 1H)
26	DMSO-d ₆	3.88(d, 1H, J11Hz), 4.0(d, 1H, J11Hz), 4.3(s, 2H), 5.9(br.s, 2H), 6.1(br.s, 2H), 7.05-7.2(m, 2H), 7.2-7.35(m, 4H), 7.4(dd, 1H, J8, 2.5Hz), 7.62(d, 1H, J2.5Hz)
28	DMSO-d ₆	6.25(s, 2H), 6.50(s, 2H), 7.30(s, 1H), 7.40(d, 1H), 7.50(d, 1H)
29	DMSO-d ₆	5.85(s, 2H), 6.1(s, 2H), 7.25(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.7(s, 1H)
30	CDCl ₃	7.53-7.12(m, 4H), 4.48-4.30(br.s, 2H), 3.81(t, 4H), 2.46(t, 4H), 2.33(s, 3H), 2.03(s, 3H)

32	CDCI ₃	7.38(d, 1H), 7.2(dd, 1H), 7.08(d, 1H), 8.2(br.s, 2H)
33	DMSO-d ₆	7.7(d, 1H), 7.48(dd, 1H), 7.29(d, 1H), 6.45(br.s, 2H), 6.2(br.s, 2H)
34	CDCI ₃	7.5(d, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.18(d, 1H), 5.25(br.s, 2H), 2.44(s, 3H)
35	CDCI ₃	7.52(d, 1H), 7.32(dd, 1H), 7.21(d, 1H), 5.08(br.s, 2H), 4.66(br.s, 2H), 2.42(s, 3H)
36	DMSO-d ₆	1.9(s, 3H, 6-CH ₃), 2.2(s, 3H, N-Me), 2.25-2.40(m, 4H, -N ₂), 3.55-3.75 (m, 4H, -N ₂), 5.85(2H, br.s, -NH ₂), 7.2(d, 2H, J1.5Hz, 2', 6'-H), 7.52(dd, 1H, J1.5Hz, 4'-H)
56	DMSO-d ₆	7.58(dd, 1H), 7.45(dd, 1H), 7.35(d, 1H), 7.24(br.s, 1H), 3.35(br.s, 2H), 3.96(br.s, 2H)
57	DMSO-d ₆	1.8(s, 3H), 5.8(s, 2H), 5.95(s, 2H), 7.53(s, 1H), 7.92(s, 1H)
58	DMSO-d ₆	7.78(d, 1H), 7.59(s, 1H), 7.36(d, 1H), 6.60-6.47(br.t, 1H), 6.25-6.03(br.s, 2H), 3.25(q, 2H), 1.1(t, 3H)

In the foregoing, the signals have been abbreviated as follows: s = singlet; d = doublet; dd = doublet of doublets; t = triplet; q = quadruplet; m = multiplet; br.s = broad singlet; br.t = broad triplet.

В вышеприведенной таблице сокращения имеют следующие значения: s = синглет, d = дублет, dd = дублет дублетов, t = триплет, q = квадруплет, m = мультиплет, br.s = шир. синглет, br. t = широкий триплет.

Фармакологические активности

Ингибирование высвобождения глутамата и ингибирование ДНFR печени крыс

Соединения формулы (I) тестировали на предмет их эффективности на вызванное вератрином высвобождении глутамата из срезов мозга крыс по протоколу, описанному в *Epilepsia* 27/5:490-497, 1986. Протокол для тестирования ингибирования активности ДНFR является модификацией способа, описанного в *Pharmacology* vol. 20, pp. 561-574, 1971.

Полученные результаты приведены в табл. 1, причем IC₅₀ является концентрацией соединения, вызывающей 50% ингибирования (а) вызванного вератрином высвобождения глутамата, и (о) активности фермента ДНFR.

Соединение Примера №	IC ₅₀ (мкМ) Высвобождение глутамата (P95 предел)	IC ₅₀ (мкМ) ДНFR печени крыс (P95 предел)
1	1,18 (0,50-2,60)	>100
2	0,56 (0,23-1,37)	33 (27,00-40,00)
3	2,15 (0,90-5,10)	>100
4	0,33 (0,196-0,566)	>30<100
5	3,50 (1,10-10,40)	ca. 100
6	0,70 (0,40-1,50)	0,51 (0,36-0,73)
7	<10,00	>10,0
8	<10,00	>10,0
9	<10,00	>100,00
10	<10,00	>100,00
11	4,80 (2,30-10,20)	>100,00
12	<10,00	>100,00
13	<10	>100,00
14	3,1 (2,1-4,6)	>100,00
15	2,7 (1,0-7,2)	8,7 (5,2-14,7)
16	3,2 (1,7-6,1)	>100
17	2,4 (1,00-5,80)	4,9 (3,90-6,20)
18	<10,00	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 (11,00-20,70)
25	4,10 (1,10-15,50)	>100,00
26	ca. 3,00	c10,00
27	ca. 10,00	>100,00
28	4,6 (1,60-13,30)	46,10 (14,30-148,90)
29	1,57 (0,94-2,62)	0,53 (0,348-0,812)

Пример на токсичность

Соединение примера 1 вводят внутривенно группе из 6 самцов и 6 самок крыс штамма Вистар раз в день при уровне доз вплоть до 15 мг/кг/день. Дозой, при которой не наблюдалось эффекта, была 2,5 мг/кг/день.

Соединение примера 2 тестировали как на крысах, так и на собаках. Для крыс дозой, при которой не наблюдался эффект, была доза 2,5 мг/кг/день, а для собак она составляла 14 мг/кг/день.

Пример фармацевтической композиции

Таблетки

Ингредиенты

A. Соединение примера 1	150 мг
Лактоза	200 мг
Кукурузный крахмал	50 мг
Поливинилпирролидон	4 мг
Стеарат магния	4 мг
	(Содержание на таблетку)

Препарат смешивают с лактозой и крахмалом и гранулируют с раствором поливинилпирролидона в воде. Полученные гранулы сушат, смешивают со стеаратом магния и прессуют до получения таблеток.

B. Инъекции (I)

Соль соединения формулы I растворяют в стерильной воде для инъекций.

Композиция для внутривенных инъекций (II)

Активный ингредиент	0,20 г
Стерильный безпирогенный фосфатный буфер (pH 0)	до 10 мл

Соединение примера 1 в виде соли растворяют в большей части фосфатного буфера при 35-40°C, затем доходят до нужного объема, и фильтруют через стерильный микропористый фильтр в стерильные 10 мл стеклянные ампулы (тип 1), которые закрывают стерильными пробками и герметизируют.

В нижеследующих примерах в качестве активного соединения можно использовать любое соединение формулы (I) или его фармацевтической соли.

C: Композиции для капсул

Композиция для капсул A

Композицию A можно получить смешивая ингредиенты и заполняя состоящие из двух частей твердые желатиновые капсулы полученной смесью.

	мг/капсулу
(a) Активный ингредиент	250
(b) Лактоза В.Р.	143
(c) Натрийкрахмалгликолят	25
(d) Стеарат магния	2
	<hr/> 420