

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

209 586 B

(21) A bejelentés száma: 3555/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 04. 19.
(30) Elsőbbségi adatok:
89/09054 1989. 04. 21. GB
89/10548 1989. 05. 08. GB
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/GB 90/00595
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 90/12790

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 239/48

C 07 D 239/95
C 07 D 403/04
C 07 D 401/04
C 07 D 471/04
C 07 D 239/70
C 07 D 239/94
A 61 K 31/505

(40) A közzététel napja: 1991. 07. 29.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1994. 08. 29. SZKV 94/08

(72) Feltalálók:

McLoughlin, Bernard Joseph, Macclesfield, Cheshire
(GB)

Mills, Stuart Dennett, Macclesfield, Cheshire (GB)

Marshall, Paul William, Congleton, Cheshire (GB)

Hargreaves, Rodney Brian, Poynton, Cheshire (GB)

(73) Szabadalmas:

ZENECA Ltd., London (GB)

(74) Képviseelő:

dr. Jalsovszky Györgyné és dr. Tóth-Urbán
László, Budapest

(54)

Eljárás pirimidin-származékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új
pirimidin-származékok előállítására – a képletben

R¹ alkil-, alkenil-, cikloalkil-, adott esetben helyettesít-
tett fenil-, fenil-alkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport-
ot jelent,

R² és R⁶ egyike hidrogénatomot vagy szénhidrogén-
csoportot, másika pedig amino-, alkil- vagy dial-
kil-amino, piperidino-, pirrolidimo- vagy morfoli-
no-csoportot jelent,

R⁵ hidrogénatomot jelent vagy R⁶-tal együtt gyűrűt
alkot,

R⁴ hidrogénatomot vagy cikloalkil-alkil-, alkil-, alke-
nil- vagy alkinilcsoportot jelent,

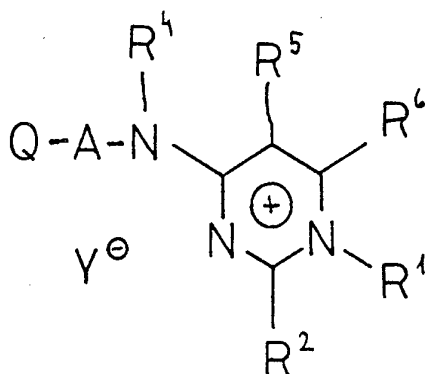
A vegyértékkötést vagy alkilén- vagy oxi-alkilén-
csoportot jelent,

Q adott esetben szubsztituált fenilcsoportot jelent,
vagy

a Q-A-N(R⁴)-képletű csoport a heterogyűrűn adott
esetben telített és bármely gyűrűn adott esetben
helyettesített indol-1-il-, kinolin-1-il-, izokinolin-
2-il- vagy 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il-csoportot
jelent, és

Y⁻ gyógyászatilag alkalmazható aniont jelent.

Ezek a vegyületek bradycardiás hatással rendel-
keznek.



A találmány tárgya eljárás új heterociklusos vegyületek, pontosabban új amino-pirimidin-származékok és az azokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A találmány szerint előállítható új vegyületek kedvező hatást fejtenek ki a szív- és érrendszerre, és elsősorban a sino-auricularis csomó működését befolyásolják kedvezően.

Noha már igen sok olyan vegyület ismert, amelyek a szív- és érrendszerre a gyógyászatban hasznosítható aktivitást fejtenek ki, szükség van olyan vegyületekre, amelyek melegvérűeken – köztük embereken – kedvezően, szelektíven és a gyógyászatban hasznosítható mértékben módosítják a sino-auricularis csomó működését akként, hogy alkalmasak a túlfokozott szívveréssel járó szív- és érrendszeri rendellenességek kezelésére (azaz bradycardiás hatással rendelkeznek), ugyanakkor azonban a vérkeringés más paramétereire – így a vérnyomásra és a szív munkára – csak csekély mértékben hatnak. A találmány szerint olyan vegyületeket állítunk elő, amelyek többek között bradycardiás hatással rendelkeznek.

Korábban már igen sokféle gyógyászati hatással rendelkező pirimidin-származékot ismertettek. A 4 725 600 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szív-működést fokozó hatású amino-pirimidin-származékokat ismertet, míg a 4 339 453 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás gombaellenes és baktériumellenes hatású 4-amino-pirimidin-származékot számol be.

Kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy az (I) általános képletű új amino-pirimidin-származékok nem várt és igen kedvező módon befolyásolják a sino-auricularis csomó működését.

A találmány szerint az (I) általános képletű amino-pirimidin-származékokat állítjuk elő – a képletben

R¹ 1–10 szénatomos alkilcsoportot, 3–6 szénatomos alkenilcsoportot, 3–7 szénatomos cikloalkilcsoportot, adott esetben egy 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal szubsztituált fenilcsoportot, fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot vagy (3–6 szénatomos cikloalkil)-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot jelent,

R² hidrogénatomot vagy 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelent,

R⁶ aminocsoportot, 1–6 szénatomos alkil-amino-csoportot, di-(1–3 szénatomos alkil)-amino-csoportot, pirrolidinocsoportot, piperidinocsoportot vagy morfolinocsoportot jelent,

R⁵ hidrogénatomot jelent,

A az -N(R⁴)- csoporthoz kapcsolódó vegyértékkötést vagy 1–6 szénatomos alkilcsoportot vagy oxi-2-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amelyben az oxicsoprot az -N(R⁴)- csoporttól legalább két szénatom választja el,

R⁴ hidrogénatomot, (3–6 szénatomos cikloalkil)-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot, 1–6 szénatomos alkilcsoportot, 3–6 szénatomos alkenilcsoportot vagy 3–6 szénatomos alkinilcsoportot jelent, és ugyanakkor

Q adott esetben egy vagy két halogén-, 1–4 szénato-

mos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi- trifluor-metil-, nitro-, karboxil- és/vagy 1–4 szénatomos alkil-tio-szubsztituent hordozó fenilcsoportot képvisel, vagy

5 a Q-A-N(R⁴)-általános képletű csoport jelentése a heterogyűrűn adott esetben telített indol-1-il-, kinolin-1-il-, izokinolin-2-il- vagy 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il-csoport, ahol a kapcsolódó heterogyűrű adott esetben egy fenilcsoporttal vagy egy vagy két 1–4 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve, és a benzolgyűrű adott esetben halogénatommal vagy 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil- vagy cianocsoporttal lehet egy-szeresen helyettesítve, és

15 Y⁻ élettanilag elfogadható aniont jelent.

A találmány szerint továbbá olyan (I) általános képletű vegyületeket is előállítunk, amelyekben

R¹ 1–10 szénatomos alkilcsoportot, 3–6 szénatomos alkenilcsoportot, 4–7 szénatomos cikloalkilcsoportot, adott esetben egy 1–4 szénatomos alkoxi- vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoportot, fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot vagy (3–6 szénatomos cikloalkil)-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot jelent,

20 R² aminocsoportot, 1–4 szénatomos alkil-amino-csoportot vagy di-(1–3 szénatomos alkil)-amino-csoportot, pirrolidino-, piperidino- vagy morfolinocsoportot jelent,

30 R⁶ hidrogénatomot, 1–6 szénatomos alkilcsoportot, 3–6 szénatomos alkenilcsoportot, (1–4 szénatomos alkoxi)-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot vagy fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot jelent, és ugyanakkor

R⁵ hidrogénatomot jelent, vagy

35 R⁵ és R⁶ együtt 3–5 szénatomos alkilcsoportot vagy a pirimidinyűrű kapcsolódó szénatomjaival együtt benzolgyűrűt alkot,

40 A az -N(R⁴)- csoporthoz kapcsolódó vegyértékkötést vagy 1–6 szénatomos alkilcsoportot vagy oxi-2-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amelyben az oxicsoprot az -N(R⁴)- csoporttól legalább két szénatom választja el,

R⁴ hidrogénatomot, (3–6 szénatomos cikloalkil)-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot, 1–6 szénatomos alkilcsoportot, 3–6 szénatomos alkenilcsoportot vagy 3–6 szénatomos alkinilcsoportot jelent, és ugyanakkor

Q adott esetben egy vagy két halogén-, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, nitro-, karboxil- és/vagy 1–4 szénatomos alkil-tio-szubsztituent hordozó fenilcsoportot jelent, vagy

50 a Q-A-N(R⁴)-általános képletű csoport jelentése a heterogyűrűn adott esetben telített indol-1-il-, kinolin-1-il-, izokinolin-2-il-, vagy 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il-csoport, ahol a kapcsolódó heterogyűrű adott esetben egy fenilcsoporttal vagy egy vagy két 1–4 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve, és a benzolgyűrű adott esetben halogénatommal vagy 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil- vagy cianocsoporttal lehet egy-szeresen helyettesítve, és

Y^- élettanilag elfogadható aniont képvisel, azzal a feltétellel, hogy az (I) általános képlet körén kívül esnek azok a vegyületek, amelyekben egyidejűleg

(a) R^1 alkilcsoportot, R^2 amino- vagy alkil-amino-csoportot, R^4 hidrogénatomot vagy alkilcsoportot, R^5 hidrogénatomot, R^6 hidrogénatomot, A vegyértékkötést és Q adott esetben alkil- vagy alkoxi-szubsztituenst hordozó fenilcsoportot jelent, míg Y^- jelentése a fenti, illetve

(b) R^1 metil- vagy etilcsoportot, R^2 aminocsoportot, R^4 és R^5 hidrogénatomot, R^6 metilcsoportot és a Q-A-csoport szubsztituálatlan fenilcsoportot jelent, míg Y^- jelentése a fenti.

Ezeket az (I) általános képletű vegyületeket a találmány értelmében a következő módszerekkel állíthatjuk elő:

a) A (III) általános képletű aminovegyületeket – a képletben R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , Q és A jelentése a fenti – R^1 -Y általános képletű alkilezőszerekkel reagáltatjuk – a képletben R^1 és Y jelentése a fenti.

Az R^1 -Y általános képletű vegyületekben Y előnyösen például halogénatomot (így jód-, bróm- vagy klór-atomot), szulfát-csoportot vagy p-toluol-szulfát-csoportot jelenthet.

Általában úgy járunk el, hogy az alkilezőszert és a (III) általános képletű vegyületet melegítés közben – például 40–120 °C-on – reagáltatjuk. A reakciót rendszerint megfelelő oldószer vagy hígítószer, így éter (például dioxán, tetrahidrofurán vagy terc-butil-metil-éter) jelenlétében végezzük.

A (III) általános képletű vegyületeket például úgy állíthatjuk elő, hogy a (IV) általános képletű halogén-pirimidineket – a képletben X klór- vagy brómatomot jelent – Q-A-N(R^4)H általános képletű aminokkal reagáltatjuk. A reakciót például 40–150 °C-on végezzük a reagensek ömledékében vagy adott esetben oldószer vagy hígítószer, így 1–4 szénatomos alkanol vagy N,N-dimetil-formamid jelenlétében. A (IV) általános képletű vegyületek és a Q-A-N(R^4)H általános képletű aminok ismertek vagy ismert szerves kémiai módszerekkel állíthatók elő.

Noha az alkilezés elvben mindegyik endociklusos nitrogénatomon végbemehet, gyakorlati tapasztalataink szerint a reakció során főtérmegében az (I) általános képletű vegyület képződik. Az esetlegesen képződő csekély mennyiségű másik lehetséges izomert ismert tisztítási módszerekkel, például kromatografálással vagy frakcionált kristályosítással egyszerűen elvárolható. Kivételt képeznek azok a (III) általános képletű vegyületek, amelyekben R^6 terciér aminocsoportot jelent. Ezek a vegyületek preferenciálisan a 3-as helyzetű endociklusos nitrogénatomon alkileződnek; ezért az R^6 helyén terciér aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket előnyösen a későbbiekben ismertetendő b) vagy c) eljárással állítjuk elő. Az alkilezéssel kapott izomer jellegét ismert módon, például az NMR spektrumban észlelhető Overhauser-hatás vizsgálatával dönthetjük el.

b) Az (V) általános képletű pirimidinumsókat – a

képletben X kilépő csoportot jelent – Q-A-N(R^4)H általános képletű aminokkal reagáltatjuk.

A reakciót a (III) általános képletű kiindulási anyagok előállításához hasonlóan végezzük; azaz a komponenseket rendszerint melegítés közben (például 20–150 °C-on), megfelelő oldószer vagy hígítószer, így 1–4 szénatomos alkanol vagy N,N-dimetil-formamid jelenlétében reagáltatjuk.

Az (V) általános képletű vegyületekben X kilépő csoportként különösen előnyösen jelenthet halogénatomot (elsősorban klór- vagy brómatomot), diklór-foszfinoil-csoportot (-O-POCl₂) vagy dibrom-foszfinoil-csoportot (-O-POBr₂). Az utóbbi két csoportot előnyösen közvetlenül a reakcióelegyben alakítjuk ki úgy, hogy a megfelelő pirimidinont foszfor-oxi-kloriddal vagy foszfor-oxi-bromiddal reagáltatjuk. A reakció menetét a példákban részletesen ismertetjük. Szakember számára azonban nyilvánvaló, hogy a b) eljárás szempontjából az X kilépő csoport jellegének rendszerint nincs döntő jelentősége.

Az (V) általános képletű pirimidinumsókat a fent ismertetett a) eljáráshoz hasonlóan is előállíthatjuk úgy, hogy a (IV) általános képletű halogén-pirimidineket R^1 -Y általános képletű alkilezőszerekkel, előnyösen R^1 -I általános képletű jodidokkal vagy R^1 -Br általános képletű bromidokkal reagáltatjuk. A pirimidinonvegyületeket ismert módszerekkel, így az 1–8. példában közlendő reakciókkal állíthatjuk elő.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben

R^1 1–10 szénatomos alkilcsoportot, 3–6 szénatomos alkenilcsoportot, 4–7 szénatomos cikloalkilcsoportot, adott esetben egy 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporthoz szubsztituált fenilcsoportot, fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot vagy (3–6 szénatomos cikloalkil)-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot jelent,

R^2 hidrogénatomot vagy 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelent,

R^6 aminocsoportot, 1–6 szénatomos alkil-amino-csoportot, di-(1–3 szénatomos alkil)-amino-csoportot, pirrolidinocsoportot, piperidinocsoportot vagy morfolinocsoportot jelent,

R^5 hidrogénatomot jelent,

A az -N(R^4)- csoporthoz kapcsolódó vegyértékkötést vagy 1–6 szénatomos alkilcsoportot vagy oxo-(2–6 szénatomos alkilén)-csoportot jelent, amelyben az oxicsoporthoz az -N(R^4)- csoporttól legalább két szénatommal van elválasztva,

R^4 hidrogénatomot, (3–6 szénatomos cikloalkil)-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot, 1–6 szénatomos alkilcsoportot, 3–6 szénatomos alkenilcsoportot vagy 3–6 szénatomos alkinilcsoportot jelent, és ugyanakkor

Q adott esetben egy vagy két halogén-, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, nitro-, karboxil- és/vagy 1–4 szénatomos alkil-tioszubsztituenst hordozó fenilcsoportot jelent, vagy a Q-A-N(R^4)-általános képletű csoport jelentése a heterogyűrűn adott esetben telített indol-1-il-, kinolin-1-il-, izokinolin-2-il- vagy 1H-pirrolo[2,3-b]piri-

din-1-il-csoport, ahol a kapcsolódó heterogyűrű adott esetben egy fenilcsoporttal vagy egy vagy két 1–4 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve, és a benzolgyűrű adott esetben halogénatommal vagy 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alko-

xi-, trifluor-metil- vagy cianocsoporttal lehet egyszerűen helyettesítve, és

Y⁻ élettanilag elfogadható aniont képvisel,

a találmány értelmében úgy is előállíthatjuk, hogy a (VI) általános képletű pirimidiniumsókot – a képletben R¹, R², R⁴, R⁵, Q, A és Y jelentése a fenti és X kilépő csoportot jelent – a megfelelő aminvegyülettel, azaz ammóniával, 1–6 szénatomos alkil-aminnal, di-(1–3 szénatomos alkil)-aminnal, pirrolidinnel, piperidinnel vagy morfolinnal, vagy azok 1–4 szénatomos alkánkarbonsavakkal (így ecetsavval) képezett sóival reagáltatjuk.

A reakciót a b) eljárásnál közöltekhez hasonló körülmények között végezzük. A kiindulási aminvegyületet vagy alkán-karbonsavval képezett sóját rendszerint főlegesen használjuk. A (VI) általános képletű kiindulási vegyületeket az (V) általános képletű vegyületekhez hasonlóan állíthatjuk elő.

Kívánt esetben az (I) általános képletű vegyületekben az Y⁻ aniont ismert módszerekkel, például a megfelelő fémsókkal (így ezüstsókkal) végzett reagáltatással vagy sóformájú bázikus makrotérhálós ioncserélő gyantán végrehajtott ioncserés kromatografálással más Y⁻ anionra cserélhetjük.

Az (I) általános képletű vegyületekben Y⁻ gyógyászati alkalmazható anionként például halogénidiont (így klorid-, bromid- vagy jodidiont), szulfát-, fluorborát-, foszfát-, nitrát-, acetát-, benzoát-, butirát-, citrát-, tartarát-, dibenzoil-tartarát-, fumarát-, trifluor-acetát-, metán-szulfonát- vagy p-toluol-szulfonát-aniont jelenthet.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R⁴ hidrogénatomot vagy R² vagy R⁶ amino- vagy alkil-amino-csoportot jelent, tautomer módosulatok, illetve tautomerek elegyei formájában is létezhetnek. Amennyiben az (I) általános képletű vegyületekben bármely szubsztituens királis centrumot tartalmaz, az adott vegyület optikailag aktív izomerek, illetve racemát formájában létezhet és különíthető el.

Az (I) általános képletű vegyületek kvaterner sók. Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R² vagy R⁶ alkil-amino-csoportot jelent, a megfelelő, (Ia), illetve (Ib) általános képletű nemionos anhidrobázisokká (illetve ha R⁴ hidrogénatomot jelent, azok tautomer módosulataivá) alakíthatók. Az (Ia) általános képletben alk' 1–4 szénatomos alkilcsoportot, míg az (Ib) általános képletben alk 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelent. Oltalmi igényünk az (Ia) és (Ib) általános képletű nemionos vegyületek előállítására is kiterjed. Ezeket a vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő, R² vagy R⁶ helyén alkil-amino-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket erős bázisokkal – a kvaterner ammónium-hidroxid csoportokat hordozó makrotérhálós ioncserélő gyantákat is beleértve – kezeljük. Általában úgy járunk el, hogy az (I) általános képletű vegyület vizes oldószerrel, így vizes 1–4 szénatomos alkanollal (például vizes metanollal, etanollal

vagy 2-propanollal) készített oldatát szobahőmérsékleten vagy ahhoz közel eső hőmérsékleten hozzuk érintkezésbe a gyantával; az oldatot például a gyantával töltött ágúra visszük fel, vagy a gyantával töltött oszlopon bocsátjuk át. A kapott anhidro-bázist H-Y általános képletű savakkal reagáltatva egyszerűen átalakíthatjuk a megfelelő ionos vegyületté.

Az (I) általános képletű vegyületek kiemelkedően előnyös képviselői a 20., 51., 56., 145., 147–149., 151., 156. és 158. példában ismertetett származékok. A találmány szerinti eljárással előnyösen ezeket a vegyületeket, illetve az 56. példa első részében leírt nemionos anhidro-bázist állítjuk elő.

Miként már korábban közöltük, az (I) általános képletű vegyületek melegvérűeken kedvezően, szelektíven és gyógyászati alkalmazható mértékben befolyásolják a sino-auricularis csomó működését, így ezek a vegyületek a túlfokozott szívveréssel járó szív- és érrendszeri megbetegedések kezelésére alkalmasak. Ugyanakkor azonban a vérkeringés egyéb paramétereit – így a vérnyomást és a szív munkát – csak minimális mértékben befolyásolják. Az (I) általános képletű vegyületek értékes és szelektív szív- és érrendszeri hatásait a következő farmakológiai módszerekkel vizsgáltuk:

a) Bradycardiás hatás vizsgálata spontán verő izolált tengerimalac-jobbpitvar szívverési sebessége csökkenésének mérésével:

Tengerimalacok szívéből kioperáltuk a jobb pitvart, ügyelve arra, hogy a sino-auricularis csomó tartománya ne károsodjon. A preparátumot két platinatű közé függesztettük, és a platinatűket erősítőn keresztül hagyományos szívfrekvencia-mérő berendezéshez kapcsoltuk, amit a preparátumon átfolyó feszültséggel működtettünk. A preparátumot oxigénnel (95% O₂ + 5% CO₂) kezelt Tyrode oldatba (1 liter ionmentes vízben 8,0 g nátrium-kloridot, 0,19 g kálium-kloridot, 0,025 g magnézium-kloridot, 0,05 g nátrium-dihidrogén-foszfátot, 1,0 g nátrium-hidrogén-karbonátot, 0,2 g kalcium-kloridot és 2,7 g glükózt tartalmaz) merítettük 37 °C-on, és 30 perc alatt egyensúlyba hagytuk jutni. Ezután beadtuk a vizsgálandó vegyület dimetil-szulfóxiddal és Cremophor EL-el készített, Tyrode oldattal a megfelelő koncentrációra hígított oldatát. A rendszerhez 15 percenként (vagy amikor a szívverés sebessége állandósult) újabb hatóanyag-oldatrészeket adtunk. A mért adatokból kiszámítottuk a hatóanyag IC₂₀ értékét, azaz a szívverés sebességének 20%-os csökkentéséhez szükséges hatóanyagmennyiséget mikromólokban kifejezve. Az (I) általános képletű vegyületek IC₂₀ értéke jellemzően 10 mikromól vagy annál kisebb.

b) Elektromosan stimulált izolált tengerimalac-balpitvar összehúzóadásaira gyakorolt hatás vizsgálata:

Izolált tengerimalac-balpitvart oxigénnel kezelt Tyrode oldatba merítettünk. A szervpreparátumot két rozsdamentes acél stimuláló elektródot tartalmazó poliakrilát tartóra függesztettük fel. A pitvar szabad végét (rendszerint a pitvarcsúcsot) selyemszállal egy izometrikus erőátvivőhöz kapcsoltuk. A szervpreparátumot 1 g nyugalmi feszítőerő alá helyeztük, és 20

percig az oxigénnel kezelt Tyrode oldatban egyensúlyba hagytuk jutni. Ezután a szívpitvart a küszöbfelesztés másfélszeresének megfelelő (rendszerint 3–7 V) feszültségű, 2,5 Hz frekvenciájú 3 mS pulzáló árammal lüktetésbe hoztuk. A fürdőbe beadtuk a vizsgálendő vegyület 10^{-5} mólos vagy annál hígabb oldatát (az oldatot az a) vizsgálatban leírtak szerint készítettük, de Tyrode oldat helyett fiziológiás sóoldatot használtunk), és mértük az összehúzó erőre gyakorolt hatást. A mért értékeket összehasonlítottuk a hatóanyag távollétében mért adatokkal. Az (I) általános képletű vegyületek jellemzően 1–30 mikromól koncentrációban 15%-osnál nagyobb mértékben csökkentik az összehúzó erőt.

c) Bradycardiás hatás vizsgálata altatott patkányon:

Alderley Park törzstenyészetből származó Wistar patkányoknak intavénás úton 1,5 ml/kg alphaxalone/alphadalone injekciót adtunk be. Az így elkábított patkányok juguláris vénájába polietilén kanült illesztettünk, és az állatokat 0,025–0,12 ml/kg/perc sebességgel adagolt alphaxalone/alphadalone infúzióval tovább altattuk. Az állatok carotis artériájába is polietilén kanült illesztettünk, és azt fiziológiás sóoldattal töltött nyomásátvivőhöz csatlakoztattuk. Az artériás vérnyomás jelével belsőleg kalibrált szívfrekvenciámérőt működtettünk. A nyomásátvivőt higanyos manométerrel kalibráltuk. A szívfrekvencia-mérő és a nyomásátvivő jeleit párhuzamosan regisztráltuk egy standard regisztráló készüléken. A kanülok behelyezése után az állatokat 10 percig nyugalomba hagytuk jutni, majd a vénás kanülon keresztül 5 perces időközönként négy kumulatív dózisban 1 ml/kg hatóanyag-oldatot juttattunk az állatok szervezetébe (a hatóanyag-oldatot az a) vizsgálatnál leírtak szerint készítettük). Minden vegyület hatását 5-5 patkányból álló állatcsoporton vizsgáltuk. A szívfrekvenciára és a vérnyomásra gyakorolt hatást kontroll injekcióval kiváltott hatással összehasonlítva értékeltük. Az (I) általános képletű vegyületek ebben a vizsgálatban rendszerint 5 mg/kg-os vagy kisebb intavénás dózisban csökkentik 30%-kal a szívfrekvenciát (azaz ez az ED_{30} érték).

Az (I) általános képletű vegyületek kedvező szív- és érrendszeri hatásait (bradycardiás hatás fellépése a szív munka és a vérnyomás kedvezőtlen változása nélkül) altatott kutyákon és mesterségesen tachycardiássá tett kutyákon is vizsgáltuk. Az (I) általános képletű vegyületek ezekben a vizsgálatokban jelentős és rendszerint szelektív bradycardiás hatást mutattak. Az in vivo körülmények között végzett vizsgálatok során a vegyületeket a szignifikáns bradycardiás hatás eléréséhez szükséges dózis sokszorosában beadva sem észleltünk toxicitásra utaló tüneteket.

A példákban felsorolt (I) általános képletű vegyületek farmakológiai hatásadatait az „A” táblázatban foglaljuk össze. A táblázatban a vegyületeknek a c) vizsgálattal meghatározott ED_{30} értékeit, illetve a csillaggal jelölt esetekben az a) vizsgálattal meghatározott IC_{50} értékeit közöljük. Az ED_{30} értékeket mg/kg, míg az IC_{50} értékeket μ mól egységekben adtuk meg.

(A) táblázat

	A példa száma	Hatásos dózis	A példa száma	Hatásos dózis	A példa száma	Hatásos dózis
5	1.	1,2	26.	2	51.	0,2
	2.	2	27.	1,9	52.	0,6
	3.	0,7	28.	6*	53.	0,5
	4.	1	29.	5*	54.	0,2
10	5.	0,8	30.	8*	55.	4,7
	6.	4,8	31.	7*	56.	0,3
	7.	0,7	32.	4	57.	0,6
	8.	1,4	33.	7*	59.	0,3
15	9.	3,1	34.	4,0	60.	2
	10.	2	35.	9*	61.	2
	11.	3	36.	6*	62.	0,1
20	12.	10	37.	5*	63.	5*
	13.	4	38.	4*	64.	2,2
	14.	7	39.	9*	65.	2,5
	15.	0,5	40.	10*	67.	2
25	16.	3	41.	11*	68.	8
	17.	14	42.	12*	69.	1
	18.	3,6	43.	8,1	70.	1,3
	19.	5,4	44.	5*	71.	1,9
30	20.	0,9	45.	4*	72.	3,4
	21.	0,4	46.	6*	73.	1,4
	22.	0,3	47.	1,3	74.	5*
	23.	1,8	48.	2,6	75.	1,3
35	24.	0,8	49.	12*	76.	1,9
	25.	0,7	50.	2,3	77.	5,4
	78.	1,9	105.	0,9	132.	0,3
	79.	3	106.	3,8	133.	0,4
40	80.	2	107.	8,3	134.	1,1
	81.	6	108.	5,5	135.	8,5
	82.	2,4	109.	6	136.	0,3
	83.	6,7	110.	3,2	137.	1,1
45	84.	2	111.	0,9	138.	0,6
	85.	2,5	112.	1,1	139.	0,4
	86.	1,0	113.	5,1	140.	0,3
50	87.	0,9	114.	13	141.	0,3
	88.	2,5	115.	1,2	142.	0,3
	89.	2,6	116.	5	143.	0,3
	90.	1,8	117.	3,7	144.	0,3
55	91.	3	118.	7	145.	0,8
	92.	0,4	119.	1	146.	4,7
	93.	1,3	120.	1,3	147.	4,7
	94.	1,4	121.	1,6	148.	0,6
60	95.	3,8	122.	1,3	149.	2,1

A példa száma	Hatásos dózis	A példa száma	Hatásos dózis	A példa száma	Hatásos dózis
96.	9	123.	6*	150.	0,9
97.	1	124.	13*	151.	0,6
98.	2	125.	1,0	152.	12,8
99.	2,9	126.	1,5	153.	4,5
100.	0,8	127.	0,8	154.	1,4
101.	6	128.	0,9	155.	0,4
102.	1,6	129.	0,3	156.	0,5
103.	1	130.	0,3	157.	1,3
104.	1	131.	0,8	158.	0,4
159.	5,7	169.	1	179.	0,6
160.	0,2	170.	0,7	180.	1,6
161.	0,7	171.	0,7	181.	1
162.	0,8	172.	0,4	182.	2,4
163.	1,0	173.	1,0	183.	0,5
164.	1,6	174.	1,3	184.	1
165.	6	175.	1	185.	1
166.	1,4	176.	0,8	186.	1,9
167.	2	177.	1,4	187.	4,1*
168.	7	178.	0,9	188.	2*

Az (I) általános képletű vegyületeket a gyógyászatban orálisan, intravénásan vagy más orvosilag alkalmas módon (így inhalálással, beszippantással, szublingválisan vagy transzdermálisan) adagolható készítmények formájában juttathatjuk a melegvérűek – elsősorban emberek – szervezetébe szív- és érrendszeri betegségek, így szívizom-iszkémia kezelése céljából. A kezeléshez szükséges dózis például 0,01–10 mg/testtömeg kg lehet; nyilvánvaló azonban, hogy a dózis pontos értéke a betegség jellegétől és súlyosságától és a beteg nemétől és korától függően változik.

Az (I) általános képletű piridiniumsók, illetve a megfelelő nemionos anhidro-bázisokat a szokásos gyógyszerészeti hordozó-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagok felhasználásával, ismert gyógyszer-technológiai műveletekkel gyógyászati készítményekké alakíthatjuk. Esetenként az (I) általános képletű piridiniumsók a gyógyszerkészítés során is kialakíthatjuk úgy, hogy a megfelelő anhidro-bázisból indulunk ki, és a gyógyszerkészítés során adjuk a készítményhez a kívánt HY általános képletű savat.

A gyógyászati készítmények például orálisan adagolható tabletták, kapszulák, oldatok vagy szuszpenziók, rektálisan adagolható kúpok, intravénás vagy intramuszkuláris injekció formájában beadható steril oldatok vagy szuszpenziók, belélegezhető aeroszolok vagy ködképző oldatok vagy szuszpenziók, gyógyászatilag alkalmazható inert szilárd hígítószerrel (így laktózzal) készített szippantóporok vagy transzdermálisan felhasználható bőrpakolások lehetnek. A gyógyászati készítmények előnyös formái a dózisegységek, amelyek például 5–200 mg (I) általános képletű vegyületet tartalmazhatnak.

A gyógyászati készítményeket ismert gyógyszer-technológiai műveletekkel, szokásos adalék- és segédanyagok felhasználásával állítjuk elő. Az orális adagolásra szánt tablettákra vagy kapszulákra kívánt esetben bevonatot (például enteroszolvens bevonatot, így cellulóz-acetát-ftalát alapú bevonatot) vihetünk fel annak érdekében, hogy minimumra csökkentsük a hatóanyag kioldódását a gyomorban, vagy hogy elfedjük a készítmény kellemetlen ízét.

Kívánt esetben a gyógyászati készítményekhez egy vagy több, a kezelendő szív- és érrendszeri betegség vagy rendellenes állapot kezelésére általánosan alkalmas ismert más hatóanyagot is adhatunk. A gyógyászati készítmények az (I) általános képletű vegyületeken kívül például egy vagy több vérlemezke-aggregációt gátló anyagot, prosztanoid konstriktó-antagonista anyagot vagy szintáz-inhibítort (így tromboxán A₂ antagonistákat vagy szintáz-inhibitorokat), ciklooxygenáz-inhibitorokat, lipidszint-csökkentő anyagokat, magas vérnyomás kialakulását gátló anyagokat (így angiotenzin-átalakító enzimek inhibitorait, renin-inhibitorokat vagy angiotenzin-antagonistákat) inotróp anyagokat, β-adrenerg antagonistákat, trombolitikus anyagokat, értágítókat és kalciumcsatorna-antagonistákat is tartalmazhatnak.

Az (I) általános képletű vegyületeket gyógyászati alkalmazásukon kívül a farmakológiában is felhasználhatjuk laboratóriumi állatokon (így macskákon, kutyákon, nyulakon, majmokon, patkányokon és egereken) végzett, az új szív- és érrendszeri hatóanyagok értékelésére szolgáló vizsgálatok kifejlesztésére és standardizálására.

A találmány szerinti eljárást az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesen ismertetjük. Amennyiben a példákban mást nem közlünk,

(i) a bepárlást forgó bepárlókészülékben, csökkentett nyomáson végeztük;

(ii) a műveleteket szobahőmérsékleten (18–26 °C-on) végeztük;

(iii) az oszlopkromatografáláshoz és a közepes nyomású folyadékkromatografáláshoz Fluka Kieselgel 60 No. 60738 típusú szilikagélt (gyártja a Fluka AG, Buchs, Svájc) vagy Marok Kieselgel Art. 9385 típusú szilikagélt (gyártja az E. Merck cég, Darmstadt, Németország) használtunk;

(iv) a közölt hozam-adatak tájékoztató jellegűek, és nem jelentik szükségszerűen az elérhető maximumot;

(v) az NMR spektrumokat 200 MHz frekvencián, DMSO-d₆ oldószerben vettük fel, és a kémiai eltolódás-értékeket tetrametil-szilán belső standardra vonatkoztatva ppm egységekben, dalta skálán adtuk meg;

(vi) a táblázatokban szereplő „oldószer” megjelölés az átkristályosításhoz használt oldószert vagy oldószereket jelöli.

1. példa

0,75 g (2,9 mmól) 1,4-dihidro-1-heptil-6-metil-2-(metil-amino)-4-pirimidinon-monohidrát és 3,5 ml (főlegesen vett) foszfor-oxi-klorid elegyét 2,5 órán át 130 °C hőmérsékletű fürdőben tartjuk. A foszfor-oxi-

klorid főlegét lepároljuk. A maradékhoz 20 ml toluolt adunk, és az illékony anyagokat lepároljuk. Ezt a műveletet újabb 20 ml toluol felhasználásával megismételjük. A kapott nyers szilárd 4-klór-1-heptil-6-metil-2-(metil-amino)-pirimidinium-kloridhoz 5 ml etanolt és 0,8 g (7,5 mmól) N-metil-anilint adunk, és az oldatot 2,5 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Az etanolt lepároljuk, és a maradékhoz 10 ml vizet adunk. A vizes elegyet négyszer 10 ml dietil éterrel extraháljuk, és az extraktumokat elöntjük. Ezután a vizes fázist négyszer 10 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, a víz eltávolítása céljából fázis-elválasztó szűrőpapíron átszűrjük, majd az oldószert lepároljuk. A kapott barna, olajos maradékot dietil éterrel eldörzsölve kristályosítjuk. 0,742 g fehér szilárd anyagot kapunk, amit acetone és dietil éter elegyéből átkristályosítunk.

Kristályos szilárd anyagként 0,49 g (46%) 1-heptil-6-metil-2-(metil-amino)-4-(N-metil-anilino)-pirimidinium-kloridot kapunk; op.: 154–155 °C.

Elemzés a $C_{20}H_{31}N_4Cl \cdot 0,25 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 65,3%, H: 8,6%, N: 15,2%;
talált: C: 65,7%, H: 8,6%, N: 14,9%.

NMR spektrum adatai: 0,9 (3H, t, CH_3), 1,3 (10H, komplex, $/CH_2/5$), 2,36 (3H, s, CH_3), 2,9 (3H, széles, NCH_3), 3,5 (3H, s, NCH_3), 4,0 (2H, t, NCH_2), 5,8 (1H, széles, aromás protonok).

2. példa

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, de N-etil-anilint használunk. 0,527 g (48%) 4-(N-etil-anilino)-1-heptil-6-metil-2-(metil-amino)-pirimidinium-kloridot kapunk; op.: 126–128 °C.

Elemzés a $C_{21}H_{33}N_4Cl$ képlet alapján:
számított: C: 66,9%, H: 8,8%, N: 14,9%;
talált: C: 66,7%, H: 9,0%, N: 14,5%.

NMR spektrum adatai: 0,87 (3H, t, CH_3), 1,2 (3H, t, CH_3), 1,26 (10H, komplex, $/CH_2/5$), 2,3 (3H, s, CH_3), 3,0 (3H, széles, NCH_3), 4,0 (4H, komplex, NCH_2), 5,6 (1H, széles, aromás proton), 7,3–7,6 (5H, széles, aromás protonok).

Az 1. és 2. példában kiindulási anyagként felhasznált pirimidinon-vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

(i) 6 g (42 mmól) 2H-3,4-dihidro-6-metil-2-tioxo-1,3-oxazin-4-on 120 ml metilén-kloriddal készített szuszpenziójába keverés közben 9,66 g (84 mmól) heptil-amin 30 ml metilén-kloriddal készített oldatát csepegtetjük. A kapott oldatot 16 órán át szobahőmér-

séketlen tartjuk, majd az oldószert lepároljuk. A maradékhoz 20 ml ecetsavat adunk, és az elegyet 30 percig visszafolytatás közben forraljuk. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk. Adsorbensként Fluka Kieselgel 60-at, eluálószerként dietil étert használunk. Szilárd anyag formájában 2,3-dihidro-1-heptil-6-metil-2-tioxo-4(1H)-pirimidinont kapunk; a termék elemzési adatai megfelelnek a várt szerkezetnek.

(ii) 2,42 g (1,01 mmól), az (i) pont szerint kapott tioxo-vegyület, 30 ml acetonitril és 4 ml (főlegben vett) metil-jodid elegyét 8 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot 20 ml metilén-klorid és 30 ml telített vizes nátrium-karbonát oldat keverékével osszerázzuk. A szerves fázist elválasztjuk, 20 ml vízzel mossuk, és a víz eltávolítása céljából fázis-elválasztó szűrőpapíron átszűrjük. Az oldószert lepároljuk. Olajos maradékot kapunk, ami lassan megszilárdul. A kapott 2,2 g szilárd 1,4-dihidro-1-heptil-6-metil-2-(metil-tio)-4-pirimidinont további tisztítás nélkül használjuk fel.

(iii) 2,2 g, az (ii) pont szerint kapott metil-tio-vegyülethez 14 g (főlegben vett) metil-ammónium-acetátot adunk. Az elegyet fél órán át 175–180 °C hőmérsékletű fürdőn tartjuk, majd lehűlni hagyjuk. Az elegyet 10 ml vízzel hígítjuk, és négyszer 10 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, a vizet fázis-elválasztó szűrőpapíron átszűrve eltávolítjuk, és az oldószert lepároljuk. A maradékhoz 10 ml vizet adunk. A kivált kristályos szilárd anyagot leszűrjük, vízzel mossuk, és etil-acetátból átkristályosítjuk. 1,68 g (65%) 1,4-dihidro-1-heptil-6-metil-2-(metil-amino)-4-pirimidinon-monohidrátot kapunk; op.: 100–103 °C.

Elemzés a $C_{13}H_{22}N_3O \cdot H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 61,4%, H: 9,4%, N: 16,5%;
talált: C: 61,5%, H: 9,8%, N: 16,7%.

3–8. példa

Az 1. példában leírt eljárással állítjuk elő az I. táblázatban felsorolt (I) általános képletű vegyületeket – a képletben R^5 hidrogénatomot, R^6 metilcsoportot, A vegyértékkötést, Q fenilcsoportot és Y kloridiont jelent – a megfelelő (V) általános képletű, X helyén klóratomot tartalmazó pirimidin-vegyületek és a megfelelő anilinek reakciójával. Az (V) általános képletű vegyületeket magában a reakcióelegyben állítjuk elő a megfelelő pirimidinonokból.

I. táblázat

A példa száma	R^1	R^2	R^4	Op. °C	Hozam %	Oldószert	Hidrátuszám
3.	ciklohexil-	-NH ₂	Et-	219–220	34	Me ₂ CO/Et ₂ O	–
4.	fenil-	-NHMe	Me-	227–228	37	Me ₂ CO	0,25
5.	fenil-	-NHMe	Et-	128–129	15	EtOAc	1,0
6.	fenil-	-NH ₂	Me-	125–127	8	Me ₂ CO/Et ₂ O	1,33
7.	4-MeO-fenil-	-NH ₂	Et-	215–216	46	Me ₂ CO/Et ₂ O	0,25
8.	fenil-	-NH ₂	Et-	249–250	11	EtOAc/Et ₂ O	0,75

A 3. példában felhasznált kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

(i) 27,8 g (176 mmól) ciklohexil-tiokarbamid és 36 ml (229 mmól) 90%-os 2,6,6-trimetil-1,3-dioxin-4-on elegyét 2 órán át 120 °C hőmérsékletű fürdőn tartjuk. Az elegyet lehűlni hagyjuk, és dietil éterrel eldörzsöljük. A szilárd anyagot tisztítás céljából Fluka Kieselgel 60-on átszűrjük, eluálószerként 1:1 térfogatarányú metilén-klorid–pentán elegyet használunk. A kapott anyagot tisztítás céljából Kieselgel 60-on ismét kromatografáljuk, eluálószerként 1:4 térfogatarányú etil-acetát–pentán elegyet használunk. 17,7 g (42%) szilárd 1-ciklohexil-3-(3-oxo-butanoil)-tiokarbamidot kapunk; op.: 100–102 °C.

Tömegspektrum csúcsértéke: m/e 242 (M⁺).

(ii) 10,7 g (44 mmól), a fentiek szerint kapott tiokarbamid-vegyület, 10,7 g (56 mmól) p-toluol-szulfonsav és 80 ml etanol elegyét 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az oldatot 5 °C-ra hűtjük, és a kivált kristályos csapadékot kiszűrjük. 3,6 g (36%) 1-ciklohexil-2,3-dihidro-6-metil-2-tioxo-4(1H)-pirimidinont kapunk; op.: 240–243 °C.

Elemzés a C₁₁H₁₆N₂OS képlet alapján:

számított: C: 58,9%, H: 7,1%, N: 12,5%;
talált: C: 59,1%, H: 7,3%, N: 12,4%.

(iii) 2,96 g (13,2 mmól), a fentiek szerint kapott tioxo-vegyület, 8,8 ml (főlegesen vett) metil-jodid és 10 ml acetonitril elegyét 5 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az oldószeret lepároljuk, és a maradékot 50 ml telített vizes nátrium-karbonát oldat és 50 ml etil-acetát keverékével összerázzuk. A vizes fázist elválasztjuk, és háromszor 50 ml etil-acetáttal tovább extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószeret lepároljuk, 3,1 g nyers, szilárd 1-ciklohexil-1,4-dihidro-6-metil-2-(metil-tio)-4-pirimidinont kapunk, amit további tisztítás nélkül használunk fel. A vegyület mintája etil-acetát és petroléter (fp.: 60–80 °C elegyéből átkristályosítva 184–186 °C-on olvad).

Elemzés a C₁₂H₁₆N₂OS képlet alapján:

számított: C: 60,5%, H: 7,6%, N: 11,8%;
talált: C: 60,5%, H: 7,9%, N: 11,8%.

(iv) 3,1 g, a fentiek szerint kapott metil-tio-vegyület és 15 g ammónium-acetát elegyét 2 órán át 180 °C-os fürdőn tartjuk. Az elegyhez 20 percenként további 5 g ammónium-acetátot adunk. Ezután az elegyet lehűtjük, és 50 ml vizet adunk hozzá. A vizes elegyet nyolcszor 30 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószeret lepároljuk. A félig szilárd maradékot 50 ml etanolban oldjuk, és 5 ml tömény vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk hozzá. Az illékony anyagot lepároljuk. A maradékhoz 50 ml etanolt adunk, majd 2 N vizes sósavoldattal pH 3-nál kisebb értékre savanyítjuk. Ezután az oldószeret lepároljuk. A szilárd maradékot forró metanollal extraháljuk, az extraktumokat szűréssel derítjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot először 1:1 térfogatarányú etanol – 2-propánol elegyből, majd etanolból átkristályosítjuk. 0,98 g (a tioxo-vegyületre vonatkoztatva 30%) 2-amino-1-ciklo-

hexil-1,4-dihidro-6-metil-4-pirimidinon-hidrokloridot kapunk. A termék elemzési adatai megfelelnek a várt szerkezetnek.

A 7. példában felhasznált kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

18,2 g (100 mmól) N-(4-metoxi-fenil)-tiokarbamid és 21,3 g (150 mmól) 2,6,6-trimetil-1,3-dioxin-4-on elegyét 30 percig 140 °C-os fürdőn tartjuk. A szilárd anyagot, ami a termék és a reagálatlan kiindulási anyag elegye, lehűtjük, 100 ml etanolt adunk hozzá, az elegyet 10 percig forraljuk, majd lehűtjük, és a szilárd terméket kiszűrjük. A kapott anyaghoz újabb 21,3 g dioxin-vegyületet adunk, és az elegyet újból 20 percig 140 °C-on tartjuk. Az elegyet lehűtjük, 50 ml etanolt adunk hozzá, majd 5 percig visszafolyatás közben forraljuk. Az elegyet lehűtjük, és a szilárd terméket kiszűrjük. 17,9 g (72%) 2,3-dihidro-1-(4-metoxi-fenil)-6-metil-2-tioxo-4(1H)-pirimidinont kapunk; op.: 248–249 °C.

Elemzés a C₁₂H₁₂N₂OS képlet alapján:

számított: C: 58,1%, H: 4,8%, N: 11,3%;
talált: C: 58,2%, H: 4,9%, N: 11,0%.

A 4–8. példában a kiindulási anyag előállításához szükséges (metil-tio)-pirimidinon-vegyületeket a 3. példa kiindulási anyagának előállításánál ismertetett módszerrel állítjuk elő. A következő termékeket kapjuk:

(1) 1,4-dihidro-6-metil-2-(metil-tio)-1-fenil-4-pirimidinon (a 4–6. és 8. példához szükséges vegyület), szilárd anyag, op.: 225 °C (bomlás; acetonos eldörzsölés után), hozam: 67%; és

(2) 1,4-dihidro-6-metil-1-(4-metoxi-fenil)-2-(metil-tio)-4-pirimidinon (a 7. példához szükséges vegyület), szilárd anyag, op.: 211–213 °C (acetonitrilből átkristályosítva), hozam: 73%.

A megfelelő amino-pirimidinon-vegyületeket a 3. példa kiindulási anyagának előállításánál ismertetett módon állítjuk elő. A következő termékeket kapjuk:

(3) 1,4-dihidro-6-metil-2-(metil-amino)-1-fenil-4-pirimidinon-hidroklorid (a 4. és 5. példához szükséges vegyület), szilárd anyag, op.: 199–200 °C (Kieselgel 60-on kromatografálva; eluálószer: 9:1 térfogatarányú metilén-klorid – metanol elegy), hozam: 90%;

(4) 2-amino-1,4-dihidro-6-metil-1-fenil-4-pirimidinon-acetát (a 6. és 8. példához szükséges vegyület), szilárd anyag, op.: 269–271 °C dietil éter és ecetsav elegyből átkristályosítva), hozam: 42%; és

(5) 2-amino-1,4-dihidro-1-(4-metoxi-fenil)-6-metil-4-pirimidinon-hidroklorid (a 7. példához szükséges vegyület), szilárd anyag, op.: 287–289 °C (etanolból átkristályosítva), hozam: 56%.

9. példa

2,2 mmól 2-amino-4-(N-etil-anilino)-pirimidin, 6,5 mmól allil-bromid és 1 ml dioxán elegyét 1,5 órán át 100 °C-on tartjuk. A kivált szilárd anyagot leszűrjük, dioxánnal és dietil éterrel mossuk, majd szárítjuk. 1-Allil-2-amino-4-(N-etil-anilino)-pirimidinium-bromidot kapunk 60%-os hozammal, op.: 174–176 °C. A kvaternerizálódás helyét az NMR spektrum Overhausser-elemzésével állapítottuk meg.

A kiindulási pirimidin-vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

4,63 mmól 4-klór-2-amino-pirimidin és 1,0 ml (9,2 mmól) N-etil-anilin elegyét 15 órán át 95–100 °C-on ömlesztjük. A kapott anyagot 50 ml metilén-klorid és 50 ml 2 N vizes sósavoldat között megoszlatjuk. A kétfázisú elegyet 15 percig keverjük, majd a szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist kétszer 20 ml metilén-kloriddal újból extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, egymás után 50-50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, vízzel és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert lepároljuk. A szilárd maradékot dietil éter és hexán elegyével eldörzsöljük, majd leszűrjük. 2-Amino-4-(N-etil-anilino)-pirimidint kapunk 17%-os hozammal; op.: 188–190 °C.

10–12. példa

A 9. példában leírtak szerint járunk el, de a megfelelő (III) általános képletű pirimidin-származékokból és R¹Y általános képletű alkilezőszerekből indulunk ki. A reagensek elegyét körülbelül 18 órán át melegítjük. A II. táblázatban felsorolt (I) általános képletű vegyületeket kapjuk; a képletben Q fenilcsoportot, A vegyértékkötést, R⁵ és R⁶ hidrogénatomot jelent. A termékeket metanol és éter elegyből átkristályosítva tisztítjuk.

II. táblázat

A példa száma	R ²	R ¹	R ⁴	Y	Op. °C	Hozam %
10.	-NH ₂	ciklopropilmetil-	Et	Br	215–216	57
11.	-NH ₂	benzil-	Et	Cl	254–256	65*
12.	-NH ₂	allil-	Pr	Br	175–177	39

* részleges hidrát (0,25 H₂O)

A 12. példához kiindulási anyagként szükséges 2-amino-4-(N-propil-anilino)-pirimidint a 9. példában az analóg szerkezetű intermedier előállításánál leírtak szerint állítjuk elő. A 82–84 °C-on olvadó vegyületet 89%-os hozammal kapjuk.

13. példa

212 mg (1 mmól) 2-amino-4-(indolin-1-il)-pirimidin 15 ml meleg N,N-dimetil-formamiddal készített oldatához 1 ml etil-jodidot adunk. Az elegyet 15 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd a kivált szilárd anyagot leszűrjük és etil-acetáttal mossuk. 280 mg (79%) 1-etil-2-amino-4-(indolin-1-il)-pirimidinium-jodidot kapunk; op.: >310 °C.

Elemzés a C₁₄H₁₇N₄I·0,5 H₂O képlet alapján:
számított: C: 44,6%, H: 4,8%, N: 14,9%;
talált: C: 44,2%, H: 4,8%, N: 15,1%.

NMR spektrum adatai: 1,2–1,4 (3H, t, CH₂CH₃), 3,2–3,4 (2H, t, indolin-3CH₂), 3,95–4,1 (2H, q,

CH₂CH₃), 4,1–4,3 (2H, t, indolin-2CH₂), 6,55–6,65 (1H, d, pirimidin-5H), 7,1–7,4 (3H, komplex, aromás protonok), 8,1–8,2 (1H, d, indolin-7H), 8,25–8,5 (2H, széles, NH₂), 8,63–8,73 (1H, d, pirimidin-6H).

5 A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:
1,3 g (10 mmól) 2-amino-4-klór-pirimidin 30 ml dioxánnal készített szuszpenziójához 2,4 g (20 mmól) indolint adunk, és az elegyet 18 órán át 95–100 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet lehűtjük, a kivált terméket kiszűrjük, és 30 ml 2-propanol és 6 g kálium-hidroxidot tartalmazó 10 ml vizes oldat elegyében szuszpendáljuk. Az elegyet 1 órán át 95–100 °C-on keverjük. A forró 2-propanolos oldatot elválasztjuk a vizes fázistól, és lehűlni hagyjuk. A szilárd terméket 2-propanolból átkristályosítjuk. 1,9 g (89,6%) 2-amino-4-(indolin-1-il)-pirimidint kapunk; op.: 177–179 °C.

Elemzés a C₁₂H₁₂N₄·H₂O képlet alapján:

számított: C: 62,6%, H: 6,1%, N: 24,3%;
talált: C: 62,2%, H: 6,2%, N: 23,8%.

20

14–15. példa

A 13. példában leírtak szerint járunk el, de reagensként propil-jodidot, illetve heptil-jodidot használunk. A következő termékeket kapjuk:

25 14. példa: 2-Amino-4-(indolin-1-il)-1-propil-piridinium-jodid, op.: >310 °C, hozam: 42%; és

15. példa: 2-amino-4-(indolin-1-il)-1-heptil-piridinium-jodid, op.: 219–221 °C, hozam: 57%.

30

16. példa

210 mg (1 mmól) 2-amino-4-(indol-1-il)-pirimidin, 1 ml metil-jodid és 5 ml dioxán elegyét 2 órán át 95–100 °C-on tartjuk. Az elegyet lehűtjük, a kivált terméket leszűrjük, etil-acetáttal mossuk, majd metanolból kristályosítjuk. 280 mg (79,5%) 2-amino-4-(indol-1-il)-1-metil-pirimidinium-jodidot kapunk; op.: 295–296 °C (bomlás).

Elemzés a C₁₃H₁₃N₄I képlet alapján:
számított: C: 44,3%, H: 3,7%, N: 15,9%;
talált: C: 44,3%, H: 3,6%, N: 15,5%.

NMR spektrum adatai: 3,71 (3H, s N-CH₃), 6,95–7,05 (1H, d, indol-3H), 7,3–7,45 (3H, komplex, aromás protonok), 7,45–7,55 (1H, d, pirimidin-5H), 7,65–7,75 (1H, komplex, indol-7H), 8,15–8,25 (1H, d, indol-2H), 8,45–8,55 (1H, d, pirimidin-6H), 8,8–9,5 (2H, széles, NH₂).

55 A kiindulási indol-vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

2,6 g (12 mmól) 2-amino-4-(indolin-1-il)-pirimidin, 260 mg 30 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátor és 15 ml difenil-éter elegyét 2 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Az elegyet lehűtjük, 100 ml metilén-kloriddal hígítjuk, és diatómaföldön keresztül szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük, és az olajos maradékot 200 ml hexánnal hígítjuk. A kivált szilárd anyagot leszűrjük és hexánnal mossuk, 2,1 g (81,5%) 2-amino-4-(indol-1-il)-pirimidint kapunk; op.: 163–165 °C.

Elemzés a C₁₂H₁₀N₄ képlet alapján:

számított: C: 68,6%, H: 4,8%, N: 26,7%;
talált: C: 68,5%, H: 4,6%, N: 26,2%.

17–19. példa

A 16. példában leírtak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy alkilezőszerként etil-jodidot, propil-jodidot, illetve pentil-jodidot használunk, és az alkilezést 2 óra helyett 18 órán át végezzük. A következő vegyületeket kapjuk:

17. példa: 2-Amino-1-etil-4-(indol-1-il)-pirimidinium-jodid, op.: 248–250 °C (bomlás; metanolból átkristályosítva), hozam: 59%;

18. példa: 2-amino-4-(indol-1-il)-1-propil-pirimidinium-jodid, op.: 256–258 °C (bomlás, metanol és dietil-éter elegyből átkristályosítva), hozam: 32%; és

19. példa: 2-amino-4-(indol-1-il)-1-pentil-pirimidinium-jodid (kristály-metanolt tartalmaz), op.: 134–136 °C (metanol és éter elegyből átkristályosítva), hozam: 25%.

20. példa

14,01 g (61,5 mmól) 6-metil-2-(metil-amino)-4-(N-metil-anilino)-pirimidin, 10,7 ml (172 mmól) metil-jodid és 140 ml dioxán elegyét 15 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, a szilárd anyagot kiszűrjük, 10 ml dioxánnal és 100 ml hexánnal mossuk, végül 2-propanolból átkristályosítjuk. 15,38 g (67,6%) 1,6-dimetil-2-(metil-amino)-4-(N-metil-anilino)-pirimidinium-jodidot kapunk; op.: 212–213 °C.

Elemzés a $C_{14}H_{19}NI$ képlet alapján:

számított: C: 45,52%, H: 5,17%, N: 15,13%;

talált: C: 45,6%, H: 5,1%, N: 15,4%.

NMR spektrum adatai: 2,2–2,4 (3H, s, CH_3), 2,85–3,15 (3H, széles, $NHCH_3$), 3,4 (3H, s, N_4-CH_3), 3,5

(3H, s, $N-CH_3$), 5,7–5,85 (1H, széles, pirimidin-5H), 7,35–7,6 (5H, komplex, aromás protonok), 8,1–8,25 (1H, széles, NH).

A kvaternerizálódás helyét az NMR spektrum ismert Overhauser-elemzésével határoztuk meg.

A kiindulási pirimidin-vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

21,0 g (133 mmól) 4-klór-6-metil-2-(metil-amino)-pirimidin (a 152 327 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírásban ismertetett vegyület) és 15,69 g (147 mmól) N-metil-anilin ömledékét 15 órán át 95–100 °C-on tartjuk. Az elegyet 200 ml metilén-klorid és 200 ml 2 N vizes sósavoldat keverékéhez adjuk. Az elegyet 15 percig keverjük, majd a szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist kétszer 25 ml metilén-kloriddal újra extraháljuk. Ezt a műveletet megismételjük. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert lepároljuk. A szilárd maradékot hexánnal átkristályosítjuk. 21,8 g (72%) 6-metil-2-(metil-amino)-4-(N-metil-anilino)-pirimidint kapunk; op.: 114–114,5 °C.

Elemzés a $C_{13}H_{16}N_4$ képlet alapján:

számított: C: 68,39%, H: 7,06%, N: 24,54%;

talált: C: 68,2%, H: 7,1%, N: 24,7%.

21–45. példa

A 20. példában leírt eljárással állítjuk elő a III. táblázatban felsorolt (I) általános képletű vegyületeket (a képletben R^1 és R^6 metilcsoportot, R^5 hidrogénatomot és Y jodidiont jelent) a megfelelő (III) általános képletű pirimidin-származékok és R^1-Y általános képletű alkilezőszerek reakciójával.

III. táblázat

A példa száma	R^2	R^4	Q-A	Oldószer	Op. °C	Hozam %
21.	-NHCH ₃	Et-	fenil-	EtOAc/EtOH	158–160	58
22.	-NHCH ₃	Pr-	fenil-	EtOAc/Me ₂ CO	166–167	52
23.	-NHCH ₃	iPr-	fenil-	Me ₂ CO	217–219	59
24.	-NHCH ₃	allil-	fenil-	EtOAc/EtOH	152–153	50
25.	-NHCH ₃	Bu-	fenil-	EtOAc	160,5–161,5	48
26.	-NHCH ₃	pentil-	fenil-	EtOAc/EtOH	160–162	51
27.	-NHCH ₃	H	fenil-	EtOH	292–293	55
28.	-NHCH ₃	Me-	4-klór-fenil-	iPrOH	206–208	68
29.	-NHCH ₃	Me-	4-metil-fenil-	iPrOH	205–206	44
30.	-NHCH ₃	allil-	2,5-dimetil-fenil-	EtOAc/EtOH	142–145	60
31.	-NHCH ₃	pentil-	2,5-dimetil-fenil-	EtOAc	177–178	43
32.	-NH ₂	Me-	fenil-	iPrOH	250–251,5	49
33.	-NH ₂	H	2-nitro-fenil-	EtOH/H ₂ O	265–267	36
34.	-NH ₂	H	4-klór-fenil-	EtOH/H ₂ O	278–280	7
35.	-NH ₂	H	2-karboxi-fenil-**	H ₂ O	185–186	38
36.	-NH ₂	H	3,5-dimetil-fenil-	EtOH	265–266	46
37.	-NH ₂	H	3,5-diklór-fenil-	EtOAc/EtOH	310–311*	26
38.	-NH ₂	H	3,5-dibróm-fenil-	EtOH	276–278	33

A példa száma	R ²	R ⁴	Q-A	Oldószer	Op. °C	Hozam %
39.	-NH ₂	Me-	2,5-dimetil-fenil-	dioxán	236–237	21
40.	-NH ₂	Me-	3,5-dimetoxi-fenil-	EtOAc/EtOH	276–277	56
41.	-NMe ₂	H	fenil-	EtOH	220–222	46
42.	-NMe ₂	H	2,5-dimetil-fenil-	EtOH	230–231*	28
43.	-NMe ₂	H	3,5-dimetil-fenil-	EtOH	237–238	48
44.	-NMe ₂	H	fenil-	iPrOH	133–133	32

* olvadás közben bomlik

** p-toluol-szulfonát só formájában elkülönítve

45. példa: A fentiekhez hasonlóan, 6-metil-4-(1,2,3,4-tetrahydro-1-kinolil)-2-(metil-amino)-pirimidin és metil-jodid reakciójával 1,6-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahydro-1-kinolil)-2-(metil-amino)-pirimidinium-jodidot állítunk elő 28%-os hozammal; op.: 128–130 °C.

A kiindulási anyagokként felhasznált (III) általános

képletű pirimidin-származékokat – a képletben R⁶ metil-csoportot és R⁵ hidrogénatomot jelent – a 20. példában a kiindulási anyag előállításánál leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő. A (III) általános képletű kiindulási anyagokat és fizikai állandóikat a IV. táblázatban foglalkozunk össze.

IV. táblázat

Sorszám	R ²	R ⁴	Q-A	Oldószer	Op. °C	Hozam %
1.	-NHMe	Et-	fenil-	hexán	125–127	62
2.	-NHMe	Pr-	fenil-	ciklohexán	140–141	43
3.	-NHMe	iPr-	fenil-	EtOAc	151–152	34
4.	-NHMe	allil-	fenil-	–	114–116	61
5.	-NHMe	Bu-	fenil-	hexán	102–104	21
6.	-NHMe	pentil-	fenil-	–	85–87	47
7.	-NHMe	H	fenil-	EtOAc	135–136	61
8.	-NHMe	Me-	4-klór-fenil-	hexán	127–129	35
9.	-NHMe	Me-	4-metil-fenil-	hexán	128–129	49
10.	-NHMe	allil-	2,5-dimetil-fenil-	Et ₂ O	95–97	53
11.	-NHMe	pentil-	2,5-dimetil-fenil-	Et ₂ O/pentán	97–99	39
12.	-NH ₂	Me-	fenil-	hexán/EtOAc	149–150	35
13.	-NH ₂	H	2-nitro-fenil-	butanol	188–189	50
14.	-NH ₂	H	4-klór-fenil-	butanol	214–217	30
15.	-NH ₂	H	2-karboxi-fenil-	H ₂ O	303 (b.)	60
16.	-NH ₂	H	3,5-dimetil-fenil-	EtOAc/hexán	171–173	63
17.	-NH ₂	H	3,5-diklór-fenil-	acetonitril	175–176	61
18.	-NH ₂	H	3,5-dibróm-fenil-	acetonitril	179–181	43
19.	-NH ₂	Me-	2,5-dimetil-fenil-	EtOH	179–181*	21
20.	-NH ₂	H	3,5-dimetoxi-fenil-	EtOAc/hexán	149–150	31
21.	-NMe ₂	H	fenil-	hexán/EtOAc	134–135	35
22.	-NMe ₂	H	2,5-dimetil-fenil-	pentán	110–111	48
23.	-NMe ₂	H	3,5-dimetil-fenil-	hexán	80–81	34
24.	-NMe ₂	Me-	fenil-	Et ₂ O**	166–167	78

* Fumarát-só formájában elkülönítve

** Dibenzol-tartarát-só formájában elkülönítve

A 45. példában kiindulási anyagként felhasznált 6-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidro-1-kinolil)-2-(metil-amino)-pirimidint a fentiekhez hasonlóan, 4-klór-6-metil-2-(metil-amino)-pirimidin és 1,2,3,4-tetrahidro-kinolin reakciójával állítjuk elő. A vegyületet 41%-os hozammal kapjuk; op.: 215–216 °C (hidroklorid).

46. példa

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, de 1,4-dihidro-1,6-dimetil-2-(metil-amino)-pirimidin-4-onból [Agai és munkatársai: Period. Polytech. Chem. Eng. 18, 47 (1974)] indulunk ki, amit foszfor-oxi-kloriddal reagáltatva alakítunk át a megfelelő kvaterner származékká. Termékként részleges hidrát (0,25 H₂O) formájában 4-(N-metil-3-fenoxi-propil-amino)-1,6-dimetil-2-(metil-amino)-pirimidinium-kloridot kapunk 22%-os hozammal; op.: 167–169 °C (acetone és víz elegyből átkristályosítva).

47–49. példa

1,43 g (5 mmól) 2-amino-4-klór-1,6-dimetil-pirimidinium-jodid, 0,67 g (5 mmól) N-allil-anilin, 15 ml dioxán és 15 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 15 órán át 90–100 °C-on tartjuk. Az illékony anyagokat lepároljuk, és a maradékot etanolból kristályosítjuk. 0,35 g (15%) 4-(N-allil-anilino)-2-amino-1,6-dimetil-pirimidinium-jodidot kapunk; op.: 271–272 °C.

Elemzés a C₁₅H₁₉N₄I képlet alapján:

számított: C: 47,1%, H: 4,97%, N: 14,66%;
talált: C: 46,8%, H: 5,0%, N: 14,9%.

NMR spektrum adatai (200 MHz): 2,3 (3H, s, C-CH₃), 3,45 (3H, s, N-CH₃), 4,5–4,6 (2H, d, NCH₂), 5,1–5,25 (2H, s+d, CH=CH₂), 5,65–5,8 (1H, széles, pirimidin 5H), 5,8–6,0 (1H, m, CH=CH₂), 7,3–7,6 (5H, komplex, aromás protonok), 8,0–8,4 (2H, széles, NH₂).

A kiindulási amino-pirimidin-vegyület Ainley és munkatársai módszerével [J. Chem. Soc. 59–70 (1953)] állítható elő.

Hasonlóan állítjuk elő a következő vegyületeket:

48. példa: N-Allil-anilin helyett N-etil-anilint használva 2-amino-4-(N-etil-anilino)-1,6-dimetil-pirimidinium-jodidot kapunk 25%-os hozammal; op.: 231–232 °C (2-propanolból átkristályosítva).

49. példa: N-Allil-anilin helyett p-(metil-tio)-anilint használva 2-amino-4-(p-/metil-tio/-anilino)-1,6-dimetil-pirimidinium-jodidot kapunk 51%-os hozammal; op.: 260–262 °C (vízből átkristályosítva).

50. példa

4-(1-Indolil)-6-metil-2-(metil-amino)-pirimidint a 20. példában leírt körülmények között metil-jodiddal reagáltatunk. 1,6-Dimetil-4-(1-indolil)-2-(metil-amino)-pirimidinium-jodidot kapunk 33%-os hozammal; op.: 304–305 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

2,4 g (0,01 mól) 4-(1-indolil)-6-metil-2-(metil-amino)-pirimidin, 0,24 g 30 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátor és 10 ml difenil-éter elegyét 1 órán át argon atmoszférában visszafolytatás közben forraljuk. A katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet 100 ml hexánnal hígítjuk. A kivált halványsárga szilárd anya-

got 2-propanolból átkristályosítjuk. 1,47 g (62%) 4-(1-indolil)-6-metil-2-(metil-amino)-pirimidint kapunk; op.: 160–162 °C.

Elemzés a C₁₄H₁₄N₄ képlet alapján:

számított: C: 70,6%, H: 5,9%, N: 23,5%;
talált: C: 70,5%, H: 5,9%, N: 23,6%.

4-Klór-6-metil-2-(metil-amino)-pirimidin és indolil reakciójával állítjuk elő a kiindulási anyagként felhasznált 4-(1-indolil)-6-metil-2-(metil-amino)-pirimidint. Ezt a vegyületet hidrokloridja formájában kapunk 45%-os hozammal; op.: >300 °C. A reakciót a 20. példában az analóg szerkezetű intermedier előállításánál leírtak szerint végezzük.

51. példa

0,7 g (2,9 mmól) 2-metil-6-(metil-amino)-4-(N-etil-anilino)-pirimidin, 0,54 ml (8,7 mmól) metil-jodid és 20 ml dioxán elegyét 15 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Az elegyet lehűtjük, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A szirupszerű maradékot acetone hozzáadásával kristályosítjuk. A kristályokat leszűrjük, acetonnal mossuk, majd etil-acetátból átkristályosítjuk. 0,55 g (50%) 1,2-dimetil-6-(metil-amino)-4-(N-etil-anilino)-piridinium-jodidot kapunk; op.: 175–177 °C.

Elemzés a C₁₅H₂₁N₅I képlet alapján:

számított: C: 46,88%, H: 5,5%, N: 14,58%;
talált: C: 46,8%, H: 5,6%, N: 14,3%.

NMR spektrum adatai: 1,1–1,2 (3H, t, CH₂CH₃), 3,5 (3H, s, N-CH₃), 2,6 (3H, s, CH₃), 2,6–2,7 (3H, d, NHCH₃), 3,9–4,1 (2H, q, CH₂CH₃), 5,15 (1H, s, pirimidin 5H), 7,3–7,65 (5H, komplex, aromás protonok), 7,8–7,95 (1H, széles, NH).

A kvaternerizálódás helyét az NMR spektrum Overhauser-elemzésével határoztuk meg.

A kiindulási pirimidin-vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

2,0 g (12,7 mmól) 4-klór-2-metil-6-(metil-amino)-pirimidin és 3,06 g (25,4 mmól) N-etil-anilin ömledékét 3 órán át 160 °C-on tartjuk. Az anyagot lehűtjük, és 10 ml acetont adunk hozzá. A kapott szilárd anyagot kiszűrjük, és acetonnal mossuk. 2,25 g 2-metil-6-(metil-amino)-4-(N-etil-anilino)-pirimidin-hidrokloridot kapunk. 2,25 g (7,9 mmól) így kapott sót 50 ml 2-propanolban oldunk, és az oldathoz 0,44 g (7,9 mmól) kálium-hidroxid minimális mennyiségű vízzel készített oldatát adjuk. Az elegyet 5 percig 90 °C-on tartjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott szilárd anyagot 25 ml vízzel elkeverjük, ezután kiszűrjük, vízzel mossuk, végül 100 °C-on szárítjuk. 1,4 g (46%) 2-metil-6-(metil-amino)-4-(N-etil-anilino)-pirimidint kapunk; op.: 144–145 °C.

Elemzés a C₁₄H₁₈N₄ képlet alapján:

számított: C: 69,4%, H: 7,5%, N: 23,1%;
talált: C: 69,1%, H: 7,5%, N: 22,8%.

52–54. példa

A megfelelően szubsztituált (III) általános képletű pirimidin-vegyületeket az 51. példában leírt módon R¹-Y általános képletű alkilezőszerekkel reagáltatjuk. A következő (I) általános képletű vegyületeket kapjuk:

52. példa: 1,2-dimetil-6-amino-4-(N-etil-anilino)-pirimidinium-jodid, op.: 195–196 °C (etil-acetátból átkristályosítva), hozam: 65%;

53. példa: 1,2-dimetil-6-(metil-amino)-4-(N-metil-anilino)-pirimidinium-jodid, op.: 198–200 °C (2-propanolból átkristályosítva), hozam: 50%; és

54. példa: 1,2-dimetil-6-(etil-amino)-4-(N-metil-anilino)-pirimidinium-jodid, op.: 212–213 °C (acetontól átkristályosítva), hozam: 49%.

A kiindulási anyagokat az 51. példában a kiindulási anyag előállításánál leírtak szerint állítjuk elő. A kiindulási anyagok fizikai jellemzői a következők:

a) 6-amino-2-metil-4-(N-etil-anilino)-pirimidin, op.: 126–127 °C (dietyl-éterrel eldörzsölve), hozam: 71%;

b) 2-metil-6-(metil-amino)-4-(N-metil-anilino)-pirimidin, op.: 123–124 °C (dietyl-éterrel eldörzsölve), hozam: 60%; és

c) 6-(etil-amino)-2-metil-4-(N-metil-anilino)-pirimidin, op.: 87–89 °C (metilén-kloriddal eldörzsölve), hozam: 80%.

55. példa

6-Amino-4-(1-indolil)-2-metil-pirimidint az 51. példában leírtak szerint metil-jodiddal reagáltatunk. 1,2-Dimetil-4-(1-indolil)-6-amino-pirimidinium-jodidot kapunk 27%-os hozammal; op.: 286 °C (bomlás, metanolos átkristályosítás után).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

4,5 g (20 mmól) 6-amino-4-(1-indolil)-2-metil-pirimidin, 0,45 g 30 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátor és 15 ml difenil-éter elegyét 1 órán át argon atmoszférában visszafolytatás közben forraljuk. A szilárd anyagot kiszűrjük, és a szűrletet 100 ml hexánnal hígítjuk. Halvány sárga szilárd anyagként 4,25 g (95%) 6-amino-4-(1-indolil)-2-metil-pirimidint kapunk; op.: 176–177 °C.

Elemzés a $C_{13}H_{12}N_4$ képlet alapján:

számított: C: 69,64%, H: 5,36%, N: 25,0%;

talált: C: 69,5%, H: 5,5%, N: 24,4%.

Az 51. példában a rokonszerkezetű intermedier előállításához hasonlóan, 6-amino-4-klór-2-metil-pirimidin és indolin reakciójával állítjuk elő a 6-amino-4-(1-indolil)-2-metil-pirimidint; op.: 209–210 °C.

56. példa

Klorid-formájú Amberlite IRA400 anioncserélő gyantából gyártja a Rohm and Haas Co.) kvaterner ammónium-hidroxid anioncserélő gyantaoszlopot ké-

szítünk úgy, hogy a gyantán 1 mólos vizes nátrium-hidroxid oldatot bocsátunk át mindaddig, amíg az eluátum kloridmentessé nem válik. Ezután a gyantaoszlopot ionmentes vízzel mossuk mindaddig, amíg az eluátum pH-ja el nem éri a semleges (7) értéket, végül a gyantaoszlopot 500 ml 10 térfogat% etanol tartalmazó vízzel mossuk. A körülbelül 100 ml térfogatú gyantaoszlopra ezután 10,0 g 1,2-dimetil-6-(metil-amino)-4-(N-etil-anilino)-pirimidinium-jodid és 200 ml 10 térfogat%-os vizes etanol elegyét visszük fel. A gyantaoszlopot 1 liter 10 térfogat%-os vizes etanollal eluáljuk. Az eluátumfrakciókból kikristályosított fehér szilárd anyagot kiszűrjük, és etanol és víz elegyéből átkristályosítjuk. 0,93 g 1,2-dimetil-6-(metil-imino)-4-(N-etil-anilino)-pirimidint kapunk; op.: 82–83 °C.

Elemzés a $C_{15}H_{20}N_4$ képlet alapján:

számított: C: 70,3%, H: 7,84%, N: 21,86%;

talált: C: 70,1%, H: 7,8%, N: 21,9%.

NMR spektrum adatai (200 MHz, DMSO- d_6): 1,09 (3H, t, CH_2CH_3), 2,38 (3H, s, pirimidin-2- CH_3), 2,53 (3H, s, =N CH_3), 3,36 (3H, s, pirimidin N/1- CH_3), 3,88 (2H, q, CH_2CH_3), 4,78 (1H, s, pirimidin 5H), 7,22–7,34 (3H, komplex, aromás protonok), 7,40–7,50 (2H, komplex, aromás protonok).

A szűrletet csökkentett nyomáson körülbelül 400 ml végtérfogatra betöményítjük. A kapott oldat pH-ját 1 N vizes sósavoldattal óvatosan 6,65-re állítjuk. Az elegyet bepároljuk, és a maradékot etil-acetáttal eldörzsöljük. A kapott fehér kristályos anyagot etil-acetát és 2-propanol elegyéből átkristályosítjuk. 4,69 g 1,2-dimetil-6-(metil-amino)-4-(N-etil-anilino)-pirimidinium-kloridot kapunk; op.: 201,5–202,5 °C.

Elemzés a $C_{15}H_{21}N_4Cl$ képlet alapján:

számított: C: 61,5%, H: 7,2%, N: 19,1%;

talált: C: 61,2%, H: 7,3%, N: 19,1%.

NMR spektrum adatai (200 MHz, DMSO- d_6): 1,14 (3H, t, CH_2CH_3), 2,61 (2H, s, pirimidin 2- CH_3), 2,63 (3H, s, $NHCH_3$), 3,65 (3H, s, pirimidin-N/1- CH_3), 4,01 (2H, q, CH_2CH_3), 5,13 (1H, s, pirimidin 5H), 7,32–7,61 (5H, komplex, aromás protonok), 8,87 (1H, s, NH).

57–76. példa

A 20. példában leírt eljárással állítjuk elő az V. táblázatban felsorolt (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^1 és R^6 metilcsoportot, R^5 hidrogénatomot és Y jodidiont jelent.

V. táblázat

A példa száma	R^2	R^4	Q-A	Oldószer	Op. °C	Hozam %
57.	-NHMe	Et-	4-metil-fenil-	MeOH/EtOAc	196–199	88
59.	-NHMe	2-butinil-	fenil-	iPrOH	191–183	47
60.	-NH ₂	2-propinil-	fenil-	iPrOH	232–234 (bomlás)	62
61.	-NHEt	Et-	fenil-	iPrOH	172–173	39
62.	-NHEt	Me-	fenil-	iPrOH	183–184	39
63.	-NHEt	allil-	fenil-	EtOAc	104–106	46
64.	-NH _i Pr	Me-	fenil-	iPrOH/Et ₂ O	165–166	37
65.	-NH _i Bu	Me-	fenil-	Me ₂ CO/Et ₂ O*	146–147	40

* Az anyagot eldörzsöljük az oldószer-eleggyel.

Hasonlóan állítjuk elő a VI. táblázatban felsorolt (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R⁶ metil-

csoportot, R⁵ hidrogénatomot, a Q-A csoport fenilcsoportot és Y jodidiont jelent.

VI. táblázat

A példa száma	R ¹	R ²	R ⁴	Oldószer	Op. °C	Hozam %
67.	Et-	-NH ₂	Me-	iPrOH	213–214	39
68.	Pr-	-NH ₂	Me-	Me ₂ CO	199–202	13
69.	Et-	-NHMe	Et-	iPrOH	146–148 (bomlás)	58
70.	Et-	-NH ₂	Et-	iPrOH	223–224	39
71.	Pr-	-NH ₂	Et-	ciklohexán	184–188	31
72.	allil-	-NH ₂	Et-	iPrOH	202–203	35
73.	Me-	piperidino-	Et-	CH ₂ Cl ₂ *	160–162	17

* Az anyagot eldörzsöljük az oldószerrel.

74. példa: Hasonlóan állítjuk elő 2-amino-4-(3,5-dimetil-anilino)-6-metil-pirimidin és etil-jodid reakciójával a 2-amino-1-etil-4-(3,5-dimetil-anilino)-6-metil-piridinium-jodidot; hozam: 28%, op.: 226–227 °C.

75. példa: Hasonlóan állítjuk elő 2-amino-6-metil-4-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-kinolil-pirimidin és metil-jodid reakciójával a 2-amino-1,6-dimetil-4-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-kinolil)-pirimidinium-jodidot; hozam: 32%, op.: 216–218 °C.

76. példa: Hasonlóan állítjuk elő 2-amino-6-metil-

20 4-(2,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-1-kinolil-pirimidin és metil-jodid reakciójával a 2-amino-1,6-dimetil-4-(2,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-1-kinolil)-pirimidinium-jodidot; hozam: 8%, op.: 140–142 °C.

25 A kiindulási anyagokként felhasznált (III) általános képletű pirimidin-vegyületeket (a képletben R⁶ metilcsoportot és R⁵ hidrogénatomot jelent) a 20. példában a kiindulási anyag előállításánál leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő. A (III) általános képletű vegyületeket és azok fizikai állandóit a VII. táblázatban foglaljuk össze.

VII. táblázat

Példához	R ²	R ⁴	Q-A	Oldószer	Op. °C	Hozam %
57.	-NHMe	Et-	4-Me-fenil-	*	138–140	44
59.	-NHMe	2-butinil-	fenil-	EtOAc	141–143	57
60.**	-NH ₂	2-propinil-	fenil-	ciklohexán	106–108	50
61.	-NHEt	Et-	fenil-	*	91–93	76
62.	-NHEt	Me-	fenil-	hexán	89–90	37
63.	-NHEt	allil-	fenil-	iPrOH	112–113	61
64.	-NHPr	Me-	fenil-	Et ₂ O	77–79	85
65.	-NHBu	Me-	fenil-	*	146–147	54
67., 68.	-NH ₂	Me-	fenil-	hexán/EtOAc	148–150	35
69.	-NHMe	Et-	fenil-	hexán	125–127	62
70–72.	-NH ₂	Et-	fenil-	*	113–114	64
73.	piperidino-	Et-	fenil-	–	olaj	99
74.	-NH ₂	H	3,5-Me ₂ -fenil-	EtOAc/hexán	171–173	63

* A terméket szilikagélén végzett kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát – hexán eleget használunk.

** A 60. példához felhasznált kiindulási anyagot dimetil-formamidban, nátrium-hidrid jelenlétében propargil-bromiddal alkilezzük.

A 65. példában kiindulási anyagként felhasznált (III) általános képletű vegyület előállításához szükséges 2-(butil-amino)-4-klór-6-metil-pirimidint a következőképpen állítjuk elő:

8,4 g (0,046 mól) 2-(butil-amino)-6-metil-pirimidin-4-onhoz 5 ml foszfor-oxi-kloridot adunk. Heves reakció indul be. Amikor a reakció hevessége csökken, az elegyet 90 °C-ra melegítjük, és 30 percig ezen a hőmérsékleten tartjuk. A kapott narancsvörös szirupot lehűtjük, és a foszfor-oxi-klorid fölöslegét vízzel elbontjuk. A vizes oldatot 2 N vizes nátrium-hidroxid oldattal pH=7-re semlegesítjük, és a kivált fehér csapadékot metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumokat magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert lepároljuk. 8,1 g (88%) 2-(butil-amino)-4-klór-6-metil-pirimidint kapunk; op.: 35–36 °C.

Az 58. példában kiindulási anyagként felhasznált (III) általános képletű 4-anilino-2-(krotil-amino)-6-metil-pirimidint a következőképpen állítjuk elő:

1 g (5 mmól) 2-amino-4-anilino-6-metil-pirimidin, 0,4 g (5,5 mmól) kálium-karbonát, 0,61 ml (5 mmól) krotil-bromid és 25 ml aceton elegyét 20 órán át viszfolytatás közben forraljuk. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot metilén-kloriddal eldörzsöljük. A metilén-kloridos extraktumokat egyesítjük, és az oldószert lepároljuk. A szirupszerű maradékot kromatografálás-

sal tisztítjuk; adszorbensként 200 g Merck 9835 típusú szilikagélt, eluálószerként 5 térfogat% metanolt tartalmazó metilén-kloridot használunk. 0,36 g 4-anilino-2-(krotil-amino)-6-metil-pirimidint kapunk viszkózus olaj formájában.

A 75. példában kiindulási anyagként felhasznált 2-amino-6-metil-4-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-kinoil)-pirimidint 4-klór-6-metil-2-pirimidin és 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-kinolin reakciójával állítjuk elő. A 140–142 °C-on olvadó vegyületet 32%-os hozammal kapjuk.

A 76. példában kiindulási anyagként felhasznált 2-amino-6-metil-4-(2,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-1-kinoil)-pirimidint 4-klór-6-metil-2-amino-pirimidin és 2,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-kinolin (Chem. Abstr. Reg. No. 67525-06-8) reakciójával állítjuk elő. A 144–146 °C-on olvadó vegyületet 44%-os hozammal kapjuk.

77–102. példa

A 20. példában leírt eljárással állítjuk elő a megfelelő (III) általános képletű pirimidin-származékok és R¹-Y általános képletű alkilezőszerek reakciójával a VIII. táblázatban felsorolt (I) általános képletű vegyületeket – a képletben a Q-A- csoport fenilcsoportot, R⁵ hidrogénatomot és Y jodidont jelent.

VIII. táblázat

A példa száma	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	Oldószér	Op. °C	Hozam %
77.	Me-	-NH ₂	Me-	Et-	MeOH/Et ₂ O	226–230**	64
78.	Me-	-NH ₂	Me-	Pr-	dioxán	206–210*	62
79.	Me-	-NH ₂	Me-	Bu-	iPrOH/Et ₂ O	173–174	62
80.	Me-	-NH ₂	Me-	iBu-	iPrOH/Et ₂ O	167–168	48
81.	Me-	-NH ₂	Me-	PhCH ₂ CH ₂ -	iPrOH/Et ₂ O	175–180	44
82.	Me-	-NH ₂	Me-	3-butenil-	iPrOH/Et ₂ O	148–150	53
83.	Et-	-NH ₂	Me-	Et-	MeOH/Et ₂ O	194–196*	23
84.	Et-	-NH ₂	Me-	Pr-	MeOH/Et ₂ O	199–201*	18
85.	Me-	-NHMe	Me-	Et-	MeOH/Et ₂ O	208–210*	26
86.	Me-	-NH ₂	Et-	Et-	MeOH/Et ₂ O	236–238*	16
87.	Me-	-NH ₂	Et-	Pr-	MeOH/Et ₂ O	198–200*	59
88.	Me-	-NH ₂	Et-	Bu-	iPrOH/Et ₂ O	147–148	35
89.	Me-	-NH ₂	Et-	pentil-	iPrOH/Et ₂ O	164–166	66
90.	Me-	-NH ₂	Et-	3-butenil-	iPrOH/Et ₂ O	133–134	39
91.	Me-	-NH ₂	Et-	EtOCH ₂ -	iPrOH/Et ₂ O	208–212	74
92.	Me-	-NHMe	Et-	Et-	MeOH/Et ₂ O	158–160	35
93.	Me-	-NHMe	Et-	Pr-	MeOH/Et ₂ O	143–145	31
94.	Et-	-NH ₂	Et-	Et-	MeOH/Et ₂ O	190–192*	38
95.	Et-	-NH ₂	Et-	Pr-	MeOH/Et ₂ O	196–198*	51
96.	Me-	-NH ₂	Me-	Et-	MeOH/Et ₂ O	183–186**	48
97.	Me-	-NH ₂	Me-	Pr-	MeOH/Et ₂ O	168–170**	39
98.	Me-	-NH ₂	Et-	Et-	MeOH/Et ₂ O	160–163*	44
99.	Me-	-NH ₂	Et-	CH ₂ OEt-	iPrOH/Et ₂ O	130–131	58
100.	Et-	-NH ₂	Et-	Et-	MeOH/Et ₂ O	165–167	29

* A termék bomlás közben olvad.

** A terméket részleges metanolát (0,5 MeOH) formájában kapjuk.

A kiindulási anyagokként felhasznált (III) általános képletű pirimidin-vegyületeket – a képletben a Q-A- csoport fenilcsoportot és R⁵ hidrogénatomot jelent – a 20.

példában a kiindulási anyag előállításánál leírtak szerint állítjuk elő. A (III) általános képletű vegyületeket és fizikai jellemzőiket a IX. táblázatban foglaljuk össze.

IX. táblázat

Példához	R ²	R ⁴	R ⁶	Oldószer	Op. °C	Hozam %
77., 83.	-NH ₂	Me-	Et-	Et ₂ O	105–106	14
78., 84.	-NH ₂	Me-	Pr-	Et ₂ O/hexán	104–106	24
79.	-NH ₂	Me-	Bu-	hexán	66–67	65
80.	-NH ₂	Me-	iBu-	hexán	107–109	78
81.	-NH ₂	Me-	PhCH ₂ CH ₂	Et ₂ O/hexán	110–111	55
82.	-NH ₂	Me-	3-butenil-	hexán	46–48	46
85.	-NHMe	Me-	Et-	*	84–88	17
86.	-NH ₂	Et-	Et-	*	115–117	87
87.	-NH ₂	Et-	Pr-	*	93–95	64
88.	-NH ₂	Et-	Bu-	hexán	87–88	44
89.	-NH ₂	Et-	pentil	hexán	102–103	86
90.	-NH ₂	Et-	3-butenil-	hexán	79–81	46
91.	-NH ₂	Et-	EtOCH ₂ -	*	126–128	32
92.	-NHMe	Et-	Et-	*	118–122	11
93.	-NHMe	Et-	Pr-	*	80–82	8
96.	-NHEt	Me-	Et-	*	olaj	20
97.	-NHEt	Me-	Pr-	*	olaj	44
98., 100.	-NHEt	Et-	Et-	*	68–72	61
99.	-NHEt	Et-	EtOCH ₂ -	hexán	50–51	55

* A vegyületet szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 0,5 térfogat% metanolt tartalmazó diklór-metánt használunk. A vegyületet további tisztítás nélkül használjuk fel a reakcióban.

Hasonlóan állítjuk elő a következő (I) általános képletű vegyületeket:

101. példa: 2-Amino-4-(N-etil-anilino)-5,6,7,8-tetrahydro-kinazolin és metil-jodid reagáltatásával 2-amino-4-(N-etil-anilino)-5,6,7,8-tetrahydro-1-metil-kinazolinium-jodidot állítunk elő részleges hidrát (0,25 H₂O) formájában. A 221–223 °C-on olvadó terméket 48%-os hozammal kapjuk. A kiindulási anyagot 2-amino-4-klór-5,6,7,8-tetrahydro-kinazolin és N-etil-anilin reagáltatásával állítjuk elő. A kiindulási anyagot 11%-os hozammal kapjuk; op.: 132–134 °C.

102. példa: 2-Amino-4-(N-etil-anilino)-kinazolin és metil-jodid reagáltatásával 2-amino-4-(N-etil-anilino)-1-metil-kinazolinium-jodidot állítunk elő 37%-os hozammal; op.: 252–254 °C (bomlás, metanol és éter elegyéből átkristályosítva). A kiindulási anyagot 2-amino-4-klór-kinazolin és N-etil-anilin reagáltatásával állítjuk elő 11%-os hozammal; op.: 168–170 °C.

A 77–102. példában leírt (I) általános képletű vegyületek előállításához szükséges (IV) általános képletű klór-pirimidinek – a képletben X klóratomot és R⁵ hidrogénatomot jelent – egy része ismert vegyület. Ezeket a következő közlemények ismertetik:

(i) R⁶ = H, R² = NH₂: Tetrahedron 24, 3595 (1968);

(ii) R⁶ = Et, R² = NH₂: 657 135 sz. belga szabadalmi leírás;

(iii) R⁶ = CH₂CH₂Ph, R² = NH₂: J. Org Chem. 27, 1717.

A további klór-pirimidin-vegyületek (azaz X helyén klóratomot és R⁵ helyén hidrogénatomot tartalmazó (IV) általános képletű vegyületek) előállítását a 4-klór-2-(etil-amino)-6-propil-pirimidin előállításának példájával ismertetjük.

(a) 1,4 g (0,65 g-atom) nátriumot 100 ml etanolban oldunk, az oldathoz 4,74 g (30 mmól) 3-oxo-hexán-etil-észtert és 4,08 g (30 mmól) N-etil-guanidin-szulfátot adunk, és az elegyet forrásban lévő vízfürdőn 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, 5 ml ecetsavat adunk hozzá, és 10 percig keverjük. Az oldhatatlan anyagot kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 50 ml víz és 50 ml metilén-klorid között megoszlatjuk. A vizes fázist kétszer 50 ml metilén-kloriddal tovább extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, szárítjuk, és az oldószert lepároljuk. A maradékot ciklohexánból kristályosítjuk. 4,6 g (85%) 2-(etil-amino)-4-hidroxi-6-propil-pirimidint kapunk; op.: 108–110 °C.

(b) 1,81 g (10 mmól) 2-(etil-amino)-4-hidroxi-6-propil-pirimidin és 15 ml foszfor-oxi-klorid elegyet

18 órán át 100 °C-on tartjuk. A foszfor-oxi-klorid főlegét csökkentett nyomáson lepároljuk, és a foszfor-oxi-klorid maradékát 50 ml jeges vízzel elbontjuk. A kapott oldatot tömény vizes ammónia-oldattal meglúgosítjuk, és háromszor 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, szárítjuk, és az oldószert lepároljuk. Olajos anyagként 1,79 g (90%) 4-klór-2-(etil-amino)-6-propil-pirimidint kapunk, amit tisztítás nélkül használunk fel.

Hasonlóan állítjuk elő a további, X helyén klóratomot és R⁵ helyén hidrogénatomot tartalmazó (IV) általános képletű klór-pirimidineket a megfelelő, X helyén hidroxilcsoportot és R⁵ helyén hidrogénatomot tartalmazó (IV) általános képletű hidroxipirimidinekből. Az utóbbi vegyületeket és fizikai állandóikat a X. táblázatban foglaljuk össze.

X. táblázat

Sor-szám	R ²	R ⁶	Oldószert	Op. °C	Hozam %
1.	-NH ₂	Bu-	*	212–216	85
2.	-NH ₂	iBu-	*	231–234	30
3.	-NH ₂	3-butenil-	*	186–189	83
4.	-NH ₂	pentil-	*	188–191	79
5.	-NH ₂	EtOCH ₂ -	*	244–245	69
6.	-NHMe	Et-	EtOAc	204–208	46
7.	-NHMe	Pr-	EtOAc	190–192	54
8.	-NHEt	Et-	ciklohexán	144–146	39
9.	-NHEt	CH ₂ OEt-	ciklohexán	106–108	54

* A vegyületet dietil éterrel eldörzsöljük és tovább nem tisztítjuk.

Az X helyén klóratomot és R⁵ helyén hidrogénatomot tartalmazó (IV) általános képletű klór-pirimidinek legnagyobb részét azonosítás nélkül használtuk fel. Az azonosított vegyületek fizikai állandóit a XI. táblázatban közöljük.

XI. táblázat

Sor-szám	R ²	R ⁶	Oldószert	Op. °C	Hozam, %
1.	-NH ₂	Bu-	Et ₂ O/hexán	58–59	50
2.	-NH ₂	iBu-	Et ₂ O/hexán	104–106	33
3.	-NH ₂	pentil-	Et ₂ O/hexán	58–59	29

A 101. és 102. példában felhasznált 2-amino-4-(N-etil-anilino)-vegyületek előállításához szükséges 2-amino-4-klór-kinazolin-származékokat a fenti klór-pirimidinekhez hasonlóan állítjuk elő, és tisztítás nélkül használjuk fel.

Az utóbbi vegyületek előállításához felhasznált 2-amino-4-hidroxi-kinazolin-származékok 300 °C-nál magasabb olvadáspontú szilárd anyagok. Ezeket a vegyületeket ismert módszerekkel állítjuk elő (a 2-amino-5,6,7,8-tetrahidro-4-hidroxi-kinazolin előállítását például a Chem. Pharm. Bull. Japan 34, 4150 (1986) közlemény, míg a 2-amino-4-hidroxi-kinazolin előállítását a Rec. trav. chim. Pays Bas 79, 443 (1960) közlemény ismerteti).

103–109. példa

A 47. példában leírt eljárással állítjuk elő a XII. táblázatban felsorolt (1) általános képletű vegyületeket.

XII. táblázat

A példa száma	X	R ⁴	Oldószert	Op. °C	Hozam %
103.	H	Pr-	Me ₂ CO*	250–255	25
104.	H	2-butinil-	Me ₂ CO	182–184	47
105.	H	Bu-	iPrOH/Et ₂ O	184–186	25
106.	2-MeO-	Et-	iPrOH/Et ₂ O	267–269	12
107.	2-Me-	Et-	CH ₂ Cl ₂ *	216–217	22
108.	4-Cl-	Et-	MeOH/Et ₂ O	244–246	42
109.	4-Me-	Et-	MeOH/Et ₂ O	240–242	32

* Az anyagot eldörzsöljük az oldószerttel.

110–122. példa

A 20. példában leírt eljárással állítjuk elő a megfelelő (2) általános képletű 4-(indol-1-il)-6-metil-pirimidinek

és R¹-I általános képletű alkilezőszerek reagáltatásával a XIII. táblázatban felsorolt, R⁶ helyén metilcsoportot tartalmazó (3) általános képletű vegyületeket.

XIII. táblázat

A példa száma	R ¹	R ²	X	B	Oldószer	Op. °C	Hozam %
110.	Et-	-NHMe	H	H	dioxán*	294–295	6
111.	Me-	-NHMe	H	2-Me-	EtOH/H ₂ O	301–302**	43
112.	Me-	-NHMe	5-MeO-	H	EtOH/H ₂ O	304–305**	31
113.	Me-	-NH ₂	H	H	EtOH/H ₂ O	295–296	55
114.	Et-	-NH ₂	H	H	EtOH*	284–286	7
115.	Me-	-NH ₂	5-MeO-	H	H ₂ O/EtOH	297–298	47
116.	Me-	-NH ₂	H	2-Me-	EtOH/H ₂ O	286–288	43
117.	Me-	-NH ₂	5-Cl-	H	EtOH/H ₂ O	288–290	37
118.	Me-	-NH ₂	5-CN-	H	EtOH	280–282	10
119.	Me-	-NH ₂	5-Br-	H	EtOH/H ₂ O	295–296	41
120.	Me-	-NH ₂	5-Me-	H	EtOH/H ₂ O	287–288	37
121.	Me-	-NH ₂	(7-aza)***	H	EtOH/H ₂ O	285**	9
122.	Me-	-NH ₂	5-F	H	MeOH	279–281	15

* A terméket eldörzsöljük az oldószerrel.

** A termék bomlás közben olvad.

*** A vegyületen az indolgyűrű helyén 1H-pirrolo[2,3-6]piridin-gyűrű van.

A 110. és 113. példában felhasznált kiindulási indolil-vegyületeket az 50. példában leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő úgy, hogy a megfelelő 4-(indolil-1-il)-pirimidin-vegyületeket argon atmoszférában, difenil-éteres közegben, forralás közben 30 tömeg%-os palládium/csontszén katalizátorral dehidrogénezzük. A kiindulási 2-amino-4-(1-indolinil)-6-metil-pirimidint a 13. példában leírt rokon szerkezetű intermedier előállításához hasonló eljárással állítjuk elő 2-amino-4-klór-6-metil-pirimidin és indolil reakciója útján. A 242–244 °C-on olvadó vegyületet 48%-os hozammal kapjuk.

A további (2) általános képletű kiindulási indolil-vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő indolil-vegyületet a megfelelő klór-pirimidin-származékkal alkilezzük. A reakciót dimetil-formamidban végezzük, bázisként 60 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperziót használunk.

Ezzel az eljárással állítjuk elő a XIV. táblázatban felsorolt, R⁶ helyén metilcsoportot tartalmazó (2) általános képletű 4-(indol-1-il)-6-metil-pirimidin-származékokat.

XIV. táblázat

Példához	R ²	X	B	Oldószer	Op. °C	Hozam %
110.	-NHMe	H	H	iPrOH	160–162	62
111.	-NHMe	H	2-Me-	ciklohexán	163–165	54
112.	-NHMe	5-MeO-	H	EtOAc	188–189	47
113., 114.	-NH ₂	H	H	CH ₂ Cl ₂ *	178–180	56
115.	-NH ₂	5-MeO-	H	EtOH	179–180	28
116.	-NH ₂	H	2-Me-	EtOAc	186–188	48
117.	-NH ₂	5-Cl-	H	EtOAc	193–195	42
118.	-NH ₂	5-CN-	H	EtOAc	210–212	56
119.	-NH ₂	5-Br-	H	Me ₂ CO	194–196	21
120.	-NH ₂	5-Me-	H	EtOAc	186–188	33
121.	-NH ₂	(7-aza)**	H	ciklohexán	171–173	35
122.	-NH ₂	5-F-	H	EtOAc	198–200	38

* A terméket eldörzsöljük az oldószerrel.

** A vegyületben az indolgyűrű helyén 1H-pirrolo[2,3-6]piridin-gyűrű van.

123–125. példa

A 20. példában leírt eljárással állítjuk elő a következő (I) általános képletű vegyületeket:

123. példa: 4-(Indolin-1-il)-6-metil-2-(metil-amino)-pirimidin (az 50. példában ismertetett vegyület) felhasználásával 1,6-dimetil-4-(indolin-1-il)-2-(metil-amino)-pirimidinium-jodidot állítunk elő 74%-os hozammal; op.: >300 °C (dimetil-formamidból átkristályosítva).

124. példa: 2-Amino-4-(indolin-1-il)-6-metil-pirimidinből kiindulva 2-amino-1,6-dimetil-4-(indolin-1-il)-pirimidinium-jodidot állítunk elő 43%-os hozammal; op.: 274–276 °C (etanolból átkristályosítva). A kiindulási anyagot az 50. példában az analóg vegyület előállításánál leírtak szerint állítjuk elő. A kiindulási anyagot 64%-os hozammal kapjuk; op.: 157–159 °C (ciklohexánból átkristályosítva).

125. példa: 2-Amino-6-metil-4-(2,3-dimetil-indo-

lin-1-il)-pirimidinből 2-amino-1,6-dimetil-4-(2,3-dimetil-indolin-1-il)-pirimidinium-jodidot állítunk elő 55%-os hozammal; op.: 279–281 °C (etanolból átkristályosítva). A kiindulási anyagot az 50. példában az analóg vegyület előállításánál leírtak szerint állítjuk elő azzal a különbséggel, hogy indolin helyett 2,3-dimetil-indolint használunk. A kiindulási anyagot 50%-os hozammal kapjuk; op.: 179–181 °C (etil-acetátból átkristályosítva).

126–130. példa

Az 51. példában leírt eljárással állítjuk elő a megfelelő (III) általános képletű pirimidin-vegyületek és metil-jodid reakciójával a XV. táblázatban felsorolt (I) általános képletű vegyületeket – a képletben a Q-A-csoport fenilcsoportot, R¹ és R² metilcsoportot, R⁵ hidrogénatomot és Y jodidiont jelent.

XV. táblázat

A példa száma	R ⁴	R ⁶	Oldószer	Op. °C	Hozam %
126.	Me-	-NH ₂	2-propanol	228–230	86
127.	allil-	-NHMe	EtOAc/MeOH	68–71	59
128.	2-butinil-	-NHMe	EtOAc/MeOH	szirup	15
129.	Pr-	-NHMe	EtOAc	139–140	38
130.	ciklopropil-metil-	-NHMe	EtOAc	147–149	47

A kiindulási anyagokként felhasznált (III) általános képletű vegyületeket az 51. példában a kiindulási anyag előállításánál leírtak szerint állítjuk elő a megfe-

lelő, X helyén klóratomot tartalmazó (IV) általános képletű vegyületekből. A (III) általános képletű vegyületek fizikai állandóit a XVI. táblázatban közöljük.

XVI. táblázat

Példához	R ⁴	R ⁶	Oldószer	Op. °C	Hozam %
126.	Me-	-NH ₂	CH ₂ Cl	128–130	53
127.	allil-	-NHMe	Et ₂ O	98–101	43
128.	2-butinil-	-NHMe	–	szirup	45
129.	Pr-	-NHMe	hexán	114–114,5	53
130.	ciklopropil-metil-	-NHMe	hexán	98–100	28

131–135. példa

Az 51. példában leírt eljárással állítjuk elő a megfelelő (III) általános képletű pirimidin-vegyületek és metil-jodid reakciójával a XVII. táblázatban felsorolt

(I) általános képletű vegyületeket – a képletben R¹ metilcsoportot, a Q-A-csoport fenilcsoportot, R⁵ hidrogénatomot, R⁶ metil-amino-csoportot és Y jodidiont jelent.

XVII. táblázat

A példa száma	R ⁴	R ²	Oldószer	Op. °C	Hozam, %
131.	Me-	Et-	iPrOH/Et ₂ O	173–174	41
132.	Me-	H	iPrOH/Et ₂ O	172–173	81
133.	Et-	Et-	EtOAc	146–147	44
134.	Et-	Pr-	Me ₂ CO/Et ₂ O	127–130	27
135.	Et-	Bu-	MeOH/Et ₂ O	144–146	19

A kiindulási anyagokként felhasznált (III) általános képletű vegyületeket az 51. példában a kiindulási anyag előállításánál leírtak szerint állítjuk elő a megfe-

lelő, X helyén klóratomot tartalmazó (IV) általános képletű vegyületekből. A (III) általános képletű vegyületek fizikai állandóit a XVIII. táblázatban közöljük.

XVIII. táblázat

Példához	R ⁴	R ²	Oldószer*	Op. °C	Hozam, %
131.	Me-	Et-	CH ₂ Cl ₂	98–100	71
132.	Me-	H-	iPrOH/Et ₂ O	113–114	44
133.	Et-	Et-	CH ₂ Cl ₂	97–99	63,5
134.	Et-	Pr-	CH ₂ Cl ₂	69–71	22
135.	Et-	Bu-	hexán	75–75,5	31

* A terméket eldörzsöljük az oldószerrel.

A kiindulási anyagok előállításához felhasznált (IV) általános képletű klór-pirimidin-vegyületeket a következőképpen állítjuk elő: A megfelelő amin alkoholos oldatához hűtés közben, 10 °C alatti hőmérsékleten hozzáadjuk a megfelelő 2-szubsztituált-4,6-diklór-pirimidint. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegezni, majd az oldószerrel lepároljuk. A maradékot víz és metilén-klorid között megoszlatjuk. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A következő (IV) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

(a) 4-klór-2-etil-6-(metil-amino)-pirimidin, op.: 80–81 °C;

(b) 4-klór-6-(metil-amino)-2-propil-pirimidin, op.: 30–40 °C;

(c) 2-butil-4-klór-6-(metil-amino)-pirimidin, olajos anyag.

136–139. példa

Az 51. példában leírtak szerint állítjuk elő a XIX. táblázatban felsorolt (I) általános képletű vegyületeket – a képletben R⁴ etilcsoportot, R² metilcsoportot, R⁵ hidrogénatomot és R⁶ metil-amino-csoportot jelent – a megfelelő (III) általános képletű pirimidin-vegyületek és R¹-Y általános képletű alkilezőszerek reakciójával.

XIX. táblázat

A példa száma	Q-A-	R ¹	Y	Oldószer	Op. °C	Hozam %
136.	p-tolil-	Me-	I	MeOH/Et ₂ O	188–191	31
137.	p-anizil-	Me-	I	EtOH	211–214	40
138.	p-Cl-fenil-	Me-	I	MeOH/Et ₂ O	243–245	60
139.	fenil-	Et-	BF ₄	EtOAc*	126–128	8

* A terméket eldörzsöljük az oldószerrel.

A kiindulási anyagokként felhasznált (III) általános képletű vegyületeket az 51. példában a kiindulási anyagok előállításánál leírtak szerint állítjuk elő a megfelelő N-etil-anilinek felhasználásával. A következő vegyületeket állítjuk elő:

(a) 4-(N-etil-4-metil-anilino)-2-metil-6-(metil-amino)-pirimidin, op.: 140–143 °C, hozam: 70%;

(b) 4-(N-etil-4-klór-anilino)-2-metil-6-(metil-amino)-pirimidin, op.: 133–136 °C, hozam: 79%; és

(c) 4-(N-etil-4-metoxi-anilino)-2-metil-6-(metil-amino)-pirimidin, op.: 116–118 °C, hozam: 71%.

A 139. példában kiindulási anyagként felhasznált (III) általános képletű vegyület előállítását az 51. példa ismerteti.

140–144. példa

Az 56. példában leírt eljárással előállított 1,2-dimetil-6-(metil-imino)-4-(N-etil-anilino)-pirimidin és a megfelelő sav reagáltatásával állítjuk elő a XX. táblázatban felsorolt 1,2-dimetil-6-(metil-amino)-4-(N-etil-anilino)-piridiniúmsókat.

XX. táblázat

A példa száma	Só	Oldószer	Op. °C	Hozam %
140.	fumarát	acetonitril	152–154	80
141.	benzoát	hexán*	46–47	93
142.	hidrogén-szulfát	iPrOH/Et ₂ O	146–147	58
143.	acetát	hexán*	43–45	62
144.	butirát	Et ₂ O/hexán	52–58	56

* A terméket eldörzsöljük az oldószerrel.

145–154. példa

Az 51. példában leírt eljárással állítjuk elő a megfelelő (2) képletű szubsztituált 4-(indol-1-il)-pirimidinek és metil-jodid reakciójával a XXI. táblázatban felsorolt

15 (3) általános képletű 4-(indol-1-il)-1,2-dimetil-6-(metil-amino)-pirimidinumsókat. Amennyiben mást nem közlünk, a vegyületekben R¹ és R² metilcsoportot és R⁶ metil-amino-csoportot jelent.

XXI. táblázat

A példa száma	X	B	Oldószer	Op. °C	Hozam %
145.	H	H	MeOH	270–272 (bomlás)	14
146.*	H	3-Me-	MeOH	276–277	7
147.	H	3-Me-	EtOH/H ₂ O	257–258	24
148.	H	3-Et-	EtOH	259–260	16
149.**	H	3-Et-	EtOH	249–250	24
150.***	H	3-Et	EtOH	240–242	21
151.	H	3-Pr-	EtOH	245–247	35
152.	H	3-Ph-	MeOH/H ₂ O	254,5–255,5	20
153.	H	3-iPr-	H ₂ O	251–252	4
154.	5-MeO-	H	MeOH	309–310	8

* R⁶ = NH₂

** R² = Et

*** R⁶ = NHEt

A 145., 149. és 150. példában kiindulási anyagokként felhasznált (2) általános képletű 4-(indol-1-il)-pirimidinek az 55. példában az analóg szerkezetű kiindulási anyag előállításánál leírtak szerint állítjuk elő a megfelelő indolin- és klór-pirimidin-vegyületekből.

A 146., 147. és 151–154. példában kiindulási anyagokként felhasznált (2) általános képletű 4-(indol-1-il)-pirimidin-vegyületek előállítását oly módon végezzük, ahogy a következő példában ismertetjük, ahol a 148. példában felhasznált kiindulási anyag előállítását írjuk le.

1,45 g (10 mmól) 3-etil-indol, 0,44 g (11 mmól) nátrium-hidrid (60 tömeg%-os olajos diszperzió) és 10 ml vízmentes dimetil-formamid elegyét argon atmoszférában keverjük. A gázfejlődés megszűnése után az elegyhez 1,575 g (10 mmól) 4-klór-2-metil-6-(me-

til-amino)-pirimidin és 15 ml dimetil-formamid elegyét adjuk. A reakcióelegyet 20 órán át 110 °C-on keverjük, majd lehűtjük, 10 ml vizet adunk hozzá, és az oldószerrel lepároljuk. A maradékot metilén-kloridban oldjuk, és oszlopkromatografálással tisztítjuk. Adsorbensként Merck 9385 típusú szilikagélt, eluálószerként dietil étert használunk. 0,64 g (25%) 4-(3-etil-1-indolil)-2-metil-6-(metil-amino)-pirimidint kapunk; op.: 161–162 °C (etil-acetátból átkristályosítva).

55 Elemzés a C₁₆H₁₈N₄ képlet alapján:
számított: C: 72,18%, H: 6,77%, N: 21,05%;
talált: C: 72,4%, H: 6,9%, N: 21,1%.

A 145–154. példában felhasznált (2) általános képletű kiindulási anyagok fizikai állandóit a XXII. táblázatban foglaljuk össze.

XXII. táblázat

Példához	X	B	R ²	R ⁶	Oldószer	Op. °C	Hozam %
145.	H	H	Me-	-NHMe	Et ₂ O	153–154	65
146.	H	Me-	Me-	-NH ₂	EtOAc	183–184	29
147.	H	Me-	Me-	-NHMe	EtOAc/hexán	156–157	32
148.	H	Et-	Me-	-NHMe	EtOAc	161–162	25
149.	H	Et-	Et-	-NHMe	ciklohexán	128–130	58
150.	H	Et-	Me-	-NH ₂	ciklohexán	117–118	44
151.	H	Pr-	Me-	-NHMe	EtOAc*	144–146	31
152.	H	Ph-	Me-	-NHMe	Et ₂ O	151–152	35
153.	H	iPr-	Me-	-NHMe	hexán	130–131	40
154.	5-MeO-	H	Me-	-NH ₂ Me	EtOAc	162–164	31

* A terméket eldörzsöljük az oldószerrel.

A 145., 149. és 150. példában kiindulási anyagokként felhasznált (2) általános képletű vegyületek előállításához szükséges (4) általános képletű 4-(indolin-1-il)-6-amino-

25

állításánál leírtak szerint állítjuk elő úgy, hogy a megfelelően szubsztituált indolin-vegyületet a megfelelő klór-pirimidin-származékokkal reagáltatjuk. A kapott vegyületek fizikai állandóit a XXIII. táblázatban közöljük.

XXIII. táblázat

Sorszám	B	R ²	R ⁶	Oldószer	Op. °C	Hozam, %
1.	H	Me-	-NHMe	dietil éter/hexán	174–177	93
2.	3-Et-	Et-	-NHMe	EtOAc	168–170	32
3.	3-Et-	Me-	-NH ₂	MeCN	146–148	17

155–158. példa

Az 51. példában leírt eljárással állítjuk elő a XXIV. táblázatban felsorolt (5) általános képletű 1-indolinil-

40

vegyületeket a megfelelő, R⁶ helyén metil-amino-csoportot tartalmazó (4) általános képletű indolinok és metil-jodid reakciójával.

XXIV. táblázat

A példa száma	B	R ²	Oldószer	Op. °C	Hozam, %
155.	H	Me-	EtOH	281–283*	50
156.	3-Me-	Me-	EtOH	261–262	51
157.	3-Et-	Et-	dietil éter**	240–241*	36
158.	3-Et-	Me-	EtOH	262–263	51

* Az anyagot eldörzsöljük az oldószerrel.

** A vegyület bomlás közben olvad.

A kiindulási anyagokként felhasznált (4) általános képletű indolin-vegyületek közül két vegyület előállítását a 145. és 149. példában ismertettük. Hasonlóan állíthatók elő a további (4) általános képletű vegyületek a megfele-

60

lő klór-pirimidin-származékok és szubsztituált indolinok reakciójával. A további, R⁶ helyén metil-amino-csoportot tartalmazó (4) általános képletű vegyületek fizikai állandóit a XXV. táblázatban közöljük.

XXV. táblázat

Sorszám	B	R ²	Oldószer	Op. °C	Hozam, %
4.	3-Me-	Me-	EtOAc	164–165	59
5.	3-Et-	Me-	EtOH	178–180	25

159. példa

0,6 g (1,76 mmól) 4-(N-etil-anilino)-2-metil-1-fenil-pirimidin-6-on és 6 ml foszfor-oxi-klorid elegyét 2 órán át visszafolytatás közben forraljuk. A foszfor-oxi-klorid fölöslegét lepároljuk. A maradékot toluolban oldjuk, és az oldószerrel lepároljuk. Ezt a műveletet megismételjük, majd a kapott olajos maradékot (ami a kiindulási pirimidinon-vegyület diklór-foszfinoil-szár-mazékának klorid-sóját tartalmazza) lassú ütemben, keverés közben 10 ml 33 tömeg%-os etanolos metilamin oldathoz adjuk. 16 óra elteltével az oldószerrel lepároljuk. A maradékhoz 10 ml 1 N vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk, és az elegyet kétszer 10 ml dietiléterrel extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, fázis-elválasztó szűrőpapíron átszűrve szárítjuk, majd a szűrlethez dietil-éteres hidrogén-klorid oldatot adunk. A kivált csapadékot leszűrjük, és etanol és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. 0,364 g 4-(N-etil-anilino)-2-metil-6-(metil-amino)-1-fenil-pirimidinium-kloridot kapunk; op.: >330 °C.

Elemzés a C₂₀H₂₃N₄Cl·0,75 H₂O képlet alapján:
számított: C: 65,2%, H: 6,7%, N: 15,2%;
talált: C: 64,8%, H: 6,6%, N: 15,2%.
NMR spektrum adatai (200 MHz): 1,1 (3H, t, CH₃), 2,7 (3H, s, CH₃), 3,8 (3H, s, CH₃), 4,0 (2H, q, CH₂), 5,24 (1H, s, CH), 7,1–7,3 (10H, komplex, aromás protonok).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

(i) 2,02 g (10 mmól) 2-metil-1-fenil-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-4,6-dion [L. B. Daskevich módszerével előállított vegyület; Dokl. Akad. Nauk. SSSR, 145, 323 (1962)] és 10 ml foszfor-oxi-klorid elegyét 1 órán át 100 °C-on tartjuk. A foszfor-oxi-klorid fölöslegét lepároljuk, és a maradékot keverés közben jeges vízhez adjuk. Az elegybe keverés közben a habzás megszűnéséig nátrium-karbonátot adagolunk. Az elegyet kétszer 20 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, fázis-elválasztó szűrőpapíron átszűrve szárítjuk, a szűrletet metilén-kloriddal 250 ml-re hígítjuk, és Merck 7736 típusú szilikagélén átszűrjük. 1,1 g 4-klór-2-metil-1-fenil-pirimidin-6-ont kapunk; op.: 109–110 °C.

NMR spektrum adatai (200 MHz): 2,28 (3H, s, CH₃), 6,5 (1H, s, CH), 7,15–7,6 (komplex, 5 aromás proton).

(ii) 1,1 g (50 mmól), a fentiek szerint kapott klórpirimidinon-vegyület és 1,81 g (15 mmól) N-etil-anilin elegyét argon atmoszférában 18 órán át 180 °C-os fürdőben melegítjük. A reakcióelegyet lehűtjük, és 15 ml dietil-étert adunk hozzá. A kivált N-etil-anilin-hidrokloridot kiszűrjük. A szűrletet bepároljuk, és a maradékot 10 tömeg%-os vizes nátrium-karbonát oldat és metilén-klorid között megoszlatjuk. A szerves fázist fázis-elválasztó szűrőpapíron átszűrve szárítjuk, majd bepá-

roljuk. A maradékot Merck 9385 típusú szilikagélén végzett gyorskromatográfálással tisztítjuk, eluálószerként 3:1 térfogatarányú etil-acetát-hexán elegyet használunk. A terméket etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk. 0,68 g 4-(N-etil-anilino)-2-metil-1-fenil-pirimidin-6-ont kapunk; op.: 131–132 °C.

NMR spektrum adatai (200 MHz): 1,21 (3H, t, CH₃), 2,1 (3H, s, CH₃), 3,9 (2H, q, CH₂), 5,1 (1H, s, CH), 7,14–7,55 (komplex, 10 aromás proton).

160. példa

1,13 g (4,65 mmól) 1,2-dimetil-4-(N-etil-anilino)-pirimidin-6-on és 10 ml foszfor-oxi-klorid elegyét 4 órán át 100 °C-on tartjuk. A foszfor-oxi-klorid fölöslegét lepároljuk, és a gumyszerű maradékot (ami a kiindulási pirimidinon-vegyület diklór-foszfinoil-szár-mazékának kloridját tartalmazza) 10 ml etanolban oldjuk. Az oldatba keverés és jeges hűtés közben 10 ml 32 tömeg%-os etanolos metilamin oldatot csepegtetünk olyan ütemben, hogy az elegy hőmérséklete ne haladja meg a 30 °C-ot. A reagens beadagolása után az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd az oldószerrel lepároljuk, és a maradékot 20 ml 10 tömeg%/térfogat%-os vizes nátrium-karbonát oldat és 20 ml dietil-éter között megoszlatjuk. A vizes fázist elválasztjuk, és négyszer 10 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A kapott 1,3 g gumyszerű maradékot aceton és éter elegyből kristályosítjuk. 0,81 g 1,2-dimetil-4-(N-etil-anilino)-6-(metil-amino)-pirimidinium-kloridot kapunk; op.: 202–203 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

(i) 1,3 g (10 mmól) 4-klór-6-hidroxi-2-metil-pirimidin és 5 ml N-etil-anilin elegyét 4 órán át argon atmoszférában 200 °C-on tartjuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és 10 ml etanolt adunk hozzá. A kivált kristályos szilárd anyagot leszűrjük, etanollal mossuk és szárítjuk. 1,28 g 4-(N-etil-anilino)-6-hidroxi-2-metil-pirimidint kapunk; op.: 265–266 °C.

NMR spektrum adatai (200 MHz): 1,0–1,1 (3H, t, CH₃), 2,0 (3H, s, CH₃), 3,9 (2H, q, CH₂), 4,5 (1H, s, CH), 7,2–7,5 (komplex, 5 aromás proton), 11,5–11,64 (1H, széles, NH).

(ii) 1,15 g (50 mmól), a fentiek szerint kapott anilino-pirimidin-vegyület, 1,9 ml (0,03 mól) metil-jodid, 0,56 g (10 mmól) szemcsés kálium-hidroxid és 50 ml etanol elegyét 4 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Ezután az elegyhez újabb 0,56 g kálium-hidroxidot és 1,9 g metil-jodidot adunk, és a forralást még 3 órán át folytatjuk. Az oldószerrel lepároljuk, és a maradékot 25 ml 2 N vizes nátrium-hidroxid oldat és 25 ml dietil-éter között megoszlatjuk. Az éteres fázist elválasztjuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az étert lepároljuk. Olajos anyagként 1,13 g 1,2-dimetil-4-(N-etil-anilino)-pirimidin-6-ont kapunk.

NMR spektrum adatai (200 MHz): 1,17 (3H, t, CH₃), 2,45 (3H, s, CH₃), 3,4 (3H, s, CH₃), 3,92 (2H, q, CH₂), 5,05 (1H, s, CH), 7,1–7,47 (komplex, 5 aromás proton).

161–186. példa

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, a (6) általános képletű 1,2-diszubsztituált-6-metil-pirimidin-1-onokból indulunk ki. Ezeket a vegyületeket a megfelelő diklór-foszfinoil-származékok klorid-sóivá alakítjuk, amiket

közvetlenül a képződési reakcióelegyben továbbreagáltunk N-etil-anilinnal vagy N-metil-anilinnal. A XXVI. táblázatban felsorolt (I) általános képletű vegyületeket kapjuk; a képletben a Q-A- csoport fenilcsoportot, R⁶ metilcsoportot, R⁵ hidrogénatomot és Y kloridiont jelent.

XXVI. táblázat

A példa száma	R ¹	R ²	R ⁴	Oldószer	Op. °C	Hozam %
161.	2-MeO-Ph-	-NH ₂	Et-	Me ₂ CO/Et ₂ O	267–268a*	30
162.	4-Me-Ph-	-NH ₂	Et-	Me ₂ CO	215–216 ^b	29
163.	2-Me-Ph-	-NH ₂	Et-	EtOH/Et ₂ O	252–253	19**
164.	3-MeO-Ph-	-NH ₂	Et-	EtOAc	158–160	34
165.	4-MeO-Ph-	-NH ₂	Me-	Me ₂ CO/Et ₂ O	218	22**
166.	Bu-	-NH ₂	Et-	Me ₂ CO/Et ₂ O	216–217	12
167.	iBu-	-NH ₂	Et-	Me ₂ CO/Et ₂ O	280–282 ^{c*}	19
168.	Bu-	-NH ₂	Me-	Me ₂ CO/Et ₂ O	235–237 ^a	8
169.	iPr-	-NH ₂	Et-	Me ₂ CO/Et ₂ O	213–214	26
170.	pentil-	-NH ₂	Et-	Me ₂ CO/Et ₂ O	199–200	28
171.	4-MeO-Ph-	-NHEt	Et-	Me ₂ CO/Et ₂ O	176–177 ^b	42
172.	4-MeO-Ph-	-NHMe	Et-	EtOH/Et ₂ O	223–225*	15
173.	hexil-	-NHMe	Et-	Me ₂ O/Et ₂ O	148–149	45
174.	PhCH ₂ -	-NHMe	Et-	Me ₂ CO/Et ₂ O	195–196 ^a	66
175.	iBu-	-NHMe	Et-	Me ₂ CO/Et ₂ O	105–108 ^d	27
176.	Bu-	-NHMe	Et-	EtOAc	142–143 ^c	46
177.	iPr-	-NHMe	Et-	Me ₂ CO/Et ₂ O	199–200	37
178.	Pr-	-NHMe	Et-	Me ₂ CO	212–214	22
179.	4-MeO-Ph-	-NHMe	Me-	Me ₂ CO	226–228	46
180.	hexil-	-NHMe	Me-	Me ₂ CO/Et ₂ O	156–158	41
181.	iBu-	-NHMe	Me-	iPrOH/Et ₂ O	142–146 ^b	21
182.	PhCH ₂ -	-NHMe	Me-	Me ₂ CO/EtOAc	208–209 ^b	62
183.	Bu-	-NHMe	Me-	Me ₂ CO/Et ₂ O	164–165 ^a	56
184.	iPr-	-NHMe	Me-	Me ₂ CO/Et ₂ O	163–164	47
185.	Pr-	-NHMe	Me-	Me ₂ CO	215–217	18
186.	Et-	-NHMe	Me-	iPrOH/Et ₂ O	225–227	16

* A vegyület bomlás közben olvad.

** A vegyület jodid-só.

a: 0,5 mól kristályvizet tartalmaz

b: 0,25 mól kristályvizet tartalmaz

c: 1,25 mól kristályvizet tartalmaz

d: 0,75 mól kristályvizet tartalmaz

A kiindulási anyagokként felhasznált (6) általános képletű 1,2-diszubsztituált-6-metil-pirimidin-4-onokat a 2. példa (i)-(iii) pontjaiban leírtak szerint állítjuk elő úgy, hogy a megfelelő (7) általános képletű 1-szubsztituált-6-metil-2-(metil-tio)-pirimidin-4-onokat metil-ammónium-acetáttal, ammónium-acetáttal vagy etil-ammónium-

acetáttal reagáltatjuk. A (7) általános képletű vegyületeket a megfelelő (8) általános képletű tionok metilezésével állítjuk elő. A (8) általános képletű tionokat a 3. példa (i) és (ii) pontjában leírtakhoz hasonló eljárással állítjuk elő.

5 A (6) általános képletű pirimidin-4-onok fizikai állandóit a XXVII. táblázatban foglaljuk össze.

XXVII. táblázat

Példához	R ¹	R ²	Oldószer	Op. °C	Hozam %
161.	2-MeO-Ph-	-NH ₂	EtOH	255–257	53
165.	4-MeO-Ph-	-NH ₂	EtOH/hexán	297–298	49
163.	2-Me-Ph-	-NH ₂	EtOH/Et ₂ O	125–127	45
164.	3-MeO-Ph-	-NH ₂	EtOH	258–260	42
166., 168.	Bu-	-NH ₂	–	186–187	38
167.	iBu-	-NH ₂	EtOH	276–278	30
169.	iPr-	-NH ₂	EtOH/iPrOH	242–243	44
170.	pentil-	-NH ₂	EtOH-ból elkülönítve	254–256	40
171.	4-MeO-Ph-	-NHEt	EtOAc/EtOH	220–225	34
172.	4-MeO-Ph-	-NHMe	EtOH/Et ₂ O	243–245	38
173.	hexil-	-NHMe	Me ₂ CO/Et ₂ O	135–136	74
174.	PhCH ₂ -	-NHMe	EtOH	270–271	83
175.	iBu-	-NHMe	–	136–137	53
176.	Bu-	-NHMe	Me ₂ CO-val mosva	224–225	80
177.	iPr-	-NHMe	EtOH/Et ₂ O		53
178.	Pr-	-NHMe	MeCN	202–203	81
186.	Et-	-NHMe	EtOH/Et ₂ O	264–266	63

A (7) általános képletű metil-tio-származékok fizikai állandóit a XXVIII. táblázatban foglaljuk össze.

XXVIII. táblázat

Példához	R ¹	Op. °C	Hozam %	Oldószer
161.	2-MeO-Ph-	154–158	68	EtOAc
163.	2-Me-Ph-	178–179	53	CH ₂ Cl ₂ -ből elkülönítve
164.	3-MeO-Ph-	173	62	CH ₂ Cl ₂ -ből elkülönítve
166.*	Bu-	143–146	77	EtOAc
167.*	iBu-	87–89	94	Et ₂ O-rel eldörzsölve
169.*	iPr-	152–155 (bomlás)	85	EtOAc-ból elkülönítve
170.	pentil-	157–158**	68	Me ₂ CO-ból elkülönítve
173.*	hexil-	144–145	70	Me ₂ CO-ból elkülönítve
174.*	PhCH ₂ -	78–81	58	toluol
178.*	Pr-	85–87	72	EtOH/Et ₂ O elegyből elkülönítve
186.	Et-	185–187	59	EtOH

* A vegyületet más példákhoz is felhasználjuk.

** Hidrojidod-só

A (8) általános képletű tionok fizikai állandóit a XXIX. táblázatban foglaljuk össze.

XXIX. táblázat

Példához	R ¹	Op. °C	Hozam %	Oldószer
161.	2-MeO-Ph-	232–234	56	EtOH
163.	2-Me-Ph-	235–237	83	EtOH
164.	3-MeO-Ph-	225–227	12	EtOH
166.*	Bu-	165–166	46	MeOH
167.*	iBu-	189–191	35	EtOH/MeOH/H ₂ O
169.*	iPr-	154–157	13	EtOAc
170.	pentil-	134–136	44	EtOAc
173.*	hexil-	136–137	34	MeOH
174.*	PhCH ₂ -	210–212	55	EtOH

* A vegyületet más példákhoz is felhasználjuk.

A 178. és 186. példák kiindulási anyagainak előállításához szükséges (8) általános képletű tionokat Agai és munkatársai módszerével [Period. Polytech. Chem. Eng. 18, 47 (1974)], illetve a 252729 sz. német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási iratban leírt eljárással állítjuk elő.

187–188. példa

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azonban 1,6-dimetil-2-(metil-amino)-pirimidin-4-onból [Agai és munkatársai módszerével előállított vegyület; Period. Polytech. Chem. Eng. 18, 47 (1974)] és foszfor-oxi-kloridból indulunk ki. A kapott származékot a megfelelő Q-A-NHR⁴ általános képletű aminnal reagáltatjuk. A következő (I) általános képletű vegyületeket kapjuk:

187. példa: 1,6-dimetil-2-(metil-amino)-4-(N-etil-2-/2-metoxi-fenoxi/-etil-amino)-pirimidinium-klorid (részleges hidrát, 0,5 H₂O), op.: 170–171 °C (acetontól átkristályosítva), hozam: 40%; és

188. példa: 1,6-dimetil-2-(metil-amino)-4-(N-metil-2-fenil-etil-amino)-pirimidinium-bromid (33% kloriddal keverve), op.: 219–221 °C (2-propanol és dietil-éter elegyéből kristályosítva), hozam: 44%.

189–191. példa

A 47. példában leírt eljárással állítjuk elő a megfelelő Q-A-NHR⁴ általános képletű aminok felhasználásával a következő (I) általános képletű vegyületeket:

189. példa: 2-amino-1,6-dimetil-4-(N-metil-2-fenil-etil-amino)-pirimidinium-jodid, op.: 168–169 °C (2-propanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítva), hozam: 45%;

190. példa: 2-amino-1,6-dimetil-4-(N-etil-2-/2-metoxi-fenoxi/-etil-amino)-pirimidinium-jodid, op.: 138–140 °C (acetontól és víztől elegyéből átkristályosítva), hozam: 23%; és

191. példa: 2-amino-4-(1,2,3,4-tetrahidro-izokinol-2-il)-1,6-dimetil-pirimidinium-bromid, op.: 275–276 °C (etanoltól átkristályosítva), hozam: 12% (a termék részleges hidrát, 0,25 mól kristályvizet tartalmaz).

192. példa

A 160. példában leírtak szerint járunk el, de metilamin helyett dimetil-amint használunk. Üvegszerű szilárd anyagként 1,2-dimetil-6-(dimetil-amino)-4-(N-etil-anilino)-pirimidinium-kloridot kapunk 76%-os hozammal.

NMR spektrum adatai (200 MHz, DMSO-d₆): 1,16 (3H, t, CH₂CH₃), 2,64 (3H, s, pirimidin 2-CH₃), 2,8 (6H, s, N/CH₃/₂), 3,65 (3H, s, pirimidin 1-CH₃), 4,06 (2H, q, CH₂CH₃), 5,54 (1H, széles s, pirimidin 5H), 7,3–7,65 (5H, komplex, fenil).

193. példa

Ismert gyógyszer technológiai módszerekkel állítjuk elő a következő, elsősorban a humán gyógyászatban felhasználható gyógyászati készítményeket [a receptúrákban a „hatóanyag” megjelölés (I) általános képletű vegyületet jelent]

(a) Tabletta:

	mg/tabletta
Hatóanyag	50
Laktóz (Ph. Eur. minőségű)	223,75
Kroscarmellóz-nátrium	6,0
Kukoricakeményítő	15,0
45 Poli(vinil-pirrolidon) (5 tömeg/térfo-	
gat%-os pép)	2,25
Magnézium-sztearát	3,0

(b) Kapszula:

	mg/kapszula
Hatóanyag	10
Laktóz (Ph. Eur. minőségű)	488,5
Magnézium-sztearát	1,5

Kívánt esetben a tablettákra például az oldódási/szétválasztási jellemzők módosítása vagy a küllem vagy a stabilitás javítása céljából ismert módon bevonatot vihetünk fel. Cellulóz-acetát-falát bevonat alkalmazásával például olyan tablettákat alakíthatunk ki, amelyekből a hatóanyag főtömege az emésztőrendszer alsó részében vagy annak közelében szabadul fel.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására – a képletben

R¹ 1–10 szénatomos alkilcsoportot, 3–6 szénatomos alkenilcsoportot, 4–7 szénatomos cikloalkilcsoportot, adott esetben egy 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporthal szubsztituált fenilcsoportot, fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot vagy (3–6 szénatomos cikloalkil)-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot jelent,

R² hidrogénatomot vagy 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelent,

R⁶ aminocsoportot, 1–6 szénatomos alkil-amino-csoportot, di-(1–3 szénatomos alkil)-amino-csoportot, pirrolidinocsoportot, piperidinocsoportot vagy morfolinocsoportot jelent,

R⁵ hidrogénatomot jelent,

A az -N(R⁴)- csoporthoz kapcsolódó vegyértékkötést vagy 1–6 szénatomos alkilén-csoportot vagy oxo-2-6 szénatomos alkilén-csoportot jelent, amelyben az oxicsoporthoz az -N(R⁴)- csoporttól legalább két szénatom választja el,

R⁴ hidrogénatomot, (3–6 szénatomos cikloalkil)-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot, 1–6 szénatomos alkilcsoportot, 3–6 szénatomos alkenilcsoportot vagy 3–6 szénatomos alkinilcsoportot jelent, és ugyanakkor

Q adott esetben egy vagy két halogén-, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, nitro-, karboxi- és/vagy 1–4 szénatomos alkil-tio-szubsztituenst hordozó fenil-csoportot jelent, vagy a Q-A-N(R⁴)-képletű csoport jelentése a heterogyűrűn adott esetben telített indol-1-il-, kinolin-1-il-, izokinolin-2-il- vagy 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il-csoport, ahol a kapcsolódó heterogyűrű adott esetben egy fenilcsoporttal vagy egy vagy két 1–4 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve, és a benzolgyűrű adott esetben halogénatommal vagy 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil- vagy cianocsoporttal lehet egyszerűen helyettesítve, és

Y⁻ élettanilag elfogadható aniont jelent –,

azzal jellemezve, hogy egy (VI) általános képletű pirimidiniumsót – a képletben Y⁻, R¹, R², R⁴, R⁵, A és Q jelentése a tárgyi kör szerinti és X kilépő csoportot jelent – ammóniával, 1–6 szénatomos alkil-aminnal, di-(1–3 szénatomos alkil)-aminnal, pirrolidinnal, piperidinnal, morfolinnal vagy a felsorolt vegyületek 1–4 szénatomos alkánkarbonsavval képezett sójával reagáltatunk, és kívánt esetben a kapott vegyület Y⁻ anionját a kívánt aniont tartalmazó fémsóval vagy a kívánt aniont hordozó bázikus ioncserélő gyantával kezelve más Y⁻ anionra cseréljük.

(Elsőbbsége: 1990. 04. 19.)

2. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására – a képletben

R¹ 1–10 szénatomos alkilcsoportot, 3–6 szénatomos alkenilcsoportot, 3–6 szénatomos cikloalkilcsoportot, adott esetben egy 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporthal szubsztituált fe-

nilcsoportot, fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot vagy (3–6 szénatomos cikloalkil)-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot jelent,

R² 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelent,

5 R⁶ aminocsoportot, 1–4 szénatomos alkil-amino-csoportot, di-(1–3 szénatomos alkil)-amino-csoportot, pirrolidinocsoportot, piperidinocsoportot vagy morfolinocsoportot jelent,

R⁵ hidrogénatomot jelent,

10 A az -N(R⁴)- csoporthoz kapcsolódó vegyértékkötést vagy 1–6 szénatomos alkilén-csoportot vagy oxo-2-6 szénatomos alkilén-csoportot jelent, amelyben az oxicsoporthoz az -N(R⁴)- csoporttól legalább két szénatom választja el,

15 R⁴ hidrogénatomot, (3–6 szénatomos cikloalkil)-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot, 1–6 szénatomos alkilcsoportot, 3–6 szénatomos alkenilcsoportot vagy 3–6 szénatomos alkinilcsoportot jelent, és ugyanakkor

20 Q adott esetben egy vagy két halogén-, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, nitro-, karboxi- és/vagy 1–4 szénatomos alkil-tio-szubsztituenst hordozó fenil-csoportot képvisel, vagy

25 a Q-A-N(R⁴)- képletű csoport jelentése a heterogyűrűn adott esetben telített indol-1-il-, kinolin-1-il-, izokinolin-2-il- vagy 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il-csoport, ahol a kapcsolódó heterogyűrű adott esetben egy fenilcsoporttal vagy egy vagy két 1–4 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve, és a benzolgyűrű adott esetben halogénatommal vagy 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil- vagy cianocsoporttal lehet egyszerűen helyettesítve, és

35 Y⁻ élettanilag elfogadható aniont jelent –, azzal jellemezve, hogy

a) egy (III) általános képletű aminovegyületet – a képletben R², R⁵, R⁶, R⁴, A és Q jelentése a tárgyi kör szerinti – egy R¹-Y általános képletű alkilezőszerrel reagáltatunk – a képletben R¹ jelentése a tárgyi kör szerinti és Y kilépő csoportot jelent –, vagy

40 b) egy (V) általános képletű pirimidiniumsót – a képletben Y⁻, R¹, R², R⁵ és R⁶ jelentése a tárgyi kör szerinti és X kilépő csoportot jelent – egy Q-A-N(R⁴)H általános képletű aminnal reagáltatunk – a képletben A, Q és R⁴ jelentése a tárgyi kör szerinti –,

és kívánt esetben a kapott vegyület Y⁻ anionját a kívánt aniont tartalmazó fémsóval vagy a kívánt aniont hordozó bázikus ioncserélő gyantával kezelve más Y⁻ anionra cseréljük.

(Elsőbbsége: 1989. 04. 21.)

3. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására – a képletben

R¹ 1–10 szénatomos alkilcsoportot, 3–6 szénatomos alkenilcsoportot, 4–7 szénatomos cikloalkilcsoportot, adott esetben egy 1–4 szénatomos alkoxi- vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoportot, fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot vagy (3–6 szénatomos cikloalkil)-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot jelent,

R² aminocsoportot, 1–4 szénatomos alkil-amino-csoportot vagy di-(1–3 szénatomos alkil)-amino-csoportot pirrolidino-, piperidino- vagy morfolino-csoportot jelent,

R⁶ hidrogénatomot, 1–6 szénatomos alkilcsoportot, 3–6 szénatomos alkenilcsoportot, (1–4 szénatomos alkoxi)-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot vagy fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot jelent, és ugyanakkor

R⁵ hidrogénatomot jelent, vagy

R⁵ és R⁶ együtt 3–5 szénatomos alkilén-csoportot vagy a pirimidinyűrű kapcsolódó szénatomjaival együtt benzolgyűrűt alkot,

A az -N(R⁴)- csoporthoz kapcsolódó vegyértékkötést vagy 1–6 szénatomos alkilén-csoportot vagy oxo-2-6 szénatomos alkilén-csoportot jelent, amelyben az oxicsoportot az -N(R⁴)- csoporttól legalább két szénatom választja el,

R⁴ hidrogénatomot, (3–6 szénatomos cikloalkil)-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot, 1–6 szénatomos alkil-csoportot, 3–6 szénatomos alkenilcsoportot vagy 3–6 szénatomos alkinilcsoportot jelent, és ugyanakkor

Q adott esetben egy vagy két halogén-, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, nitro-, karboxil- és/vagy 1–4 szénatomos alkil-tio-szubsztituenst hordozó fenilcsoportot jelent, vagy a Q-A-N(R⁴)- képletű csoport jelentése a heterogyűrűn adott esetben telített indol-1-il-, kinolin-1-il-, izokinolin-2-il- vagy 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il-csoport, ahol a kapcsolódó heterogyűrű adott esetben egy fenilcsoporttal vagy egy vagy két 1–4 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve, és a benzolgyűrű adott esetben halogénatommal vagy 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil- vagy alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil- vagy cianocsoporttal lehet egyszerűen helyettesítve, és

Y⁻ élettanilag elfogadható aniont képvisel, azzal a feltétellel, hogy az (I) általános képlet körén kívül esnek azok a vegyületek, amelyekben egyidejűleg

(a) R¹ alkilcsoportot, R² amino- vagy alkil-amino-csoportot, R⁴ hidrogénatomot vagy alkilcsoportot, R⁵ hidrogénatomot, R⁶ hidrogénatomot, A vegyértékkötést és Q adott esetben alkil- vagy alkoxi-szubsztituenst hordozó fenilcsoportot jelent, míg Y⁻ jelentése a fenti, és

(b) R¹ metil- vagy etilcsoportot, R² aminocsoportot, R⁴ és R⁵ hidrogénatomot, R⁶ metilcsoportot és a Q-A-csoport szubsztituálatlan fenilcsoportot jelent, míg Y⁻ jelentése a fenti -, azzal jellemezve, hogy

a) egy (III) általános képletű aminovegyületet – a képletben R², R⁵, R⁶, R⁴, A és Q jelentése a tárgyi kör szerinti – egy R¹-Y általános képletű alkilezőszerrel reagáltatunk – a képletben R¹ jelentése a tárgyi kör szerinti és Y kilépő csoportot jelent –; vagy

b) egy (V) általános képletű pirimidiniumsót – a képletben Y⁻, R¹, R², R⁵ és R⁶ jelentése a tárgyi kör szerinti és X kilépő csoportot jelent – egy Q-A-N(R⁴)H általános képletű aminnal reagáltatunk – a képletben R₄, A és Q jelentése a tárgyi kör szerinti –;

és kívánt esetben a kapott vegyület Y⁻ anionját a kívánt aniont tartalmazó fémsóval vagy a kívánt aniont hordozó bázikus ioncserélő gyantával kezelve más Y⁻ anionra cseréljük.

5 (Elsőbbsége: 1989. 05. 08.)

4. Eljárás az 1. igénypont szerinti, R⁶ helyén 1–6 szénatomos alkil-amino-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek (Ib) általános képletű nemionos formáinak – a képletben alk 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelent és R¹, R², R⁵, Q, A és R⁴ jelentése az 1. igénypontban megadott – és a Q-A-N(R⁴)- képletű csoportban –NH- csoportot tartalmazó (Ib) általános képletű vegyületek megfelelő tautomerjeinek előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (I) általános képletű vegyületet – a képletben R⁶ 1–6 szénatomos alkil-amino-csoportot jelent, míg R¹, R², R⁵, Y⁻, Q, A és R⁴ jelentése az 1. igénypontban megadott – erős bázissal kezelünk.

(Elsőbbsége: 1990. 04. 19.)

20 5. Eljárás a 2. igénypont szerinti, R⁶ helyén 1–4 szénatomos alkil-amino-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek (Ib) általános képletű nemionos formáinak – a képletben alk 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent és R¹, R², R⁵, Q, A és R⁴ jelentése a 2. igénypontban megadott – és a Q-A-N(R⁴)- képletű csoportban –NH- csoportot tartalmazó (Ib) általános képletű vegyületek megfelelő tautomerjeinek előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (I) általános képletű vegyületet – a képletben R⁶ 1–4 szénatomos alkil-amino-csoportot jelent, míg R¹, R², R⁵, Y⁻, Q, A és R⁴ jelentése a 2. igénypontban megadott – erős bázissal kezelünk.

30 (Elsőbbsége: 1989. 04. 21.)

35 6. Eljárás a 3. igénypont szerinti, R² helyén 1–4 szénatomos alkil-amino-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek (Ia) általános képletű nemionos formáinak – a képletben alk' 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent és R¹, R⁵, R⁶, Q, A és R⁴ jelentése a 3. igénypontban megadott – és a Q-A-N(R⁴)- képletű csoportban –NH- csoportot tartalmazó (Ia) általános képletű vegyületek megfelelő tautomerjeinek előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (I) általános képletű vegyületet – a képletben R² 1–4 szénatomos alkil-amino-csoportot jelent, míg R¹, R⁵, R⁶, Y⁻, Q, A és R⁴ jelentése a 3. igénypontban megadott – erős bázissal kezelünk.

45 (Elsőbbsége: 1989. 05. 08.)

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1,2-dimetil-6-(metil-amino)-4-(N-etil-anilino)-pirimidinium-klorid vagy -jodid előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat és reagenseket használjuk.

50 (Elsőbbsége: 1990. 04. 19.)

8. A 2. igénypont szerinti eljárás 1,2-dimetil-6-(metil-amino)-4-(N-etil-anilino)-pirimidinium-klorid vagy -jodid előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat és reagenseket használjuk.

55 (Elsőbbsége: 1989. 04. 21.)

9. A 3. igénypont szerinti eljárás 1,6-dimetil-2-(metil-amino)-4-(N-etil-anilino)-pirimidinium-klorid vagy -jodid előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat és reagenseket használjuk.

60 (Elsőbbsége: 1989. 05. 08.)

10. A 4. igénypont szerinti eljárás 1,2-dimetil-6-(metil-imino)-4-(N-etil-anilino)-pirimidin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat és reagenseket használjuk.

(Elsőbbsége: 1990. 04. 19.)

11. Az 5. igénypont szerinti eljárás 1,2-dimetil-6-(metil-imino)-4-(N-etil-anilino)-pirimidin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat és reagenseket használjuk.

(Elsőbbsége: 1989. 04. 21.)

12. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet vagy annak a 4. igénypont szerint előállított (Ib) általános képletű nemionos formáját vagy tautomerjét – a képletekben alk 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelent, és R¹, R², R⁵, R⁶, Y⁻, Q, A és R⁴ jelentése az 1. igénypontban megadott – a szokásos gyógyszerészeti hígító-, hordozó- és/vagy egyéb segédanyagok felhasználásával, ismert gyógyszerészeti műveletekkel gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1990. 04. 19.)

13. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására,

azzal jellemezve, hogy egy vagy több, a 2. igénypont szerinti előállított (I) általános képletű vegyületet vagy annak az 5. igénypont szerinti előállított (Ib) általános képletű nemionos formáját vagy tautomerjét – a képletekben alk 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent, és R¹, R², R⁵, R⁶, Y⁻, Q, A és R⁴ jelentése a 2. igénypontban megadott – a szokásos gyógyszerészeti hígító-, hordozó- és/vagy egyéb segédanyagok felhasználásával, ismert gyógyszerészeti műveletekkel gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

5
10
(Elsőbbsége: 1989. 04. 21.)

14. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több, a 3. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet vagy annak a 6. igénypont szerint előállított (Ia) általános képletű nemionos formáját vagy tautomerjét – a képletekben alk' 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent, és R¹, R², R⁵, R⁶, Y⁻, Q, A és R⁴ jelentése a 3. igénypontban megadott – a szokásos gyógyszerészeti hígító-, hordozó- és/vagy egyéb segédanyagok felhasználásával, ismert gyógyszerészeti műveletekkel gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

20
(Elsőbbsége: 1989. 05. 08.)

