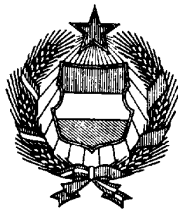


MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLTMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

180945

Bejelentés napja: 1979. II. 09. (SI-1673)

Elsőbbségei: 1978. II. 13. (5740/78)
1978. V. 25. (22834/78) és
1978. XI. 13. (44259/78), Nagy-Britannia

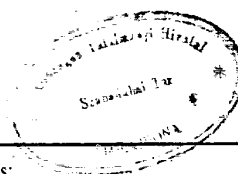
Közzététel napja: 1982. VIII. 30.

Megjelent: 1984. VIII. 31.

Nemzetközi osztályozás:

NSZO₃:

C 07 D 405/12,
C 07 D 405/14,
C 07 D 409/12,
C 07 D 409/14



Feltalálók:

Brown Thomas Henry kutató vegyész, Welwyn Garden City, Ife Robert John
kutató vegyész, Stevenage, Hertfordshire, Nagy-Britannia

Szabadalmaz:

Smith Kline et French Laboratories
Ltd., Welwyn Garden City, Hertford-
shire, Nagy-Britannia

Eljárás pirimidonok előállítására

1

A találmány tárgya eljárás pirimidonok és az azokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A leírásban hisztamin H₂-receptorokon a Black és munkatársai által meghatározott [Nature, 236., 385. (1972)] receptorokat értjük, mint olyan hisztamin receptorokat, amelyeket a mepiramin nem blokkol, a burimamid azonban igen. Azok a vegyületek, amelyek blokkolják a hisztamin H₂-receptorokat, hisztamin H₂-antagonistáknak nevezhetők.

A hisztamin H₂-receptorok blokkolása a hisztamin olyan biológiai hatásainak gátlása szempontjából értékes, amelyeket az „antihisztaminok” (hisztamin H₁-antagonisták) nem gátolnak. A hisztamin H₂-antagonisták például gátolják a gyomorsav elválasztást, ezenkívül gyulladásgátló szerekként, így például a hisztaminnak a vérnyomásra gyakorolt hatását gátló szerekként is alkalmazhatók.

Néhány fiziológiai állapotban a hisztamin biológiai hatásai mind a hisztamin H₁-receptorokon, mind a hisztamin H₂-receptorokon keresztül közvetítődnek, és mindkét típusú receptor blokkolása hasznos. Az ilyen állapotok közé tartozik a hisztamin által közvetített gyulladás, például bőrgyulladás és a hisztamin H₁- és H₂-receptorok hatásának betudható túlérzékenységi reakciók, például allergiák.

A találmány szerinti eljárással előállítható pirimidon-származékok hisztamin H₂-antagonisták, amelyek hisztamin H₁-antagonista hatást is mutatnak.

2

A 168 863., 175 537. és 175 171. számú magyar, az 1 419 994. számú nagy-britanniai és a 2 326 192. és 2 336 935. számú francia szabadalmi leírásainkban hisztamin H₂-antagonista és H₁- és H₂-antagonista hatású olyan 4-pirimidonokat írtunk le, amelyek nitrogéntartalmú heteroarilcsoportot hordozó 2-alkil-amino- vagy 2-alkil-tio-alkil-amino-csoporttal rendelkeznek. A találmány szerinti eljárással olyan 4-pirimidon-származékokat állítunk elő, amelyek fu-ül- vagy tienilcsoportot tartalmazó 2-alkil-amino-, 2-alkil-tio-alkil-amino- vagy 2-alkoxi-alkil-amino-csoporttal rendelkeznek, és ezek a vegyületek hisztamin H₂-antagonista hatása (hatáserősségben és a hatás tartamában) általában felülmúlja az ismert vegyületek hatását.

A találmány értelmében az I általános képletű pirimidon-származékokat állítjuk elő, ahol a képletben

D hidrogénatomot vagy R¹R²NCH₂-csoportot jelent, amelyben

R¹ és R² azonos vagy eltérő jelentésű és hidrogénatomot vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot képvisel, vagy pedig R¹ és R² a nitrogénatommal pirrolidino- vagy piperidinocsoportot alkothat,

X oxigén- vagy kénatomot jelent,

A 1–4 szénatomos alkilcsoportot képvisel és

B jelentése egy – adott esetben egy vagy két, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi- vagy hidroxilcsoporttal helyettesített – piridil- vagy

180945

N-oxido-piridil-csoport, kinofil-, furil-, tienil-, nafil-, 1,3-benzodioxolil- vagy – adott esetben halogénatommal, di(1–4 szénatomos alkil)-amino- vagy hidroxilcsoporttal helyettesített – fenilcsoport.

R^1 és R^2 előnyösen hidrogénatom, metilcsoport vagy R^1 és R^2 a nitrogénatommal együtt pirrolidinó- vagy piperidinocsoportot alkot. Különösen előnyös esetben mind R^1 , mind R^2 metilcsoportot jelent.

X előnyösen oxigénatomot jelent.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületeknek egy különösen értékes csoportját alkotják azok, amelyekben B 5-(1,3-benzodioxolil)- vagy 1-naftilcsoportot jelent.

Ha B egy heteroarilcsoportot jelent, akkor ez a csoport előnyösen 2-furil-, 2-tienil-, 2-piridil-, 3-piridil-, 4-piridil- vagy 3-kinolilcsoport, vagy pedig metil-, metoxi- vagy hidroxilcsoporttal helyettesített piridilcsoport, különösen 3-piridil-, 6-metil-3-piridil-, 5,6-dimetil-3-piridil-, 6-metoxi-3-piridil-, 2-metoxi-4-piridil-, 6-hidroxi-3-piridil- és 2-hidroxi-4-piridilcsoport.

Az I általános képletű előnyös vegyületekben A metilén-csoport.

A találmány értelmében úgy állítjuk elő az I általános képletű vegyületeket, hogy egy III általános képletű pirimidon-származékot – amelynek a képletében B^1 jelentése azonos B jelentésével vagy B védett származékát jelenti és Q nitro-amino- vagy 1–4 szénatomos alkil-tio-csoportot képvisel – egy II általános képletű aminnal reagáltatunk, amelynek a képletében D és X a fenti jelentésű, majd ha van jelen védőcsoport, eltávolítjuk.

A B csoport védett származéka kifejezés a B csoport olyan prekursorait foglalja magában, amelyből a B csoport közvetlenül felszabadítható, ilyenek például a nitro-heteroaril-származékok, amelyek amino-heteroaril-származékokká reprodukálhatók. Azokat az I általános képletű vegyületeket, amelyekben B hidroxilcsoporttal helyettesített heteroarilcsoportot, különösen 6-hidroxi-3-piridil- vagy 2-hidroxi-4-piridilcsoportot jelent, a megfelelő olyan I általános képletű vegyületek dezalkilezésével állíthatjuk elő, amelyekben B rövidszénláncú alkoxilcsoporttal vagy benziloxilcsoporttal helyettesített heteroarilcsoportot jelent, és az alkil- és benzilcsoportok védőcsoportoként használhatók. Ezt a dezalkilezést előnyösen etanolos sósavval vagy hidrogénbromiddal végezzük megnövelt hőmérsékleten, például a reakcióelegy forráspontján. A vicinális hidroxilcsoportok ketal-származékokként vihetők be.

Q előnyösen metiltiocsoportot, különösen előnyösen pedig nitroaminocsoportot jelent.

Ezt az eljárást megvalósíthatjuk oldószer nélkül, megnövelt hőmérsékleten, például, ha Q metiltiocsoportot jelent, 150°C hőmérsékleten vagy pedig valamely oldószer jelenlétében, így például piridinben, visszafolyató hűtő alatti forralással. Ha Q nitroaminocsoportot jelent, ezt a reakciót előnyösen lényegében közömbös oldószerben valósíthatjuk meg, például forrásban lévő etanolban, visszafolyató hűtő alkalmazásával.

A találmány értelmében eljárhatunk úgy is, hogy egy IV általános képletű vegyületet – amelynek a képletében B^1 jelentése azonos B jelentésével vagy B védett származékát jelenti – egy V általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amelynek a képletében E jelentése hidrogénatom vagy $R^1 R^2 \text{NCH}_2$ -csoport vagy annak egy védett származéka, és Z tiolcsoporttal helyettesíthető csoportot képvisel.

Az V általános képletben L előnyösen hidroxil- vagy metoxilcsoport, és a reakciót savas körülmények között végezzük, például vizes sósavban vagy hidrogénbromidban; ha E hidrogénatomot és X oxigénatomot jelent, az V általános képletű vegyületek savas közegben labilisak, és L előnyösen klór- vagy brómatom, a reakciót valamely bázis jelenlétében valósítjuk meg, így például etanolban egy egyenértéknyi mennyiségű nátriumetiláttal.

Azokat az I általános képletű vegyületeket, amelyeknek a képletében D $R^1 R^2 \text{NCH}_2$ -csoportot jelent, úgy is előállíthatjuk, hogy egy VI általános képletű vegyületet – amelynek a képletében X és B a fenti jelentésű – Mannich-reagenssel reagáltatunk. Ezt a reakciót például formaldehiddel és egy $R^1 R^2 \text{NH}$ általános képletű aminnal vagy valamely di-(rövidszénláncú alkil)(metilén)-ammóniumsóval, például dimetil(metilén)-ammóniumjodiddal végezzük. Előnyös esetben mind R^1 , mind R^2 metilcsoportot jelent. Ezt a reakciót, ha X előnyösen kénatomot jelent, előnyösen körülbelül szobahőmérsékleten végezzük dimetil(metilén)-ammóniumkloriddal vagy -jodiddal. Ha X oxigénatomot jelent, a reakciót megvalósíthatjuk formalinnal (vizes formaldehid-oldattal) ecetsavban vagy paraformaldehiddel etanolban, megnövelt hőmérsékleten, például 100°C -on.

Azokat az I általános képletű vegyületeket, amelyekben R^1 vagy R^2 hidrogénatomot jelent, formaldehiddel vagy hangyasavval a megfelelő olyan I általános képletű vegyületekké alakíthatjuk, amelyekben R^1 vagy R^2 metilcsoportot jelent.

Azokat a II általános képletű aminokat, amelyekben X oxigénatomot jelent, a 857 388 számú belga szabadalmi leírásban ismertetett módon állíthatjuk elő, azokat a II általános képletű aminokat pedig, amelyekben X kénatomot jelent, analóg eljárással vagy pedig a 867 105 számú belga szabadalmi leírásban ismertetett módon, amelyeket a szakember variálhat. Az 5-(dialkilaminometil)-2-(hidroximetil)-tioféneket különösen előnyösen állíthatjuk elő 2-hidroximetil-tiofén és valamely bisz(dialkilamino)-metán, valamint formaldehid reagáltatásával ecetsavban.

Azokat a III általános képletű közbenső termékeket, amelyekben Q nitroaminocsoportot jelent, oly módon állíthatjuk elő, hogy nitroguanidint valamely V általános képletű vegyülettel hozunk reakcióba – ahol a képletben R rövidszénláncú alkilcsoportot vagy aril-(rövidszénláncú)alkilcsoportot jelent – valamely bázis jelenlétében. Ezt a reakciót előnyösen valamely rövidszénláncú alkanolban valósítjuk meg bázisként nátrium-(rövidszénláncú)-alkoxidot alkalmazva, a reakcióelegy forráspontján.

Azok az I általános képletű vegyületek, amelyekben D $R^1 R^2 \text{NCH}_2$ – általános képletű csoportot jelent, mind hisztamin H_2 -antagonista, mind hisztamin H_1 -antagonista hatást mutatnak, és különösen

kedvező a H_2/H_1 aktivitás aránya. Így például az 1. példa szerinti 2-[2-(5-dimetilaminometil-2-furilmetiltio)-etilamino]-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidon pA_2 -értéke izolált tengerimalac pitvaron mérve (hisztamin H_2 -aktivitás) 10-es alapú logaritmikuskálán leg-
alább 2,0-val nagyobb, mint a tengerimalac ileumon mért pA_2 -érték (hisztamin H_1 -aktivitás).

Azok az I általános képletű vegyületek, amelyekben $D R^1 R^2 NCH_2$ – általános képletű csoportot jelent, orális adagolás után jól felszívódnak és orális adagolás esetén jó hisztamin H_2 -antagonista hatást mutatnak a hisztaminnal stimulált gyomorsav elválasztás gátlásával mérve Heidenhain fajta törpe kutyán. Ez utóbbi kísérletben az 1. példa szerinti termék, a 2-[2-(5-dimetilaminometil-2-furilmetiltio)-etilamino]-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidon például legalább kétszer olyan aktív, mint a megfelelő olyan vegyület, amelyben az 5-dimetilaminometil-2-furilcsoportot az 5-metil-4-imidazolilcsoport helyettesíti.

Azok az I általános képletű vegyületek, amelyekben D hidrogénatomot jelent, hisztamin H_2 -antagonisták és hisztamin H_1 -antagonisták, tengerimalac ileumon mért hisztamin H_1 -antagonista aktivitásuk pA_2 -értéke 5-nél nagyobb. Ezek a vegyületek abban térnek el az egyéb, hisztamin H_2 -antagonistának nevezett vegyületektől, hogy ezekben a vegyületekben a bázikus heteroarilcsoport, bázikus szubsztituenssel rendelkező heteroaril- vagy arilcsoport vagy izotioureidocsoport nem lényeges jellemzője a szerkezetüknek.

Az I általános képletű vegyületek hisztamin H_2 -antagonista aktivitását uretánnal érzéstelenített patkányok átáramoltatott gyomrában a hisztaminnal stimulált gyomorsav elválasztás gátlásával szemléltethetjük, a vegyületeket $16 \mu\text{mol/kg}$ adagokban adtuk be intravénásan. Ezt a módszert Ash és Schild írták le a Brit. J. Pharmac. Chemother., 27., 427. (1966) irodalmi helyen. A vegyületek hisztamin H_2 -antagonista hatását azzal is szemléltethetjük, hogy képesek a hisztamin egyéb olyan hatásait is gátolni, amelyeket Ash és Schild fentiekben megjelölt cikkek szerint nem hisztamin H_1 -receptorok közvetítenek. Így például gátolják a hisztaminnak az izolált tengerimalac pitvarra és izolált patkány méhre gyakorolt hatásait. Gátolják a gyomorsav alapelválasztását és a pentagasztrinnal vagy étellel stimulált gyomorsav elválasztást is. Hagyományos kísérletben, így vérnyomásmérésen alapuló kísérletben érzéstelenített macskán $0,5$ – $256 \mu\text{mol/kg}$ hatóanyag intravénás beadagolása után gátolják a hisztamin értágító hatását. Ezeknek a vegyületeknek a hatékonyságát az érzéstelenített patkányon a gyomorsav-elválasztás 50%-os gátlását kiváltó adag és az izolált tengerimalac pitvaron hisztaminnal indukált tachycardia 50%-os gátlását kiváltó adag (kevesebb, mint 10^{-4} mol) szemlélteti.

Az I általános képletű vegyületek hisztamin H_1 -antagonista hatását izolált tengerimalac ileum hisztaminnal stimulált összehúzóódásainak gátlásával szemléltethetjük. A hisztamin H_1 - és H_2 -antagonista hatás kombinációja gyulladás kezelésére alkalmas olyan állapotokban, ahol a hisztamin a gyulladás közvetítője, például bőrgyulladás esetén és olyan esetekben, ahol a hisztamin hatásának köszönhető hiperszenzitív reakciók, például allergiás reakciók

lépnek fel a H_1 - és H_2 -receptorokon. Előnyösebb, ha egyetlen vegyületet adagolunk, amely hisztamin H_1 - és H_2 -antagonista hatást mutat, mint ha külön-külön adagolunk hisztamin H_1 -antagonista hatást és hisztamin H_2 -antagonista hatást mutató vegyületeket, ekkor ugyanis elkerüljük azokat a nehézségeket, amelyek a vegyületek eltérő abszorpciós sebességéből és farmakokinetikai jellemzőiből származnak.

Az I általános képletű vegyületekből gyógyászati készítményeket készíthetünk, amelyek valamely gyógyászati elfogadható hordozóanyagot és egy I általános képletű vegyületet tartalmaznak, ahol az I általános képletű vegyületek bázis vagy gyógyászati elfogadható savval készített savaddíciós só alakjában lehetnek jelen. Az ilyen addíciós sók közé tartoznak a sósavval, hidrogénbromiddal, hidrogénjoddal, kénsavval és maleinsavval alkotott sók, amelyeket a szokásos eljárásokkal állíthatunk elő a megfelelő I általános képletű vegyületekből, például úgy, hogy azokat valamely rövidszénláncú alkanolban savval kezeljük vagy pedig ioncserélő gyanták alkalmazásával állítjuk elő a kívánt sót vagy közvetlenül a bázisból vagy egy másik addíciós sóból.

A gyógyászati hordozóanyag szilárd vagy folyékony lehet. A szilárd hordozóanyagok példái a laktóz, kukoricakeményítő, burgonyakeményítő, módosított keményítők, dikalciumfoszfát, terra alba, szacharóz, cellulózok, talkum, zselatin, agar, akácia pektin, magnéziumsztearát és sztearinsav. A folyékony hordozóanyagok példái a szirupok, földimogyoróolaj, olívaolaj, alkohol, propilénlikol, polietilénlikolok és víz.

Ha szilárd hordozóanyagot használunk, a készítményt elkészíthetjük tablettá, port vagy pelletet tartalmazó kapszula vagy pedig pilula alakjában. Az adagolási egységben lévő szilárd hordozóanyag mennyisége általában körülbelül 25 mg és körülbelül 300 mg közötti. Ha folyékony hordozóanyagot alkalmazunk, a készítményt elkészíthetjük szirup, emulzió, steril injektálható folyadék, vizes vagy nem vizes oldat vagy folyékony szuszpenzió alakjában. A készítmény tartalmazhat egyéb adalékanyagokat is, így tartósítószerket, például antioxidánsokat vagy antibakteriális szereket és/vagy ízesítő- vagy színezőanyagokat. A steril folyadékokat kiszerezhetjük ampullákba, több adagot tartalmazó ampullákba vagy adagolási egységeket kiszolgáló rendszerek alakjában. A készítmény ezenkívül lehet félig szilárd, például krém, paszta, kenőcs vagy gél vagy pedig helyi alkalmazásra szolgáló folyékony vagy aeroszol készítmény. A gyógyászati készítményeket a szokásos eljárásokkal állíthatjuk elő, így őrléssel, keveréssel, szemcsézéssel és préseléssel, porlasztva szárítással, fagyasztva szárítással vagy pedig a kívánt készítménynek megfelelő alkotórészek feloldásával vagy diszpergálásával. A hatóanyag a készítményben a hisztamin H_2 -receptorok blokkolására alkalmas mennyiségben van jelen. Az adagolási egységek előnyösen körülbelül 50 mg és körülbelül 250 mg közötti hatóanyagmennyiséget tartalmaznak.

A hatóanyagot naponta előnyösen 1–6 alkalommal adagoljuk. A napi adag előnyösen körülbelül 150 mg és körülbelül 1500 mg közötti. Az adagolás módja orális vagy parenterális lehet.

A találmány szerinti eljárást közelebbről az alábbi kiviteli példákkal szemléltetjük.

1. példa

a) (i) 1,15 g nátriumot feloldunk 50 ml metanolban, és a lehűtött oldathoz hozzáadunk 4,7 g nitroguanidint. Az elegyet 45 percen át forraljuk visszafolyatós hűtő alkalmazásával, majd részletekben hozzáadunk 9,3 g 2-formil-3-(3-piridil)-propionátot, és az elegyet 45 órán át forraljuk visszafolyatós hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. A maradékhoz vizet adunk, és az elegyet kloroformmal extraháljuk. A vizes fázis pH-ját ecetsavval 5-re beállítjuk, a kivált szilárd anyagot leszűrjük, mossuk és megszáritjuk. Így 2-nitroamino-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidont kapunk, amelynek olvadáspontja 214,5–216 °C; kitermelés: 38%.

(ii) 2,25 g (0,105 mól) 2-(5-dimetilaminometil-2-furil-metil-tio)-etilamin és 2,47 g (0,100 mól) 2-nitroamino-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidon 12 ml etanollal készített oldatát 22 órán keresztül forraljuk visszafolyatós hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. A maradékot vízzel mossuk, hig etanolos sósav-oldattal kezeljük és megszáritjuk. A maradékot metanol és 2-propanol elegyből, majd metanoltól átkristályosítjuk; így 2,61 g 2-[2-(5-dimetilaminometil-2-furil-metil-tio)-etilamino]-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidon-trihidrokloridot kapunk, amelynek olvadáspontja 205–208 °C.

b) (i) 10,65 g 2-(5-furilmetiltio)-etilamin-hidroklorid és 1,26 g nátriumból 300 ml száraz etanollal készített nátriummetilát elegyéhez keverés közben hozzáadunk 12,36 g 2-nitroamino-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidont, és az elegyet 44 órán át forraljuk visszafolyatós hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. A maradékot vízzel trituraljuk (eldobjuk), és vizes 2-propanolból átkristályosítjuk. Így 2-[2-(2-furilmetiltio)-etilamino]-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidont kapunk, amelynek olvadáspontja 136–139 °C.

(ii) Az így kapott pirimidon 1,71 g-jának, 0,51 g dimetilamin-hidroklorid, 0,5 ml 37 súly/térfogat %-os vizes formaldehid és 10 ml ecetsav elegyét 20 percen át melegítjük 100 °C hőmérsékleten, ezután éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot vízben feloldjuk, és az elegyet vizes nátriumkarbonát-oldattal meglúgosítjuk. A kivált szilárd anyagot leszűrjük, egyesítjük a vizes fázis etilacetátos extraktumának lepárlásával kapott maradékkal, etanolos sósav-oldattal kezeljük és metanoltól kristályosítjuk. Így módon 2-[2-(5-dimetilaminometil-2-furilmetiltio)-etilamino]-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidon-trihidrokloridot kapunk, amelynek olvadáspontja 218–220 °C (bomlás); az a) (ii) eljárásban kapott termékkel készített keverék olvadáspontja nem mutat depressziót.

2. példa

(i) 0,689 g nátriumból és 50 ml metanoltól készített metanolos nátriummetilát-oldathoz hozzá-

adjuk 7,5 g 2-formil-3-[5-(1,3-benzodioxolil)]-propionsav-etilészter 20 ml metanollal készített oldatát. Az elegyhez keverés közben hozzáadunk 3,12 g nitroguanidint, majd 18 órán át forraljuk visszafolyatós hűtő alkalmazásával, ezután pedig bepároljuk. A maradékot 200 ml vízben feloldjuk, és az oldatot kloroformmal extraháljuk. A vizes fázis pH-ját ecetsavval 5-re állítjuk, és a kivált, fehér színű szilárd anyagot leszűrjük. Így módon 4,08 g 2-nitroamino-5-[5-(1,3-benzodioxolil)-metil]-4-pirimidont kapunk, amelynek olvadáspontja 200–202 °C. A termék egy mintája vizes ecetsavból végzett átkristályosítás után 201,5–202,5 °C-on olvad.

(ii) 3,50 g (0,016 mól) 2-(5-dimetilaminometil-2-furilmetiltio)-etilamin, 4,64 g (0,016 mól) 2-nitroamino-5-[5-(1,3-benzodioxolil)-metil]-4-pirimidon és 25 ml száraz etanol elegyét 24 órán át forraljuk visszafolyatós hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. A maradékot feleslegben lévő vizes 2 n sósav-oldattal kezeljük, és az elegyet leszűrjük. A szűrletet nátriumhidrogénkarbonát-oldattal kezeljük, ennek hatására gumyszerű anyag válik ki. Ezt a gumyszerű anyagot vízzel mossuk, feleslegben lévő etanolos sósav-oldattal kezeljük, majd szárazra pároljuk. A maradékot etanoltól háromszor átkristályosítjuk, így 0,85 g 2-[2-(5-dimetilaminometil-2-furilmetiltio)-etilamino]-5-[5-(1,3-benzodioxolil)-metil]-4-pirimidon-dihidrokloridot kapunk, amelynek olvadáspontja 147–148 °C.

3. példa

(i) 51,57 g 6-metilpiridin-3-karboxaldehid, 44,30 g malonsav, 6 ml piperidin és 300 ml piridin elegyét 3 órán át 100 °C hőmérsékleten keverjük, majd lehűlni hagyjuk. Ezután az elegyet szárazra pároljuk, a maradékhoz vizet adunk, a szilárd anyagot leszűrjük és etanol-ecetsav elegyből átkristályosítjuk. Így módon 41,25 g 3-(6-metil-3-piridil)-akrilsavat kapunk, amelynek olvadáspontja 213,5–215,5 °C.

(ii) 50,70 g 3-(6-metil-3-piridil)-akrilsav, 350 ml száraz etanol és 25 ml tömény kénsav elegyét keverés közben 18 órán át forraljuk visszafolyatós hűtő alkalmazásával, majd körülbelül 250 ml etanolt lepárolunk az elegyből. A maradékot jég és vizes ammónia elegybe öntjük, és az elegyet éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat vízzel mossuk, és olajszerű anyaggá bepároljuk, amely állás során kristályosodik. Így módon etil-3-(6-metil-3-piridil)-akrilátot kapunk, amelynek olvadáspontja 36–37 °C.

(iii) 60,36 g etil-3-(6-metil-3-piridil)-akrilátot etanolban, 35 °C hőmérsékleten és 355 kPa nyomáson hidrogénezünk 1,0 g 10%-os, aktív szénre felvitt paládium katalizátorral. Ezután az elegyet leszűrjük, és a szűrletet bepároljuk, így etil-3-(6-metil-3-piridil)-propionátot kapunk olajszerű anyag alakjában.

(iv) 6,88 g nátriumból és 200 ml éter sós jégfürdővel hűtött elegyéhez keverés közben 2,5 óra alatt hozzáadunk 57,79 g etil-3-(6-metil-3-piridil)-propionátot és 23,71 g etilformiátot. Az elegyet 20 órán át keverjük, majd az étert lepároljuk. A maradékhoz 22,76 g tiokarbamidot és 175 ml etanolt adunk, az elegyet 7 órán át forraljuk visszafolyatós

hűtő alkalmazásával, és szárazra pároljuk. A maradékhoz 200 ml vizet adunk, és az elegy pH-ját ecetsavval 6-ra állítjuk. A szilárd anyagot leszűrjük, és metanol-ecetsav elegyből átkristályosítjuk. Ily módon 17,24 g 5-(6-metil-3-piridilmetil)-2-tiouracilt kapunk, amelynek olvadáspontja 240–241 °C.

(v) 22,66 g 5-(6-metil-3-piridilmetil)-2-tiouracil és 8,0 g nátriumhidroxid 250 ml vízzel készített oldathoz keverés közben hozzáadunk 13,79 g metiljodidot, az elegyet 1 órán át melegítjük 70 °C hőmérsékleten, majd éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegy pH-ját ecetsavval 5-re beállítjuk, és az elegyet 50 ml térfogatra bepároljuk. A szilárd anyagot leszűrjük, és etanol-ecetsav elegyből átkristályosítjuk. Így 10,16 g 5-(6-metil-3-piridilmetil)-2-metil-4-pirimidont kapunk, amelynek olvadáspontja 197–197,5 °C.

(vi) 1,30 g 2-(5-dimetilaminometil-2-furilmetiltio)-etilamin, 1,41 g 5-(6-metil-3-piridilmetil)-2-metil-4-pirimidon és 10 ml piridin elegyét 46 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. A maradékot forró vízzel mossuk, és az olajszerű anyagot feleslegben lévő etanolos sósav-oldattal kezeljük, majd szárazra pároljuk. A maradékos sósavat tartalmazó vizes etanolból átkristályosítjuk, így 2-[2-(5-dimetilaminometil-2-furilmetiltio)-etilamino]-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidon-trihidrokloridot kapunk, amelynek olvadáspontja 210–213 °C. A termék egy mintáját sósavat tartalmazó vizes etanolból mégegyszer átkristályosítottuk, olvadáspontja 224–227 °C.

4. példa

a) (i) 10 g 2-(dimetilaminometil)-tiofén és 50 ml száraz tetrahidrofurán elegyéhez keverés közben, nitrogén atmoszférában hozzáadunk 50 ml, 1,58 mól n-butillítiumot tartalmazó hexánt, miközben az elegy hőmérsékletét sós jégfürdővel 10 °C alatt tartjuk. Ezután az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és további 2 órán át keverjük. Ezt követően az elegyhez 0,5 óra alatt részletekben 4,2 g paraformaldehidet adunk, miközben az elegy hőmérsékletét 30 °C alatt tartjuk. Az elegyet ezután további 0,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a gél vízbe öntjük. A vizes elegyet étérrel extraháljuk, és az extraktumokat szárazra pároljuk. A maradékhoz sósavat adunk etanolban és száraz étérrel, és a szilárd anyagot leszűrjük. Így 9,33 g 2-(dimetilaminometil)-5-(hidroximetil)-tiofén-hidrokloridot kapunk. A termék mintája etilacetát és 2-propanol elegyből végzett átkristályosítás után 134–137 °C-on olvad.

(ii) 4,37 g ciszteamin-hidroklorid 50 ml tömény sósavval készített oldathoz keverés és jégfürdővel való hűtés közben cseppenként hozzáadjuk 8,0 g 2-(dimetilaminometil)-5-(hidroximetil)-tiofén-hidroklorid 50 ml tömény sósavval készített oldatát. Az elegy hőmérsékletét az adagolás folyamán 5 °C alatt tartjuk. Az elegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, éjszakán át keverjük, és vízbe öntjük. A vizes elegy pH-ját 2 n nátriumhidroxid-oldattal 12-re állítjuk, és az elegyet 750 ml etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot megszáritjuk és be-

pároljuk. A kapott olajszerű anyagot száraz éterben feloldjuk, etanolos sósavat adunk hozzá, és a szilárd anyagot leszűrjük. Így 8,44 g 2-(5-dimetilaminometil-2-tienilmetiltio)-etilamin-dihidrokloridot kapunk, amelynek olvadáspontja 190–194 °C.

(iii) 0,304 g nátriumból 60 ml etanollal készített nátriumetilát-oldathoz 2,0 g 2-(5-dimetilaminometil-2-tienilmetiltio)-etilamin-dihidrokloridot adunk, és az elegyet 2 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával. A lehűlt elegyet leszűrjük, a szűrlethez 1,63 g 2-nitroamino-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidon adunk, az elegyet 40 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, és szárazra pároljuk. A maradékot vízzel trituráljuk és etilacetáttal átkristályosítjuk. Így 2-[2-(5-dimetilaminometil-2-tienilmetiltio)-etilamino]-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidon kapunk, amely higroszkópos, vizes hidrogénbromiddal kezelve és metanolból kristályosítva trihidrobromidot kapunk, amelynek olvadáspontja 233–237 °C.

b) (i) 9,95 g ciszteamin-hidrokloridot feloldunk 50 ml tömény sósavban, és az oldatot 0 °C-ra hűtjük. Az oldathoz keverés közben 10 g 2-hidroximetil-tiofén adunk cseppenként, miközben az elegy hőmérsékletét 5 °C alatt tartjuk. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, pH-ját tömény vizes nátriumhidroxid-oldattal 10-re állítjuk, és etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumokat bepároljuk és a maradékot 760 Hgmm nyomáson 158–164 °C-on desztilláljuk. Így 2-(2-tienilmetiltio)-etilamint kapunk, amelyet hidrokloriddá alakítunk etanolos sósavval és étérrel. A termék olvadáspontja 108–111 °C.

(ii) 0,218 g nátriumból etanollal készített nátriumetilát-oldathoz 2 g 2-(2-tienilmetiltio)-etilamin-hidrokloridot adunk 25 ml etanolban, és az elegyet 0,5 órán át keverjük. Az elegyhez 2,34 g 2-nitroamino-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidon adunk, 40 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. A maradékhoz 50 ml piridint adunk, és az elegyet 24 órán át forraljuk, visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd bepároljuk. A maradékot etanol és etilacetát elegyből kristályosítjuk, és szilikagél oszlopról 5 : 1 arányú etilacetát-metanol eleggyel eluálva tovább tisztítjuk. 2-Propanolból végzett átkristályosítás után 2-[2-(2-tienilmetiltio)-etilamino]-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidon kapunk, amelynek olvadáspontja 145–148 °C.

(iii) 2-[2-(2-tienilmetiltio)-etilamino]-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidon feleslegben lévő dimetil(metilén)-amóniumjodiddal reagáltatunk dimetilformamidban, szobahőmérsékleten, így 2-[2-(5-dimetilaminometil-2-tienilmetiltio)-etilamino]-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidon kapunk.

5. példa

(i) 12,35 g, az 1. a) (i) eljárásban kapott 2-nitroamino-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidon 300 ml ecetsavval készített oldathoz 10,35 g 3-klórperoxibenzoesavat adunk, és az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten, majd 5 órán át 60 °C-on keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. A szilárd anyagot leszűrjük és úgy tisztítjuk, hogy híg nátriumhidroxid-oldattal készített oldatából sósav hozzáadásával

lecsapjuk. Így 2-nitroamino-5-N-oxido-(3-piridilmetil)-4-pirimidont kapunk, amelynek olvadáspontja 271 °C (bomlás).

(ii) 1,84 g az előzőekben kapott N-oxid és 2,14 g 2-(5-dimetilaminometil)-2-furilmetiltio)-etilamin elegyét vízfürdőn melegítjük. 25 ml etanolt adunk hozzá, és az elegyet 30 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. A maradékot vízzel mossuk és az olajszerű anyagot 2-propanolból kristályosítjuk, így 2-[2-(5-dimetilaminometil)-2-furilmetiltio)-etilamino]-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidon-pirid-N-oxidot kapunk, amelynek olvadáspontja 50–55 °C.

6. példa

(i) 72 g 50 súly%-os olajos nátriumhidrid száraz dimetoxietánnal készített, kevert elegyhez cseppenként hozzáadjuk 111 g etilformiát és 108 g 2-butanon elegyét, és a reakcióelegyet éjszaka át állni hagyjuk. Ezután hozzáadunk 800 ml étert, és a 101 g súlyú szilárd anyagot leszűrjük. Ehhez a szilárd anyaghoz hozzáadunk 69,5 g cianoacetamidot, 7 ml ecetsav és 18 ml víz elegyéhez az elegy meglúgosításáig adagolt piperidinből előállított piperidinacetátot és 100 ml vizet, az elegyet 2 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd lehűlni hagyjuk. Az elegyet ecetsavval megsavanyítjuk, és a kivált szilárd anyagot vizes etanolból átkristályosítjuk. Így 43,5 g 3-ciano-5,6-dimetil-2-hidroxi-piridint kapunk.

(ii) 42 g 3-ciano-5,6-dimetil-2-hidroxi-piridint és 81 g foszforpentakloridot alaposan összekeverünk és 2 órán át 140–160 °C hőmérsékleten melegítjük. A foszforilkloridot csökkentett nyomáson végzett desztillációval eltávolítjuk, és a maradékhoz 500 g jég-víz elegyet adunk. Az elegy pH-ját vizes nátriumhidroxid-oldattal 7-re állítjuk, és az elegyet éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat olajszerű anyaggá bepároljuk, amelyet éter és petroléter (forráspont: 60–80 °C) elegyből kristályosítunk. Így 25,3 g 2-klór-3-ciano-5,6-dimetil-piridint kapunk, amelynek olvadáspontja 83–87 °C.

(iii) 21,5 g 2-klór-3-ciano-5,6-dimetil-piridin, 24,0 g szemikarbazid-hidroklorid, 42,3 g nátriumacetát, 225 ml víz és 475 ml metanol elegyét 344 kPa nyomáson hidrogénezzük 5 g Raney-nikkel katalizátor jelenlétében. Az elegyet ezután 750 ml vízhez adjuk és leszűrjük. A kiszűrt szilárd anyagot 130 ml vízben szuszpendáljuk, 70 ml tömény sósavat adunk hozzá, az elegyet egy órán át 100 °C hőmérsékleten melegítjük, majd hozzáadunk 120 ml 40 súly%-os formaldehidet, az elegyet további 0,5 órán át melegítjük 100 °C hőmérsékleten és ezután lehűlni hagyjuk. Hozzáadunk 95 g nátriumacetátot és 250 ml vizet, az elegyet éterrel extraháljuk, az extraktumokat 5%-os vizes káliumkarbonát-oldattal mossuk és bepároljuk. Így 13,24 g (60%) 2-klór-5,6-dimetil-3-piridinkarboxaldehidet kapunk, amelynek olvadáspontja 69–70 °C.

(iv) 16,85 g 2-klór-5,6-dimetil-3-piridinkarboxaldehid, 11,45 g malonsav, 10 ml piperidin és 100 ml piridin elegyét 1 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd olajszerű anyaggá bepároljuk.

Ezt az olajszerű anyagot vizes nátriumhidroxid-oldatban feloldjuk, és kloroformmal extraháljuk (a kloroformos fázist eldobjuk). A vizes fázist sósavval megsavanyítjuk és kloroformmal extraháljuk. A kloroformos extraktumokat vízzel mossuk és bepároljuk. Így 18,3 g (87%) 3-(2-klór-5,6-dimetil-3-piridil)-akrilsavat kapunk, amelynek olvadáspontja 150–158 °C. Ezt a savat etanol és kénsav segítségével észterezzük, így az etilésztert kapjuk, amelynek olvadáspontja 85–88 °C.

(v) 32,7 g etil-3-(2-klór-5,6-dimetil-3-piridil)-akrilátot 25–30 °C hőmérsékleten és 344 kPa nyomáson hidrogénezzük 500 ml etanolban, 3 g 5%-os, aktív szénre felvitt palládium katalizátor jelenlétében. Ezután az elegyet leszűrjük, a szűrletet olajszerű anyaggá bepároljuk, amelyet megosztunk kloroform és 2 n sósav között. A vizes fázist vizes nátriumhidroxid-oldattal meglúgosítjuk, kloroformmal extraháljuk és a kloroformos extraktumokat bepároljuk. Így 21,8 g (80%) 3-(5,6-dimetil-3-piridil)-propionátot kapunk olajszerű anyag alakjában.

(vi) Etil-3-(5,6-dimetil-3-piridil)-propionátot dimetoxietánnal szobahőmérsékleten etilformiáttal és nátriumhidroxiddal reagáltatva 3-(5,6-dimetil-3-piridil)-2-formilpropionátot kapunk, amelynek olvadáspontja 148–149 °C.

(vii) 1,45 g nátriumból készített nátriummetilát 65 ml száraz metanolos oldathoz 6,05 g nitroguanidint adunk, és az elegyet 0,75 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával. Ezután hozzáadunk 14,3 g 3-(5,6-dimetil-3-piridil)-2-formilpropionátot, az elegyet 40 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, és szárazra pároljuk. A maradékhoz 40 ml vizet adunk, és az elegyet kloroformmal extraháljuk (a kloroformos extraktumot eldobjuk). A vizes fázis pH-ját sósavval 6-ra állítjuk, a kivált szilárd anyagot leszűrjük és dimetilformamid-etanol elegyből átkristályosítjuk. Így 5-(5,6-dimetil-3-piridilmetil)-2-nitroamino-4-pirimidont kapunk, amelynek olvadáspontja 212–213 °C.

(viii) 1,39 g 2-(5-dimetilaminometil)-2-furilmetiltio)-etilamin, 1,51 g 5-(5,6-dimetil-3-piridilmetil)-2-nitroamino-4-pirimidon és 25 ml etanol elegyét 48 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. A maradékot vízzel trituraljuk (eldobjuk), etanolos sósavval kezeljük, és háromszor átkristályosítjuk metanol és etanol elegyből. Így 2-[2-(5-dimetilaminometil)-2-furilmetiltio)-etilamino]-5-(5,6-dimetil-3-piridilmetil)-4-pirimidon-trihidrokloridot kapunk, amelynek olvadáspontja 221–224 °C.

7. példa

(i) 20,8 g nátriumból készített nátriummetilát 285 ml metanollal készített oldathoz hozzáadunk 115,53 g 2-klór-4-cianopiridint 850 ml 1 : 1 arányú metanol-dioxán elegyben, és a reakcióelegyet 2,5 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd lehűlni hagyjuk. Ezután az elegyet leszűrjük, és a szűrlet térfogatát bepárlással 200 ml-re csökkentjük, majd az elegyhez 400 ml vizet adunk. A kivált szilárd anyagot leszűrjük, így 57,2 g (51%) 2-metoxi-4-cianopiridint kapunk, amelynek olvadáspontja 93–95,5 °C.

(ii) 57,2 g 2-metoxi-4-cianopiridin, 71,24 g szemikarbazid-hidroklorid, 69,86 g nátriumacetát, 1200 ml etanol és 370 ml víz elegyét 344 kPa nyomáson hidrogénezzük 1,0 g Raney-nikkel katalizátor jelenlétében. Az elegyet 450 ml térfogatra bepároljuk, hozzáadunk 900 ml vizet, és éjszakán át 0 °C hőmérsékleten állni hagyjuk. Az elegyet leszűrjük, a szilárd anyagot vízzel mossuk és 950 ml 10%-os sósav-oldatban feloldjuk, 420 ml 36 súly%-os formaldehid-oldatot adunk hozzá, az elegyet 30 percen át melegítjük, majd lehűlni hagyjuk és hozzáadjuk 280 g nátriumacetát 840 ml vízzel készített oldatához. Az elegyet háromszor 500 ml étérrel extraháljuk, az egyesített extraktumokat egymást követően vizes káliumkarbonát-oldattal és vízzel mossuk, megszáritjuk és bepároljuk. Így 20,53 g (35%) 2-metoxi-piridin-4-karboxaldehidet kapunk, amelynek olvadáspontja 33–35 °C. A termék egy mintája petrol-éterből átkristályosítva 33–36 °C-on olvad.

(iii) A 2-metoxipiridin-4-karboxaldehidet a 3. (i)–(iii) példa szerinti módon malonsavval kondenzálva, majd észterezve és hidrogénezzve és a terméket etilformiáttal és nátriumhidriddel formilezve etil-2-formil-3-(2-metoxi-4-piridil)-propionátot kapunk olajszerű anyag alakjában. Ezt a 6. (vii) példa szerinti módon nitroguanidinnel és nátriummetiláttal kezelve 59%-os kitermeléssel kapjuk a 2-nitroamino-5-(2-metoxi-4-piridilmetil)-4-pirimidont, amelynek olvadáspontja vizes ecetsavból való átkristályosítás után 194–195,5 °C.

(iv) 2,50 g 2-(5-dimetilaminometil-2-furilmetiltio)-etilamin, 2,77 g 2-nitroamino-5-(2-metoxi-4-piridilmetil)-4-pirimidon és 15 ml etanol elegyét 19 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával és bepároljuk. A maradékot forró vízzel trituráljuk, így 2-[2-(5-dimetilaminometil-2-furilmetiltio)-etilamino]-5-(2-metoxi-4-piridilmetil)-4-pirimidont kapunk. Az így kapott pirimidon 3,04 g-jának, 20 ml etanolos 2 n sósav és 80 ml etanol elegyét 48 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. A maradékot metanol és etanol elegyből átkristályosítjuk, így 2-[2-(5-dimetilaminometil-2-furilmetiltio)-etilamino]-5-(2-hidroxi-4-piridilmetil)-4-pirimidon-trihidrokloridot kapunk, amelynek olvadáspontja 181–185 °C.

8. példa

(i) Etil-3-(6-metil-3-piridil)-propionátot 1,2-dimetoxietánban etilformiáttal és nátriumhidriddel formilezünk, így etil-2-formil-3-(6-metil-3-piridil)-propionátot kapunk, amelynek olvadáspontja 142–144 °C.

(ii) 0,161 g nátriumból előállított nátriummetilát 20 ml metanollal készített oldatához hozzáadjuk 1,55 g etil-2-formil-3-(6-metil-3-piridil)-propionát 20 ml metanollal készített oldatát. Ezután 5 perc alatt hozzáadunk 0,729 g szárított nitroguanidint, és az elegyet éjszakán át forraljuk keverés közben, visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. A maradékot 50 ml vízben feloldjuk, az oldatot kétszer 25 ml kloroformmal extraháljuk (a kloroformos fázist eldobjuk), és pH-ját ecetsavval 5-re állítjuk. A kivált szilárd anyagot leszűrjük és metanol-ecetsav elegyből átkristályosítjuk. Így 0,5 g

2-nitroamino-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidont kapunk, amelynek olvadáspontja 215–216 °C (bomlás).

(iii) 0,52 g 2-nitroamino-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidon és 0,43 g 2-(5-dimetilaminometil-2-furilmetiltio)-etilamin 20 ml piridinnel készített oldatát 20 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. A visszamaradó olajszerű anyagot forró propanolban feloldjuk, és az oldatot etanolos sósavval megsavanyítjuk. A lehűléskor ki-kristályosuló szilárd anyagot leszűrjük, így 0,84 g 2-[2-(5-dimetilaminometil-2-furilmetiltio)-etilamino]-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidon-trihidrokloridot kapunk, amelynek olvadáspontja 232–237 °C. A termék egy mintája sósavas etanolból végzett átkristályosítás után 236–240 °C-on olvad.

9. példa

Ciszteamint 2-nitroamino-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidonnal reagáltatunk etanolban való melegítéssel, így 2-[5-(3-piridilmetil)-4-oxo-2-pirimidilamino]-etil-diszulfidot kapunk. Ezt ditiotreitollal redukálva 2-(2-merkaptóetilamino)-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidont kapunk, amelyet hideg, vizes sósavban 5-dimetilaminometil-2-furilmetanollal reagáltatunk. Így 2-[2-(5-dimetilaminometil-2-furilmetiltio)-etilamino]-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidont álltunk elő.

10. példa

2-(5-Hidroxi-2-furilmetil)-1H-izoidol-1,3(2H)-diont hideg sósavban ciszteaminnal reagáltatunk, így 2-[5-(2-aminoetilmetil-2-furilmetil)-1H-izoidol-1,3(2H)-diont kapunk, amelyet etanolban történő melegítéssel 2-nitroamino-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidonnal reagáltatunk és a termékről hidrazinnal eltávolítjuk a védőcsoportot. Így 2-[2-(5-aminometil-2-furilmetiltio)-etilamino]-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidont kapunk.

Ezt az amint formaldehiddel és hangyasavval kezelve állítjuk elő a 3. példa termékét.

11. példa

a) 4,43 g 57%-os, olajos nátrium-hidrid-diszperzió 1,2-dimetoxi-etánnal készített, 5 °C hőmérsékleten kevert szuszpenzióhoz hozzáadjuk 18,01 g etil-3-(1-naftil)-propionát és 8,88 g etil-formiát elegyét, majd a reakcióelegyet egy órán át 5 °C-on keverjük és azután hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezután hozzáadunk 300 ml vizet, az elegyet kloroformmal extraháljuk és a maradék vizes fázis pH-ját sósavval 4-re állítjuk. Az elegyet étérrel extraháljuk és az extraktumokat bepároljuk. Így 16,05 g etil-2-formil-3-(1-naftil)-propionátot kapunk olajszerű anyag alakjában.

b) 2,22 g nátriumból előállított nátrium-metilát 100 ml metanollal készített oldatához hozzáadjuk 9,10 g nitroguanidint, és az elegyet 45 percen át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. Ezután

hozzáadunk 16,05 g etil-2-formil-3-(1-naftil)-propionátot, az elegyet 20 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával és szárazra pároljuk. A maradékot vízbe öntjük, az elegyet kloroformmal extraháljuk és a visszamaradó vizes fázis pH-ját ecetsavval 4-re állítjuk. A kivált szilárd anyagot ecetsavból átkristályosítva 2-nitro-amino-5-(4-naftil-metil)-4-pirimidont kapunk, amelynek olvadáspontja 226–227 °C.

c) 2,96 g (0,01 mól) 2-nitro-amino-5-(1-naftil-metil)-4-pirimidon, 2,50 g (0,01166 mól) 2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amin és 50 ml etanol elegyét 20 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. A maradékot forró vízzel mossuk, feleslegben levő etanolos sósav-oldattal kezeljük, és sósavas etanolból, majd sósavas 2-propanol-etanol elegyből átkristályosítjuk. Így 2,33 g 2-[2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amino]-5-(1-naftil-metil)-4-pirimidon-dihidrokloridot kapunk, amelynek az olvadáspontja 190–192 °C.

12. példa

2,12 g (7,5 mmól) 2-metil-tio-5-(3-kinolil-metil)-4-pirimidon, 1,65 g (7,7 mmól) 2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amin és 30 ml száraz piridin elegyét 48 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk és a maradékot 530 órán át 140 °C hőmérsékleten melegítjük. A maradékot etanolos sósav-oldattal kezeljük és vizes 2-propanol-etanol elegyből háromszor átkristályosítjuk. Így 1,78 g 2-[2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amino]-5-(3-kinolil-metil)-4-pirimidon-trihidrokloridot kapunk, amelynek az olvadáspontja 228–230 °C.

13. példa

i) Etil-3-(2-piridil)-propionátot 1,2-dimetoxi-etánban etil-formiáttal és nátrium-hidriddel reagáltatunk, így etil-2-formil-3-(2-piridil)-propionátot kapunk félig szilárd anyag alakjában. Ezt metanolban nitro-45 guanidinnel és nátrium-metiláttal reagáltatjuk, így 2-nitro-amino-5-(2-piridil-metil)-4-pirimidont kapunk, amelynek az olvadáspontja 207,5–218 °C (bomlás).

ii) 2,17 g 2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amin, 1,50 g 2-nitro-amino-5-(2-piridil-metil)-4-pirimidon és 15 ml száraz piridin elegyét 20 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. A maradékot vízzel mossuk, így nyers 2-[2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amino]-5-(2-piridil-metil)-4-pirimidont kapunk, ezt etanolban sósavval kezeljük és 2-propanol-ból trihidrokloridként kristályosítjuk. Így 1,81 g terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja 207–210 °C.

14. példa

1,71 g 2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amin, 1,5 g 5-(4-piridil-metil)-2-metil-tio-4-piri-

midon és piridin elegyét 24 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, ezután szárazra pároljuk és a maradékot vízzel mossuk. Így nyers 2-[2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amino]-5-(4-piridil-metil)-4-pirimidont kapunk. Ezt etanolban sósavval kezeljük és 2-propanol-metanol és etanol-metanol elegyből átkristályosítjuk. Így 1,29 g trihidrokloridot kapunk, amelynek az olvadáspontja 194–197 °C.

15. példa

4,44 g (18,6 mmól) 2-metil-tio-5-(2-tienil-metil)-4-pirimidon, 4,0 g (18,6 mmól) 2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amin és 30 ml száraz piridin elegyét 18 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. A maradékot etanolos sósavval kezeljük és etanolból, majd 2-propanol és metanol elegyből átkristályosítjuk. Így 5,77 g 2-[2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amino]-5-(2-tienil-metil)-4-pirimidon-dihidrokloridot kapunk, amelynek az olvadáspontja 154 °C (bomlás).

16. példa

2,88 g 2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amin, 3,00 g 2-metil-tio-5-(4-klór-benzil)-4-pirimidon és 40 ml piridin elegyét 30 percen át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. Így nyers 2-[2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amino]-5-(5-klór-benzil)-4-pirimidont kapunk. Ezt etil-acetátban feloldjuk és híg sósav-oldattal extraháljuk. A savas extraktumok pH-ját 9-re állítjuk és az oldatokat éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat bepároljuk, a maradékot etanolos sósavval kezeljük, bepároljuk és a maradékot 2-propanolból kristályosítjuk. Így a hidrokloridot kapjuk, olvadáspontja 131–135 °C. Ezt a sötét dimaleáttá alakítjuk és ezt a 2-propanol és metanol elegyből kristályosítjuk, olvadáspontja 105–107 °C.

17. példa

a) 15,2 g 5-(4-dimetil-amino-benzil)-2-tiouracil metil-jodiddal metilezünk, így 2-metil-tio-5-(4-dimetil-amino-benzil)-4-pirimidont kapunk, olvadáspontja 213–215 °C etanol és ecetsav elegyből kristályosítva).

b) 1,71 g 2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amin, 1,79 g 2-metil-tio-5-(4-dimetil-amino-benzil)-4-pirimidon és 12 ml piridin elegyét 48 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. Így nyers 2-[2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amino]-5-(4-dimetil-amino-benzil)-4-pirimidont kapunk. Ezt 2-propanolban feloldjuk és az oldathoz metanolos maleinsav-oldatot adunk, az elegyet szárazra pároljuk és etanol-metanol elegyből kristályosítjuk. Így 2,06 g trimaleát-sót kapunk. A termék mintája etanol-metanol elegyből átkristályosítva 121–124 °C-on olvad.

18. példa

a) Etil-3-(2-furil)-propionátot szobahőmérsékleten, 1,2-dimetoxi-etánban 1,0 egyenértékű nátrium-hidriddel és 1,1 egyenértékű etil-formiáttal reagáltatunk. Így etil-2-formil-3-(2-furil)-propionátot kapunk olajszerű anyag alakjában, kitermelés: 7,5%.

b) 12,69 g (0,122 mól) nitro-guanidin és 3,09 g (0,134 mól) nátrium-metilát metanollal készített elegyéhez 24,0 g (0,122 mól) etil-2-formil-3-(2-furil)-propionátot adunk. Az elegyet keverés közben 18 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. A maradékot vízben feloldjuk, és az oldat pH-ját ecetsavval 4-re állítjuk. A kivált szilárd anyagot leszűrve 17,1 g (59%) 2-nitro-amino-5-(2-furil-metil)-4-pirimidont kapunk. A termék egy mintája metanol és ecetsav elegyből, majd ecetsavból átkristályosítva 183–184 °C-on olvad.

c) 2,0 g (8,4 mmól) 2-nitro-amino-5-(2-furil-metil)-4-pirimidon, 1,81 g (8,45 mmól) 2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amin és 30 ml etanol elegyét 18 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. A maradékot vízzel mossuk, etanolos sósavval kezeljük és etanolból átkristályosítjuk. Így 2-[2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amino]-5-(2-furil-metil)-4-pirimidon-dihidrokloridot kapunk, amelynek az olvadáspontja 187–189 °C.

19. példa

i) 1,80 g (6,5 mmól) 2-nitro-amino-5-(6-metoxi-3-piridil-metil)-4-pirimidon, 1,61 g (7,5 mmól) 2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amin és 10 ml etanol elegyét 42 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. A maradékot forró vízzel mossuk és 2-propanolból átkristályosítjuk, így 0,89 g 2-[2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amino]-5-(6-metoxi-3-piridil-metil)-4-pirimidont kapunk, amelynek az olvadáspontja 106–107 °C. A termék egy mintája 2-propanolból mégegyszer átkristályosítva 110–113,5 °C-on olvad.

ii) 0,81 g 2-[2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amino]-5-(6-metoxi-3-piridil-metil)-4-pirimidon és 26 ml 2 n etanolos sósav-oldat elegyét 25 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. A maradékot etanolból és etanol-metanol elegyből átkristályosítva 0,68 g (69%) 2-[2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amino]-5-(6-hidroxi-3-piridil-metil)-4-pirimidon-trihidrokloridot kapunk, amelynek az olvadáspontja 174–177,5 °C.

20. példa

i) 45,45 g naftalin-2-karboxaldehid, 50 g mono-etil-malonát, 4 ml piperidin és 200 ml piridin elegyét keverés közben 7 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. A maradékot vízzel mossuk és etanolból átkristályosítjuk. Így 43,05 g etil-3-(2-naftil)-akrilátot kapunk, amelynek az olvadáspontja 63,5–65 °C. A terméket 344 kPa nyomáson, szénre felvitt palládium katali-

zátor jelenlétében szobahőmérsékleten hidrogénnel redukáljuk, így 43,09 g etil-3-(2-naftil)-propionátot kapunk.

ii) 10,57 g, olajos, 57%-os nátrium-hidrid-diszperzió 130 ml 1,2-dimetoxi-etánnal készített 5 °C hőmérsékleten kevert szuszpenziójához 90 perc alatt cseppenként hozzáadjuk 43,09 g etil-3-(2-naftil)-propionát és 21,11 g etil-formiát elegyét. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet egy órán keresztül 5 °C-on keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezután vizet adunk hozzá, és az elegyet kloroformmal extraháljuk. A vizes fázis pH-ját sósavval 4-re állítjuk, az elegyet éterrel extraháljuk és az éteres extraktumokat bepároljuk. Így 42,21 g etil-2-formil-3-(2-naftil)-propionátot kapunk olajszerű anyag alakjában.

iii) 23,86 g 25 súly%-os vízzel megnevesített nitro-guanidin és 5,72 g nátriumból előállított nátrium-metilát 250 ml metanollal készített oldatához hozzáadjuk 42,21 g etil-2-formil-3-(2-naftil)-propionátot, az elegyet 22 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. A maradékot 500 ml vízben feloldjuk és az elegyet kloroformmal extraháljuk. A vizes oldat pH-ját ecetsavval 4-re állítjuk. Ekkor 26,51 g 2-nitro-amino-5-(2-naftil-metil)-4-pirimidon válik le olajszerű anyag alakjában, amely az állás során kikristályosodik. A nyers termék olvadáspontja 173–175 °C, a termék egy mintája ecetsavból végzett átkristályosítás után 202–204 °C-on olvad.

iv) 2,37 g (8 mmól) 2-nitro-amino-5-(2-naftil-metil)-4-pirimidon, 2,07 g (9,65 mmól) 2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amin és 30 ml etanol elegyét 22 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. A maradékot vízzel mossuk, etanolos sósavval kezeljük és újra bepároljuk. A maradékot 2-propanolból kétszer átkristályosítjuk, így 1,42 g 2-[2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amino]-5-(2-naftil-metil)-4-pirimidon-dihidrokloridot kapunk, amelynek az olvadáspontja 169–172 °C.

21. példa

5,8 g (0,0234 mól) 2-nitro-amino-5-(6-metil-3-piridil-metil)-4-pirimidon, 3,88 g (0,0246 mól) 2-(2-furil-metil-tio)-etil-amin és piridin elegyét 20 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. A maradékot vízzel mossuk és vizes 2-propanolból átkristályosítjuk. Így 6,96 g 2-[2-(2-furil-metil-tio)-etil-amino]-5-(6-metil-3-piridil-metil)-4-pirimidont kapunk, amelynek az olvadáspontja 166–168 °C.

22. példa

2,0 g (7,6 mmól) 2-nitro-amino-5-(6-metil-3-piridil-metil)-4-pirimidon, 1,76 g (7,6 mmól) 2-(5-dimetil-amino-metil-2-tienil-metil-tio)-etil-amin és 10 ml etanol elegyét 18 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. A maradékot vízzel mossuk és szilikagél oszlopon tisztítjuk, az eluálószer etil-acetát és metanol elegye. Így

0,79 g 2-[2-(5-dimetil-amino-metil-2-tienil-metil-tio)-etil-amino]-5- (6-metil-3-piridil-metil)-4-pirimidont kapunk. A termék egy mintája etil-acetátból átkristályosítva 147–149 °C-on olvad.

23. példa

2,6 g 2-[5-(1-piperidino-metil)-2-furil-metil-tio]-etil-amint és 2,5 g 2-nitro-amino-5-(6-metil-3-piridil-metil)-4-pirimidont 7 órán át forralunk visszafolyató hűtő alkalmazásával 30 ml vízmentes piridinben, majd az elegyet szárazra pároljuk. A maradékot 0,5 n sósavban feloldjuk és az oldatot etil-acetáttal extraháljuk. A vizes oldat pH-ját vizes nátrium-karbonát oldattal 9-re állítjuk és az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot részlegesen bepároljuk, így 1,65 g 2-[2-(5-(1-piperidino-metil)-2-furil-metil-tio)-etil-amino]-5- (6-metil-3-piridil-metil)-4-pirimidont kapunk (olvadáspontja 136–138 °C), amely az állás során kikristályosodik.

24. példa

1. 105 g (0,42 mól) 5-(4-metoxi-benzil)-2-tioureil, 800 ml ecetsav és 400 ml 48 súly%-os vizes hidrogén-bromid-oldat elegyét 3 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd 35 °C-ra lehűtjük. Hozzáadunk 120,4 g (0,84 mól) metil-jodidot, az elegyet 2 órán keresztül forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. A maradékhoz 500 ml vizet adunk, elkeverjük, pH-ját nátrium-hidroxiddal 5-re állítjuk és leszűrjük. A kiszűrt szilárd anyagot etanolból kétszer átkristályosítjuk, így 43,1 g (41%) 2-metil-tio-5-(4-hidroxi-benzil)-4-pirimidont kapunk, amelynek az olvadáspontja 243–244 °C.

2. 2,52 g (1176 mmól) 2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amin és 2,36 g (9,5 mmól) 40 2-metil-tio-5-(4-hidroxi-benzil)-4-pirimidon 18 ml piridinnel készített oldatát 24 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk és a maradékot 6 órán át melegítjük 165–170 °C hőmérsékleten. A maradékot forró metanolban feloldjuk és hozzáadunk 2,5 g maleinsavat metanolban. A lehűléskor kikristályozandó szilárd anyagot 2-propanol és metanol elegyéből kétszer átkristályosítjuk, így 1,64 g (27%) 2-[2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amino]-5- (4-hidroxi-benzil)-4-50 -pirimidon-dimaleátot kapunk, amelynek az olvadáspontja 147–148,5 °C.

25. példa

2,76 g (12 mmól) 2-(5-dimetil-amino-metil-2-tienil-metil-tio)-etil-amin és 2,77 g (10 mmól) 2-nitro-amino-5-(2-metoxi-4-piridil-metil)-4-pirimidon 15 ml etanolal készített oldatát 19 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk. Hozzáadunk 15 ml piridint, az elegyet 4 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk és a maradékot vízzel mosuk. Így 3,95 g 2-[2-(5-dimetil-amino-metil-2-tienil-

-metil-tio)-etil-amino]-5- (2-metoxi-4-piridil-metil)-4-pirimidont kapunk gumiszerű anyag alakjában. Ezt 75 ml 1,5 n etanolos sósav-oldattal 27 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával. Ezután szárazra pároljuk és a maradékot kétszer átkristályosítjuk metanol és éter elegyéből. Így 3,08 g (63%) 2-[2-(5-dimetil-amino-metil-2-tienil-metil-tio)-etil-amino]-5-(2-hidroxi-4-piridil-metil)-4-pirimidont kapunk, amelynek az olvadáspontja 147–150 °C.

26. példa

a) 40,01 g 3-ciano-4,6-dimetil-piridint, 500 ml 100%-os hangyasavat és 10 g Raney-nikkelt másfél órán át melegítünk 80 °C hőmérsékleten, nitrogén atmoszférában, majd az elegyet lehűlni hagyjuk. A Raney-nikkelt kiszűrjük és a szűrletet 25–35 °C-on bepároljuk. A maradékot 30 ml desztillált vízzel kezeljük, majd szilárd nátrium-karbonáttal meglúgosítjuk és éterrel extraháljuk. Így 29,78 g 4,6-dimetil-piridin-3-karboxaldehidet kapunk, amelynek forráspontja 0,3 Hgmm nyomáson 55–60 °C. A 2,4-dinitro-fenilhidrazon-származék olvadáspontja 277–279 °C (dimetil-formamiddal való átkristályosítás után).

b) 29,53 g 4,6-dimetil-piridin-3-karboxaldehidet, 29,4 g monoetil-malonátot, 238 ml piridint és 22,3 ml piperidint 3 órán át forralunk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd az elegyet szárazra pároljuk. A maradékot éterben feloldjuk és az éteres oldatot bepároljuk. Így 34,6 g etil-3-(4,6-dimetil-3-piridil)-akrilátot kapunk olajszerű anyag alakjában.

c) 20,12 g etil-3-(4,6-dimetil-3-piridil)-akrilátot 2,9 g 10%-os szénre felvitt palládium katalizátorral 2000 torr nyomáson hidrogénezünk 435 ml etanolban; a redukció során az elegy hőmérséklete 40 °C-ra emelkedik. Ezután a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. Így 20,46 g súlyú olajszerű anyagot kapunk, amelyet ledesztillálunk. Így 16,64 g etil-3-(4,6-dimetil-3-piridil)-propionátot kapunk, forráspontja 0,75 Hgmm nyomáson 118–120 °C.

d) 9,94 g etil-3-(4,6-dimetil-3-piridil)-propionátot 24 ml etil-formiáttal formilezünk.

Igy 6,0 g etil-2-formil-3-(4,6-dimetil-3-piridil)-propionátot kapunk. A termék egy mintája toluolból átkristályosítva 155–158 °C-on olvad.

e) 6,0 g etil-2-formil-3-(4,6-dimetil-3-piridil)-propionátot, 3,55 g 25% vizet tartalmazó nitro-guandint, 5,41 g vízmentes nátrium-karbonátot és 40 ml n-propanolt éjszakán át forralunk visszafolyató hűtő alkalmazásával, a keletkezett oldatot 170 ml vízbe öntjük és kétszer, 50–50 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A vizes oldat pH-ját, ecetsavval 5-re állítjuk. Fehérszínű szilárd anyag válik le, ezt összegyűjtjük, vízzel mossuk és megszáritjuk. Így 4,32 g 2-nitro-amino-5-(4,6-dimetil-3-piridil-metil)-4-pirimidont kapunk. A termék egy mintája vizes dimetil-formamidból átkristályosítva 251–252 °C-on olvad (bomlás).

f) 1,11 g 2-nitro-amino-5-(4,6-dimetil-3-piridil-metil)-4-pirimidont és 1,07 g 2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amint 40 órán át forralunk visszafolyató hűtő alkalmazásával 15 ml abszolút etanolban, majd az elegyet szárazra pároljuk. A ma-

radékot a 6. példa (viii) lépésében leírt módon fel-
dolgozva 0,62 g 2-[2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-
-metil-tio)-etil-amino]-5- (4,6-dimetil-3-piridil-metil)-
4-pirimidont kapunk trihidroklorid alakjában, olva-
dáspontja 225–226 °C.

27. példa

14,75 g (0,094 mól) 2-(furán-2-il-metil-tio)-etil-
amin és 27,25 g (0,094 mól) 2-nitro-amino-5-[5-
(1,3-benzodioxolil)-metil]-4-pirimidon 60 ml piri-
dinnel készített oldatát 2 órán át forraljuk vissza-
folyató hűtő alkalmazásával, nitrogén atmoszférá-
ban. Ezután a piridint vákuumban ledestilláljuk és
a halvány krémszínű szilárd anyagot 2-propanol és
víz elegyéből átkristályosítjuk. Így 34,3 g 2-[2-(fu-
rán-2-il-metil-tio)-etil-amino]-5- [5-(1,3-benzodioxo-
lil)-metil]-4-pirimidon kapunk (94%) fehérszínű szil-
árd anyag alakjában, olvadáspontja 108–110 °C.
További átkristályosítás után 30,8 g (85%) terméket
kapunk, amelynek olvadáspontja 109–110 °C.

28. példa

350 g (0,91 mól) 2-[2-(furán-2-il-metil-tio)-etil-
-amino]-5- [5-(1,3-benzodioxolil)-metil]-4-pirimidon
4,5 liter jégcetben nitrogén atmoszférában, jég-
fürdővel való hűtés közben keverünk, miközben
290 g (2,73 mól) bisz-(dimetil-amino)-metánt adunk
hozzá olyan sebességgel, hogy az oldat hőmérséklete
ne emelkedjen 20 °C fölé. Ezután a reakcióelegyet
3–4 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd
az oldószert bepároljuk és a maradékhoz annyi
nátrium-hidroxidot adunk, hogy pH-ja 10 legyen. A
terméket etil-acetáttal extraháljuk és az egyesített
extraktumokat bepároljuk. Így vörösbarna színű, gu-
miszerű anyagot kapunk. Ezt 1,5 liter forró etanol-
ban feloldjuk és 10 percig 4 g derítő szénnel kezel-
jük. Ezután az oldatot leszűrjük és a forró oldathoz
keverés közben lassan annyi etanolos sósavat adunk,
hogy a keletkező vörösszínű oldat erősen savas le-
gyen. Az oldatot éjszakán át lassan lehűlni hagyjuk.
A fehérszínű, kristályos terméket leszűrjük, így
422,6 g (90%) 2-[2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-
-metil-tio)-etil-amino]-5- [5-(1,3-benzodioxolil)-me-
til]-4-pirimidon-dihidrokloridot kapunk, amelynek az
olvadáspontja 153–156 °C. A termék egy mintája
metanol és etanol elegyéből átkristályosítva 195
°C-on olvad, feltételezésünk szerint ez ugyanannak a
terméknek egy másik polimorf alakja.

29. példa

2,00 g 2-(5-metil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-
amin-dihidroklorid, 1,82 g 2-nitro-amino-5-(6-metil-
-3-piridil-metil)-4-pirimidon, 0,335 g nátriumból elő-
állított nátrium-etilát és 20 ml etanol elegyét 1 órán
át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd
szárazra pároljuk. A maradékhoz 15 ml piridint
adunk, az elegyet 18 órán keresztül forraljuk vissza-
folyató hűtő alkalmazásával, majd szárazra pároljuk.
Így nyers 2-[2-(5-metil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-

-etil-amino]-5- (6-metil-3-piridil-metil)-4-pirimidon
kapunk, amelyet úgy tisztítunk, hogy etanolban
sósavval kezeljük és etanolból, majd etanol és met-
anol elegyéből átkristályosítjuk. Így a trihidroklo-
ricót kapjuk (0,22 g), amelynek az olvadáspontja
198–201 °C.

30. példa

3,0 g 2-[2-(2-furil-metil-tio)-etil-amino]-5- (6-me-
til-3-piridil-metil)-4-pirimidon, 1,79 g pirrolidin,
0,75 g 37%-os vizes formaldehid és 10 ml ecetsav
elegyét, 2,5 órán át gőzfürdőn melegítjük, ezután
vízzel felhígítjuk, pH-ját nátrium-hidrogén-karbonát-
tal 8–9-re állítjuk és az elegyet etil-acetáttal extra-
háljuk. A szerves extraktumokat szárazra pároljuk és
etil-acetátból kristályosítjuk. Így 1,64 g 2-[2-(5-pirro-
lidino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amino]-5- (6-metil-3-
-piridil-metil)-4-pirimidon kapunk, amelynek az ol-
vadáspontja 114–116 °C.

31. példa

38,9 g 2-[2-(2-furil-metil-tio)-etil-amino]-5- (6-me-
til-3-piridil-metil)-4-pirimidon 975 ml ecetsavval
készített, kevert oldatához 20 perc alatt cseppen-
ként hozzáadunk 68,4 g bisz-(dimetil-amino)-metánt,
és az elegyet 7 órán keresztül szobahőmérsékleten
keverjük. Ezután 50 °C-ra felmelegítjük és 7 óra
alatt részletekben hozzáadunk 52,58 g bisz-(dimetil-
-amino)-metánt. Ezután az elegyet körülbelül 50
°C-on bepároljuk. A maradékhoz 194 ml vizet
adunk, és az elegy pH-ját vizes nátrium-karbonát-ol-
dattal 9–10-re állítjuk, majd az elegyet etil-acetáttal
extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumokat szárazra
pároljuk. A maradékhoz etanolos sósavat adunk, és a
keletkező szilárd anyagot etanol és 2-propanol
elegyéből átkristályosítjuk. Így 2-[2-(5-dimetil-ami-
no-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amino]-5- (6-metil-3-pi-
ridil-metil)-4-pirimidon-trihidrokloridot kapunk. Ezt
metanol és éter elegyéből átkristályosítva 37 g (65%)
terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja
225–228 °C.

32. példa

33 g 2-[2-(2-furil-metil-tio)-etil-amino]-5- (6-metil-
-3-piridil-metil)-4-pirimidon, 9,86 g dimetil-ammóni-
um-klorid és 220 ml ecetsav elegyét 50 °C hő-
mérsékleten keverjük. 10 perc alatt lassan hozzá-
adunk 9,81 g 37%-os vizes formaldehid-oldatot.
Exoterm reakció játszódik le, az elegyet 0,5 órán át
80 °C-on melegítjük. Ezután szobahőmérsékleten
hűtjük, hozzáadunk 9,81 g formaldehid-oldatot és
9,86 g dimetil-ammónium-kloridot, az elegyet 0,5
órán keresztül 80 °C hőmérsékleten melegítjük,
majd szárazra pároljuk. A maradékhoz vizet adunk,
az elegy pH-ját vizes nátrium-karbonát-oldattal 9-re
állítjuk és az elegyet diklór-metánnal extraháljuk.
A szerves extraktumokat szárazra pároljuk, így
2-[2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-ami-
no]-5- (6-metil-3-piridil-metil)-4-pirimidon kapunk.

Ezt etanolban hidrogén-kloriddal kezeljük és 1-propanol-etanol elegyből kristályosítjuk. Így a trihidrokloridot kapjuk (15,1 g), amelynek az olvadáspontja 232–234 °C.

33. példa

i) 1,54 g ciszteamin, 5,22 g 2-nitro-amino-5-(6-metil-3-piridil-metil)-4-pirimidon és 150 ml vízmentes piridin elegyét nitrogén atmoszférában 16 órán át 100 °C-on melegítjük, majd 6 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával. A lehűlt elegyet leszűrve 2,6 g 2-(2-merkaptó-etil-amino)-5-(6-metil-3-piridil-metil)-4-pirimidon kapunk, amelynek az olvadáspontja 180–185 °C.

ii) 11,08 g 2-(2-merkaptó-etil-amino)-5-(6-metil-3-piridil-metil)-4-pirimidon 75 ml tömény sósavval készített és –5 °C-on tartott oldatához keverés közben 15 perc alatt cseppenként hozzáadunk 20 3,10 g 5-dimetil-amino-metil-2-furil-metanolt. Ezután az elegyhez 25 ml tömény sósavat adunk, és az elegyet 18 órán át 0 °C-on állni hagyjuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot sósavas propanolban feloldjuk, lehűtéskor 6,72 g 2-[2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amino]-5-(6-metil-3-piridil-metil)-4-pirimidon-trihidroklorid kristályosodik ki, olvadáspontja: 218–225 °C (bomlás).

34. példa

375,4 g (1 mól) 2-[2-(2-furil-metil-tio)-etil-amino]-5-(6-metil-3-piridil-metil)-4-pirimidon, 410 ml (3 mól) bisz-(dimetil-amino)-metán és 1,8 liter diklór-metán elegyét keverés közben, 8–13 °C hőmérsékleten száraz sósavgázt vezetünk keresztül addig, amíg a reakcióelegy pH-ja 3,0 körüli nem lesz (3,75 óra). Ezután az elegyet 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük.

Az elegyhez 5 súly/térfogat %-os vizes nátrium-karbonát-oldatot adunk és így pH-ját 6,75-re állítjuk. Az elegyet néhány percen át keverjük, majd a szerves fázist elválasztjuk és 1,5 liter 0,7 mólos sósav-oldatba öntjük. A savas fázist elválasztjuk. A szerves fázist 1,2 liter 0,7 mólos sósav-oldattal újra extraháljuk. Az egyesített savas extraktumokat 6,75 pH-értéken (340 ml 5%-os vizes nátrium-karbonát oldatot alkalmazva 1,1 liter diklór-metánnal újra extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, és 0,7 liter 0,7 mólos sósav-oldattal extraháljuk. A vizes fázist elválasztjuk. A szerves fázist 500 ml 0,7 mólos sósav-oldattal újra extraháljuk. A vizes extraktumot egyesítjük a másik savas oldatokkal. Ezt az extrahálást kétszer megismételjük. A savas vizes extraktumokat egyesítjük, pH-jukat 9,20 ml 5 mólos nátrium-hidroxid-oldattal 9,0–9,5-re állítjuk és a terméket háromszor, 1–1 liter forró (50–60 °C-os) etil-acetáttal extraháljuk 9,0–9,5 pH-értéken. Az etil-acetátos extraktumokat egyesítjük és két egyenlő részre osztjuk.

A) Az etil-acetátos extraktum egyik részét olajjá betöményítjük és hozzáadunk 2 liter etil-acetátot. A forró etil-acetátos elegyet leszűrjük és éjszakán át állni hagyjuk. A lehűlés után 125 g (60%) 2-[2-(5-di-

metil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amino]-5-(6-metil-3-piridil-metil)-4-pirimidon válik ki szabad bázis alakjában, olvadáspontja 120–122 °C.

Elemzési eredmények $C_{21}H_{17}N_5O_2S$ összegképletre:

számított:	C = 61,01%,	H = 6,58%,
	N = 16,94%,	S = 7,76%,
talált:	C = 61,10%,	H = 6,59%,
	N = 16,88%,	S = 7,46%.

B) Az etil-acetátos extraktum fennmaradó részét összekeverjük 2 liter n-propanollal. Hozzáadunk 150 ml tömény sósavat. Az oldószert (körülbelül 2,5 liter) azeotrop desztillációval eltávolítjuk. A visszamaradó forró elegyet lehűtjük, így 190 g (72%) kívánt trihidroklorid-só válik ki, olvadáspont 227–229 °C.

35. példa

Gyógyászati készítményt állítunk elő az alábbi alkotórészekből:

2-[2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amino]-5-(6-metil-3-piridil-metil)-4-pirimidon-trihidroklorid	150 mg
szacharóz	75 mg
keményítő	25 mg
talkum	5 mg
sztearinsav	2 mg

Az alkotórészeket megszítáljuk, összekeverjük és kemény zselatinkapszulába töltjük.

A többi I általános képletű vegyületből hasonló módon eljárva állíthatunk elő gyógyászati készítményt. Ezeket a gyógyászati készítményeket a fentiekben megadott dózisokban adhatjuk be a hisztamin H_2 -receptorok blokkolása céljából.

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás az I általános képletű pirimidin-származékok és sóik előállítására, amelyeknek képletében

D halogénatomot vagy $R^1R^2NCH_2$ -csoportot jelent, amelyben R^1 és R^2 azonos vagy eltérő jelentésű és hidrogénatomot vagy 1–4 szénatomos alkil-csoportot képvisel vagy pedig R^1 és R^2 a nitrogénatommal pirrolidino- vagy piperidinocsoportot alkothat,

X oxigén- vagy kénatomot jelent,

A 1–4 szénatomos alkilencsoportot képvisel és

B jelentése egy – adott esetben egy vagy két 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi- vagy hidroxilcsoporttal helyettesített – piridil- vagy N-oxido-piridil-csoport, kinolil-, furil-, tienil-, nafil-, 1–3-benzodioxolil- vagy – adott esetben halogénatommal, di-(1–4 szénatomos alkil)-amino- vagy hidroxilcsoporttal helyettesített – fenilcsoport,

azzal jellemezve, hogy

- a) egy III általános képletű pirimidon-származékot – amelynek képletében B¹ jelentése azonos B jelentésével vagy B védett származékát jelenti. A már megadott jelentésű és Q nitro-amino- vagy 1–4 szénatomos alkil-tio-csoportot képvisel – egy II általános képletű aminnal reagáltatunk, amelynek a képletében D és X a fenti jelentésű, majd az adott esetben jelenlévő védőcsoportot, eltávolítjuk, vagy
- b) egy IV általános képletű vegyületet – amelynek a képletében B¹ jelentése azonos B jelentésével vagy B védett származékát jelenti – egy V általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amelynek a képletében E jelentése hidrogénatom vagy R¹ R² NCH₂-csoport vagy annak egy védett származéka, és L valamely tiolcsoporttal helyettesíthető csoportot, előnyösen hidroxilcsoportot képvisel, vagy
- c) olyan vegyületek előállítása céljából, amelyeknek a képletében D R¹ R² NCH₂-csoportot jelent, egy VI általános képletű vegyületet – amelynek képletében X és B a fenti jelentésű – Mannich reagenssel reakcióba viszünk, és kívánt esetben a kapott vegyületet sóvá alakítjuk. (Elsőbbsége: 1979. II. 09.)

2. Eljárás az olyan I általános képletű vegyületek és sóik előállítására, amelyeknek a képletében

- D R¹ R² NCH₂-csoportot jelent, amelyben R¹ és R² azonos vagy eltérő jelentésű és hidrogénatomot jelent vagy 1–4 szénatomos alkil-csoportot képvisel vagy R¹ és R² a nitrogénatommal pirrolidino vagy piperidino-csoportot alkot, X oxigénatomot jelent, A 1–4 szénatomos alkilencsoportot képvisel és B jelentése egy – adott esetben egy vagy két 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi- vagy hidroxilcsoporttal helyettesített – piridil- vagy N-oxido-piridil-csoport, kinolil-, furil-, tienil-, nafil-, 1,3-benzodioxolil- vagy – adott esetben halogénatommal, di-(1–4 szénatomos alkil)-amino- vagy hidroxilcsoporttal helyettesített – fenilcsoport, azzal jellemezve, hogy egy III általános képletű pirimidon-származékot – amelynek a képletében B¹ jelentése azonos B jelentésével, A jelentése a tárgyi kör szerinti és Q 1–4 szénatomos alkil-tio-csoportot képvisel – egy II általános képletű aminnal reagáltatunk – amelynek a képletében D és X a tárgyi körben megadott jelentésű – és kívánt esetben a kapott vegyületet sóvá alakítjuk. (Elsőbbsége: 1978. II. 13.)

3. Eljárás az olyan I általános képletű vegyületek és sóik előállítására, amelyeknek a képletében

- D R¹ R² NCH₂-csoportot jelent, amelyben R¹ és R² azonos vagy eltérő jelentésű és hidrogénatomot vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot képvisel vagy R¹ és R² a nitrogénatommal pirrolidino- vagy piperidinocsoportot alkot, X oxigénatomot jelent, A 1–4 szénatomos alkilencsoportot képvisel és

E jelentése egy – adott esetben egy vagy két 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi- vagy hidroxilcsoporttal helyettesített – piridil- vagy N-oxido-piridil-csoport, kinolil-, furil-, tienil-, nafil-, 1,3-benzodioxolil- vagy – adott esetben halogénatommal, di-(1–4 szénatomos alkil)-amino- vagy hidroxilcsoporttal helyettesített – fenilcsoport,

azzal jellemezve, hogy egy III általános képletű pirimidon-származékot – amelynek a képletében B¹ jelentése azonos B jelentésével, A jelentése a tárgyi kör szerinti és Q nitro-amino- vagy 1–4 szénatomos alkil-tio-csoportot jelent – egy II általános képletű aminnal reagáltatunk – amelynek a képletében D és X a tárgyi körben megadott jelentésű – és kívánt esetben a kapott vegyületet sóvá alakítjuk. (Elsőbbsége: 1978. V. 25.)

4. Eljárás az olyan I általános képletű vegyületek és sóik előállítására, amelyeknek a képletében

- D R¹ R² NCH₂-csoportot jelent, amelyben R¹ és R² azonos vagy eltérő jelentésű és hidrogénatomot vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot képvisel vagy R¹ és R² a nitrogénatommal pirrolidino- vagy piperidinocsoportot alkot, X oxigén- vagy kénatomot jelent, A 1–4 szénatomos alkilencsoportot képvisel és B jelentése egy – adott esetben egy vagy két 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi- vagy hidroxil-csoporttal helyettesített – piridil- vagy N-oxido-piridil-csoport, kinolil-, furil-, tienil-, nafil-, 1,3-benzodioxolil- vagy – adott esetben halogénatommal, di-(1–4 szénatomos alkil)-amino- vagy hidroxilcsoporttal helyettesített – fenilcsoport, azzal jellemezve, hogy egy III általános képletű pirimidon-származékot – amelynek a képletében B¹ jelentése azonos B jelentésével, A jelentése a tárgyi kör szerinti és Q nitro-amino- vagy 1–4 szénatomos alkil-tio-csoportot jelent – egy II általános képletű aminnal reagáltatunk – amelynek a képletében D és X a tárgyi körben megadott jelentésű – és kívánt esetben a kapott vegyületet sóvá alakítjuk. (Elsőbbsége: 1978. XI. 13.)

5. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan IV általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek a képletében B¹ jelentése azonos B jelentésével. (Elsőbbsége: 1979. II. 09.)

6. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy Mannich-reagensként formaldehidet és dimetil-amint alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1979. II. 09.)

7. Bármelyik megelőző igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, az olyan I általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyeknek a képletében D dimetil-amino-metil-csoportot és X oxigénatomot jelent és A és B a fenti jelentésű, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1979. II. 09.)

8. Bármelyik megelőző igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, olyan I általános képletű ve-

gyületek és sóik előállítására, amelyeknek a képletében A metilencsoportot és B egy – adott esetben 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxi- csoporttal helyettesített – piridilgyűrűt jelent és D és X jelentése a fenti, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1979. II. 09.)

9. Bármelyik megelőző igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 2-[2-(5-dimetil-amino-metil-2-furil-metil-tio)-etil-amino]-5- (6-metil-3-piridil-metil)-4-pirimidon előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1979. II. 09.)

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja olyan I általános képletű vegyület előállítására, amelynek a képletében B hidroxilcsoporttal helyettesített 1,3-benzodioxolil-, piridil- vagy N-oxidopiridil-, kinolil-, furil-, tienil-, naftil-csoportot, jelent, azzal jellemezve, hogy egy olyan I általános képletű vegyületet, amelynek a képletében B 1–4 szénatomos alkoxicsoporthal helyettesített 1,3-benzodioxolil-, piridil-, N-oxidopiridil-, kinolil-, furil-, tienil-, naftil-csoportot képvisel, savas hidrolízisnek vetünk alá. (Elsőbbsége: 1979. II. 09.)

11. Az 1. vagy 10. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, olyan I általános képletű vegyület előállítására, amelynek a képletében B 6-hidroxil-3-piridil- vagy 2-hidroxil-4-piridil-csoportot jelent, azzal jellemezve, hogy egy olyan I általános képletű vegyületet, amelynek a képletében B 6-(1–4 szénatomos alkoxi)-3-piridil- vagy 2-(1–4 szénatomos alkoxi)-4-piridil-csoportot jelent, savas hidrolízisnek vetünk alá. (Elsőbbsége: 1979. II. 09.)

12. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás foganatosítási módja olyan I általános képletű vegyület előállítására, amelynek a képletében D hidrogénatomot, A metilencsoportot, X oxigénatomot és B egy – adott esetben 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporthal helyettesített – piridil-csoportot jelent, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan II és III általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyeknek a képletében D, X a tárgyi körben és B¹ és Q az 1. igénypontban megadott jelentésű. (Elsőbbsége: 1979. II. 09.)

13. Eljárás hisztamin H₂-antagonista hatású, hatóanyagként az 1. igénypont szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületet vagy gyógyszeratilag elfogadható savaddíciós sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az I általános képletű vegyületet vagy sóját – amelynek a képletében D, X, A és B az 1. igénypontban megadott jelentésű – gyógyszeratilag elfogadható hígítószerrel vagy hordozóanyaggal és/vagy egyéb szokásos segédanyaggal gyógyászati készítménnyé készítjük. (Elsőbbsége: 1979. II. 09.)

14. Eljárás hisztamin H₂-antagonista hatású, hatóanyagként a 2. igénypont szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületet vagy gyógyszeratilag elfogadható savaddíciós sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az I általános képletű vegyületet vagy sóját – amelynek a képletében D, X, A és B a 2. igénypontban megadott jelentésű – gyógyszeratilag elfogadható hígítószerrel vagy hordozóanyaggal és/vagy egyéb szokásos segédanyaggal gyógyászati készítménnyé készítjük. (Elsőbbsége: 1978. II. 13.)

15. Eljárás hisztamin H₂-antagonista hatású, hatóanyagként a 3. igénypont szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületet vagy gyógyszeratilag elfogadható savaddíciós sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az I általános képletű vegyületet vagy sóját – amelynek a képletében D, X, A és B a 3. igénypontban megadott jelentésű – gyógyszeratilag elfogadható hígítószerrel vagy hordozóanyaggal és/vagy egyéb szokásos segédanyaggal gyógyászati készítménnyé készítjük. (Elsőbbsége: 1978. V. 25.)

16. Eljárás hisztamin H₂-antagonista hatású, hatóanyagként a 4. igénypont szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületet vagy gyógyszeratilag elfogadható savaddíciós sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az I általános képletű vegyületet vagy sóját – amelynek a képletében D, X, A és B a 4. igénypontban megadott jelentésű – gyógyszeratilag elfogadható hígítószerrel vagy hordozóanyaggal és/vagy egyéb szokásos segédanyaggal gyógyászati készítménnyé készítjük. (Elsőbbsége: 1978. XI. 13.)

