

С. Тумкявичюс, А. Урбонас, П. Вайнилавичюс

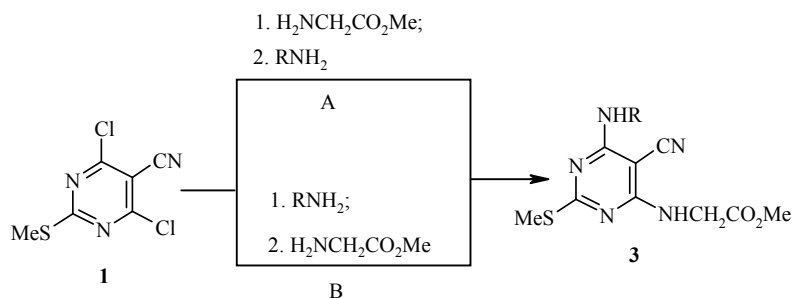
### К СИНТЕЗУ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 5-АМИНО-4-(ЗАМЕЩЕННЫХ АМИНО)-2-МЕТИЛТИО-7Н- ПИРРОЛО[2,3-*d*]ПИРИМИДИН-6-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Оптимальный путь синтеза метиловых эфиров N-[(4-замещенных amino)-2-метилтио-5-цианопиримидинил-6]аминоуксусных кислот — исходных для получения метиловых эфиров соответствующих 5-амино-4-(замещенных amino)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот — из 2-метилтио-4,6-дихлорпиримидин-5-карбонитрила — его последовательное взаимодействие с аминами и метиловым эфиром глицина. Реакции метил N-(2-метилтио-4-хлор-6-пиримидинил)аминоацетата с аминами в некоторых случаях протекают с образованием амидов соответствующих кислот. Синтезированные ранее не известные производные (пиримидинил-6)аминоуксусных и 4,5-диаминопирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот обладают фунгицидной активностью.

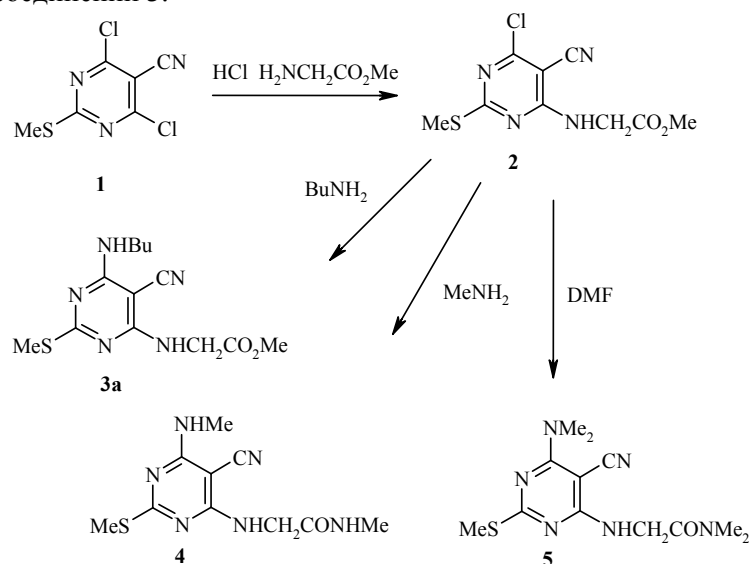
**Ключевые слова:** 4,5-диаминопирроло[2,3-*d*]пиримидины, 4,6-дихлорпиримидин-5-карбонитрил, производные N-4-замещенных amino-5-цианопиримидин-6-иламиноуксусных кислот, противораковая активность, фунгициды.

Производные пирроло[2,3-*d*]пиримидинов, как 7-дезааналоги биогенных пуринов, представляют значительный интерес в плане поиска биологически активных веществ. Эта гетеросистема широко распространена в природе, входит в состав антибиотиков туберцидина, тойокамицина, сангвимицина [1], кадекуомицина [2], алкалоидов ригидина [3] и т. д. Многие синтетические производные пирроло[2,3-*d*]пиримидина проявляют противовирусную [4–8], противораковую [5, 6, 9–12], антиоксидантную и нейропротекторную активность [13], являются ингибиторами редуктазы дигидрофолиевой кислоты [14]. Биологической активностью обладают и производные трициклических конденсированных гетероциклов, имеющих фрагмент пирроло[2,3-*d*]пиримидина [15–17].

Недавно мы сообщили о синтезе сложных эфиров 4,5-диаминотиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот и их применении для получения трициклических *пери*-аннелированных гетероциклов — полиазатиааценафтиленов [18–20]. В настоящей работе мы изучили пути синтеза 7-азааналогов ранее опубликованных тиенопиримидинов — метиловых эфиров 2-метилтио-4,5-диаминопирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот. Одним из методов синтеза сложных эфиров 4,5-диаминопирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот является реакция циклизации по Торпу соответствующих сложных эфиров N-[(4-замещенных amino)-2-метилтио-5-цианопиримидинил-6]аминоуксусных кислот. Синтез последних из 2-метилтио-4,6-дихлорпиримидин-5-карбонитрила (**1**) можно осуществить двумя путями, различающимися только последовательностью реакций пиримидинкарбонитрила **1** со сложным эфиром аминоксусной кислоты и аминами.



Данные о нуклеофильном замещении атомов хлора в пиримидиновом кольце [21] и синтезе некоторых производных N-(4-замещенных 5-цианопиримидинил-6)аминоуксусных кислот [22] свидетельствуют, что введение в молекулу второй аминогруппы из-за электронодонорного влияния первой требует значительно более жестких условий и продолжительного времени проведения реакций, что обычно снижает выходы целевых продуктов. С другой стороны, первоначальное введение остатка аминокислоты, обладающего менее выраженным электронодонорным влиянием по сравнению с аминогруппами, может облегчить замещение второго атома хлора первичными аминами. Из-за этих соображений нам казалось целесообразным сравнить оба подхода синтеза соединений **3**.

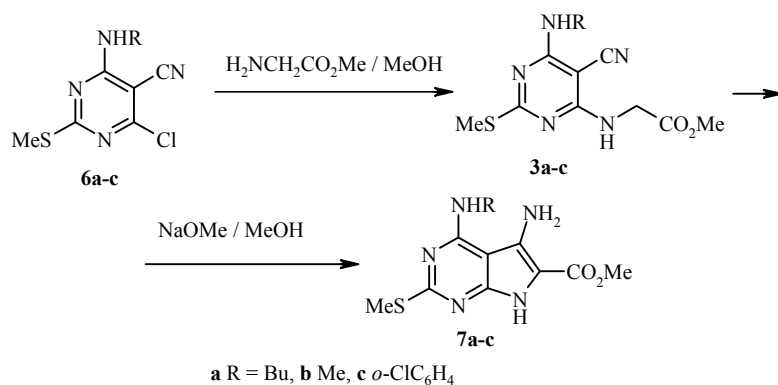


При взаимодействии карбонитрила **1** с избытком метилового эфира аминокислоты при комнатной температуре получено соединение, которое, по данным ИК и спектров ЯМР  $^1\text{H}$  (табл. 1), соответствует структуре метилового эфира N-(2-метилтио-4-хлор-5-цианопиримидинил-6)аминоуксусной кислоты (**2**). Далее были изучены реакции соединения **2** с бутиламино, метиламином и *o*-хлоранилином.

При нагревании метилового эфира **2** с двукратным мольным количеством бутиламина в метаноле реакция замещения атома хлора в положении 4 пиримидинового кольца протекает 5 ч и образуется соответствующее 4-бутиламинопроизводное **3a**. С метиламином соединение **2** реагирует медленнее. После продолжительного кипячения (12 ч) выделено вещество, в ИК спектре которого наблюдается смещение

полосы поглощения карбонильной группы при  $1672\text{ см}^{-1}$  в сторону длинноволновой части спектра на  $64\text{ см}^{-1}$  по сравнению с поглощением группы  $\text{C}=\text{O}$  соединения **2**. Это указывает на присутствие в молекуле амидной группы. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  полученного соединения имеются три уширенных синглета при 5.34, 5.88 и 6.15 м. д. группы NH и два дублета при 2.83 и 3.05 м. д., соответствующие метиламиногруппам в положении 4 пиримидинового кольца и в амидной группировке. Таким образом, спектральные данные наряду с данными элементного анализа свидетельствуют, что во время реакции соединения **2** с метиламином образуется метиламид N-(4-метиламино-2-метилтио-5-цианопиримидинил-6)аминоуксусной кислоты (**4**). Ввести *o*-хлорфениламиногруппу в кольцо пиримидина путем взаимодействия соединения **2** с *o*-хлоранилином нам не удалось. При продолжительном нагревании в метанольном или декалиновом растворах, а также в большом избытке *o*-хлоранилина при температуре  $190\text{ }^\circ\text{C}$  без растворителя реакция не протекает. При нагревании соединения **2** с *o*-хлоранилином в ДМФА, по данным ТСХ, образуется продукт реакции, который после кипячения реакционной смеси в течение 30 ч выделен с выходом 27%. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  полученного соединения отсутствуют сигналы ароматических протонов, наряду с сигналом группы  $\text{CH}_3\text{S}$  наблюдаются два синглета при 3.01 и 3.29 м. д. одинаковой интенсивности по шесть протонов. В ИК спектре имеется полоса поглощения амидной карбонильной группы при  $1652\text{ см}^{-1}$ . На основании этих данных был сделан вывод, что в ходе реакции образуется диметиламид N-(4-диметиламино-2-метилтио-5-цианопиримидинил-6)аминоуксусной кислоты (**5**). Структуру соединения **5** также подтверждают данные элементного анализа. Появление диметиламина в реакционной смеси можно объяснить частичным разложением ДМФА при продолжительном нагревании. Таким образом, синтез сложных эфиров N-[(4-замещенных amino)-2-метилтио-5-цианопиримидинил-6]аминоуксусных кислот **3** по методике А в некоторых случаях сопровождается побочными реакциями. Поэтому для сравнения мы изучили синтез целевых соединений по методике Б через промежуточные 4-(замещенные amino)-2-метилтио-6-хлорпиримидин-5-карбонитрилы **6**, которые были получены нами ранее реакцией карбонитрила **1** с соответствующими первичными аминами [18, 19].

Установлено, что кипячение (2.5–8 ч) соединений **6** с избыточным количеством метилового эфира аминоксусной кислоты в присутствии карбоната натрия приводит к образованию соответствующих метиловых эфиров **3a–c** с выходами 60–82%. Соединения **3a–c** при нагревании с эквимольным количеством метилата натрия превращаются в производные пирроло[2,3-*d*]пиримидина **7a–c**. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **7a–c** наблюдается уширенный синглет группы  $\text{NH}_2$  в области 4.69–5.95 м. д. и отсутствует дублетный сигнал группы  $\text{NCH}_2$ , который в спектрах соединений **3a–c** наблюдается при 4.24–4.29 м. д. В ИК спектрах соединений **3a–c** наблюдается полоса поглощения группы CN при 2200–2800  $\text{см}^{-1}$ . Полоса поглощения сложноэфирной группы CO метиловых эфиров **3a–c**



появляется при  $1728\text{--}1752\text{ см}^{-1}$ , в то время как в ИК спектрах метиловых эфиров пирролопиримидинов **7a–c** эта полоса смещается в сторону длинноволновой части спектра и наблюдается при  $1664\text{--}1684\text{ см}^{-1}$ .

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что более надежным и удобным способом синтеза метиловых эфиров 4,5-диамино-2-метилтиопирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот из карбонитрила **1** является последовательное взаимодействие последнего с аминами и метиловым эфиром глицина и последующая циклизация по Торпу полученных метил N-(4-замещенных amino-5-цианопиримидинил-6)аминоацетатов в присутствии метилата натрия.

Некоторые синтезированные в этой работе соединения были исследованы на их пестицидную и противораковую активность. Первичное исследование пестицидной активности показало, что соединение **3b** в концентрации 500 м. д. проявляет фунгицидную активность в отношении *Botrytis cinerea* (80%), *Fusarium nivale* (60%), *Septoria nodorum* (55%), *Pythium altinum* (50%). Соединение **3c** проявляет активность в той же концентрации на *Botrytis cinerea* (40%), *Fusarium nivale* (20%), *Pythium altinum* (30%), *Colletotrichum gossypii* (30%). Активность пирролопиримидина **7b** проявляется в отношении *Fusarium nivale* (70%), *Septoria nodorum* (50%) и *Colletotrichum gossypii* (60%). Фунгицидная активность соединения **7c** несколько выше по сравнению с соединением **3c**: *Fusarium nivale* (50%), *Pythium altinum* (40%), *Colletotrichum gossypii* (50%), *Septoria nodorum* (45%). Кроме того, соединение **7c** защищает растения на 50% от червячного винта *Diabrotica undecempunctata* в концентрации 100 м. д.

Исследование *in vitro* противораковой активности соединений **7b,c**, проведенное в Национальном институте рака (Бетесда, США), показало, что они обладают слабой противоопухолевой активностью. Средняя величина ингибирования роста клеток  $\log\text{GI}_{50}$ , полученная после скрининга на 60 разных клетках злокачественных новообразований, составляла  $-4.07$  и  $-4.72$  соответственно для соединений **7b** и **7c**. Соединение **7c** наиболее активно ( $\text{GI}_{50} = 6,21\text{ }\mu\text{M}$ ) в отношении клеток меланомы SK-MEL-5.

## Характеристика соединений 2—5, 7, 8

Соединение	Т. пл., °С (растворитель)	ИК спектр, см <sup>-1</sup>	Спектр* ЯМР <sup>1</sup> Н, δ, м. д.	Выход, %
<b>2</b>	166.5—168 (MeOH)	1736 (CO) 2216 (CN) 3280 (NH)	2.48 (3H, с, SCH <sub>3</sub> ), 3.79 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ), 4.3 (2H, д, NCH <sub>2</sub> ), 6.2 (1H, т, NH)	92
<b>3a</b>	129—130.5 (2-PrOH)	1744 (CO) 2208 (CN) 3360 (NH)	0.92 (3H, т, CH <sub>3</sub> ), 1.44 (4H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.42 (3H, с, SCH <sub>3</sub> ), 3.45 (2H, к, NCH <sub>2</sub> ), 3.76 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ), 4.24 (2H, д, NCH <sub>2</sub> ), 5.29 (1H, т, NH), 5.71 (1H, т, NH)	76 (А) 82 (Б)
<b>3b</b>	148—150 (MeOH)	1752 (CO) 2200 (CN) 3408 (NH)	2.44 (3H, с, SCH <sub>3</sub> ), 3.03 (3H, д, NCH <sub>3</sub> ), 3.76 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ), 4.24 (2H, д, NCH <sub>2</sub> ), 5.28 (1H, ш. с, NH), 5.67 (1H, ш. т, NH)	60
<b>3c</b>	177.5—179 (диоксан— вода)	1728 (CO) 2200 (CN) 3376 (NH)	2.45 (3H, с, SCH <sub>3</sub> ), 3.78 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ), 4.29 (2H, д, NCH <sub>2</sub> ), 5.84 (1H, ш. с, NH), 7.61 (4H, м, аром. прот., NH), 8.43 (1H, д, аром. прот.)	71
<b>4</b>	196.5—198 (CHCl <sub>3</sub> )	1672 (CO) 2220 (CN) 3336 (NH)	2.46 (3H, с, SCH <sub>3</sub> ), 2.83 (3H, д, NCH <sub>3</sub> ), 3.05 (3H, д, NCH <sub>3</sub> ), 4.12 (2H, д, NCH <sub>2</sub> ), 5.34 (1H, ш. с, NH), 5.88 (1H, ш. с, NH), 6.15 (1H, ш. с, NH)	56
<b>5</b>	162—164 (MeOH)	1652 (CO) 2192 (CN) 3360 (NH)	2.45 (3H, с, SCH <sub>3</sub> ), 3.01 (6H, с, NCH <sub>3</sub> ), 3.29 (6H, с, NCH <sub>3</sub> ), 4.21 (2H, д, NCH <sub>2</sub> ), 6.62 (1H, ш. т, NH)	27
<b>7a</b>	206—207 (MeOH)	1684 (CO) 3232, 3392 (NH, NH <sub>2</sub> )	0.74 (3H, т, CH <sub>3</sub> ), 1.48 (4H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.6 (3H, с, SCH <sub>3</sub> ), 3.45 (2H, к, NCH <sub>2</sub> ), 3.77 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ), 4.95 (2H, с, NH <sub>2</sub> ), 6.47 (1H, с, NH), 7.23 (1H, с, NH)	68
<b>7b</b>	252—254 (диоксан— вода)	1684 (CO) 3232, 3408 (NH, NH <sub>2</sub> )	2.44 (3H, с, SCH <sub>3</sub> ), 2.90 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ), 3.72 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ), 5.95 (2H, с, NH <sub>2</sub> ), 7.21 (1H, ш. с, NH), 10.45 (1H, с, NH)	53
<b>7c</b>	200—201 (CDCl <sub>3</sub> )	1664 (CO) 3320, 3352, 3368 (NH, NH <sub>2</sub> )	2.56 (3H, с, SCH <sub>3</sub> ), 3.89 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ), 4.69 (2H, с, NH <sub>2</sub> ), 7.1 (3H, м, аром. прот.), 8.01 (1H, с, NH), 8.4 (1H, с, NH), 8.82 (1H, д, аром. прот.)	82

\* Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н получены в растворах CDCl<sub>3</sub> (соединения **2—5, 7c**), C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N (соединение **7a**) или DMSO-d<sub>6</sub> (соединение **7b**).

Данные элементного анализа синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		
		С	Н	N
<b>2</b>	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>39.51</u>	<u>3.02</u>	<u>20.63</u>
		39.64	3.33	20.54
<b>3a</b>	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	<u>50.64</u>	<u>6.33</u>	<u>22.49</u>
		50.47	6.19	22.64
<b>3b</b>	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	<u>44.78</u>	<u>5.06</u>	<u>26.41</u>
		44.93	4.90	26.20
<b>3c</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	<u>49.75</u>	<u>3.98</u>	<u>18.97</u>
		49.52	3.88	19.25
<b>4</b>	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> OS	<u>45.25</u>	<u>5.23</u>	<u>31.72</u>
		45.10	5.30	31.56
<b>5</b>	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> OS	<u>49.11</u>	<u>6.02</u>	<u>28.45</u>
		48.96	6.16	28.55
<b>7a</b>	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	<u>50.58</u>	<u>6.28</u>	<u>22.39</u>
		50.47	6.19	22.64
<b>7b</b>	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	<u>44.69</u>	<u>4.71</u>	<u>26.32</u>
		44.93	4.90	26.20
<b>7c</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	<u>49.61</u>	<u>3.67</u>	<u>19.43</u>
		49.52	3.88	19.25

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны в вазелиновом масле на приборе Specord M-80. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H получены на спектрометре Tesla BS-567 А (80 МГц), внутренний стандарт ГМДС. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках DC-Alufolien Aluminiumoxid 150 F 254 neutral (Тур Т).

2-Метилтио-4,6-дихлорпиримидин-5-карбонитрил (**1**) получен по методике [23].

**Метилловый эфир N-(2-метилтио-4-хлор-5-цианопиримидинил-6)аминоуксусной кислоты (2)**. Смесь 6 г (27.3 ммоль) соединения **1**, 6.83 г (54.6 ммоль) гидрохлорида метилового эфира аминоуксусной кислоты, 5.79 г (54.6 ммоль) карбоната натрия и 300 мл метанола перемешивают при комнатной температуре 2.5 ч. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

**Метилловый эфир N-(4-бутиламино-2-метилтио-5-цианопиримидинил-6)аминоуксусной кислоты (3a)**. А. Смесь 0.7 г (2.57 ммоль) соединения **2**, 0.38 г (5.2 ммоль) бутиламина и 25 мл метанола кипятят 5 ч. Затем охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

Б. Смесь 3 г (24 ммоль) гидрохлорида метилового эфира аминоуксусной кислоты, 2.54 г (24 ммоль) карбоната натрия и 30 мл метанола кипятят при перемешивании 30 мин. Охлаждают до комнатной температуры, добавляют 2 г (7.8 ммоль) соединения **6a** и кипятят еще 7.5 ч. Затем горячую смесь фильтруют от неорганических солей, фильтрат концентрируют до 1/3 начального объема, охлаждают, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

**Метилловый эфир N-(4-метиламино-2-метилтио-5-цианопиримидинил-6)аминоуксусной кислоты (3b)**. Получено аналогично методу Б синтеза соединения **3a**.

**Метилловый эфир N-[4-(o-хлорфениламино)-2-метилтио-5-цианопиримидинил-6]-аминоуксусной кислоты (3c)**. Смесь 1 г (3.2 ммоль) соединения **6c**, 0.9 г (7.2 ммоль) гидрохлорида метилового эфира аминоуксусной кислоты, 0.76 г (7.2 ммоль) карбоната натрия и 50 мл метанола кипятят 2.5 ч. Охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

**Метиламид N-(4-метиламино-2-метилтио-5-цианопиримидинил-6)аминоуксусной кислоты (4).** Смесь 2 г (7.35 ммоль) соединения **2**, 4 мл (30 ммоль) 25 % водного метиламина и 50 мл метанола кипятят 12 ч. Охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

**Диметиламид N-(4-диметиламино-2-метилтио-5-цианопиримидинил-6)аминоуксусной кислоты (5).** Смесь 1 г (3.68 ммоль) соединения **2**, 0.94 г (7.4 ммоль) *o*-хлоранилина и 2 мл ДМФА кипятят 30 ч. Охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

**Метилловые эфиры 5-амино-4-(замещенных амино)-2-метилтио-7Н-пирроло[2,3-*d*]-пиримидин-6-карбоновых кислот (7а–с).** Общая методика. В раствор метилата натрия в метаноле, полученного из 0.033 г (1.43 ммоль) натрия и 25 мл безводного метанола, добавляют 1.43 ммоль соответствующего соединения **3а–с**, кипятят 3 ч, охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

*Авторы выражают глубокую благодарность персоналу Uniroyal Chemical, Ltd. (Канада) за исследования пестицидной активности и персоналу Национального института рака (Бетесда, США) за проведенный скрининг противоопухолевой активности синтезированных соединений.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. L. Tolman, R. K. Robins, L. B. Townsend, *J. Heterocycl. Chem.*, **4**, 230 (1967).
2. K. Ramasamy, R. V. Joshi, R. K. Robins, G. R. Revankar, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2375 (1989).
3. E. D. Edstrom, I. Wei, *J. Org. Chem.*, **58**, 403 (1993).
4. L. B. Townsend, J. C. Drach, S. H. Krawczyk, US Pat. 4892865; *Chem. Abstr.*, **113**, 41211 (1990).
5. E. E. Swayze, W. M. Shannon, R. W. Buckheit, L. L. Wotring, J. C. Drach, L. B. Townsend, *Nucleosides Nucleotides*, **11**, 1507 (1992).
6. M. L. Quijano, M. Noguera, M. Melguizo, G. Alvarez de Cienfuegos, M. Melgajero, A. Sanchez, *Nucleosides, Nucleotides*, **8**, 1519 (1989).
7. T. E. Renau, M. S. Ludwig, J. C. Drach, L. B. Townsend, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2**, 1755 (1992).
8. S. M. Siddiqi, X. Chen, S. W. Schneller, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2**, 1279 (1992).
9. K. Ramasamy, N. Imamura, N. B. Hanna, R. A. Finch, T. L. Avery, R. K. Robins, G. R. Revankar, *J. Med. Chem.*, **33**, 1220 (1990).
10. E. C. Taylor, D. Kuhnt, C. Shih, S. M. Rinzel, G. B. Grindey, J. Barredo, M. Jannatipour, R. G. Moran, *J. Med. Chem.*, **35**, 4450 (1992).
11. T. S. Rao, J. O. Ojwang, H. B. Marshall, G. R. Revankar, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 257 (1997).
12. A. Gangjee, R. Devraj, J. J. McGuire, R. L. Kisliuk, *J. Med. Chem.*, **38**, 4495 (1995).
13. G. L. Bundy, D. E. Ayer, L. S. Banitt, K. L. Belonga, S. A. Mizesak, J. R. Palmer, J. M. Tustin, J. E. Chin, E. D. Hall, K. L. Linseman, I. M. Richards, H. M. Scherch, F. F. Sun, P. A. Yonkers, P. G. Larson, J. M. Lin, G. E. Padbury, C. S. Aaron, J. K. Mayo, *J. Med. Chem.*, **38**, 4161 (1995).
14. A. Rosowsky, C. E. Mota, S. F. Queener, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 1959 (1996).
15. K. H. Schram, L. B. Townsend, *Tetrah. Lett.*, 4757 (1971).
16. L. B. Townsend, A. F. Lewis, L. W. Roti Roti; US Pat. 4123524; *Chem. Abstr.*, **89**, 44130 (1978).
17. D. H. Kim, A. A. Santilli, US Pat. 3635975; *Chem. Abstr.*, **76**, 99702 (1972).
18. S. Tumkevicius, *Lieb. Ann. Chem.*, 1703 (1995).
19. S. Tumkevicius, R. Pupeikyte, *J. Chem. Res. (S)*, 286 (1995).
20. S. Tumkevicius, *XTC*, № 1, 103 (1996).
21. D. J. Brown, *The Pyrimidines. Supplement I*, Wiley-Intersci., New York, London, Sydney, Toronto, 1970, 1127.
22. D. H. Kim, A. A. Santilli, US Pat. 3631045; *Chem. Abstr.*, **76**, 99705 (1972).
23. A. A. Santilli, D. H. Kim, S. V. Wanser, *J. Heterocycl. Chem.*, **8**, 445 (1971).

Вильнюсский университет,  
Вильнюс 2006, Литва  
e-mail: sigitas.tumkevicius@chf.vu.lt

Поступило в редакцию 08.03.2000