

(11) Patent numeris: **3183**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 473/18,**
C07D 233/90,
C07H 19/167

(21) Paraiškos numeris: **IP297**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 01 27**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 08 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 03 27**

(31,32,33) Prioritetas: **1354/89, 1989 03 20, DK**

(72) Išradėjas:

Boerge Ingvar Frisch Alhede, DK
Finn Priess Clausen, DK
Joergen Juhl-Christensen, DK
Klaus K. McCluskey, DK
Herbert Preikschat, DK

(73) Patent savininkas:

A/S GEA FARMACEUTISK FABRIK, Holger Danskes Vej 89, DK-2000 Copenhagen F,
DK

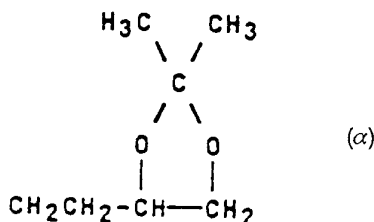
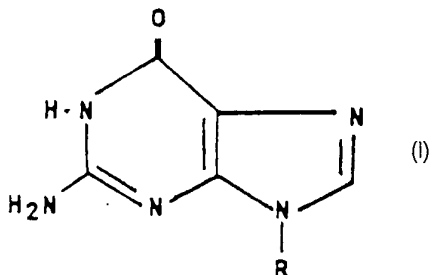
(74) Patentinis patikėtinis:

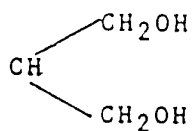
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

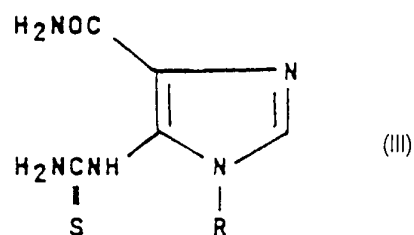
9-Pakeistų guanino darinių gavimo būdas ir tarpinės medžiagos šio būdo realizavimui

(57) Referatas:



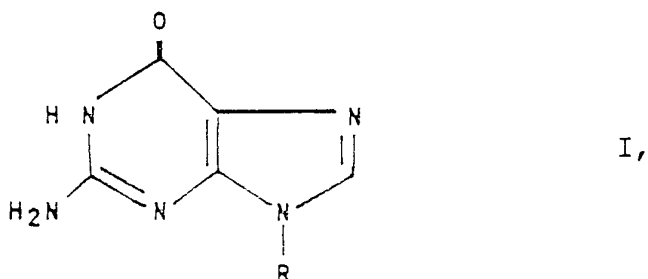


(β)

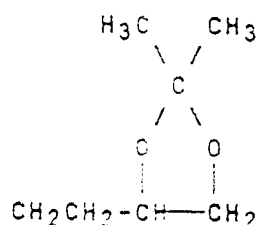


9-Pakeistų guanino darinių, kurių bendra formulė (I), kurioje yra C₁-C₄ - alkilas su pasirinktinai pakeistomis viena ar daugiau hidroksilo grupėmis arba R yra (α), benzilas, ribozilas, 2'-dezoksiribozilas arba (CH₂)_n-OR¹, kur n yra 1 arba 2, o R¹ yra CH₂CH₂OH arba (β) arba jų druskos, kurioje (α) yra 1-pakeistas 5- (tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamidas, kurio bendra formulė (III), kur R turi tą pačią reikšmę kaip ir formulėje (I). gavimo būdas apima ciklinamą: a) apdorojant su Cu-, Ag-, Pb- ir Hg- sunkiųjų metalų grupės druska vandeninėje šarmo terpėje, kurios sudėtyje yra ne mažiau kaip keturi OH⁻ jonų ekvivalentai, nuo 0°C iki virimo temperatūros, arba b) apdorojant su peroksido junginiu vandeninėje šarmo terpėje 0°-30°C temperatūroje ir po to (I) yra išskiriamas apdorojant rūgštimi ir, jeigu reikalinga, paverčiamas į druską. Be to, išradimas apima tarpinės medžiagas šio būdo realizavimui.

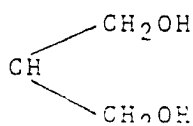
Šis išradimas susijęs su 9-pakeistų guanino darinių, kurių pagrindinė formulė I,



10 kurioje R yra C_1-C_4 alkilas su pasirinktinai pakeistomis viena ar daugiau hidroksilo grupėmis arba R yra



20 benzilas, ribozilas, 2' - dezoksiribozilas arba $(CH_2)_n - OR^1$, kurioje n yra 1 arba 2, o R^1 yra CH_2CH_2OH arba



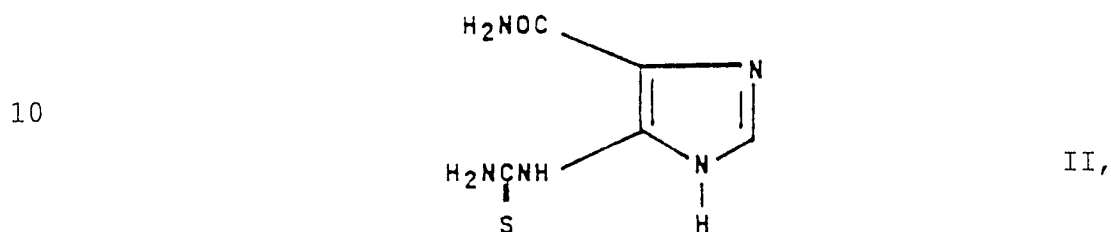
25 arba jų druskų gavimo būdu.

Šio tipo junginiai yra gydomuoju požiūriu aktyvūs junginiai, pasižymintys antivirusinėmis savybėmis arba yra naudojami kaip tarpinės medžiagos gauti junginius, svarbius genų technologijoje.

Žinoma (J. Org. Chem., 51, 1277-1282, (1986)), kad guanozinas gali būti gautas iš 4-karboksiamid-5-amino-1-ribofuranozilo imidazolo per tris pakopas, kurios apima kondensaciją su karbadiimido dariniais, ciklinimą, dalyvaujant PdO ir apdorojimą su NH_4OH . Šio būdo trūkumas yra tas, kad reikalinga panaudoti

nuodingą junginį fosgeną karbadiimido junginių gavimui, be to, ciklinimas ir tolimesnis apdorojimas su NH_4OH užtrunka labai ilgai.

- 5 Taip pat yra žinoma, kad junginiai, kurių formulė I, kurioje R yra H, gali būti gauti tokiu būdu: junginiai, kurių formulė II

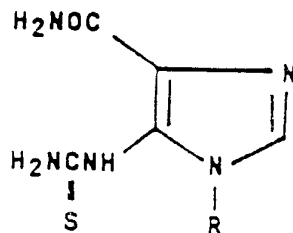


- 15 pirmiausia yra metiliniami, gaunant atitinkamą tiometilo junginį, kuris po to yra ciklinamas šarminėje terpėje (A. Yamazaki, Nucl. Acids. Res., 3, 1976, 251-259). Šis būdas turi tą trūkumą, kad nuodingas ir blogai brinkstantis metilmerkaptanas susidaro kaip šalutinis
- 20 produktas, be to, gaunama maža išeiga. Tame straipsnyje yra pabrėžiama, kad junginio II ciklinimas, panaudojant sunkiojo metalo druską HgO , yra neįmanomas.

- 25 Mes atsitiktinai nustatėme, kad yra įmanoma vykdyti N_1 -pakeistų darinių, kurių formulė II, ciklinimą be pirminio metilinimo ir panaudojimo sunkiojo metalo druskos vandeninėje šarmo terpėje arba peroksi junginių panaudojimo.

- 30 Siūlomam išradimui yra charakteringa tai, kad 1-pakeistas 5-(triokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamidas, kurio bendra formulė III

3



III,

5

kurioje R turi tą pačią reikšmę, kaip ir formulėje I, yra ciklinamas

10

a) apdorojant sunkiojo metalo druska iš Cu-, Ag-, Pb- ir Hg- druskų grupės vandeninėje šarmo terpėje, esant ne mažiau kaip keturiems ekvivalentams OH^- jonų esant temperatūrai nuo 0°C iki virimo temperatūros, arba

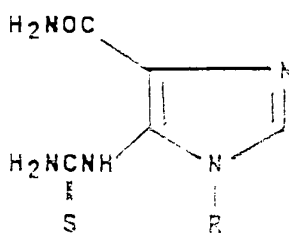
15

b) apdorojant su peroksi junginiais vandeninėje šarmo terpėje 0°C - 30°C temperatūroje,

po to junginys I yra išskiriamas apdorojant rūgštimi ir, jeigu reikia, yra paverčiamas į druską.

20

Pradiniai junginiai, kurių formulė III

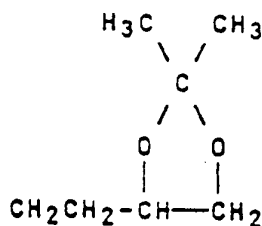


III,

25

kurioje R yra $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilas, su pasirinktinai pakeistomis viena ar daugiau hidroksilo grupėmis arba R yra

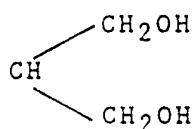
30



35

benzilas, ribozilas, 2'-dezoksiribozilas arba $(CH_2)_n-$
 OR^1 , kurioje n lygu 1 ar 2, ir R yra CH_2CH_2OH arba

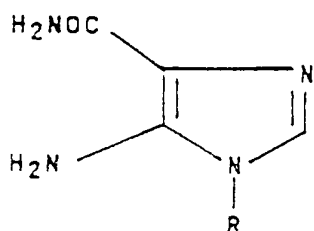
5



arba jų druskos, yra naujai gauti junginiai, ir šiame
išradime toliau aprašomi tie junginiai kaip tarpiniai
10 junginiai gauti 9-pakeistus guanino darinius, kurių
formulė I.

Pradinės medžiagos, kurių formulė III, gali būti
gaunamos reakcijoje 1-pakeistų 5-amino-1H-imidazol-4-
15 karboksamidų, kurių formulė IV

20



IV,

kurioje R turi tą pačią reikšmę kaip ir formulėje I ir
kurioje hidroksilo grupės, jeigu reikia, R grupėje gali
25 būti acilinamos su acilizotiocianatu, o po to
hidrolizuojamos tam, kad pašalintų N-acilo grupę bei
bet kokias kitas acilo grupes.

Junginiai, kurių formulė IV, gali būti gauti įprastu
30 būdu šarminėje aplinkoje alkilinant 5-amino-1H-
imidazol-4-karboksamidą.

Siūlomas būdas geriausiai įgyvendinamas panaudojant
vario druską kaip sunkiojo metalo druską, šiuo atveju
35 yra gaunama gera išeiga, panaudojant pigų reagentą.

Kiti būdo realizavimo pavyzdžiai:

a) vandeninėje šarmo terpėje, panaudojant šarminio metalo hidroksidą, geriausiai natrio arba kalio hidroksidą;

5 b) panaudojant vandenilio peroksidą kaip peroksi junginį, dalyvaujant volframato jonams kaip katalizatoriui.

Pradinių medžiagų gavimas

10

5'-(N'-benzoiltiokarbamoil)amino-1-metil-1H-imidazol-4-karboksamido gavimas.

15

5-amino-metil-1H-imidazol-4-karboksamidas (6,5 g, 45 mM) ir benzoilizotiocianatas (7,7 g, 47 mM) virinami su grižtamuoju šaldytuvu acetone (90 ml) N₂ aplinkoje 4 valandas. Po atšaldymo ledo vonioje, susidaręs produktas nufiltruojamas, praplaunamas acetonu ir išdžiovinamas. Tuo būdu buvo gaunama 13,0 g (95%) pagrindinio junginio baltų miltelių pavidalu, lydymosi temperatūra 194⁰-196⁰C.

20

5-(N'-benzoiltiokarbamoil)amino-1-etil-1H-imidazol-4-karboksamidas gaunamas panašiu būdu iš 5-amino-1-etil-1H-imidazol-4-karboksamido, lydymosi temperatūra 178⁰-180⁰C.

25

5-(N'-benzoiltiokarbamoil)amino-1-(1-propil)-1H-imidazol-4-karboksamidas gaunamas panašiu būdu iš 5-amino-1-(1-propil)-1H-imidazol-4-karboksamido, lydymosi temperatūra 163⁰-167⁰C.

30

5-(N'-benzoiltiokarbamoil)amino-1-benzil-1H-imidazol-4-karboksamidas gaunamas panašiu būdu iš 5-amino-1-benzil-1H-imidazol-4-karboksamido, lydymosi temperatūra 181⁰-182,5⁰C.

35

1-[(2-Hidroksi)metil-5-(tiokarbamoil) amino-1H-imidazol-4-karboksamidas

5-Amino-2-[[2-(acetiloksi)etoksi] metil] -1H-imidazol-4-karboksamidas (44,0 g, 182 mM) ir benzoilizotiocianatas (29,7 g, 182 mM) virinami su grįžtamuoju šaldytuvu acetone (430 ml) vieną valandą. Į gautą tripalą pridedama metanolio (430 ml) ir kalio karbonato (14,9 g, 108 mM), ištirpinto vandenyje (45 ml), po to mišinys
 10 vėl buvo virinamas 4 valandas. Atšaldžius iki kambario temperatūros, pridedama acto rūgštis iki pH 8. Susidaręs produktas nufiltruojamas prie 0°C, praplaunamas ir išdžiovinamas. Tokiu būdu buvo išskiriama 39,2 g (83%) norimo junginio baltų miltelių pavidalu, lydymosi temperatūra 181⁰-182⁰C (skilimas).
 15 Iškristalinto iš vandens pavyzdžio lydymosi temperatūra 182-183⁰C (skilimas).

¹³C-BMR(DMSO-d₆)δ m.d.: 183,9; 163,7; 134,9; 129,3;
 20 127,9; 74,0; 70,4; 59,7.

C₈H₁₃N₅O₃S apskaičiuota, %:C 37,06, H 5,05, N 27,01, S 12,37.

25 Nustatyta, %: C 36,92, H 5,07, N 27,30, S 12,28.

1-[1,3-dihidroksi-(2-propiloksi)metil] -5-(tiokarbamoil)-amino-1H-imidazol-4-karboksamidas buvo gautas
 30 panašiu būdu iš 5-amino-[1,3-dihidroksi-(2-propiloksi)metil] -1H-imidazol-4-karboksamido, lydymosi temperatūra 185⁰C (skilimas).

¹³C-BMR(DMSO-d₆)δ m.d.: 183,8; 163,9; 134,8; 129,2;
 35 127,9; 80,2; 73,5; 60,7.

$C_9H_{15}N_5O_4S$ apskaičiuota, %: C 37,36, H 5,23, N 24,21, S 11,08.

Nustatyta, %: C 37,34, H 5,16, N 23,81, S 10,76.

1-[(2-Hidroksietoksi)metil] -5-(tiokarbamoil) amino-1H-imidazol-4-karboksamidas

Į amonio tiocianato (3,2 g, 42 mM) tirpalą acetone (80 ml) 25°C temperatūroje, azoto aplinkoje per 5 minutes sulašinamas benzilchloridas (5,9 g, 42 mM). Po 15 minučių virinimo su grįžtamuoju šaldytuvu mišinys atšaldomas iki 20°C temperatūros, ir susidaręs amonio chloridas nufiltruojamas ir praplaunamas acetonu (20 ml).

Į filtratą sudedamas 5-amino-1-[[2-(acetiloksi)etoksi] metil] -1H-imidazol-4-karboksamidas (9,7 g, 40 mM). Mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu N₂ aplinkoje 90 minučių. Po to į mišinį pridedama metanolio (80 ml) ir kalio karbonato (5,5 g, 42 mM), ištirpinto vandenyje (12 ml), ir mišinys vėl virinamas 8 valandas N₂ aplinkoje. Į hidrolizės mišinį įpilama vandens (70 ml), ir gautas mišinys toliau apdorojamas su aktyvuota anglimi 25°C temperatūroje. Po to tirpalas išgarinamas iki 70 ml tūrio, ir acto rūgštimi parūgštinamas iki pH 7,0. Atšaldžius iki 5°C, gautas produktas nufiltruojamas, praplaunamas ir išdžiovinamas. Šitokiu būdu buvo išskiriama 8,0 g (77%) norimo junginio baltų miltelių pavidalu, lydymosi temperatūra 178°-180°C (skilimas). Aukštos skiriamosios gebos skysčių chromatografu nustatytas tokio junginio švarumas > 96%.

1-[(2-Hidroksietoksi)metil] -5-(tiokarbamoil) amino-1H-imidazol-4-karboksamidas

I amonio tiocianatą (1,6 g, 21 mM) acetone (30 ml) N₂ aplinkoje, 25⁰C temperatūroje per 5 minutes sulašinamas acetilchloridas (1,6 g, 21 mM). Po 15 minučių virinimo su grįžtamuoju šaldytuvu mišinys atšaldomas iki 20⁰C,
5 ir susidaręs amonio chloridas nufiltruojamas ir praplaunamas acetonu (10 ml).

I filtratą pridedama 5-amino-1[[2-(acetiloksi)etoksi]metil]-1H-imidazol-4-karboksamido (4,8 g, 20 mM).
10 Mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu N₂ aplinkoje 20 valandų. Po to pridedama metanolio (40 ml) ir kalio karbonato (5,8 g, 42 mM), ištirpinto vandenyje (12 ml), ir toks mišinys vėl virinamas 7 valandas N₂ aplinkoje. I hidrolizės mišinį įpilama vandens (50 ml), ir jis po
15 to apdorojamas 25⁰C temperatūroje aktyvuota anglimi. Tada tirpalas išgarinamas iki 30 ml tūrio, ir parūgštinamas acto rūgštimi iki pH 7,0. Atšaldžius iki 5⁰C temperatūros susidaręs produktas nufiltruojamas, praplaunamas vandeniu ir išdžiovinamas. Šitokiu būdu
20 išskiriama 3,2 g (62%) norimo junginio baltų miltelių pavidalu, lydymosi temperatūra 175-177⁰C (skilimas). Aukštos skiriamosios gebos skysčių chromatografu nustatytas gauto produkto švarumas > 94%.

25 1-Metil-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamidas

I acetono ir metanolio mišinį (1:1, 200 ml) sudedamas 5-(N'-benzoiltiokarbamoil)amino-1H-metil-1H-imidazol-4-
30 karboksamidas (12,1 g, 40 mM). Po to pridedama kalio karbonato (2,8 g, 20 mM), ištirpinto vandenyje (12 ml). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu N₂ aplinkoje 6 valandas, po to pridedama acto rūgšties (2,9 g, 48 mM). Išmaišius ledo vonioje gautas produktas
35 nufiltruojamas, praplaunamas ir išdžiovinamas. Šitokiu būdu išskiriama 7,7 g (96%) norimo junginio baltų miltelių pavidalu, lydymosi temperatūra 270⁰C-274⁰C

(skilimas) (konversija prasideda 220°C temperatūroje).
Išskystalinto iš vandens pavyzdžio lydimosi temperatūra
yra 280⁰-283⁰C (skilimas) (konversija prasideda 220⁰C
temperatūroje).

5

¹³C-BMR(DMSO-d₆)δ m.d.: 184,0; 163,9; 134,8; 130,2;
127,3; 30,9.

C₆H₉N₅OS apskaičiuota, %: C 36,17, H 4,55, N 35,16.

10

Nustatyta, %: C 36,06, H 4,53, N₃5,05.

1-Etil-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksami-
das panašiu būdu iš 5-(N'-benzoiltiokarbamoil)amino-1-
15 etil-H-imidazol-4-karboksamido, lydymosi temperatūra
265-268⁰C (skilimas).

¹³C-BMR(DMSO-d₆)δ m.d.: 183,8; 163,9; 133,8; 129,1;
127,8; 39,0; 15,2.

20

C₇H₁₁N₅OS apskaičiuota: C 39,42, H 5,20, N 32,84.

Nustatyta, %: C 39,37, H 5,19, N 32,71.

25 1-(Propil)-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboks-
amidas gautas panašiu būdu iš 5-(N'-benzoiltiokar-
bamoil)amino-1-(1-propil)1H-imidazol-4-karboksamido,
lydymosi temperatūra 195-198⁰C (skilimas).

30 ¹³C-BMR(DMSO-d₆)δ m.d.: 183,8; 163,9; 134,4; 129,2;
127,7; 45,7; 22,7; 10,8.

C₉H₁₃N₅OS apskaičiuota, %: C 42,27, H 5,77, N 30,81.

35 Nustatyta, %: C 42,16; H 5,84, N 30,86.

1-Benzil-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboks-
 amidas gautas panašiu būdu iš 5-(N'-benzoiltio-
 karbamoil)amino-1-benzil-1H-imidazol-4-karboksamido,
 lydymosi temperatūra 264⁰-266⁰C (skilimas) (konversija
 5 prasideda prie 205⁰C).

¹³C-BMR (DMSO-d₆) δ m.d.: 183,8; 163,9; 136,5; 134,5;
 129,6; 128,6; 127,4; 47,6.

10 C₁₂H₁₃N₅OS apskaičiuota, %: C 52,34, H 4,76, N 25,44.

Nustatyta, %: C 52,31, H 4,73, N 25,52.

Toliau tekste yra pateikiami pavyzdžiai, kurie
 15 iliustruoja šiame išradime aprašytą būdą: 1-7
 pavyzdžiai - a) variantą, 8-12 pavyzdžiai - b)
 variantą.

1 pavyzdys

20

9-metilguaninas

1-Metil-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksami-
 das (3,98 g, 20 mM) ištirpinamas 1N natrio hidrokside
 25 (160 ml). Po to pridedama vario acetato (4,6 g, 23 mM)
 ir virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 1 valandą.
 Atšaldžius iki 50⁰C, susidaręs vario sulfidas
 nufiltruojamas. Filtratas parūgštinamas acto rūgštimi
 iki pH 5,0. Gautas produktas nufiltruojamas 25⁰C
 30 temperatūroje, praplaunamas vandeniu ir išdžiovinamas.
 Tokiu būdu buvo išskiriama 3,16 g (96%) norimo junginio
 baltų miltelių pavidalu, lydymosi temperatūra >300⁰C.

¹³C-BMR (N NaOD) δ m.d.: 170,7; 163,6; 154,0; 141,4;
 35 120,0; 32,2.

C₆H₇N₅O apskaičiuota, %: C 43,63, H 4,27, N 42,41.

Nustatyta, %: C 43,05, H 4,20, N 41,95.

2 pavyzdys

5

9-Etilguaninas

9-Etilguaninas gautas panašiu būdu iš 1-etil-5-(tio-
10 karbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamido, lydymosi
temperatūra $>300^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_5\text{O} \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$ apskaičiuota, %: C 45,77, H 5,21, N
38,13.

15 Nustatyta, %: C 45,52, H 5,00, N 38,04.

3 pavyzdys

9-(1-Propil)guaninas

20

9-(1-Propil)guaninas gautas panašiu būdu iš 1-(1-
propil)-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboks-
amido, lydymosi temperatūra $>300^{\circ}\text{C}$.

25 ^{13}C -BMR(DMSO- d_6) δ m.d.: 156,8; 153,3; 151,0; 137,4;
116,5; 44,2; 22,7; 10,8.

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$ apskaičiuota, %: C 49,73, H 5,74, N 36,25

30 Nustatyta, %: C 49,50, H 5,76, N 36,30

4 pavyzdys

9-Benzilguaninas

35

9-Benzilguaninas gautas panašiu būdu iš 1-benzil-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamido, lydymosi temperatūra 305-308⁰C.

5 ¹³C-BMR (DMSO-d₆)δ m.d.: 157,0; 153,8; 151,2; 137,6; 137,3; 128,7; 127,6; 127,2; 116,6; 45,9.

C₁₂H₁₁N₅O apskaičiuota, %: C 59,74, H 4,59, N 29,03

10

Nustatyta, %: C 59,50, H 4,51, N 28,91

5a pavyzdys

15 9-[(2-Hidroksietoksi)metil] guaninas (Acikloviras)

I vario sulfato (7,0 g, 44 mM) suspensiją 6 N natrio hidrokside (80 ml) pridedama 1-[(2-hidroksietoksi)metil] -5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamido (10,0 g, 38,6 mM) ir vykdoma reakcija maišant kambario temperatūroje 4 valandas. Skysčių chromatografu nustatyta 100% išeiga. Nufiltravus, į gautą filtratą pridedama 50%-nės acto rūgšties tirpalo (80 ml) vandenyje. Trumpai pamaišius, mišinys atšaldomas iki 25 5⁰C. Gautas produktas nufiltruojamas ir iškristalinamas iš vandens, apdorojant su aktyvuota anglimi. Šitokiu būdu išskiriama 7,8 g (85%) 9-[(2-hidoksietoksi)metil] guanino, 3/4 H₂O (Acikloviro) baltų miltelių pavidalu. Aukštos skiriamosios gebos skysčių chromatografu nustatytas junginio >99% švarumas, lydymosi temperatūra 30 250⁰C (skilimas).

¹³C-BMR (DMSO-d₆)δ m.d.: 156,8; 153,8; 151,4; 137,8; 116,5; 72,1; 70,4 ir 59,9.

35

C₈H₁₁N₅O₃·3/4 H₂O apskaičiuota, %: C 40,39, H 5,28, N 29, 34

Nustatyta, %: C 40,39, H 5,22, N 29,37

5 5b pavyzdys

9-[(2-Hidroksietoksi)metil]guaninas (Acikloviras)

1-[(2-Hidroksietoksi)metil] -5-(tiokarbamoil)amino-1H-
 10 imidazol-4-karboksamidas (1,30 g, 5,0 mM) sudedamas į
 vario acetato suspensiją. H₂O (1,15 g, 5,75 mM) 1 N
 natrio hidrokside (60 ml) ir maišant vykdoma reakcija
 30 minučių. Skysčių chromatografu nustatyta 100%
 15 išeiga. Nufiltravus, į gautą filtratą pridedama acto
 rūgšties (5 ml) ir po to, pridėjus aktyvuotos anglies,
 pašildoma. Anglis nufiltruojama, ir medžiaga atšaldoma
 iki 5⁰C. Susidaręs produktas nufiltruojamas, praplau-
 namas vandeniu ir išdžiovinamas. Šitokiu būdu buvo
 išskiriama 0,92 g (77%) 9-[(2-hidroksietoksi)metil]
 20 guanino, 3/4 H₂O baltų miltelių pavidalu. Aukštos
 skiriamosios gebos skysčių chromatografu buvo
 nustatytas junginio švarumas >99%.

Toliau lentelėje yra parodyta įvairios sunkiųjų metalų
 25 druskos ir įvairūs natrio hidroksido kiekiai, kuriuos
 galima panaudoti šiame būde pagal 5 pavyzdį.

Acikloviro gavimas

1-[(2-Hidroksietoksi)metil] 5- Me⁺ (+)
 (tiokarbamoil) amino-1H-imidazol- ----- Acikloviras
 4-karboksamidas NaOH

Metalo jonai, mol	NaOH koncen- traci- ja, N	NaOH kie- kis, mol/ pradinių junginių kiekis, mol	Reakcijos tempera- tūra, °C	Reakcijos trukmė, val.	Išeiga pagal chromato- grafa, %	Išskirtų junginių išeiga, %
Cu ⁺⁺ (1,15)	0,1	4	100	2	42	-
Cu ⁺⁺ (1,15)	0,1	12	100	1	88	-
Cu ⁺⁺ (1,15)	1,0	6	25	45	94	-
Cu ⁺⁺ (1,15)	1,0	6	100	1	97	-
Cu ⁺⁺ (1,15)	1,0	12	100	0,5	100	77
Cu ⁺⁺ (1,15)	3,0	12	0	45	95	-
Cu ⁺⁺ (1,15)	6,0	12	25	4	100	85
Cu ⁺⁺ (1,15)	6,0	12	25	2	100	84
Hg ⁺⁺ (1,15)	3,0	12	100	0,5	87	-
Ag ⁺ (2,30)	3,0	12	100	2	100	-
Pb ⁺⁺ (1,15)	3,0	12	100	2	26	-

5 6 pavyzdys

9-[1,3-Hidroksi-(2-propiloksi)metil] guaninas

10 Į vario sulfato (0,32 g, 2,3 mM) suspensiją 3 N vario
 hidrokside (8 ml) buvo pridedama 1-[1,3-dihidroksi-(2-
 propiloksi)metil] -5-(tiokarbamoil) amino-1H-imidazol-4-
 karboksamido (0,58 g, 2,0 mM) ir virinama su
 grįžtamuoju šaldytuvu 1 valandą. Skysčių chromatografu
 buvo nustatyta 100% išeiga. Nufiltravus, į filtratą
 15 pridedama 33% vandeninio acto rūgšties tirpalo (6 ml)
 ir vėl virinama ir tuo pačiu metu apdorojama su
 aktyvuota anglimi. Aktyvuota anglis nufiltruojama, ir

gautas tirpalas atšaldomas iki 5°C. Nufiltravus, praplovus vandeniu ir išdžiovinus, gaunama 0,33 g (61%) 9-[1,3-dihidroksi-(2-propiloksi)metil]guanino · 3/4 H₂O, baltų miltelių pavidalu, lydymosi temperatūra 245°C (skilimas).

¹³C-BMR (DMSO-d₆) δ m.d.: 157,0; 153,9; 151,3; 137,6; 116,3; 79,9; 71,4; 60,8.

C₉H₁₃N₅O₄ · 3/4 H₂O apskaičiuota, %: C 40,22, H 5,43, N 26,06

Nustatyta, %: C 40,25, H 5,31, N 25,58.

7 pavyzdys

9-β-D-ribofuranozil guaninas (guanozinas)

5-Amino-1-(β-D-ribofuranozil)-1H-imidazol-4-karboks-
amidas (5,0 g, 19,4 mM) ir benzoilizotiocianatas (3,3 g, 20 mM) kambario temperatūroje maišomi (40 ml) 1 valandą DMF tirpale. Tirpiklis pašalinamas vakuume. Gauta liekana ištirpinama metanolyje (160 ml) ir pridedama kalio karbonato (1,6 g, 11,6 mM) tirpalo vandeninyje (8 ml), po to gautas mišinys virinamas su grižtamuoju šaldytuvu 2 valandas. Atšaldžius iki kambario temperatūros, pridedama acto rūgšties iki pH 6,0. Reakcijos mišinys išgarinamas vakuume, o liekana perkristalinama iš etanolio. Šitokiu būdu buvo išgaunama 5,0 g gryno 1-(β-D-ribofuranozil)-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazolo-4-karboksamido. Aukštos skiriamosios gebos skysčių chromatografu nustatytas junginio švarumas 65% (likusią 35% dalį daugiausia sudarė kalio acetatas).

Nevalytas 1-(β-D-ribofuranozil)-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazolo-4-karboksamidas (5,0 g) pridedamas į vario

sulfato (2,9 g, 18 mM) suspensiją 3 N natrio hidrokside (60 ml) ir virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu 1 valandą. Nufiltravus, į filtratą pridedama 33% vandeninio acto rūgšties tirpalo (30 ml) ir jis vėl virinamas kartu su pridėta aktyvuota anglimi. Anglis nufiltruojama, ir gautas tirpalas atšaldomas iki kambario temperatūros, paliekant jį per naktį. Nufiltravus, praplovus vandeniu ir išdžiovinus, buvo gaunama 2,0 g (65%) 9-β-D-ribofuranozilguanino. H₂O (guanozinas.H₂O) baltų miltelių pavidalu, lydymosi temperatūra 250°C (skilimas). Gautas produktas turėjo tokias pat fizikines savybes kaip ir autentiškasis guanozino, H₂O pavyzdys.

15 8 pavyzdys

9-(1-propil)guaninas

1-(1-Propil)-5-tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamidas (1,14 g, 5,5 mM) ir natrio volframatą ištirpinami 1 N natrio hidrokside (50 ml) 0°C temperatūroje. Po to per 30 minučių laikotarpį 0-10°C temperatūroje sulašinama 35% vandenilio peroksido (1,8 ml, 20mM), praskiesto vandeniu (5 ml). Po maišymo ledo vonioje 1 valandą, pridedama acto rūgšties iki pH 5,0. Susidaręs produktas nufiltruojamas, praplaunamas vandeniu ir išdžiovinamas. Šitokiu būdu buvo gaunama 0,41 g (42%) pagrindinio junginio baltų miltelių pavidalu. Aukštos skiriamosios gebos skysčių chromatografu buvo nustatytas tokio junginio švarumas >98%. Gautas produkto fizikinės savybės buvo tokios pat kaip ir produkto, aprašyto 3 pavyzdyje.

35 9 pavyzdys

9-Benzilguaninas

1-Benzil-5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboks-
 amidas (2,75 g, 10,0 ml) ir natrio volframatas (0,1 g)
 suspenduojami 6 N natrio hidrokside (20 ml) 5°C
 temperatūroje. Po to 5°C temperatūroje per 30 minučių
 5 lašais pridedama 35% vandenilio peroksido (4,0 ml, 44
 mM). Į gautą reakcijos mišinį pridedama vandens (60
 ml). Po maišymo 1 valandą ledo vonioje, parūgštinama
 druskos rūgštimi iki pH 5,0. Susidaręs produktas
 nufiltruojamas, perplaunamas vandeniu ir išdžiovinamas.
 10 Šitokiu būdu buvo gaunama 1,30 g (54%) pagrindinio
 junginio baltų miltelių pavidalu. Tokio junginio
 švarumas pagal analizes skysčių chromatografu, buvo
 98%. Gauto produkto fizikinės savybės buvo tokios pat
 kaip ir produkto pagal 4 pavyzdį.

15

10 pavyzdys

9-Metilguaninas

20 9-Metilguaninas gaunamas panašiu būdu iš 1-metil-5-
 (tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamido.

Gauto produkto savybės buvo tokios pat kaip ir produkto
 pagal 1 pavyzdį.

25

11 pavyzdys

9-Etilguaninas

30 9-Etilguaninas gaunamas panašiu būdu iš 1-etil-5-
 (tiokarbamoil)amino-1-imidazol-4-karboksamido. Gauto
 produkto savybės buvo tokios pat kaip ir produkto pagal
 2 pavyzdį.

35

12 pavyzdys

9-[(2-Hidroksietoksi)metil] guaninas (Acikloviras)

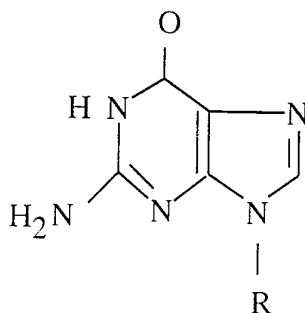
1-[(2-Hidroksietoksi)metil] -5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamidas (2,59 g, 10,0 mM) ir natrio volframatą (0,05 g) ištirpinami 6 N natrio hidrokside (20 ml) 5°C temperatūroje. Po to per 15 minučių 5⁰-15⁰C temperatūroje sulašinama 35% vandenilio peroksido (4,0 ml, 44 mM). Po 15 minučių maišymo skysčių chromatografu nustatyta pagrindinio junginio išeiga 59%. Reakcijos mišinys parūgštinamas 25% acto rūgšties tirpalu vandenyje iki pH 5,5. Gautas produktas nufiltruojamas, praplaunamas vandeniu ir išdžiovinamas. Šitokiu būdu buvo gaunama 1,13 g (50%) pagrindinio junginio baltų miltelių pavidalu. Tokio junginio švarumas pagal aukštos skiriamosios gebos skysčių chromatografo parodymus buvo nustatytas 97%. Produkto fizikinės savybės buvo tokios pat kaip ir produkto pagal 5 pavyzdį.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. 9-Pakeistų guanino darinių, bendros formulės

5

10

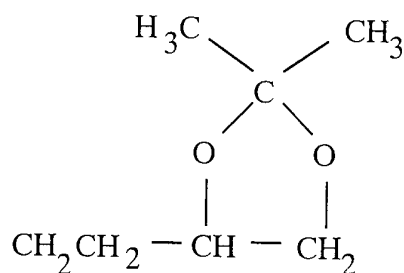


I,

15

kurioje R yra C_1-C_4 - alkilas, pasirinktinai pakeistas viena ar daugiau hidroksilo grupių, arba R yra

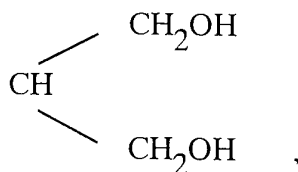
20



25

benzilas, ribozilas, 2'-dezoksiribozilas arba $(CH_2)_n - OR^1$ kurioje n yra 1 arba 2, ir R^1 yra CH_2CH_2OH arba

30

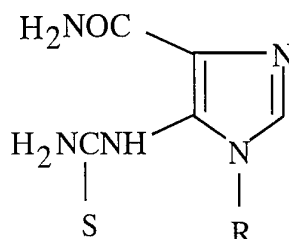


arba jų druskų gavimo būdas,

35

b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 1-pakeistą 5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamidą formulės III

5



III,

10 kurioje R turi tas pačias reikšmes kaip ir junginyje formulės I, ciklina

15 a) veikiant su sunkiųjų metalų grupės Cu-, Ag-, Pb- ir Hg- druskomis vandeninėje šarmo terpėje, turinčioje ne mažiau kaip keturis ekvivalentus OH⁻ jonų, temperatūros ribose nuo 0°C iki virimo temperatūros, arba

20 b) veikiant su peroksido junginiais vandeninėje šarmo terpėje 0°-30°C temperatūroje,

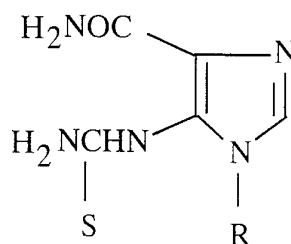
o po to junginį I išskiria apdorojant rūgštimi, ir, jeigu reikia, paverčia į druską.

25 2. Būdas pagal 1a) punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sunkiojo metalo druska yra vario druska.

30 3. Būdas pagal 1b) punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad peroksido junginys yra vandenilio peroksidas, ir reakcija geriausiai vyksta naudojant volframato jonus kaip katalizatorių.

35 4. Tarpiniai junginiai, naudojami guanino junginių bendros formulės I gavimui pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad jie yra 1-pakeisti 5-(tiokarbamoil)amino-1H-imidazol-4-karboksamidai formulės III

5

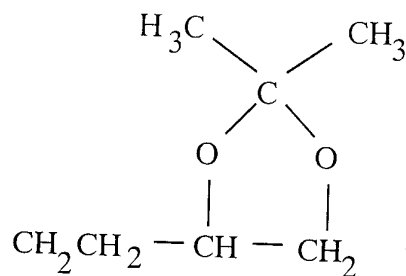


III,

10

kurioje R yra C_1-C_4 -alkilas, pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau hidroksilo grupių, arba R yra

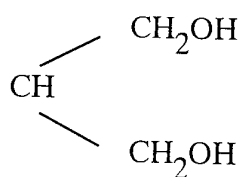
15



20

benzilas, ribozilas, 2'-dezoksiribozilas arba $(CH_2)_n - OR^1$, kurioje n yra 1 ar 2 ir R^1 yra CH_2CH_2OH arba

25



30

arba jų druskos.