

(19)



(10) **LT 3448 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3448**

(21) Paraiškos numeris: **IP539**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 05 12**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 11 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 10 25**

(60) SU duomenys: **PCT/US 90/05756, 1990 10 12**

(31,32,33) Prioritetas: **429097, 1989 10 31, US**
429098, 1989 10 31, US
429099, 1989 10 31, US
429100, 1989 10 31, US
442798, 1989 11 29, US

(72) Išradėjas:

John A. Secrist, III, US
Mark David Erlon, US
John A. Montgomery, US
Steven E. Eallick, US
Wayne C. Gulda, US
Shri Niwas, US

(73) Patent savininkas:

BioCryst Pharmaceuticals, Inc., 1075 13th Street South, Birmingham, Alabama 35205, US

(74) Patentinis patikėtinis:

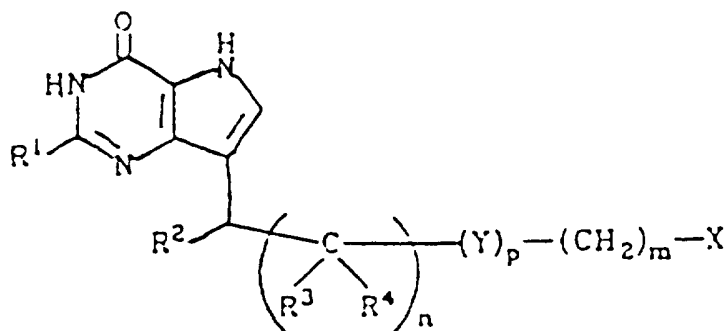
Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Purinnukleozidfosforilazės inhibitoriai

(57) Referatas:

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 487/00,**
C07D 265/30,
C07D 237/00,
C07D 241/00,
C07D 211/70,
C07D 231/10,
C07C 255/00,
C07F 9/02,
A61K 31/505,
A61K 31/535,
A61K 31/495,
A61K 31/50



Nagrinėjamas junginys 2-amino-7-(R)-3,5H-pyrrolo[3,2-d]piridin-4-onas, kuriame R yra cikloheksenil, cikloheksil arba -CH₂-R₁, ir kuriame R₁ yra pasirinktinai pakeista heterociklinė, piridil arba aliciklinė grupė. Taip pat nagrinėjamas formulės (I) junginys, kur R¹ yra H, NH₂ arba OCH₃, R² yra pasirinktinai pakeista ciklinė grupė iš 5-7 anglies atomų, pasirinktinai turinčių vieną ar daugiau heteroatomų, R³ ir R⁴ yra nepriklausomai H arba C₁₋₄ alkil, m yra 0-4, n yra 0-6, p yra 0-1, X yra CN, CSNH₂, PO(OH)₂, COOH, SO₂NH₂, NH₂, OH, CNHNH₂, tetrazolas, arba triazolas, COR⁵, kur R⁵ yra C₁₋₄ alkil, CF₃, NH₂ arba OC₁₋₄ alkil, ir Y yra O arba NH.

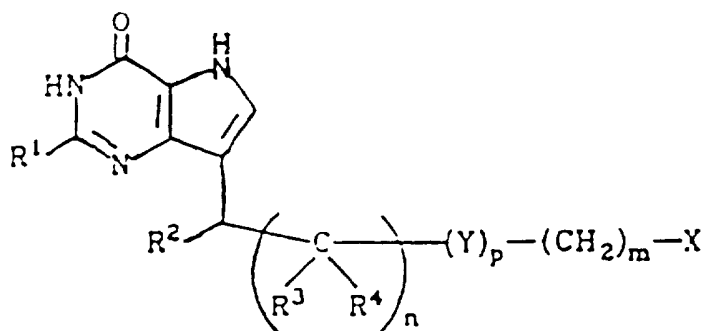
Pateiktas išradimas nagrinėja 2-amino-3H,5H-pirololo[3,2-d]pirimidin-4-ono ir 4-okso-3H,5H-pirololo[3,2-d]pirimidin-4-ono junginius. O taip pat 7 padėtyje pakeistus 4-okso-3H, 5H-pirololo[3,2-d]pirimidino junginius.

5

Purinukleozidfosforilazė (PNP) katalizuoja purino nukleozidų fosforilinimą grįžtamos reakcijos pagalba. Individams, neturintiems PNP, būdingas susilpnintas T-limfocitų vystymasis ir dėl to susilpnėjęs tarp-
 10 lastelinis imunitetas, tačiau tokių individų B-ląstelės vystosi normaliai ir jiems yra būdingas normalus humoralinis imunitetas. Todėl specifiniai PNP inhibitoriai, kurie selektyviai inhibuoja T-limfocitų vystymąsi nepažeisdami humoralinio imuniteto, gali būti
 15 potencialiai veiksmingi prieš ligas, kuriose aktyvuoti T-limfocitai yra patogeniški.

Kaip PNP inhibitorius šiame išradime siūlomas 2-amino-7-(R)-3H,5H-pirololo[3,2-d]pirimidin-4-onas, kuriame R
 20 yra bet kuris pakeistas cikloheksenilas, cikloheksilas arba $-\text{CH}_2-\text{R}_1$, kur R_1 yra bet kuri pakeista heteroaliciklinė, piridininė arba aliciklinė grupė.

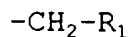
Šis išradimas taip pat yra susijęs su junginiais, kurių
 25 formulė



kurioje R^1 yra H, NH_2 , arba OCH_3 , R^2 yra bet kuri pakeista ciklinė grupė, sudaryta iš 5-7 anglies atomų,
 30 turinti bet kurioje padėtyje vieną arba kelis hete-

roatomus, R^3 ir R^4 nepriklausomai yra H arba C_{1-4} alkil, m yra 0-4, n yra 0-6, p yra 0-1, X yra CH, $CSNH_2$, $PO(OH)_2$, COOH, SO_2NH_2 , NH_2 , OH, $CNHNH_2$, tetrazolas, triazolas arba COR^5 , kur R^5 yra C_{1-4} alkil, CF_3 , NH_2 arba OC_{1-4} alkil, ir Y yra O arba NH. Medžiaga, nagrinėjama šiame išradime, yra naudojama kaip PNP inhibitorius. Šiame išradime taip pat nagrinėjama farmacinė kompozicija, skirta selektyviai žinduolių T-limfocitinio imuniteto supresijai, susidedanti iš farmaciškai efektyvaus medžiagos, nagrinėjamos šiame išradime, kiekio ir farmaciškai tinkamo nešiklio arba skiediklio, ir būdas, selektyviai žinduolių T-limfocitinio imuniteto supresijai, be silpninančio poveikio humoraliniam imunitetui, paremtas farmaciškai efektyvaus medžiagos, nagrinėjamos pateiktame išradime, kiekio paskyrimu subjektui.

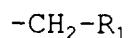
Vienas šio išradimo skiriamųjų bruožų yra susijęs su 2-amino-7-(R)-3H,5H-pirol[3,2-d]-pirimidin-4-ono junginiu (I), kuriame R yra



ir R_1 yra pasirinktinai pakeista heteroaliciklinė grupė. Geriausiai, kada heteroaliciklinė grupė yra 5-naris arba 6-naris prisotintas žiedas, kuriame heteroatomai yra deguonies, azoto arba sieros atomai. Tinkamiausia, kada heteroaliciklinė grupė yra 2- arba 3-tetrahidrotienil, 2-, 3- arba 4-piperidinil, 2- arba 3-tetrahidrofuranil, 2- arba 3-pirolidinil, arba 2-, 3- arba 4-tetrahidrofuranil. Ypatingai tinkamas šiuo požiūriu yra nepakeistas R_1 , pavyzdžiui, kada junginys (I) yra 2-amino-7-(2-piperidinil-metil)-3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-onas (IB), 2-amino-7-(3-piperidinil-metil)-3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-onas (IC), 2-amino-7-(4-piperidinil-metil)-3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-onas (ID), 2-amino-7-(2-tetrahidrofuranil-metil)-3H,5H-pirol[3,2-

d] pirimidin-4-onas (IE), 2-amino-7-(3-tetrahidrofuranilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d] pirimidin-4-onas (IF), 2-amino-7-(2-tetrahidrotienilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d] pirimidin-4-onas (IG), 2-amino-7-(3-tetrahidrotienilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d] pirimidin-4-onas (IH), 2-amino-7-(2-pirolidinilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d] pirimidin-4-onas (II), 2-amino-7-(3-pirolidinilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d] pirimidin-4-onas (IJ), 2-amino-7-(2-tetrahidropiranilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d] pirimidin-4-onas (IL), 2-amino-7-(3-tetrahidropiranilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d] pirimidin-4-onas (IM), arba 2-amino-7-(4-tetrahidropiranilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d] pirimidin-4-onas (IN). Tinkamas ir alternatyvinis variantas, kuriame R_1 turi vieną arba du pakaitalus, parinktus iš grupės, turinčios halogeną, hidroksi, alkoksi, alkil, arba trifluormetilą. Kaip tinkamas halogenas yra išskirtas chloras arba fluoras. Kaip tinkami alkoksi pakaitalai išskirti žemesnieji alkoksi radikalai, įskaitant metoksi, etoksi, propoksi ir butoksi. Kaip tinkami alkilai išskirti žemesnieji alkilo radikalai, įskaitant metil, etil, propil ir butil.

Kitas šio išradimo skiriamasis bruožas yra susijęs su 2-amino-7-(R)-3H,5H-pirol[3,2-d] pirimidin-4-ono (II) junginiu, kuriame R yra

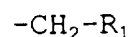


ir R_1 yra pasirinktinai pakeistas piridinilas. Tinkamiausiame variante R_1 yra nepakeistas, tai yra, kada junginys (II) yra 2-amino-7-(2-piperidinilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d] pirimidin-4-onas (IIA), 2-amino-7-(2-piridinilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d] pirimidin-4-onas (IIB), arba 2-amino-7-(4-piridinilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d] pirimidin-4-onas (IIC). Kitame tinkamame variante grupė R_1 turi vieną arba du pakaitalus, parinktus iš grupės, turinčios halogeną, hidroksi, alkoksi, alkil, arba

trifluormetila. Kaip tinkamas halogenas yra išskirtas chloras arba fluoras. Kaip tinkami alkoksi pakaitalai išskirti žemesnieji alkoksi radikalai, įskaitant metoksi, etoksi, propoksi ir butoksi. Kaip tinkamas alkilas išskirti žemesnieji alkilai, įskaitant metil, etil, propil ir butil.

Kitas šio išradimo skiriamasis bruožas yra susijęs su junginiu (III) - 2-amino-7-(R)-3H,5H-pirol[3,2-d]-pirimidin-4-onu, kuriame grupė R yra pakeistas arba nepakeistas 1-, 2- arba 3-cikloheksenilas arba cikloheksilas. Tinkamiausiame variante R yra nepakeistas, tai yra, junginys (III) yra 2-amino-7-(1-cikloheksenil)-3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-onas (IIIA), 2-amino-7-(2-cikloheksenil)-3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-onas (IIIB), arba 2-amino-7-(3-cikloheksenil)-3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-onas (IIIC) arba 2-amino-7-(cikloheksil)-3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-onas (IIID). Tinkamame alternatyviniame variante R turi bent vieną pakaitalą, parinktą iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksi, alkoksi, alkil arba trifluormetil. Kaip tinkamas halogenas yra išskirtas chloras arba fluoras. Kaip tinkami alkoksi pakaitalai išskirti žemesnieji alkoksi radikalai, įskaitant metoksi, etoksi, propoksi ir butoksi. Kaip tinkamas alkilas išskirti žemesnieji alkilai, įskaitant metil, etil, propil ir butil.

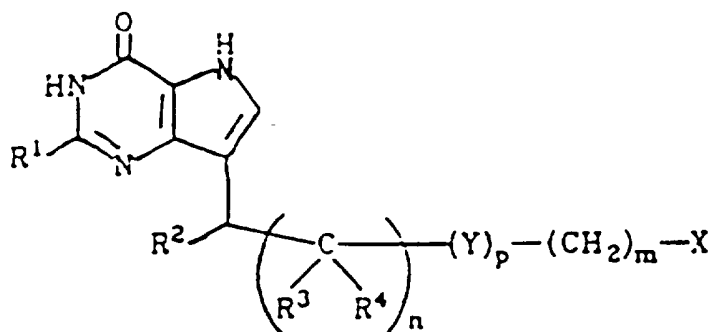
Kitas šio išradimo skiriamasis bruožas yra susijęs su 2-amino-7-(R)-3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-ono junginiu (IV), kuriame R yra



ir R_1 yra bet kuri pasirinktinai pakeista aliciklinė grupė. Tinkamos aliciklinės grupės yra, pvz., cikliniai vienanariai cikloparafinai, tokie kaip ciklopentil,

cikloheksil ir cikloheptil, daugiažiedžiai cikloparafinai, tokie kaip 1- ir 2-adamantil, 1-norbornanil, 2-ekzo-norbornanil-, 2-endo-norbornanil, 1- ir 2-biciklo[2.2.2]-oktanil, 1-, 2-, 3-, 6- ir 8-biciklo[3.2.1]oktanil, ir 1-, 2- ir 3-biciklo[3.3.1]nonanil ir cikloolefinai, tokie kaip norbornenil. Tinkami junginio (IV) pavyzdžiai yra 2-amino-7-(2-adamantimetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]-pirimidin-4-onas (IVA), 2-amino-7-(1-adamantil-metil)-3H,5H-pirol[3,2-d]-pirimidin-4-onas (IVB), 2-amino-7-(ciklopentilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]-pirimidin-4-onas (IVC), 2-amino-7-(cikloheksilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]-pirimidin-4-onas (IVD), 2-amino-7-(cikloheptilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]-pirimidin-4-onas (IVE), 2-amino-7-(1-norbornanilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]-pirimidin-4-onas (IVF), 2-amino-7-(2-egzo-norbornanilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]-pirimidin-4-onas (IVG), 2-amino-7-(2-endo-norbornanilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]-pirimidin-4-onas (IVH), 2-amino-7-(1-norbornenil-metil)-3H,5H-pirol[3,2-d]-pirimidin-4-onas (IVI), 2-amino-7-(2-norbornenilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]-pirimidin-4-onas (IVJ), 2-amino-7-(1-biciklo[2.2.2]-oktanilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]-pirimidin-4-onas (IVK), 2-amino-7-(1-biciklo[3.2.1]oktanilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]-pirimidin-4-onas (IVL), ir 2-amino-7-(1-biciklo[3.3.1]nonanilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]-pirimidin-4-onas (IVM), ir 2-amino-7-(1-noradamantilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]-pirimidin-4-onas (IVN). Tinkamame alternatyviame variante grupė R_1 turi vieną arba du pakaitalus, parinktus iš grupių, turinčių halogeną, hidroksi, alkoksi, alkil arba trifluormetilą. Kaip tinkamas halogenas išskirtas chloras arba fluoras. Alkoksi pakaitalų atveju, tinkamiausi yra žemesnieji alkoksi radikalai, apjungiantys metoksi, etoksi, propoksi ir butoksi. Iš tinkamų alkilinių pakaitalų pažymėti žemesnieji alkilo radikalai, apimantys metilą, etilą, propilą ir butilą.

Pateiktas išradimas taip pat nagrinėja junginį, kurio formulė:



- 5 kurioje R^1 yra H, NH_2 arba OCH_3 , R^2 yra pasirinktinai pakeista ciklinė grupė, pasirinktinai turinti vieną arba kelis heteroatomus, R^3 ir R^4 , n priklausomai, yra H arba C_{1-4} alkilas, m yra 0-4, n yra 0-6, p yra 0-1, X yra CN, CSNH yra 0-4, n yra 0-6, p yra 0-1, X yra CN, CSNH yra 0-4, n yra 0-6, p yra 0-1, X yra CN, CSNH₂, PO(OH)₂, COOH, SO₂NH₂, NH₂, OH, CNHNH₂, tetrazolas, triazolas arba COR⁵, kur R⁵ yra C_{1-4} alkilas, CF₃, NH₂ arba OC₁₋₄ alkilas, ir Y yra 0 arba NH.
- 10
- 15 Pasirinktinai pakeista ciklinė grupė (čia ir toliau vadinama kaip ciklo), pateikta aukščiau paminėtoje formulėje, apjungia aromatinės, heteroaromatinės, ali-ciklines ir heterociklines grupes, geriausiai, turinčias nuo penkių iki devynių atomų. Tinkamiausi
- 20 laisvai pasirenkami pakaitalai apima halogeną, hid-roksi, alkoksi, alkil ir trifluormetilą. Pavyzdiniai pakaitalai apima chlorą, fluora, metoksi, etoksi, pro-poksi, butoksi, metil, etil, propil ir butil. Tin-kamiausi heteroatomai yra deguonis, azotas ir siera,
- 25 kurie gali būti kartu toje pačioje grupėje. Tinka-miausios aromatinės ir heteroaromatinės grupės yra fenilas, 2- arba 3-tienil, 2- arba 3-furanil, 2-, 3- arba 4-piridinil, 2- arba 3-pirolil, 2-, 4- arba 5-tiazolil, 2-pirazinil, 3- arba 4-piridazinil ir 3-, 4-

arba 5-pirazolil. Tinkamiausios aliciklinės ir heteroaliciklinės grupės yra 1- arba 2-adamantil, cikloheksil, cikloheptil, 2- arba 3-tetrahidrofuranyl, 2- arba 3-tetrahidrotienil, 2- arba 3-tetrahidropiranyl, 2-, 3- arba 4-piperidinil, 3- arba 4-pirazolidinil, 2-, 4- arba 5-tiazolidinil, 2- arba 3-piperazinil, 2- arba 3-morfolinil, arba 3- arba 4-heksahidropiridazinil.

10 Kitu šio išradimo aspektu nagrinėjamas žinduolių T-limfocitų selektyvaus susilpninimo būdas, neveikiant humoralinio imuniteto, besiremiantis junginio (1) įvedimu žinduoliams. Šis junginys inhibuoja purinnukleotidfosforilazę ir, tuo pačiu, T-limfocitų susidarymą.

Kitu šio išradimo aspektu nagrinėjama farmacinė kompozicija, selektyviai susilpninanti žinduolių T-limfocitų funkcijas, tačiau neturinti silpninančio poveikio humoraliniam imunitetui, susidedanti iš efektyvaus nagrinėjamo junginio kiekio ir atitinkamo skiediklio.

Išradimas taip pat yra susijęs su farmacinėmis kompozicijomis, tinkamomis įvedimui per žinduolių, įskaitant žmones, žarnyną, pvz., peroraliniu arba rektaliniu būdu, įvedimui per odą arba perenteraliniu būdu, kurios yra naudojamos purinnukleotidfosforilazės aktyvumo inhibavimui ir su ja susijusių susirgimų gydymui, į kurias įeina farmakologiškai efektyvus aktyvaus junginio kiekis kartu su vienu arba keliais farmaciškai suderinamais nešikliais arba be jų.

Tinkamomis farmacinėmis kompozicijomis yra tabletės ir želatininės kapsulės, į kurias įeina aktyvus ingredientas kartu su a) skiedikliais, tokiais kaip laktozė, gliukozė, sacharozė, manitas, sorbitas, celiuliozė

ir/arba glicinas; b) rišančiomis medžiagomis, pvz., silicio dioksidu, talku, stearinine rūgštimi, jos magnio arba kalcio druska ir/arba polietilenglikoliu; tablečių atveju, taip pat, c) rišančiomis medžiagomis, 5 pvz., magnio aliuminio silikatu, krakmolo pasta, želatina, tragakantu, metilceliulioze, natrio karboksimetilceliulioze ir/arba polivinilpirolidonu ir, jeigu norima, d) dezintegrantais, pvz., krakmolais, agaru, alginine rūgštimi arba jos natrio druska arba 10 putojančiais mišiniais; ir/arba e) sugėrėjais, kolorantais, korigentais ir saldumą suteikiančiomis medžiagomis. Injekcinės kompozicijos yra, dažniausiai, vandeniniai izotoniniai tirpalai arba suspensijos, o supozitorijai, dažniausiai, paruošiami iš riebalinių 15 emulsijų arba suspensijų. Nurodytos kompozicijos gali būti sterilinamos ir/arba turėti savo sudėtyje adjuvantų, pvz., apsaugojančių stabilizuojančių, drėkinančių ir emulguojančių agentų, ištirpintų promotorių, druskų osmotinio slėgio reguliavimui ir/arba 20 buferinių tirpalų. Be to, į jas gali įeiti kitos terapeutiškai naudingos medžiagos. Nurodytos kompozicijos gaunamos standartiniais maišymo, granuliavimo arba padengimo būdais ir turi, apytikriai, nuo 0,1 iki 75%, dažniausiai, apytikriai, nuo 1 iki 50% aktyvaus 25 ingrediento.

Tinkamos vaistinės formos transderminiam įvedimui yra sudarytos iš junginio, aprašyto šiame išradime kartu su nešikliu. Tinkami nešikliai yra absorbuojami, farmakologiškai priimtini tirpikliai, naudojami palengvinti 30 praėjimą per odą. Paprastai, transderminis aparatas yra raištis, kuris turi prilaikančią detalę, rezervuarą su veikliąja medžiaga (su nešikliais arba be jų), ir klapaną, kontroliuojantį padavimo greitį, leidžiantį 35 paduoti veiklųjį junginį prie odos fiksuotu kontroliuojamu greičiu, bei priemonės aparato pritvirtinimui prie odos.

- Šiame išradime pateikiamas purinnukleozidfosforilazės aktyvumo inhibavimo žinduoliuose būdas ir nagrinėjamas su tuo susijusių susirgimų gydymas bei juos sukeliančios priežastys, pavyzdžiui, būdas paremtas
- 5 pateiktos išradime medžiagos arba farmacinės kompozicijos, sudarytos iš nurodytos medžiagos ir vieno arba kelių tinkamų farmacijoje nešiklių, efektyvaus kiekio įvedimu žinduoliams, kuriems tai reikalinga.
- 10 Kitas nagrinėjamo patento skiriamasis bruožas yra susijęs su fosforilinimo inhibavimo ir metabolinio priešvirusinių arba priešuždegiminių purino nukleozidų skaldymo žinduoliuose būdu, kuris paremtas išradime nagrinėjamo junginio, inhibuojančio purinnukleotid-
- 15 fosforilazę, arba šio junginio kartu su vienu arba keliais farmaciškai tinkamais nešėjais, efektyvaus kiekio įvedimą, atskirai arba tam tikroje kombinacijoje, žinduoliams, kuriems tai reikalinga, konkrečiau, tai yra susiję su fosforilinimo inhibavimo
- 20 būdu ir žinomų purino nukleozidų, pavyzdžiui, 2'-de-zoksiguanozino, 2',3'-didezoksiinozino, 2',3'-didezoksiguanozino arba 2',3'-didezoksiadenozino metaboliniu skaldymu.
- 25 Be to, tokiu būdu pateiktas išradimas, yra susijęs su priešvirusinio arba priešvėžinio 2'- arba 3'-monodezoksipurino nukleozidų arba 2',3'-didezoksipurino nukleozidų efekto sustiprinimu žinduoliuose, ir yra paremtas efektyvaus junginio, inhibuojančio purin-
- 30 nukleozidfosforilazę, dažniausiai, su vienu arba keliais farmaciškai tinkamais nešėjais, atskirai arba kartu su nurodytais nukleozidais, kiekio įvedimą žinduoliams, kuriems tai reikalinga. Konkrečiai, tai yra susiję su 2',3'-didezoksipurino nukleozidų, žinomų šio-
- 35 je srityje, pavyzdžiui, 2',3'-didezoksiinozino, 2'-de-zoksiguanozino, 2',3'-didezoksiguanozino arba 2',3'-didezoksi-adenozino, aktyvacija arba veikimo sustip-

rinimu, gydant retrovirusines infekcijas, pavyzdžiui, ŽIV-retrovirusines infekcijas (įgytas imunodeficitas sindromas, AIDS). 2',3'-Didezoksipurino nukleozidai yra žinomi kaip ŽIV retrovirusinių infekcijų inhibitoriai, ir yra metabolizmo metu suskaldomi PNF, kaip pavyzdžiui, aprašyta Biochemical Pharmacology 22, 3797 (1987). Jie yra taikomi, įvedant farmakologiškai priimtina kiekį, kuris yra efektyvus inhibuojant ŽIV-retrovirusines infekcijas. Dažniausiai, yra naudojamas kiek galima mažesnis efektyvus kiekis.

Farmakologiškai priimtinas efektyvus aktyvios šiam išradime aprašytos medžiagos kiekis, kuris yra įvedamas, priklauso nuo šiltakraujų gyvūnų (žinduolių) rūšies, kūno svorio, amžiaus ir individualios organizmo būklės bei vartojimo būdo.

Farmacinė kompozicija gali būti peroralinė, parenteralinė, supozitorijus arba bet kuri forma, kurios pagalba junginys patenka į žinduolio, kurį reikalinga gydyti, kraują. Peroralinėje formoje, taikomoje suaugusiems žmonėms, yra, apytikriai, nuo 1 iki 150 mg junginio (50-70 kg žmogui), kuris yra sumaišomas su farmaciškai tinkamais skiedikliais, pavyzdžiui, laktoze. Tipiškoje kapsulėje 25 mg medžiagos yra sumaišyti su 192 mg laktozės, 80 mg modifikuoto krakmolo ir 3 mg magnio stearato. Yra numatytos ir injekcinės įvedimo formos.

Pateiktas išradimas taip pat gali būti taikomas su kitomis terapiškai aktyviomis medžiagomis. Dienos dozė, susidedanti iš 1-50 mg/kg, žmogui, sveriančiam nuo 50 iki 70 kg, inhibuoja tam tikrų priešvėžinių preparatų, pavyzdžiui, beta-2'-deoksi-6-tioguanizino, ir priešvirusinių priemonių, pavyzdžiui, 2',3'-didezoksiinozino, žinomo kaip vaistas prieš AIDS, metabolinį skaldymą. Kaip žinoma, tokio tipo medikamentai linę



skilti. Skildami medikamentai praranda efektyvumą. Pateikto išradimo medžiagos sugeba sumažinti toki skilimą. Todėl ši apsauga padidina kitų chemoterapinių priemonių efektyvumą.

5

Viename iš nagrinėjamo išradimo medžiagos (I) gavimo būdų, kaip pradinės medžiagos naudojami 3-pakeisti propionitrilai. Tokios pradinės medžiagos gali būti gaunamos įvairiais būdais, kurie yra plačiai aprašyti literatūroje. Junginys (I) yra gaunamas iš pradinės medžiagos, pritaikant sintezės metodiką, aprašytą M.I. Lim, R.S. Klein, and J.J. Fox, J. Org. Chem., 44, 3826 (1979); M.I. Lim, R.S. Klein, and J.J. Fox, Tetrahedron Lett., 21, 1013 (1980); M.I. Lim and R.S. Klein, Tetrahedron Lett., 22, 25 (1981); M.I. Lim, W.Y. Ren, B.A. Otter, and R.S. Klein, J. Org. Chem., 48, 780 (1983).

Išradime pateiktame medžiagos (II) gavimo būde 3-(piridinil)propionitrilas naudojamas kaip pradinė medžiaga gauti medžiagai (II). 3-(piridinil)propionitrilas gali būti gaunamas paverčiant atitinkamą 3-(piridinil)propionitrilo chloridą į amidą aminolizės būdu, pavyzdžiui, amonio hidroksido pagalba, kuris, distiliuojant su dehidratuojančiu agentu, pavyzdžiui, POCl₃ arba SOCl₂, dehidratuojasi iki norimo nitrilo. Kitu atveju pradinė medžiaga gaunama kondensuojant 3-aldehidą su cianacto rūgštimi ir sekančioje stadijoje dekarboksilinant susidaro atitinkamai pakeistas akrilonitrilas, kurį hidrinant katalitiškai arba tirpinant metalinį magnį metanolyje 0°C taip, kaip aprašyta Profitt, J., et al., J. Org. Chem., 40, 127 (1975), susidaro atitinkamas 3-(piridinil)-propionitrilas. Po to junginys (II) yra gaunamas iš pradinės medžiagos, pritaikius sintezės metodiką, aprašytą M.I. Lim, R.S. Klein, and J.J. Fox, J. Org. Chem., 44, 3826 (1979); M.I. Lim, R.S. Klein, and J.J. Fox,

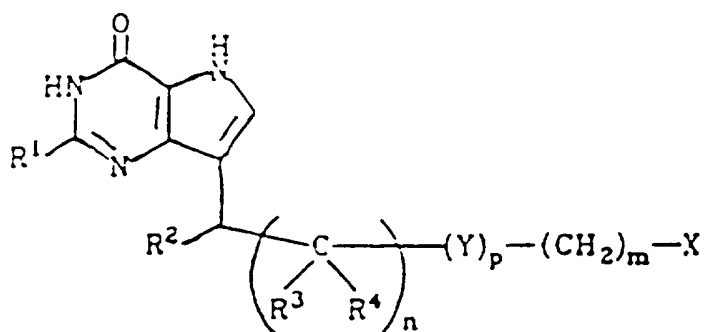
Tetrahedron Lett., 21,1013 (1980); M.J. Lim and R.S. Klein, Tetrahedron Lett., 22, 25 (1981); M.I. Lim, W.Y. Ren, B.A. Otter, and R.S. Klein, J. Org. Chem., 48, 780 (1983).

5

Kitame išradime pateiktos medžiagos gavimo būde, kaip pradinė medžiaga naudojamas žinomas junginys, tai yra cikloheksenilaceto-nitrilas. Medžiaga (III), nagrinėjama šiame išradime, yra gaunama reaguojant pradinei medžiagai pagal pritaikytą sintezės metodiką, aprašytą M.I. Lim, R.S. Klein, and J.J. Fox, J. Org. Chem., 44, 3826 (1979); M.I. Lim, R.S. Klein, and J.J. Fox, Tetrahedron Lett., 21, 1013 (1980); M.I. Lim and R.S. Klein, Tetrahedron Lett., 22, 25 (1981); M.I. Lim, W.Y. Ren, B.A. Otter, and R.S. Klein, J. Org. Chem., 48, 780 (1983). Katalitiškai hidrinant tiek junginį (IIA), (IIIB) arba (IIIC) gaunamas junginys (IIID).

Šiame išradime nagrinėjamo junginio (IV) gavimo būde kaip pradinės medžiagos naudojami 3-pakeisti propionnitrilai. Tokios pradinės medžiagos gali būti gaunamos eile būdų, kurie plačiai aprašyti literatūroje. Po to medžiaga (IV) gaunama iš pradinės medžiagos pagal pritaikytą sintezės metodiką, aprašytą M.I. Lim, R.S. Klein, and J.J. Fox, J. Org. Chem., 44, 3826 (1979); M.I. Lim, R.S. Klein, and J.J. Fox, Tetrahedron Lett., 21, 1013 (1980); M.I. Lim and R.S. Klein, Tetrahedron Lett., 22, 25 (1981); M.I. Lim, W.Y. Ren, B.A. Otter, and R.S. Klein, J. Org. Chem., 48, 780 (1983).

Kitas nagrinėjamo išradimo ypatumas susijęs su junginiu, kurio formulė



užtikrina 2-amino junginio ($\text{R}^1=\text{NH}_2$) ir jo darinių gavimo būdą. Pirma metodo stadija apima pasirinktinai pakeisto ciklinio aldehido reakciją su cianacto rūgštimi, esant

5 moliniam santykiui, apytikriai, nuo 1/1 iki 1/5, dalyvaujant amonio acetatui, apytikriai, virimo temperatūroje, apytikriai, nuo 10 valandų iki 8 dienų, kurios metu kaip tarpinis junginys susidaro 3-pakeistas pentandinitrilas. Antroje stadijoje 3-ciklo-pentandinitrilas reaguojant su alkilo formiatu, tokiu kaip

10 etilo formiatas ir stipria baze, pavyzdžiui, metalą turinčia baze, natrio hidridu arba natrio alkoksidu, pvz., natrio metoksidu, esant moliniam santykiui 1-2/3-6/1-3 ir, apytikriai, 20-65°C temperatūroje, nuo 10 va-

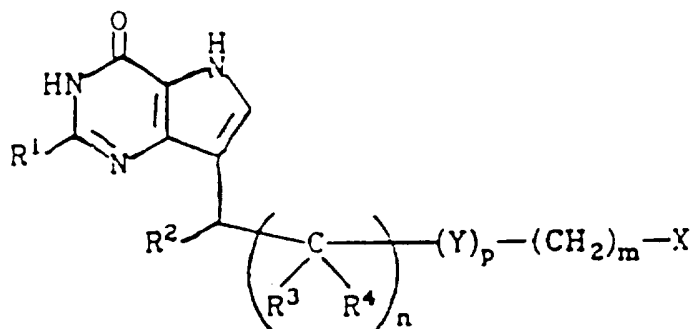
15 landų iki 6 dienų, kaip tarpinis junginys susidaro 3-ciklo-2-formilpentandinitrilas. Sekanti stadija apima 3-ciklo-2-formilpentandinitrilo reakciją su glicino alkilo esterio hidrochloridu ir natrio arba amonio acetatu esant pagal moliniam santykiui 1-2/1.5-4/1.5-4,

20 apytikriai, 20-60°C temperatūroje, apytikriai, 10-48 valandas, kurios metu kaip tarpinis junginys susidaro metil N-[(3-ciklo-2,4-diciano)-2-butenil]glicinas. Sekančioje stadijoje metil-N-[(3-ciklo-2,4-diciano)-2-butenil]glicinas reaguoja su alkilformiatu, tokiu kaip

25 etilo formiatas, ir 1,5-diazobiciklo[4.3.0]non-5-enu (DBN) arba 1,8-diazobiciklo[5.4.0]undek-7-enu (DBU) esant moliniam santykiui, apytikriai, 1-2/1.5-5/1.5-4, apytikriai, 0-50°C temperatūroje, apytikriai, nuo 10 valandų iki 10 dienų, kaip tarpiniam junginiui susidarant

metil-3-amino-4-(2-ciano-1-cikloetil)-1-etil-1H-pirol-1,2-karboksilatui. Sekanti stadija apima metil-3-amino-4-(2-ciano-1-cikloetil)-1-etil-1H-pirol-1,2-karboksilato reakciją su bazėmis, tokiomis kaip natrio karbonatas, esant moliniam santykiui, apytikriai, nuo 2/1 iki 1/5 ir, apytikriai, kambario temperatūroje, 10-48 valandas, kurios metu kaip tarpinis junginys gaunamas metil-3-amino-4-(2-ciano-1-cikloetil)-1H-pirol-2-karboksilatas. Sekančioje stadijoje metil-3-amino-4-(2-ciano-1-cikloetil)-1H-pirol-2-karboksilatas reaguoja su benzoilizotiocianatu esant moliniam santykiui, apytikriai, nuo 2/1 iki 1/2, apytikriai, kambario temperatūroje, apytikriai, nuo 30 minučių iki 3 valandų, susidarant kaip tarpiniam junginiui N-benzolil-N--[(2-ciano-1-ciklo-etil)-2-metoksikarbonil-1H-pirol-3-il] tiokarbamidui. Sekančioje stadijoje N-benzolil-N--[(2-ciano-1-ciklo-etil)-2-metoksikarbonil-1H-pirol-3-il] tiokarbamidas reaguoja su alkilo halogenidu, tokiu kaip metilo jodidas, esant moliniam santykiui, apytikriai, nuo 1/1 iki 1/6, apytikriai, 0-30°C temperatūroje, apytikriai, nuo 10 minučių iki 10 valandų, susidarant kaip tarpiniam junginiui N-benzolil-N--[4-(2-ciano-1-ciklo-etil)-2-metoksikarbonil-1H-pirol-3-il] S-metiltiokarbamidui. Sekančioje stadijoje N-benzolil-N'-[4-(2-ciano-1-ciklo-etil)-2-metoksikarbonil-1H-pirol-3-il] -S-metiltiokarbamidas (apie 1-2 mol) reaguoja metanoliniu arba etanoliniu amoniako tirpalu esant moliniam santykiui, apytikriai, nuo 1/1 iki 1/20, apytikriai, 20-130°C temperatūroje, apytikriai, 16-60 valandų, susidarant nagrinėjamo išradime 2-amino junginio 3-ciklo-3-[2-amino-4-okso-3H-5H-pirol[3,2-d] pirimidin-7-il] propanitrilo ir 3-ciklo-3-[2-metilmerkapt-4-okso-3H,5H-pirol[3,2-d] pirimidin-7-il] propanitrilo mišiniui, kuris naudojamas kaip tarpinis junginys gauti kitam pateikto išradimo junginiui.

Sekančiame aspekte, susijusiame su junginiu, kurio formulė



- 5 užtikrinamas 2-metoksi junginio ($R^1 = \text{OCH}_3$) ir tarpinių junginių, gautų iš jo, gavimo būdas. Tarpinis junginys 3-ciklo-3-[2-metilmerkaptio-4-okso-3H-5H-piolo[3,2-d]pirimidin-7-il]propanitrilas reagentuoja su oksiduojančiu reagentu, tokiu kaip permanganatas arba vandenilio peroksidas, esant moliniam santykiui, apytikriai, nuo 1/1
10 iki 1/10, 25-120°C temperatūroje, apytikriai, 3-8 valandas, susidarant kaip tarpiniam junginiui 3-ciklo-3-[2-metil-sulfonil-4-okso-3H,5H-piolo-[3,2-d]pirimidin-7-il]propannitrilui. Sekančioje stadijoje 3-ciklo-3-[2-metil-sulfonil-4-okso-3H,5H-piolo-[3,2-d]pirimidin-7-il]propannitrilas reagentuoja su natrio alkoksidu, pavyzdžiui, natrio metoksidu, esant moliniam santykiui, apytikriai, nuo 1/1 iki 1/10, 25-100°C temperatūroje, apytikriai, 1-48 valandas, susidarant pateikto išradimo
15 2-metoksijunginiui - 3-ciklo-3-[2-metoksi-4-okso-3H,5H-piolo[3,2-d]pirimidin-7-il]propannitrilui.

- Sekančiame etape yra pateikiamas medžiagos, kurioje R^1 yra vandenilis, gavimo būdas. Aukščiau aprašytas tarpinis produktas metil-3-amino-4-(2-ciano-1-ciklo-etil)-1H-pirol-2-karboksilatas reagentuoja su dimetilformamido dimetilacetalium, esant moliniam santykiui, apytikriai,
25 nuo 1/1 iki 1/4, 25-100°C temperatūroje, apytikriai, 1-10 dienų, susidarant kaip tarpiniam junginiui, metil

4-(2-ciano-1-ciklo-etil)-3-[N-(dimetilaminometilen)amino]-1H-pirol-2-karboksilatui. Sekanti stadija apima metil 4-(2-ciano-1-ciklo-etil)-3-[N-(dimetilaminometilen)amino]-1H-pirol-2-karboksilato reakciją su metanoliniu arba etanoliniu amoniako tirpalu, esant moliniam santykiui, apytikriai, nuo 1/1 iki 1/20, 20-130°C temperatūroje, apytikriai, 10-68 valandas, susidarant pateikto išradimo medžiagai 3-ciklo-3-[4-okso-3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-7-il]propannitrilui.

10

Kaip akivaizdu šios srities specialistams, aukščiau paminėti būdų pakeitimai yra naudingi gaunant visą eilę pateikto išradimo medžiagų, nenukrypstant nuo išradimo apibrėžties. Pavyzdžiui, medžiagos, turinčios įvairiausių "n" ir "m" dydžius, sutinkamai su pateikto išradimo formule, yra gaunamos arba padidinant, arba sumažinant žinomais būdais reikalingą anglies atomų skaičių. Analogiškai, reakcijos, apimančios kai kuriuos tarpinius produktus, reikalauja azoto arba deguonies atomų apsaugojimo tarpiniuose junginiuose, pasinaudojant žinomais būdais.

20

Kad pilniau aprašyti pateiktą išradimą, žemiau pateikiami sekantys pavyzdžiai, neapribojantys jų taikymo srities. Pavyzdžiuose visos dalys ir procentai pateikti pagal svorį, išskyrus ypatingus atvejus. Tirpiklių mišinių, panaudotų kaip chromatografiniai eliuentai, proporcijos pateiktos pagal tūrį.

25

30 1 PAVYZDYS

35

Pagal šį pavyzdį gaunamas 3-(3-piridinil)propionitrilas. Į trigurklę kolbą, kurioje yra magnetinės maišyklės strypelis, įstatomas termometras, papildomas piltuvėlis slėgio išlyginimui ir grįžtamasis šaldytuvas, prie kurio prijungtas argono įvadas. Į kolbą sudedamas šviežiai susmulkintas kalio hidroksidas (6.6 g,

0.1 mol), supilamas bevandenis acetonitrilas (150 ml) ir, virinant su grįžtamu šaldytuvu penkių minučių bėgyje sulašinamas 3-piridinkarboks-aldehidas (10.7 g, 0.1 mol) bevandeniame acetonitrile (50 ml) ir dar pavirinama su grįžtamu šaldytuvu sekančias tris minutes. Gautas karštas reakcijos mišinys išpilamas į ledo/vandens mišinį (100 g), gautas tirpalas ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (3x100 ml), išdžiovinamas Na_2SO_4 ir išgarinus gaunamas nevalytas 3-(3-piridinil)akrilonitrilas, kuris gryninamas kolonėlinės chromatografijos pagalba per silikagelį, naudojant kaip eliuentą CHCl_3 ; išeiga 3.3 g (25.6%).

Argono atmosferoje, į maišomą akrilonitrilo (2.662 g, 0.02 mol) tirpalą 99% etanolyje (100 ml) pridedamas lašas 4% vandeninio natrio hidroksido, ir po to pridedamas natrio borhidridas (0.378 g, 0.01 mol). Papildomas natrio borhidrido kiekis (0.378 g) pridedamas dar du kartus keturių valandų intervalu. Mišinys kambario temperatūroje maišomas visą naktį, praskiedžiamas vandeniu, ekstrahuojamas EtOAc ir džiovinamas Na_2SO_4 . Tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje, ir gautas nevalytas produktas chromatografuojamas per kolonėlę su silikageliu, naudojant eliuentu chloroformą/metanolį (40/1). Gaunama 2.2 g (84.6%) produkto bespalvės alyvos pavidalu.

2 PAVYZDYS

3-(3-piridinil)propionitrilas, gautas pagal 1 pavyzdį, toliau naudojamas nagrinėjamo išradimo sintezėse. Sauso N_2 atmosferoje mišinys, susidedantis iš 3-(3-piridinil)propionitrilo (0.661 g, 5.0 mmol), natrio hidrido (0.240 g, 10.0 mmoliai), ir etilo formiato (1.11 g, 15.0 mmol) bevandeniame tetrahidrofurane (20 ml), maišomas 48 valandas, apsaugant nuo oro ir drėgmės. Lakios medžiagos išgarinamos, o kietos liekanos tirpalo

15 ml šalto vandens pH sukoreguojamas iki 6 (0°C) šalto 6N HCl pagalba. Gautas alyvos pavidalo mišinys ekstrahuojamas CHCl_3 , ekstraktas praplaunamas vandeniu, išdžiovinamas, naudojant Na_2SO_4 , ir išgarinus gaunama tamsi alyva, kuri yra 2-formil-3-(3-piridinil)propionitrilo ir pradinės medžiagos nitrilo mišinys. Šis nevalytas produktas naudojamas sekančioje reakcijoje be tolimesnio išvalymo.

10 3 PAVYZDYS

Glicino metilo esterio hidrochloridas (0.942 g, 7.5 mmoliai) ir bevandenis natrio acetatas (0.615 g, 7.5 mmoliai) sudedami į nevalyto formilo junginio (0.89 g) tirpalą MeOH/ H_2O (4:1, 50 ml). Po 24 valandų MeOH išgarinamas vakuume, ir vandens bei alyvos mišinys ekstrahuojamas CHCl_3 . CHCl_3 sluoksnis išdžiovinamas (Na_2SO_4) ir išgarinamas, susidarant gintarinei alyvai, kuri užnešama ant kolonėlės su silikageliu. Eliuojant su CHCl_3 gaunamos dvi pagrindinės frakcijos: (1) 3-(3-piridinil)propionitrilas (naudotas kaip pradinė medžiaga), ir (2) reikalingas enaminas.

4 PAVYZDYS

25

Etilo chloro formiatas (0.521 g, 4.8 mmol) azoto atmosferoje sulašinamas į enamino (0.513 g, 3.2 mmoliai), paruošto pagal 3 pavyzdį, ir 1,5-diazobiciklo[4.3.0]non-5-eno (DBN, 1.37 g, 11.1 mmoliai) tirpalą sausame CH_2Cl_2 (15 ml), šaldant ledo vonioje. Tirpalas maišomas vieną valandą 0°C ir po to paliekamas stovėti per naktį kambario temperatūroje. Patikrinus reakcijos eigą PSC pagalba, pridedamas papildomas kiekis ClCO_2Et (0.1 ml) ir DBN (1.0 ml), kad reakcija pasibaigtų, ir tirpalas paliekamas stovėti 24 valandas. Lakios medžiagos išgarinamos vakuume ir klampi liekana valoma trumpoje kolonėlėje su silikageliu (kurios

pagrindinis tikslas - pašalinti mažiau judrų DBN), gaunant N-blokuotą pirolą, kuris naudojamas sekančioje stadijoje be papildomo valymo.

5 5 PAVYZDYS

Į N-blokuoto pirolo (0.635 g, 2.0 mmoliai), gauto pagal 4 pavyzdį, tirpalą MeOH (50 ml) pridedamas kietas Na_2CO_3 (0.212 g, 2.0 mmoliai) ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 48 valandas, atsiskiriant gautam deblokuotam pirolui. Mišinys išgarinamas iki sausumo, ir liekana praplaunama H_2O (25 ml), kad ištirptų neorganinės medžiagos, ir ekstrahuojama CHCl_3 (3x100 ml). Ekstraktas išdžiovinamas (Na_2SO_4) ir garinamas, kol gaunama klampi derva, kuri, džiovinant vakuume, išsikristalina ir naudojama kaip tarpinė medžiaga be papildomo valymo. Didesnis medžiagos apvalymo laipsnis gali būti pasiektas kolonėlinės chromatografijos pagalba, panaudojant silikagelį/ CHCl_3 , arba perkristalinant iš toluolo/cikloheksano mišinio (1:3).

6 PAVYZDYS

Benzoilo izotiocianatas (0.232 g, 1.42 mmoliai) su-
lašinamas į neblokuoto pirolo (0.290 g, 1.18 mmoliai), gauto pagal 5 pavyzdį, tirpalą sausame CH_2Cl_2 (100 ml). Po vienos valandos inkubacijos kambario temperatūroje tirpalas išgarinamas ir klampi liekana maišoma Et_2O /cikloheksano (1:1, 20 ml) tirpale. Susidariusi kieta geltonos medžiagos suspensija nufiltruojama N_2 atmosferoje ir tioureido produktas išdžiovinamas vakuume virš P_2O_5 .

7 PAVYZDYS

35

Metilo jodidas (0.228 g, 1.61 mmoliai) pridedamas į tioureido produkto (0.383 g, 0.94 mmoliai), gauto pagal

6 pavyzdį, ir DBN (0.140 g, 1.12 mmoliai) tirpalą sausame CH_2Cl_2 (10 ml) 0°C . Tirpalas maišomas 15 min. prie 0°C , 1 valandą kambario temperatūroje ir po to išgarinamas vakuume. Liekana ištirpinama CHCl_3 ir chromatografuojama silikagelio kolonėlėje kaip eliuentą naudojant CHCl_3 /metanolio (97:3) mišinį, išskiriant homogenines tarpinio metiltio junginio frakcijas.

8 PAVYZDYS

10

Metiltio junginio, gauto pagal 7 pavyzdį, (0.358 g, 0.85 mmoliai) tirpalas 100 ml MeOH, prisotintas NH_3 , 0°C , 24 valandas kaitinamas $90-95^\circ\text{C}$ nerūdišančio plieno bomboje, padengtoje stiklinėmis plytomis. Atšaldytos bombos turinį išgarinus vakuume, gaunamas norimo 2-amino tarpinio junginio, benzamido ir pašalinio produkto, kuris yra 2-metiltio darinys, vietoje 2-amino darinio, mišinys. Mišinys ištirpinamas metanolyje ir tirpalas išgarinamas kartu su silikageliu (apie 5 g). Po to mišinys atsargiai pernešamas ant chromatografinės kolonėlės su silikageliu paviršiaus, ir eliuojant CHCl_3 /MeOH (9:1), gaunamas metiltio pašalinis produktas ir norimas tarpinis produktas 2-amino-7-(3-piridinilmetil)-3H,5H-pirololo[3,2-d]-pirimidin-4-onas. Tolesnis gryninimas yra pasiekiamas perkristalinant iš verdančio izopropilo acetato Soksleto aparate.

25

Piridinilmetil tarpinio produkto tirpalas 0.1N HCl hidrinamas, panaudojant platinos katalizatorių, esant H_2 slėgiui 4.2186 kg/cm^2 . Katalizatorius gaunamas hidrinant PtO_2 0.1N HCl trumpą laiką. Pasibaigus reakcijai, katalizatorius pašalinamas filtruojant N_2 slėgyje, ir filtratas išgarinamas. Liekanos tirpalas minimaliame etanolio kiekyje pamažu praskiedžiamas dideliu EtO_2 kiekiu ir gaunama junginio (IC) hidrochlorido druska baltos higroskopinės kietos medžiagos pavidalu.

30

35

9 PAVYZDYS

Testuojamas junginio (IC), gauto pagal 8 pavyzdį, fermento inhibavimo aktyvumas. Matuojamas purin-
 5 nukleozidfosforilazės (PNP) fermentinis aktyvumas ir nustatomas medžiagos (IC_{50}) PNP aktyvumas, kuris yra nustatomas radiochemiškai, matuojant [^{14}C]-hipoksantino susidarymą iš [^{14}C]-inozino (žr. Biomedicine, 33, 39 (1980)), panaudojant blužnies galinės dalies liauką
 10 kaip fermento šaltinį.

10-14 PAVYZDŽIAI

Sekantys nagrinėjamo išradimo junginiai, kurie yra
 15 2-amino-7-(R)-3H,5H-pirol[3,2-d]-pirimidin-4-onai, kur R yra $-CH_2R_1$, kurioje R_1 grupė yra sekanti:

- 10 pavyzdys $R_1=2$ -metil-3-piperidinil
- 11 pavyzdys $R_1=2$ -chloro-3-piperidinil
- 20 12 pavyzdys $R_1=2$ -trifluormetil-3-piperidinil
- 13 pavyzdys $R_1=2$ -metoksi-3-piperidinil
- 14 pavyzdys $R_1=2$ -fluoro-3-piperidinil

Medžiagos gaunamos, pasinaudojant būdais, pateiktais
 25 1-8 pavyzdžiuose, kaip pradines medžiagas naudojant atitinkamus 3-(pakeistus 3-piridinil)-propionitrilus.

15 PAVYZDYS

30 3-(2-Piridinil)propionitrilas šiame pavyzdyje gaunamas pasinaudojant būdu, aprašytu V. Boekelheide, et al., J. Am. Chem. Soc., 75, 3243 (1953). Kalio cianido (83.74 g) tirpalas vandenyje (160 ml) yra pilamas į šviežiai perdistiliuotą 2-vinilpiridino (67.59 g)
 35 tirpalą acto rūgšties anhidride (131.30 g) tokiu greičiu, kad būtų palaikomas lėtas virimas su grįžtamu

šaldytuvu. Sudėjus visą medžiagą, gautas tamsiai raudonos spalvos mišinys kaitinamas alyvos vonioje 17 valandų 105°C energingai maišant. Atšaldyto reakcijos mišinio pH prisotintu Na_2CO_3 tirpalu privedamas iki 8.

5 Mišinys ekstrahuojamas CHCl_3 (4x150 ml), praplaunamas vandeniu, išdžiovinamas Na_2SO_4 ir garinamas, kol susidaro tamsi klampi alyva. Alyva frakcionuojama distiliuojant vakuume, naudojant Vigreux koloną. Po mažos priešdistiliacijos frakcijos, turinčios 2-vinilpiridiną (0.35 g), surenkamas norimas 3-(2-piridinil)propio-nitrilas skaidrios klampios fluorescuojančios geltonai-žalios spalvos alyvos pavidalu: išeiga 59.8 g; 70.4%; virimo temperatūra 86°C prie 1.0 mm Hg.

10

15 16-20 PAVYZDŽIAI

Gaunami sekantys nagrinėjamo išradimo junginiai, kurie yra 2-amino-7-(R)-3H,5H-pirololo[3,2-d]-pirimidin-4-onai, kur R yra - CH_2R_1 , kurioje R_1 grupė yra sekanti:

20

16 pavyzdys $\text{R}_1=2$ -piperidinil

17 pavyzdys $\text{R}_1=4$ -piperidinil

18 pavyzdys $\text{R}_1=2$ -trifluormetil-4-piperidinil

19 pavyzdys $\text{R}_1=3$ -metoksi-2-piperidinil

25

20 pavyzdys $\text{R}_1=3$ -fluoro-4-piperidinil

Medžiagos gaunamos, pasinaudojant būdais, pateiktais 1-8 ir 15 pavyzdžiuose, kaip pradines medžiagas naudojant atitinkamus 3-(2- arba 4-piridinil)-propionitrilus.

30

21 PAVYZDYS

Junginio (IC) testavimui paruošiama farmacinė kompozicija intraperitonealinei injekcijai. Intraperitonealinis injekcinis tirpalas, į kurį įeina pagal 8 pavyzdį

35

gauta medžiaga, ištirpinamas vandeniniame skiediklyje, turinčiame dešimt procentų DMSO.

22 PAVYZDYS

5

Medžiaga (IC) įvedama Lewis linijos žiurkėms intra-peritonalinės injekcijos pagalba, panaudojant bandomąją 21 pavyzdžio kompoziciją, siekiant įvesti 30 mg junginio (IC) per dvi injekcijas per dieną. Atliekami kontroliniai eksperimentai su grupėmis, kurios gauna tik skiediklį. Praėjus tam tikram laikui po įvedimo, eksperimentiniai gyvuliai dekapituojami ir paimami plazmos pavyzdžiai. Plazma ekstrahuojama šaltu 0.5 N HClO₄ tirpalu ir neutralizuojama NH₄HCO₃. Pašalinus susidariusius perchloratus, ekstraktas chromatografuojamas 8HPLC pagalba, naudojant atvirkštinės fazės kolonėlę (Spherisorb ODSI). Pastebimas žymus inozino kiekio padidėjimas gyvulių, kurie gavo junginį (IC), plazmoje.

20

23-33 PAVYZDŽIAI

Iš junginių, pateiktų kaip 10-20 pavyzdžiai, paruošiamos farmacinės kompozicijos, kaip aprašyta 21 pavyzdyje, ir gauti injekciniai tirpalai išbandomi kaip aprašyta 22 pavyzdyje. Pastebimas žymus inozino kiekio padidėjimas gyvulių, kurie gavo junginius, aprašytus šiame išradime, plazmoje.

30

34 PAVYZDYS

Šiame pavyzdyje gaunamas 3-(2-furanil)propionitrilas. Į trigurklę kolbą su šaldytuvu ir džiovinamuoju vamzdeliu supilamas 3-(2-furanil)akrilonitrilo (67.2 g) tirpalas sausame metanolyje (2 l) ir pridedama magnio drožlių (20 g). Papildomas magnio kiekis pridedamas dalimis, atsižvelgiant į reakcijos greitį, kol sudedamas visas

35

145 g kiekis. Po, apytikriai, penkių valandų tirpiklis nugarinamas, ir gauta liekana sušoka į kietą pastą, kurios pH šaldant privedamas, apytikriai, iki 6.5 su 6N HCl. Mišinys ekstrahuojamas keliomis CHCl_3 porcijomis, išdžiovinamas Na_2SO_4 ir sukonzentruojamas iki tamsios alyvos. Distiliuojant vakuume per trumpą Vigreux kolonėlę, gaunamas propionitrilas bespalvės alyvos pavidalu; išeiga 49.5 g (72%); virimo temperatūra 46.0-46.5°C/0.5 mm.

10

35 PAVYZDYS

3-(2-Furanil)propionitrilas, gautas pagal 34 pavyzdį, toliau naudojamas nagrinėjamo išradimo sintezėse. Sauso N_2 atmosferoje propionitrilas (48.7 g), natrio hidridas (10.28 g), etilo formiatas (32.74 g) ir bevandenis tetrahidrofuranas (200 ml) 18 valandų maišomi kambario temperatūroje, apsaugant nuo drėgmės. Po to lakios medžiagos išgarinamos, gauta kietą geltona medžiaga ištirpinama, apytikriai, 20 ml šalto vandens, šaldant ledo vonioje, ir tirpalo pH sukoreguojamas iki pH 6 su 6N HCl. Gautos sunkios alyvos pavidalo nuosėdos ekstrahuojamos CHCl_3 , ir ekstraktas praplaunamas vandeniu, išdžiovinamas Na_2SO_4 ir išgarinus gaunama skysta alyva, kurioje yra nevalytas formilo junginys; išeiga 53.06 g.

20

25

36 PAVYZDYS

Glicino metilo esterio hidrochloridas (67.05 g) ir bevandenis natrio acetatas (43.79 g) pridedamas į nevalytos formilinės medžiagos (53.05 g), paruoštos pagal prieš tai pateiktą pavyzdį, tirpalą $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4:1, 1500 ml). Po 24 valandų MeOH išgarinamas vakuume ir vandens ir alyvos mišinys ekstrahuojamas CHCl_3 . CHCl_3 sluoksnis džiovinamas (Na_2SO_4) ir išgarinus gaunama gintarinė alyva (59.1 g).

30

35

37 PAVYZDYS

Etilo chloroformiatas (43.68 g) sulašinamas azoto atmosferoje į gintarinės alyvos, gautos 36 pavyzdyje, (59.1 g) ir DBN (133 g) tirpalą sausame CH_2Cl_2 (400 ml), šaldant ledų vonioje. Valandą pamaišius 0°C , tirpalas paliekamas stovėti kambario temperatūroje per naktį. Patikrinus reakcijos eigą PSC (plonasluoksnė chromatografija), pridedamas papildomas kiekis ClCO_2Et ir DBN, kad pilnai įvyktų reakcija, ir tirpalas paliekamas stovėti 24 valandas. Lakios medžiagos išgarinamos vakuume, klampi liekana valoma kolonėlėje su silikageliu (kurios pagrindinis tikslas pašalinti mažiau judrų DBN), gaunant N-blokuotą pirolą, atitinkamą pirolą be apsauginės pirolų azoto etoksikarbonilinės grupės ir pradinį propionitrilą.

38 PAVYZDYS

Į N-blokuoto pirolų, gauto 37 pavyzdyje (11.66 g) tirpalą MeOH (200 ml) pridedamas kietas Na_2CO_3 (4.23 g), ir reakcijos mišinys kambario temperatūroje maišomas 24 valandas, atskiriant gautam deblokuotam pirolui. Mišinys sausai išgarinamas, ir liekana kruopščiai sutrinama H_2O (200 ml), kad ištirptų neorganinės medžiagos ir ekstrahuojama CHCl_3 (3×200 ml). Ekstraktas išdžiovinamas (Na_2SO_4) ir išgarinus gaunama klampi derva, kuri, džiovinant vakuume, kristalინasi ir toliau naudojama kaip tarpinė medžiaga be papildomo valymo. Didesnis produkto apvalymo laipsnis gali būti pasiektas panaudojant kolonelinę chromatografiją (silikagelis/ CHCl_3), arba perkristalinant iš toluolo/cikloheksano (1:3) mišinio.

39 PAVYZDYS

Benzoilo izotiocianatas (4.58 g) sulašinamas į deblokuoto pirola (5.15 g), gauto 38 pavyzdyje, tirpalą sausame CH_2Cl_2 (75 ml). Po 1 valandos kambario temperatūroje, tirpalas išgarinamas, ir dervinga liekana ištirpinama Et_2O (100 ml), beveik iš karto atsiskiriant kietai kristalinei medžiagai, kuri surenkama filtruojant. Et_2O filtratas kaitinamas iki virimo ir praskiedžiamas lygiu tūriu karšto cikloheksano. Lėtai atšaldžius tirpalą, gaunamas papildomas tioureido kiekis.

40 PAVYZDYS

Metilo jodidas (8.71 g) 0°C pridedamas į tioureido, gauto 39 pavyzdyje, (10.68 g) ir DBN (4.15 g) tirpalą sausame CH_2Cl_2 (250 ml). Tirpalas maišomas 15 min. 0°C , 1 valandą kambario temperatūroje ir po to išgarinamas vakuume. Liekanos tirpalas CHCl_3 chromatografuojamas kolonėlėje su silikageliu kaip eliuentą naudojant CHCl_3 , gaunamos homogeninės metiltio tarpinio junginio frakcijos.

41 PAVYZDYS

Metiltio junginio, gauto 40 pavyzdyje, (0.80 g, 2.0 mmoliai) tirpalas 25 ml MeOH, kuris buvo prisotintas NH_3 , 0°C , 24 valandas kaitinamas $90-95^\circ\text{C}$ nerūdijančio plieno bomboje, padengtoje stiklu. Atšaldytos bombos turinys išgarinamas vakuume ir gaunamas mišinys, susidedantis iš 2-amino junginio, benzamido ir pašalinio produkto, kuris vietoje 2-amino junginio yra 2-metiltio darinys. Mišinys energingai, per kelias minutes sumaišomas su 30 ml 2:1 Et_2O /cikloheksano mišiniu, netirpi kieta medžiaga nufiltruojama ir praplaunama Et_2O . Filtrate yra didžioji benzamido ir 2-metiltio komponentų dalis. Et_2O /cikloheksano netir-

pios medžiagos (0.425 g) tirpalas MeOH, kuriame yra, apytikriai, 10 g silikagelio, išgarinamas iki sausumo. Liekana susmulkinama iki miltelių ir tolygiai užnešama ant silikagelio kolonėlės, kuri eliuojama
5 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{HOAc}$ (95:5:1) mišiniu ir gaunamas šalutinis 2-metiltio produktas ir reikiamas furanilinis tarpinis junginys. Tarpinis junginys perkristalinamas ekstrahuojant Soksleto aparate į verdantį izopropilacetatą. Balti kristalai paskirstomi į tris porcijas ir
10 išdžiovinami vakuume 100°C virš P_2O_5 per 7 valandas.

Tarpinio junginio (116 g, 0.5 mmolio) tirpalas metanolyje (50 ml) hidrinamas su 30% paladžio/aktyvuotos anglies (40 mg) katalizatoriumi, esant 4.3592 kg/cm^2 slėgiui, apytikriai, 36 valandas. Katalizatorius pašalinamas filtruojant azoto atmosferoje, filtratas išgarinamas ir dar kartą papildomai išgarinamas su toluolu. Kieta liekana perkristalinama ekstrahuojant Soksleto aparate į verdantį izopropilacetatą. 2-
15 Tetrahidrofurano darinys (1E) gaunamas baltos kristalinės medžiagos pavidalu, kuri išdžiovinama vakuume 110°C virš P_2O_5 per šešias valandas; išeiga 73 mg (61.8%), lyd. t. $284\text{--}286^\circ\text{C}$ (skyla).
20

25 42 PAVYZDYS

Nustatomas produkto, aprašyto 41 pavyzdyje, inhibuojantis aktyvumas, kaip aprašyta 9 pavyzdyje, ir stebimas junginio IC_{50} PNP aktyvumas.
30

43 PAVYZDYS

Junginio (1E) išbandymui paruošiama farmacinė kompozicija intraperitonealinei injekcijai. Intraperitonealinę
35 injekcinę tirpalą, į kurią įeina junginys, aprašytas 41 pavyzdyje, ištirpinamas vandeniniame skiediklyje, kuriame yra 10 procentų DMSO.

44 PAVYZDYS

5 Panaudodami būdą, kuris yra aprašytas 16 pavyzdyje, junginys (1E) intraperitonaliniu būdu įvedamas Lewis linijos žiurkėms, panaudojant bandomąją kompoziciją, aprašytą 43 pavyzdyje, siekiant gauti 30 mg junginio (1E), ir gauti rezultatai yra lyginami su kontro-

10 liniais. Gyvulių, gavusių junginį (1E), plazmoje stebimas žymus inozino kiekio padidėjimas.

45-49 PAVYZDŽIAI

15 Gaunami sekantys šiame išradime nagrinėjami junginiai, kurie yra 2-amino-7-(R)-3H,5H-pirol[3,2-d]-pirimidin-4-onai, kuriuose R yra $-\text{CH}_2-\text{R}_1$, kurioje R_1 grupė yra sekanti:

45 pavyzdys $\text{R}_1=3$ -tetrahidrofuranil

46 pavyzdys $\text{R}_1=3$ -chloro-2-tetrahidrofuranil

20 47 pavyzdys $\text{R}_1=3$ -trifluormetil-2-tetrahidrofuranil

48 pavyzdys $\text{R}_1=3$ -metoksi-3-tetrahidrofuranil

49 pavyzdys $\text{R}_1=3$ -fluoro-2-tetrahidrofuranil

25 Junginiai gaunami pagal būdus, pateiktus 34-41 pavyzdžiuose, panaudojant kaip pradines medžiagas atitinkamus 3-(furanil)akrilo-nitrilus.

50 PAVYZDYS

30 Tetrahidrofuranilo junginio (500 mg), gauto 41 pavyzdyje, tirpalas ir fenolio kristalai 2N HBr (20 ml), maišomas 18 valandų 40°C azoto atmosferoje. Tirpiklis išgarinamas žemoje temperatūroje vakuume ir liekana praplaunama keletu mililitrų Et_2O , pašalinant visą tri-

35 bromfenolį dekantuojant. Liekanos suspensijos vandenyje pH privedamas iki 7 0.1 N NaOH pagalba, gaunant bromo

alkoholių laisvos bazės pavidalu. Kieta medžiaga surenkama ir išdžiovinama kambario temperatūroje.

5 Bromalkoholio tirpalas bevandeniame dimetilacetamide atšaldomas ledo vonioje ir paveikiamas ekvimoliariniu PBR_3 kiekiu. Tirpalas kambario temperatūroje maišomas vieną valandą, po to dimetilacetamidas išgarinamas vakuume žemoje temperatūroje, panaudojant oro siurblią ir gaudyklę su sausu ledu. Liekanos suspensijos pH ledo/vandens mišinyje sukoreguojama iki 7, panaudojant 1N NaOH, gaunant negryną reakcijos produktą, turintį 1,4-dibromo junginį. Nufiltravus, praplovus šaltu vandeniu ir išdžiovinus kambario temperatūroje, gautas produktas su grįžtamu šaldytuvu virinamas su natrio sulfidu 50% etanolio/vandens mišinyje, arba kitu atveju, kaitinamas su Na_2S N,N-dimetilacetamide; tirpiklis pašalinamas vakuume, liekana plaunama vandeniu, kad pašalintų NaBr ir pH sukoreguojama iki 7, kad išsodintų 2-tetrahidrotienilinį junginį (IG).

20

51 PAVYZDYS

Nustatomas produkto, aprašyto 50 pavyzdyje, inhibuojantis aktyvumas, kaip aprašyta 9 pavyzdyje, ir surandamas junginio PNP aktyvumo IC_{50} .

25

52 PAVYZDYS

30 Junginio (IG) išbandymui paruošiama farmacinė kompozicija intraperitonalinei injekcijai. Intraperitonalinį injekcinį tirpalą, į kurį įeina junginys, aprašytas 50 pavyzdyje, ištirpinamas vandeniniame skiediklyje, kuriame yra 10 procentų DMSO.

53 PAVYZDYS

Panaudojant būdą, kuris yra aprašytas 16 pavyzdyje, junginys (1G) intraperitonaliniu būdu įvedamas Lewis
 5 linijos žiurkėms, naudojant bandomąją kompoziciją, aprašytą 43 pavyzdyje, siekiant gauti 30 mg junginio (1G), ir gauti rezultatai yra lyginami su kontroliniais. Gyvulių, gavusių junginį (1E), plazmoje stebimas žymus inozino kiekio padidėjimas.

10

54-58 PVYZDŽIAI

Gaunami sekantys šiame išradime nagrinėjami junginiai, kurie yra 2-amino-7-(R)-3H,5H-pirol[3,2-d]-pirimidin-
 15 4-onai, kuriuose R yra $-CH_2-R_1$, kurioje R_1 grupė yra sekanti:

54 pavyzdys $R_1=3$ -tetrahidrotienilas

55 pavyzdys $R_1=3$ -chloro-2-tetrahidrotienilas

20 56 pavyzdys $R_1=3$ -trifluormetil-2-tetrahidrotienilas

57 pavyzdys $R_1=3$ -metoksi-2-tetrahidrotienilas

58 pavyzdys $R_1=3$ -fluoro-2-tetrahidrotienilas

Junginiai gaunami pagal būdus, pateiktus 34-41 ir
 25 50 pavyzdžiuose, panaudojant kaip pradines medžiagas atitinkamus 3-(furanil)akrilonitrilus.

59 PAVYZDYS

30 Pasinaudojant 1 pavyzdyje pateiktu būdu, gaunamas 3-(2-pirolil)-propionitrilas, panaudojant kaip pradinę medžiagą pirol-2-karboksaldehidą. Pagal pateiktus 2-8 pavyzdžius, tarpinis junginys 2-amino-7-(2-pirolilmetil)-
 35 3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-onas gaunamas iš propionitrilo, iš kurio gaunamas 2-pirolidinilo junginys (II), redukuojant tarpinį junginį.

60 PAVYZDYS

Pasinaudojant 1 pavyzdyje pateiktu būdu, 3-(3-pirolil)-
propionitrilas gaunamas, panaudojant kaip pradinę me-
5 džiagą pirol-3-karboksaldehidą. Pagal pateiktus 2-8
pavyzdžius, tarpinis junginys 2-amino-7-(3-pirolil-
metil)-3H,5H-pirololo[3,2-d]pirimidin-4-onas gaunamas iš
propionitrilo, iš kurio, redukuojant tarpinį junginį,
gaunamas 3-pirolidinil junginys (IJ).

10

61 PAVYZDYS

Pasinaudojant 1 pavyzdyje pateiktu būdu, gaunamas 3-(2-
piranil)-propionitrilas, panaudojant kaip pradinę me-
15 džiagą 2-pirankarboksaldehidą. Pagal pateiktus 2-8 pa-
vyzdžius, tarpinis junginys 2-amino-7-(2-piranilmetil)-
3H,5H-pirololo[3,2-d]pirimidin-4-onas gaunamas iš propio-
nitrilo, iš kurio, redukuojant tarpinį junginį, gau-
namas 2-tetrahidropiranilinis junginys (IL).

20

62 PAVYZDYS

Pasinaudojant 1 pavyzdyje pateiktu būdu, gaunamas 3-(3-
piranil)-propionitrilas, panaudojant kaip pradinę me-
25 džiagą 3-pirankarboks-aldehidą. Pagal pateiktus 2-8 pa-
vyzdžius, tarpinis junginys 2-amino-7-(3-piranilmetil)-
3H,5H-pirololo[3,2-d]pirimidin-4-onas gaunamas iš propio-
nitrilo, iš kurio, redukuojant tarpinį junginį, gau-
namas 3-tetrahidropiranilinis junginys (IM).

30

63 PAVYZDYS

Pasinaudojant 1 pavyzdyje pateiktu būdu, gaunamas 3-(4-
piranil)-propionitrilas, panaudojant kaip pradinę me-
35 džiagą 4-pirankarboksaldehidą. Pagal pateiktus 2-8 pa-
vyzdžius, tarpinis junginys 2-amino-7-(4-piranilmetil)-
3H,5H-pirololo[3,2-d]pirimidin-4-onas gaunamas iš propio-

nitrilo, iš kurio, redukuojant tarpinį junginį, gaunamas 4-tetrahidropiranilinis junginys (IN).

64 PAVYZDYS

5

Metiltio junginio, gauto 7 pavyzdyje, (0.358 g, 0.85 moliai) tirpalas 100 ml MeOH, kuris buvo prisotintas NH_3 , 0°C , 24 valandas kaitinamas $90-95^\circ\text{C}$ nerūdijančio plieno bomboje, padengtoje stiklu. Atšaldytos bombos turinys išgarinamas vakuume ir gaunamas norimo 2-amino tarpinio junginio, benzamido ir pašalinio produkto, kuris vietoje 2-amino junginio yra 2-metiltio darinys, mišinys. Mišinys ištirpinamas metanolyje ir tirpalas, kuriame yra apie 5 g silikagelio, išgarinamas. Po to mišinys tolygiai užnešamas ant silikagelio kolonėlės, kuri eliuojama $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1) mišiniu ir gaunamas šalutinis produktas ir reikiamas 2-amino-(3-piridinilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-onas - junginys (IIA). Medžiaga perkristalinama ekstrahuojant Soksleto aparate į verdanti izopropilacetatą.

20

65 PAVYZDYS

Testuojamas junginio (IIA), gauto pagal 64 pavyzdį, fermento inhibavimo aktyvumas. Matuojamas purinnukleozidfosforilazės (PNP) fermentinis aktyvumas ir nustatomas medžiagos (IC_{50}) PNP aktyvumas, kuris yra nustatomas radiochemiškai, matuojant [^{14}C]-hipoksantino susidarymą iš [^{14}C]-inozino (žr. Biomedicine, 33, 39 (1980)), panaudojant blužnies galinės dalies liauką, kaip fermento šaltinį.

30

66-68 PAVYZDŽIAI

Gaunami sekantys šiame išradime nagrinėjami junginiai, kurie yra 2-amino-7-(R)-3H,5H-pirol[3,2-d]-pirimidin-

35

4-onai, kuriuose R yra $-\text{CH}_2\text{R}_1$, kurioje R_1 grupė yra sekanti:

- 66 pavyzdys $\text{R}_1=2$ -piridinil
5 67 pavyzdys $\text{R}_1=4$ -piridinil
68 pavyzdys $\text{R}_1=3$ -chloro-2-piridinil

10 Junginiai gaunami pagal būdus, pateiktus 1-7 ir 64 pavyzdžiuose, kaip pradines medžiagas panaudojant atitinkamus 3-(piridinil)propionitrilus.

69 PAVYZDYS

15 Junginio (IIA) išbandymui paruošiama farmacinė kompozicija intraperitonealinei injekcijai. Intraperitonealinis injekcinis tirpalas, į kurį įeina junginys, aprašytas 64 pavyzdyje, ištirpinamas vandeniniame skiediklyje, kuriame yra 10 procentų DMSO.

20 70 PAVYZDYS

25 Junginys (IIA) intraperitonealiniu būdu įvedamas Lewis linijos žiurkėms, panaudojant bandomąją kompoziciją, aprašytą 69 pavyzdyje, siekiant gauti 30 mg junginio (IIA) vienos injekcijos metu du kartus dienoje. Tiriamos ir kontrolinės grupės, kurioms buvo įvedamas tik skiediklis. Praėjus tam laikui po injekcijų įvedimo, gyvūnai dekapituojami ir išskiriama plazma. Plazma ekstrahuojama šaltu 0.5N HClO_4 ir neutralizuojama 30 NH_4HCO_3 . Pašalinus perchloratines druskas, ekstraktas chromatografuojamas HPLC kolonėlėje su atvirkščia faze (Spherisorb CDSI). Gyvulių, gavusių junginį (IIA), plazmoje stebimas žymus inozino kiekio padidėjimas.

71-73 PAVYZDŽIAI

Visos medžiagos, gautos pagal 66-68 pavyzdžius, buvo panaudotos vaistinių formų gamybai, kaip aprašyta 69 pavyzdyje, ir gauti injekciniai tirpalai išbandomi taip, kaip aprašyta 70 pavyzdyje. Gyvulių, gavusių junginį (IIA), plazmoje stebimas žymus inozino kiekio padidėjimas.

10 74 PAVYZDYS

1-Cikloheksenilacetonitrilas yra naudojamas pateikto išradimo sintezėse. Sauso N_2 atmosferoje 1-cikloheksenilacetonitrilo (9.2 g, 75.92 mmoliai) tirpalas sausame tetrahidrofurane (THF, 10 ml) supilamas į maišomą natrio hidrido (3.18 g, 132.86 mmoliai) ir etilformiato (30.14 g, 406.93 mmoliai) mišinį 50 ml THF, ir gautas mišinys maišomas 8 valandas kambario temperatūroje. Lakios medžiagos kambario temperatūroje išgarinamos vakuume. Liekana $0^\circ C$ temperatūroje užpilama vandeniu (30 ml) ir tirpalo pH privedamas iki 6, lašinant 6N HCl. Gauta sunki alyva ekstrahuojama $CHCl_3$. Ekstraktas praplaunamas vandeniu, išdžiovinamas Na_2SO_4 , ir gautą organinį sluoksnį išgarinus gauname negryną formilinę medžiagą raudonai-rudos alyvos pavidalu (9.6 g).

75 PAVYZDYS

Glicino metilo esterio hidrochloridas (16.68 g, 132.85 mmoliai) ir bevandenis natrio acetatas (10.89 g, 132.85 mmoliai) pridedami į nevalytos formilinės medžiagos (9.6 g), paruoštos pagal 74 pavyzdį ir toliau negrynintos, tirpalą $MeOH/H_2O$ (4:1, 150 ml) mišinyje. Po 24 valandų $MeOH$ išgarinamas vakuume ir vandens ir alyvos mišinys ekstrahuojamas $CHCl_3$. $CHCl_3$ sluoksnis išdžiovinamas (Na_2SO_4) ir išgarinus gaunama gintarinė

alyva, kuri valoma kolonėlėje su silikageliu. Eliuojant CHCl_3 , gaunamas reikiamas enaminas: išeiga 4.5 g.

76 PAVYZDYS

5

Etilo chloroformiatas (3.04 g, 28.06 mmoliai) azoto atmosferoje sulašinamas į enamino, gauto 75 pavyzdyje, (4.12 g, 18.70 mmoliai) ir 1,5-diazobiciklo [4.3.0]-non-5-eno (DBN, 6.96 g, 56.11 mmoliai) tirpalą sausame CH_2Cl_2 (100 ml), šaldant ledo vonioje. Valandą pamaišius 0°C , tirpalas paliekamas stovėti kambario temperatūroje per naktį. Patikrinus reakcijos eigą PSC (plonasluoksnė chromatografija), pridedamas papildomas kiekis ClCO_2Et (0.5 ml) ir DBN (3.0 ml), kad reakcija įvyktų iki galo, ir tirpalas paliekamas stovėti 24 valandas. Lakios medžiagos išgarinamos vakuume, klampią liekaną valant kolonėlėje su silikageliu (kurios pagrindinis tikslas pašalinti mažiau judrų DBN), gaunamas N-blokuotas pirolas, kuris naudojamas be tolesnio gryninimo.

20

77 PAVYZDYS

Į N-blokuoto pirolą, gauto 76 pavyzdyje, (3.0 g, 10.26 mmoliai) tirpalą MeOH (100 ml) pridedamas kietas Na_2CO_3 (2.71 g, 25.65 mmoliai), ir reakcijos mišinys kambario temperatūroje maišomas 48 valandas, atskiriant gautą deblokuotą pirolą. Mišinys sausai išgarinamas, ir liekana kruopščiai sutrinama H_2O (50 ml), kad ištirptų neorganinės medžiagos, ir ekstrahuojama CHCl_3 (3x50 ml). Ekstraktas išdžiovinamas (Na_2SO_4) ir garinamas, kol gautama klampi derva, kuri valoma kolonėlėje su silikageliu, eliuentu naudojant CHCl_3 ; išeiga 2.04 g; lyd. t. 125°C .

30

78 PAVYZDYS

35

Benzoilo izotiocianatas (0.76 g, 4.65 mmoliai) sulašinamas į deblokuoto pirolą, gauto 77 pavyzdyje, (0.91 g,

4.13 mmoliai) tirpalą sausame CH_2Cl_2 (30 ml). Palaikius 1 valandą kambario temperatūroje, tirpalas išgarinamas, ir dervinę liekaną praplovus metanoliu, gaunamas tioureido produktas; išeiga 0.70 g, lyd. t. 170°C .

5

79 PAVYZDYS

Metilo jodidas (0.678 g, 4.78 mmoliai) pridedamas į tioureido, gauto 78 pavyzdyje, (0.630 g, 1.64 mmoliai) ir DBN (0.230 g, 1.85 mmoliai) tirpalą sausame CH_2Cl_2 (50 ml) 0°C . Tirpalas maišomas 15 min. 0°C , 1 valandą kambario temperatūroje ir po to išgarinamas vakuume. Liekanos tirpalas CHCl_3 chromatografuojamas kolonėlėje su silikageliu, eliuentu naudojant CHCl_3 ir gaunamos homogeninės metiltio tarpinio junginio frakcijos; išeiga 0.7 g.

15

80 PAVYZDYS

Metiltio junginio, gauto 79 pavyzdyje, (0.70 g, 1.76 mmoliai) tirpalas 50 ml MeOH, kuris buvo prisotintas NH_3 , 0°C , 24 valandas kaitinamas $90-95^\circ\text{C}$ nerūdijančio plieno bomboje, padengtoje stiklu. Atšaldytos bombos turinys išgarinamas vakuume ir gaunamas medžiagos (IIIA), benzamido ir pašalinio produkto, kuris vietoje 2-amino junginio (IIIA) yra 2-metiltio darinys, mišinys. Mišinys per kelias minutes energingai sumaišomas su, apytikriai, 50 ml Et_2O , netirpi kieta medžiaga nufiltruojama ir praplaunama Et_2O . Filtrate yra didžioji benzamido ir 2-metiltio komponentų dalis. Et_2O /cikloheksano mišinyje netirpios medžiagos (0.425 g) tirpalas MeOH, kuriame yra, apytikriai, 10 g silikagelio, išgarinamas iki sauso. Liekana susmulkinama iki miltelių ir tolygiai užnešama ant silikagelio kolonėlės, kuri eliuojama $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{HOAc}$ (95:5:1) mišiniu ir gaunamas šalutinis 2-metiltio produktas ir reikiamas furanilinis tarpinis junginys. Tarpinis

25

30

35

junginys perkristalinamas ekstrahuojant Soksleto aparate į verdantį izopropilacetatą. Balti kristalai pasiskirstomi į tris dalis ir išdžiovinami vakuume 100°C virš P_2O_5 per 7 valandas.

5

Tarpinio junginio (116 g, 0.5 mmolio) tirpalas metanolyje (50 ml) hidrinamas, naudojant 30% paladžio/aktyvuotos anglies (40 mg) katalizatorių, esant 62 lb/in² (4.3592 kg/cm²) slėgiui, apytikriai, 36 valandas.

10 Katalizatorius pašalinamas filtruojant azoto atmosferoje, filtratas išgarinamas ir dar kartą papildomai išgarinamas su toluolu. Kieta liekana perkristalinama ekstrahuojant Soksleto aparate į verdantį izopropilacetatą. 2-Tetrahidrofurano darinys (1E) gaunamas
15 baltos kristalinės medžiagos pavidalu, kuri išdžiovinama vakuume 110°C virš P_2O_5 per šešias valandas; išeiga 73 mg (61.8%), lyd. t. 284-286°C (skyla).

81 PAVYZDYS

20

Testuojamas junginio, aprašyto 80 pavyzdyje, fermento inhibavimo aktyvumas. Matuojamas purinnukleozidfosforilazės (PNP) fermentinis aktyvumas ir nustatomas medžiagos (IC_{50}) PNP aktyvumas, kuris yra nustatomas
25 radiochemiškai, matuojant [¹⁴C]-hipoksantino susidarymą iš [¹⁴C]-inozino (žr. Biomedicine, 33, 39 (1980)), panaudojant blužnies galinės dalies liauką, kaip fermento šaltinį. Esant 1 mM fosfato IC_{50} yra 1.9 μM, o esant fosfato 50 mM IC_{50} yra 19 μM.

30

82 PAVYZDYS

Medžiagos (IIIB) ir (IIIC) gaunamos pagal 74-80 pavyzdžiuose aprašytus būdus, kaip tarpines medžiagas panaudojant atitinkamus 2- ir 3-cikloheksenilacetonitrilus. Medžiagos išbandomos taip, kaip aprašyta 81 pa-

35

vyzdyje, stebimas žymus fermentinis-inhibuojantis aktyvumas.

83-87 PAVYZDŽIAI

5

Gaunami sekantys šiame išradime nagrinėjami junginiai, kurie yra 2-amino-7-(R)-3H,5H-pirololo[3,2-d]-pirimidin-4-onai, kuriuose R yra sekanti:

10

83 pavyzdys $R_1=3$ -metil-2-cikloheksenil

84 pavyzdys $R_1=2$ -chloro-3-cikloheksenil

85 pavyzdys $R_1=3$ -trifluormetil-1-cikloheksenil

86 pavyzdys $R_1=3$ -metoksi-1-cikloheksenil

87 pavyzdys $R_1=3$ -trifluor-3-cikloheksenil

15

Junginiai gaunami pagal būdus, pateiktus 74-81 pavyzdžiuose, panaudojant kaip pradines medžiagas cikloheksenilacetonitrilus.

20

88 PAVYZDYS

25

Junginio (IIIA) išbandymui paruošiama farmacinė kompozicija intraperitonealinei injekcijai. Intraperitonealinis injekcinis tirpalas, į kurį įeina junginys (IIIA), ištirpinamas vandeniniame skiediklyje, kuriame yra 10 procentų DMSO.

89 PAVYZDYS

30

Intraperitonealiniu būdu, du kartus dienoje junginys (IIIA) įvedamas Lewis linijos žiurkėms, naudojant bandomąją kompoziciją, aprašytą 88 pavyzdyje, siekiant gauti vienos injekcijos metu 30 mg junginio (IIIA). Tiriamos ir kontrolinės grupės, kurioms buvo įvedamas tik skiediklis. Praėjus tam tikram laikui po injekcijų įvedimo, gyvūnai dekapituojami ir išskiriama plazma.

35

Plazma ekstrahuojama šaltu 0.5N HClO₄ ir neutralizuojama NH₄HCO₃. Pašalinus perchloratines druskas, ekstraktas chromatografuojamas HPLC kolonėlėje su atvirkščia faze (Spherisorb CDSI). Gyvulių, gavusių junginį (IIA), plazmoje stebimas žymus inozino kiekio padidėjimas.

90-94 PAVYZDŽIAI

Visos medžiagos, gautos pagal 83-87 pavyzdžius, buvo panaudotos vaistinių formų gamybai, kaip aprašyta 88 pavyzdyje, ir gauti injekciniai tirpalai išbandomi taip, kaip aprašyta 89 pavyzdyje. Gyvulių, gavusių nagrinėjamo išradimo junginį, plazmoje stebimas žymus inozino kiekio padidėjimas.

95 PAVYZDYS

Medžiaga (IIID) gaunama panaudojant kaip tarpinį produktą 2-amino-7-(1-cikloheksenil)-3H,5H-pirol[3,2-d]-pirimidin-4-oną. Tarpinio junginio (0.2 g, 0.86 mmoliai) tirpalas etanolyje (50 ml) hidrinamas su 10% Pd-C (50 mg), esant 45 lb/in² slėgimu 16 valandų ir karštas filtruojamas per Celitą. Filtratas sausai išgarinamas ir liekana kristalinama iš karšto etanolio, gaudant (IIID), išeiga 157 mg (78%), lyd. t. >300°C (skylant), anal. pask. C₁₂H₁₆N₄O.O. EtOH: C, 61.80; H, 7.10; N, 23.51. Rasta: C, 61.95; H, 7.43; N, 23.56.

96 PAVYZDYS

Testuojamas junginio (IIID), aprašyto 95 pavyzdyje, fermento inhibavimo aktyvumas pagal 81 pavyzdyje pateiktą metodiką. Esant 1 mM fosfato IC₅₀ yra 1.3 μM, o esant fosfato 50 mM IC₅₀ yra 145 μM.

97 PAVYZDYS

Šiame pavyzdyje pateikiamas 3-(2-adamantil)propionitrilo gavimas, pasinaudojant modifikuotu M. Ohno et al., J. Org. Chem., 53, 1285 (1988) sintezės būdu. 2-Bromadamantano (20 g, 92.96 mmoliai), Bu_3SnH (32.46 g, 111.5 mmoliai), akrilonitrilo (9.86 g, 185.92 mmoliai) ir AIBN (740 mg) tirpalas toluole (280 ml) maišomas kambario temperatūroje su grižtamu šaldytuvu 3 valandas. Reakcijos mišinys plaunamas amoniakiniu vandeniu (0.4 M, 500 ml), organinis sluoksnis plaunamas H_2O , džiovinamas MgSO_4 ir išgarinamas. Liekana distiliuojama 110-118°C (apytikriai 0.2 mm Hg); frakcijos apjungiamos, gaunant nevalyto 3-(2-adamantil)propionitrilo komplekse su alavu pavyzdį, kuris gryninamas kolonėlėje su silikageliu, eliuojant heksanu; po to heksanu/etilacetatu 97:3 ir heksanu/etilacetatu 95:5, išeiga 9.4 g (53.4%); lyd. t. pusiaukietas.

20

98 PAVYZDYS

3-(2-adamantil)propionitrilas, gautas 97 pavyzdyje, yra naudojamas pateikto išradimo sintezėse. Sauso N_2 atmosferoje mišinys 3-(2-adamantil)propionitrilo (7.0 g, 36.99 mmoliai), natrio hidrido (1.7 g, 73.95 mmoliai) ir bevandenio tetrahidrofurano (75 ml) kaitinamas 15 min. 52°C temperatūroje vandens vonioje ir 45 minučių intervale supilamas etilformiato (13.69 g, 184.85 mmoliai) tirpalas THF (100 ml). Po dviejų valandų 50-55°C temperatūroje sudedama antra porcija NaH (0.8 g) ir HCO_2Et (7.5 ml) ir reakcijos mišinys maišomas, apytikriai, dvi dienas. Sudedama trečia HCO_2Et (7.5 ml) ir NaH (0.8 g) porcija ir paliekama kambario temperatūroje, apytikriai, 24 valandas (nesureagavęs nitrilas nedalyvauja sekančiame etape, ir gali būti regeneruotas pirmoje valymo stadijoje). Tiršta pasta maišoma per naktį ir leidžiama atšalti iki kambario temperatūros. Lakios medžiagos išgarinamos vakuume, ir

35

0°C temperatūroje likusios šviesiai geltonos spalvos nuosėdos ištirpinamos minimaliame šalto vandens kiekyje (apytikriai 150 ml). 6N HCl pagalba tirpalo pH privedamas iki 6 ir ekstrahuojama CHCl_3 (3x100 ml).
5 Ekstraktas plaunamas vandeniu, džiovinamas Na_2SO_4 , ir išgarinamas vakuume iki tirštos gintarinės alyvos. Šis nevalytas produktas naudojamas sekančioje reakcijoje be papildomo valymo.

10 99 PAVYZDYS

I nevalytos formilinės medžiagos (8.0 g) tirpalą $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4:1, 500 ml) sudedamas glicino metilo esterio hidrochloridas (6.96 g, 55.46 mmoliai) ir bevandenis
15 natrio acetatas (4.55 g, 55.46 mmoliai). Po 24 valandų MeOH išgarinamas vakuume ir vandens ir alyvos mišinys ekstrahuojamas CHCl_3 . CHCl_3 sluoksnis džiovinamas (Na_2SO_4) ir išgarinamas, gaunant gintarinę alyvą, kuri valoma kolonėlėje su silikageliu. Eliuojant CHCl_3 ,
20 gaunamos dvi frakcijos: (1) 3-(2-adamantil)propionitrilo (panaudoto kaip pradinė medžiaga prieš tai buvusioje stadijoje), ir (2) reikiamo enamino: išeiga 6 g.

100 PAVYZDYS

25 Etilo chloroformiatas (2.82 g, 26.0 mmoliai) sulaušinamas azoto atmosferoje į enamino, gauto 99 pavyzdyje, (5.0 g, 17.34 mmoliai) ir 1,5-diazobiciklo [4.3.0]-non-5-eno (DBN, 6.46 g, 52.0 mmoliai) sausame
30 CH_2Cl_2 (50 ml), šaldant ledo vonioje. Valandą pamaišius 0°C, tirpalas paliekamas stovėti kambario temperatūroje per naktį. Patikrinus reakcijos eigą PSC (plonasluoksnė chromatografija), pridedamas papildomas kiekis ClCO_2Et (1.81 ml) ir DBN (3.23 ml), kad pilnai įvyktų
35 reakcija, ir tirpalas paliekamas stovėti 24 valandas. Lakios medžiagos išgarinamos vakuume, klampi liekana valoma kolonėlėje su silikageliu (kurios pagrindinis

tikslas pašalinti mažiau judrų DBN), gaunant N-blokuotą pirolą, kuris naudojamas be tolesnio gryninimo.

101 PAVYZDYS

5

I N-blokuoto pirolo, gauto 100 pavyzdyje (6.0 g, 16.59 mmoliai) tirpalą MeOH (100 ml) pridedamas kietas Na_2CO_3 (4.39 g, 41.49 mmoliai), ir reakcijos mišinys kambario temperatūroje maišomas 48 valandas, atsiskiriant gautam deblokuotam pirolui. Mišinys sausai išgarinamas, ir liekana kruopščiai sumaišoma su H_2O (50 ml), kad ištirptų neorganinės medžiagos ir ekstrahuojama CHCl_3 (3x100 ml). Ekstraktas džiovinamas (Na_2SO_4) ir garinamas, kol gaunama klampi derva, kuri kristalinama iš eterio, išeiga 4 g, lyd. t. 162-163°C.

15

102 PAVYZDYS

20

Benzoilo izotiocianatas (1.22 g, 7.47 mmoliai) sulaušinamas į deblokuoto pirolo, gauto 101 pavyzdyje, (0.91 g, 4.13 mmoliai) tirpalą sausame CH_2Cl_2 (30 ml). Po 1 valandos kambario temperatūroje tirpalas išgarinamas, ir dervinga liekana tirpinama metanolyje, gaunant tioureido produktą; išeiga 0.70 g, lyd. t. 170°C.

25

103 PAVYZDYS

30

Metilo jodidas (2.46 g, 17.39 mmoliai) pridedamas į tioureido, gauto 102 pavyzdyje, (2.7 g, 5.98 mmoliai) ir DBN (0.82 g, 6.57 mmoliai) tirpalą sausame CH_2Cl_2 (50 ml) 0°C. Tirpalas maišomas 15 min. 0°C, 1 valandą kambario temperatūroje ir po to išgarinamas vakuume, gaunant nevalytą metiltio tarpinį junginį; išeiga 2.78 g (nevalyto).

35

104 PAVYZDYS

Metiltio junginio, gauto 103 pavyzdyje, (2.78 g, 5.18 mmoliai) tirpalas 150 ml MeOH, kuris buvo prisotintas NH_3 , 0°C , 24 valandas kaitinamas $90-95^\circ\text{C}$ nerūdijančio plieno bomboje, padengtoje stiklu. Atšaldytos bombos turinys išgarinamas vakuume ir gaunamas medžiagos (IVA), benzamido ir pašalinio produkto, kuris vietoje 2-amino junginio (IVA) yra 2-metiltio darinys, mišinys. Mišinys per kelias minutes energingai sumaišomas su, apytikriai, 75 ml Et_2O , netirpi kieta balta medžiaga nufiltruojama ir praplaunama Et_2O . Filtrate yra didžioji benzamido ir 2-metiltio komponentų dalis. Et_2O netirpios medžiagos (1.38 g) tirpalas MeOH, kuriame yra, apytikriai, 10 g silikagelio, išgarinamas. Liekana susmulkinama iki miltelių ir tolygiai užnešama ant silikagelio kolonėlės, kuri eliuojama $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{HOAc}$ (95:5:1) mišiniu ir gaunamas šalutinis 2-metiltio produktas ir reikiamas 2-amino junginys (IVA). (IVA) junginys perkristalinamas ekstrahuojant Soksleto aparate į verdantį izopropilacetatą. Balti kristalai paskirstomi į tris dalis ir išdžiovinami vakuume 110°C virš P_2O_5 per 7 valandas; išeiga (51.5%), lyd. t. $>350^\circ\text{C}$ (skyla); anal. pask. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O} \cdot 0.21\text{MeOH} \cdot 0.22\text{H}_2\text{O}$, %: C, 66.88; H, 7.59; N, 18.12. Rasta, %: C, 66.86; H, 7.59; N, 18.12.

105 PAVYZDYS

Testuojamas junginio, gauto pagal 104 pavyzdį, fermento inhibavimo aktyvumas. Matuojamas purinnukleozidfosforilazės (PNP) fermentinis aktyvumas ir nustatomas medžiagos (IC_{50}) PNP aktyvumas, kuris yra nustatomas radiochemiškai, matuojant [^{14}C]-hipoksantino susidarymą iš [^{14}C]-inozino (žr. Biomedicine, 33, 39 (1980)), panaudojant blužnies galinės dalies liauką, kaip

fermento šaltinį. Esant 1 mM fosfato IC_{50} yra 0.090 μM , ir 50 mM fosfato IC_{50} yra 2.5 μM .

106-110 PAVYZDŽIAI

5

Gaunami sekantys šiame išradime nagrinėjami junginiai, kurie yra 2-amino-7-(R)-3H,5H-pirololo[3,2-d]-pirimidin-4-onai, kuriuose R yra $-CH_2-R_1$, kurioje R_1 grupė yra sekančios 2-adamantil grupės:

10

- 106 pavyzdys $R_1=2-(1\text{-metil})\text{-adamantil}$
- 107 pavyzdys $R_1=2-(1\text{-chloro})\text{-adamantil}$
- 108 pavyzdys $R_1=2-(1\text{-trifluormetil})\text{-adamantil}$
- 109 pavyzdys $R_1=2-(1\text{-metoksi})\text{-adamantil}$
- 110 pavyzdys $R_1=2-(1\text{-fluor})\text{-adamantil}$

15

Junginiai gaunami pagal būdus, pateiktus 98-104 pavyzdžiuose, kaip pradines medžiagas panaudojant atitinkamus 3-(2-adamantil)-propionitrilus.

20

111-116 PAVYZDŽIAI

Gaunami sekantys šiame išradime nagrinėjami junginiai, kurie yra 2-amino-7-(R)-3H,5H-pirololo[3,2-d]-pirimidin-4-onai, kuriuose R yra $-CH_2-R_1$, kurioje R_1 grupė yra sekančios 1-adamantil grupės:

25

- 111 pavyzdys $R_1=1-(2\text{-metil})\text{-adamantil}$
- 112 pavyzdys $R_1=1-(2\text{-chloro})\text{-adamantil}$
- 113 pavyzdys $R_1=1-(2\text{-trifluormetil})\text{-adamantil}$
- 114 pavyzdys $R_1=1-(2\text{-metoksi})\text{-adamantil}$
- 115 pavyzdys $R_1=1-(2\text{-fluor})\text{-adamantil}$
- 116 pavyzdys $R_1=1\text{-adamantil}$

30

Junginiai gaunami pagal būdus, pateiktus 98-104 pavyzdžiuose, kaip pradines medžiagas panaudojant atitinkamus 3-(1-adamantil)-propionitrilus.

5 117 PAVYZDYS

Junginio (IVA) išbandymui paruošiama farmacinė kompozicija intraperitonalinei injekcijai. Intraperitonalinis injekcinis tirpalas, į kurį įeina junginys (IVA),
10 ištirpinamas vandeniniame skiediklyje, kuriame yra 10 procentų DMSO.

118 PAVYZDYS

15 Junginys (IVA) intraperitonaliniu būdu įvedamas Lewis linijos žiurkėms, naudojant bandomąją kompoziciją, aprašytą 117 pavyzdyje, siekiant gauti 30 mg junginio (IVA) injekcijos metu du kartus dienoje. Tiriamos ir kontrolinės grupės, kurioms buvo įvedamas tik skiediklis. Praėjus tam tikram laikui po injekcijų įvedimo,
20 gyvūnai dekapituojami ir išskiriama plazma. Plazma ekstrahuojama šaltu 0.5N HClO₄ ir neutralizuojama kietu NH₄HCO₃. Pašalinus perchloratines druskas, ekstraktas chromatografuojamas HPLC kolonėlėje su atvirkščia faze
25 (Spherisorb CDSI). Gyvulių, gavusių junginį (IIA), plazmoje stebimas žymus inozino kiekio padidėjimas.

119-129 PAVYZDŽIAI

30 Medžiagos, gautos pagal 106-116 pavyzdžius buvo panaudotos vaistinių formų gamybai, kaip aprašyta 117 pavyzdyje, ir gauti injekciniai tirpalai išbandomi taip, kaip aprašyta 118 pavyzdyje. Gyvulių, gavusių nagrinėjamo išradimo junginius, plazmoje stebimas žymus inozino kiekio padidėjimas.
35

130 PAVYZDYS

3-Ciklopentilpropionitrilas yra naudojamas pateikto išradimo sintezėse. Sauso N_2 atmosferoje 3-ciklopentilpropionilo chloridas (57.7 g, 0.36 mmoliai) sulašinamas į didelį koncentruoto amonio hidroksido (400 ml) kiekį, atšaldytą ledo/druskos vonioje. Sunki baltos kietos medžiagos suspensija maišoma per naktį, atskiriama filtruojant, plaunama šaltu vandeniu ir perkristalinama iš, apytikriai, 2 litrų verdančio vandens. Blizgančios, baltos amido plokštelės džiovinamos vakuume virš P_2O_5 ; išeiga 31.6 g (62.3%); lyd. t. $122^\circ C$.

Apsaugant nuo atmosferoje esančios drėgmės, amido (23.5 g, 0.166 moliai) tirpalas $POCl_3$ (150 ml) $120^\circ C$ temperatūroje kaitinamas 1 valandą. Alyvos vonia atšaldoma iki $70^\circ C$ ir tirpalas sausame tetrahidrofurane (THF, 10 ml) supilamas į maišomą natrio hidrido (3.18 g, 132.86 mmoliai) ir $POCl_3$ perteklius nudistiliuojamas vakuume, ir atšaldyta liekana išpilama ant ledo (apytikriai 300 g). Mišinys neutralizuojamas atsargiai pridedant kieto Na_2CO_3 ir ekstrahuojamas keliomis Et_2O porcijomis. Sausas (Na_2SO_4) ekstraktas išgarinamas, gaunant skaidrią šviesiai geltoną alyvą, kurią distiliuojant vakuume, gaunamas norimas nitrilas; išeiga 16.86 g (82%) v.t. $88.0-88.5^\circ C/8.7$ mm. MS (EI): m/z 122 $(M-H)^+$; IR (kap. plėvelė), 2245 cm^{-1} ; 1H BMR, δ 1.67 (q, 2, $-CH_2CH_2CN$), 2.36 (t, 2, $-CH_2CN$), komplekso multipletai išsidėstę apie 1.11, 1.63, 1.86 (ciklopentilo protonai).

131 PAVYZDYS

3-Ciklopentilpropionitrilas, gautas prieš tai pateiktame pavyzdyje, toliau yra naudojamas pateikto išradimo sintezėse. Sauso N_2 atmosferoje vandens vonioje $52^\circ C$ temperatūroje 15 minučių kaitinamas 3-ciklopentilpro-

pionitrilo (14.8 g, 0.12 moliai), natrio hidrido (5.8 g, 0.24 moliai) ir bevandenio tetrahidrofurano (300 ml) mišinys, 45 minučių intervale supilamas etilo formiato (13.3 g, 0.18 moliai) tirpalas THF (100 ml). Po dviejų valandų 50-55°C temperatūroje sudedama antra porcija NaH (1.9 g) ir HCO₂Et (5.0 ml), o po 30 min. sudedama trečia HCO₂Et porcija (nesureagavęs nitrilas nedalyvauja sekančiame etape ir gali būti regeneruotas pirmoje valymo stadijoje). Tiršta pasta maišoma per naktį ir leidžiama atšalti iki kambario temperatūros. Lakios medžiagos išgarinamos vakuume, ir 0°C temperatūroje likusios šviesiai geltonos spalvos nuosėdos ištirpinamos minimaliame šalto vandens kiekyje (apytikriai 150 ml). 6N HCl pagalba tirpalo pH privedamas iki 6 ir ekstrahuojama CHCl₃ (3x100 ml). Ekstraktas plaunamas vandeniu, džiovinamas Na₂SO₄, ir išgarinamas vakuume iki tirštos gintarinės alyvos. Šis nevalytas produktas (15.6 g) naudojamas sekančioje reakcijoje be papildomo valymo.

132 PAVYZDYS

I nevalytos formilinės medžiagos (15.6 g), gautos prieš tai pateiktame pavyzdyje, tirpalą MeOH/H₂O (4:1, 500 ml) sudedamas glicino metilo esterio hidrochloridas (19.31 g, 0.154 moliai) ir bevandenis natrio acetatas (12.61 g, 0.154 moliai). Po 24 valandų MeOH išgarinamas vakuume, ir vandens ir alyvos mišinys ekstrahuojamas CHCl₃. CHCl₃ sluoksnis džiovinamas (Na₂SO₄) ir išgarinamas, gaunant gintarinę alyvą, kuri valoma kolonėlėje su silikageliu. Eliuojant CHCl₃, gaunamos dvi frakcijos: (1) 3-ciklopentilpropionitrilo (8.22 g, 66.7 mmoliai arba 55.6% nitrilo, panaudoto kaip pradinė medžiaga prieš tai buvusioje stadijoje), ir (2) reikiamo enamino (3.45 g; 29.1% nuo teorinės išeigos, atsižvelgiant į kiekį, esantį pradinėje medžiagoje; MS (FAB): 223 (M+H)⁺).

133 PAVYZDYS

Etilo chloroformiatas (2.53 g, 23.3 mmoliai) sulašinamas azoto atmosferoje į enamino, gauto aukščiau pateiktame pavyzdyje, (3.45 g, 15.5 mmoliai) ir DBN (5.78 g, 46.6 mmoliai) sausame CH_2Cl_2 (50 ml), šaldant ledo vonioje. Valandą pamaišius 0°C , tirpalas paliekamas stovėti kambario temperatūroje per naktį. Patikrinus reakcijos eigą PSC, pridedamas papildomas kiekis ClCO_2Et (0.5 ml) ir DBN (3.0 ml), kad pilnai įvyktų reakcija, ir tirpalas paliekamas stovėti 24 valandas. Lakios medžiagos išgarinamos vakuume, klampi liekana valoma trumpoje kolonėlėje su silikageliu (kurios pagrindinis tikslas pašalinti mažiau judrų DBN), gaunant N-blokuotą pirolą (4.5 g; 98%), kuris naudojamas be tolesnio gryninimo.

134 PAVYZDYS

Į N-blokuoto pirolą, gauto aukščiau pateiktame pavyzdyje, (4.5 g, 15.3 mmoliai) tirpalą MeOH (100 ml) pridedamas kietas Na_2CO_3 (1.62 g, 15.3 mmoliai), ir reakcijos mišinys kambario temperatūroje maišomas 48 valandas, atsiskiriant gautam deblokuotam pirolui. Mišinys sausai išgarinamas, ir liekana kruopščiai sumaišoma su H_2O (50 ml), kad ištirptų neorganinės medžiagos ir ekstrahuojama CHCl_3 (3x100 ml). Ekstraktas džiovinamas (Na_2SO_4) ir garinamas, kol gaunama klampi derva, kuri kristalinasi džiovinant vakuume; išeiga 2.97 g (87.4%) medžiagos, tinkamos panaudoti kaip tarpiniam junginiui be papildomo valymo. Medžiaga gryninama, taikant kolonelinę chromatografiją, panaudojant silikagelį/ CHCl_3 arba perkristalinant iš tolueno/cikloheksano mišinio.

135 PAVYZDYS

Benzoilo izotiocianatas (2.62 g, 16.03 mmoliai) sula-
šinamas į deblokuoto pirolo, gauto 134 pavyzdyje, (2.97 g,
5 13.36 mmoliai) sausame CH_2Cl_2 (100 ml). Po 1 valandos
kambario temperatūroje, tirpalas išgarinamas, ir der-
vinga liekana tirpinama Et_2O (100 ml), iškrentant
kristalams; išeiga 1.75 g. Et_2O filtratas kaitinamas
iki užvirimo ir praskiedžiamas ekvimoliariniu šiltu
10 cikloheksano tirpalu. Lėtai atšaldant, iškrenta papil-
domas tioureido darinio (1.58 g) kiekis; bendra išeiga
3.33 g (64.6%). Nedidelis tioureido darinio kiekis
perkristalinamas iš šilto Et_2O /cikloheksano mišinio
(kiekvieno po 15 ml); lyd. t. 123–125°C. MS (FAB): 386
15 $(\text{M}+\text{H})^+$. Anal. pask. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.45\text{C}_6\text{H}_{12}$, %: C, 64.40;
H, 6.67; N, 9.93. Rasta, %: C, 64.51; H, 7.10; N, 9.93.

136 PAVYZDYS

20 Metilo jodidas (2.60 g, 18.39 mmoliai) pridedamas į
tioureido, gauto 135 pavyzdyje, (3.21 g, 8.33 mmoliai)
ir DBN (1.24 g, 9.99 mmoliai) tirpalą sausame CH_2Cl_2
(80 ml) 0°C. Tirpalas maišomas 15 min. 0°C, 1 valandą
kambario temperatūroje ir po to išgarinamas vakuume.
25 Liekanos tirpalas CHCl_3 chromatografuojamas kolonėlėje
su silikageliu, eluentu naudojant CHCl_3 ir gaunamos
homogeninės metiltio tarpinio junginio frakcijos;
išeiga 2.46 g (74%).

30 137 PAVYZDYS

Metiltio junginio, gauto 136 pavyzdyje, (2.07 g,
5.18 mmoliai) tirpalas 150 ml MeOH, kuris buvo pri-
sotintas NH_3 0°C; 24 valandas kaitinamas 90–95°C nerū-
35 dijančio plieno bomboje, padengtoje stiklu. Atšaldytos
bombos turinys išgarinamas vakuume ir gaunamas medžia-
gos (IVC), benzamido ir pašalinio produkto, kuris

vietoje 2-amino junginio (IVC) yra 2-metiltio darinys, mišinys. Mišinys per kelias minutes energingai sumaišomas su, apytikriai, 75 ml Et₂O, netirpi kieta medžiaga nufiltruojama ir praplaunama Et₂O. Filtrate yra didžioji benzamido ir 2-metiltio komponentų dalis. Et₂O netirpios medžiagos (0.425 g) tirpalas MeOH, kuriame yra, apytikriai, 10 g silikagelio, išgarinamas iki sausumo. Liekana susmulkinama iki miltelių ir tolygiai užnešama ant silikagelio kolonėlės, kuri eliuojama CHCl₃/MeOH/HOAc (95:5:1) mišiniu ir gaunamas šalutinis 2-metiltio produktas (252 mg; MS (FAB): 264 (M+H)⁺) ir reikiamas 2-amino (IVC) junginys (679 mg, 56.4%). (IVC) junginys perkristalinamas iš ekstrahuoto Soksleto aparate izopropilacetato tirpalo. Balti kristalai paskirstomi į tris dalis ir išdžiovinami vakuume 110°C virš P₂O₅ per 7 valandas; išeiga 540 mg (44.9%); lyd. t. 324-326°C (skykla); MS (FAB): 233 (M+H)⁺: anal pask. C₁₂H₁₆N₄O, %: C, 62.05; H, 6.94; N, 24.12. Rasta, %: C, 62.04; H, 7.11; N, 24.48.

20

138 PAVYZDYS

Testuojamas junginio, gauto pagal 137 pavyzdį, fermento inhibavimo aktyvumas, pasinaudojant 9 pavyzdyje pateikta metodika. Esant 1 mM fosfato IC₅₀ yra 0.029 μM, ir 50 mM fosfato IC₅₀ yra 1.8 μM.

25

139-142 PAVYZDŽIAI

Gaunami sekantys šiame išradime nagrinėjami junginiai, kurie yra 2-amino-7-(R)-3H,5H-pirol[3,2-d]-pirimidin-4-onai, kuriuose R yra -CH₃-R₁, kurioje R₁ grupė yra sekanti:

30

139 pavyzdys R₁=3-metilciklopentil

35

140 pavyzdys R₁=2-chlorociklopentil

141 pavyzdys R₁=3-trifluormetilciklopentil

142 pavyzdys $R_1=3$ -metoksiciklopentil

Junginiai gaunami pagal būdus, pateiktus 130-137 pavyzdžiuose, kaip pradines medžiagas panaudojant atitinkamus 3-(pakeistas ciklopentil)propionitrilus.

143 PAVYZDYS

Junginio (IVC) išbandymui paruošiama farmacinė kompozicija intraperitonalinei injekcijai. Intraperitonalinis injekcinis tirpalas, į kurį įeina junginys (IVC), ištirpinamas vandeniniame skiediklyje, kuriame yra 10 procentų DMSO. Pasinaudojant 112 pavyzdyje aprašytu būdu, junginys (IVCA) intraperitonaliniu būdu įvedamas Lewis linijos žiurkėms, panaudojant bandomąją kompoziciją, aprašytą 143 pavyzdyje, ir rezultatai lyginami su kontroliniais. Gyvulių, gavusių junginį (IVC), plazmoje stebimas žymus inozino kiekio padidėjimas.

20 144 PAVYZDYS

Panaudojant būdą, kuris yra aprašytas 112 pavyzdyje, junginys (IVC) intraperitonaliniu būdu įvedamas Lewis linijos žiurkėms, panaudojant bandomąją kompoziciją, aprašytą 143 pavyzdyje, ir gauti rezultatai yra lyginami su kontroliniais. Gyvulių, gavusių junginį (IVC), plazmoje, stebimas žymus inozino kiekio padidėjimas.

30 145 PAVYZDYS

3-Cikloheksilpropionitrilas yra naudojamas pateikto išradimo sintezėse. Cikloheksanpropioninės rūgšties (50 g, 0.32 moliai) ir tionilo chlorido (152 g, 1.28 moliai) tirpalas 100 ml benzolo laikomas per naktį ir po to išgarinamas iki alyvos pavidalo liekanos. Liekana dalimis sudedama į 26% vandeninį amoniako tirpalą 25°C ir

mišinys maišomas, apytikriai, dvi valandas. Gautas produktas nufiltruojamas, praplaunamas šaltu vandeniu ir perkristalinamas iš, apytikriai, 2 litrų verdančio vandens. Blizgančios, baltos amido plokštelės džiovinamos vakuumė virš P_2O_5 ; išeiga 45.5 g.

Apsaugant nuo atmosferoje esančios drėgmės, amido (45.5 g, 0.293 moliai) tirpalas $SOCl_2$ (200.3 g, 1.68 moliai) virinama su grįžtamuoju šaldytuvu, apytikriai, šešias valandas. Alyvos vonia atšaldoma iki $70^\circ C$ ir $SOCl_2$ perteklius nudistiliuojamas vakuumė, ir atšaldyta liekana išpilama ant ledo (apytikriai 300 g). Mišinys neutralizuojamas atsargiai pridedant kieto Na_2CO_3 ir ekstrahuojamas keliomis Et_2O porcijomis. Išdžiovintas (Na_2SO_4) ekstraktas išgarinamas, gaunant skaidrią šviesiai geltoną alyvą, kurią distiliuojant vakuumė, gaunamas norimas nitrilas; išeiga 42.0 g.

146 PAVYZDYS

3-Cikloheksilpropionitrilas, gautas 145 pavyzdyje, toliau yra naudojamas pateikto išradimo sintezėse. Sauso N_2 atmosferoje vandens vonioje $52^\circ C$ temperatūroje 15 minučių kaitinamas 3-cikloheksilpropio-nitrilo (22.3 g, 0.16 moliai), natrio hidrido (5.38 g, 0.224 moliai) ir bevandenio tetrahidrofurano (120 ml) mišinys, 45 minučių intervale supilamas etilo formiato (55.4 g, 0.75 moliai) tirpalas THF (50 ml). Po dviejų valandų $50-55^\circ C$ temperatūroje sudedama antra porcija NaH (2.0 g) ir HCO_2Et (5.0 ml) (nesureagavęs nitrilas nedalyvauja sekančiame etape ir gali būti regeneruotas pirmoje valymo stadijoje) ir reakcijos mišinys $55^\circ C$ temperatūroje maišomas, apytikriai tris dienas, po to leidžiama atšalti iki kambario temperatūros. Lakios medžiagos išgarinamos vakuumė, ir $0^\circ C$ temperatūroje likusios šviesiai geltonos spalvos nuosėdos ištirpinamos minimaliame šalto vandens kiekyje (apytikriai

75 ml). 6N HCl pagalba tirpalo pH privedamas iki 6 ir ekstrahuojama CHCl_3 (3x100 ml). Ekstraktas plaunamas vandeniu, džiovinamas Na_2SO_4 , ir išgarinamas vakuume iki tirštos gintarinės alyvos. Šis nevalytas produktas
5 naudojamas sekančioje reakcijoje be papildomo valymo.

147 PAVYZDYS

Glicino metilo esterio hidrochloridas (30.60 g, 0.24 moliai) ir bevandenis natrio acetatas (19.99 g, 0.24 moliai) pridedami į nevalytos formilinės medžiagos, gautos aukščiau pateiktame pavyzdyje (25.22 g), tirpalą $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4:1, 500 ml) mišinyje. Po 24 valandų MeOH išgarinamas vakuume ir vandens ir alyvos mišinys
15 ekstrahuojamas CHCl_3 . CHCl_3 sluoksnis išdžiovinamas (Na_2SO_4) ir išgarinus gaunama gintarinė alyva, kuri valoma kolonėlėje su silikageliu. Eliuojant CHCl_3 , gaunamos dvi pagrindinės frakcijos: (1) 3-cikloheksilpropio-nitrilo (panaudoto kaip pradinė medžiaga
20 aukščiau pateiktame pavyzdyje) ir (2) reikiamo enamino: išeiga 16 g.

148 PAVYZDYS

Etilo chloroformiatas (1.38 g, 12.7 mmoliai) azoto atmosferoje sulašinamas į enamino, gauto 147 pavyzdyje, (2.0 g, 8.46 mmoliai) ir DBN (2.1 g, 16.9 mmoliai) tirpalą sausame CH_2Cl_2 (50 ml), šaldant ledo vonioje. Valandą pamaišius 0°C , tirpalas paliekamas stovėti
30 kambario temperatūroje per naktį. Patikrinus reakcijos eigą PSC (plonasluoksnė chromatografija), pridedamas papildomas kiekis ClCO_2Et (0.5 ml) ir DBN (1.5 ml), kad reakcija įvyktų iki galo, ir tirpalas paliekamas stovėti 24 valandas. Lakios medžiagos išgarinamos vakuume,
35 klampi liekana valoma trumpoje kolonėlėje su silikageliu (kurios pagrindinis tikslas pašalinti mažiau

judrų DBN), gaunamas N-blokuotas pirolas, kuris naudojamas be tolesnio gryninimo.

149 PAVYZDYS

5

Į N-blokuoto pirolą, gauto 148 pavyzdyje, (2.6 g, 8.43 mmoliai) tirpalą MeOH (100 ml) pridedamas kietas Na_2CO_3 (2.23 g, 21.07 mmoliai), ir reakcijos mišinys kambario temperatūroje maišomas 48 valandas, atskiriant gautą deblokuotą pirolą. Mišinys sausai išgarinamas, ir liekana kruopščiai sutrinama H_2O (50 ml), kad ištirptų neorganinės medžiagos ir ekstrahuojama CHCl_3 (3x100 ml). Ekstraktas išdžiovinamas (Na_2SO_4) ir garinamas, gaunant klampią dervą, kuri valoma kolonėlėje su silikageliu, eliuentu naudojant CHCl_3 ; išeiga 1.67 g (84%); lyd. t. 73-74°C.

15

150 PAVYZDYS

Benzoilo izotiocianatas (0.74 g, 4.02 mmoliai) sulašinamas į deblokuoto pirolą, gauto 149 pavyzdyje, (0.95 g) tirpalą sausame CH_2Cl_2 (20 ml). Palaikius 1 valandą kambario temperatūroje, tirpalas išgarinamas, ir dervinė liekana ištirpinama Et_2O (100 ml), iškrentant kietos medžiagos kristalams. Et_2O filtratas kaitinamas iki užvirimo ir praskiedžiamas ekvimoliariniu karštu cikloheksanu.

25

Tirpalą lėtai atšaldant gaunamas papildomas tioureido produkto kiekis; išeiga 1.41 g, (88%); lyd. t. 156-157°C.

30

151 PAVYZDYS

Metilo jodidas (1.1 g, 7.6 mmoliai) pridedamas į tioureido, gauto 150 pavyzdyje, (0.96 g, 2.61 mmoliai) ir 1,5-diazobiciklo[4.3.0]non-5-enas (0.38 g, 3.0 mmoliai) tirpalą sausame CH_2Cl_2 (20 ml) 0°C. Tirpalas maišomas

35

15 min. 0°C, 1 valandą kambario temperatūroje ir po to išgarinamas vakuume. Liekanos tirpalas CHCl_3 chromatografuojamas kolonėlėje su silikageliu, eliuentu naudojant CHCl_3 , gaunant homogenines metiltio tarpinio junginio frakcijas; išeiga 0.92 g.

152 PAVYZDYS

Metiltio junginio, gauto 151 pavyzdyje, (0.8 g, 1.93 mmoliai) tirpalas 50 ml MeOH, kuris buvo prisotintas NH_3 0°C, 24 valandas kaitinamas 90-95°C nerūdijančio plieno bomboje, padengtoje stiklu. Atšaldytos bombos turinys išgarinamas vakuume ir gaunamas medžiagos (IVD), benzamido ir pašalinio produkto, kuris vietoje 2-amino junginio (IVD) yra 2-metiltio darinys, mišinys. Mišinys per kelias minutes energingai sumaišomas su, apytikriai, 75 ml Et_2O , netirpi kieta balta medžiaga nufiltruojama ir praplaunama Et_2O . Filtrate yra didžioji benzamido ir 2-metiltio komponentų dalis. Et_2O netirpios medžiagos (0.390 g) tirpalas MeOH, kuriame yra, apytikriai, 10 g silikagelio, išgarinamas. Liekana susmulkinama iki miltelių ir tolygiai užnešama ant silikagelio kolonėlės, kuri eliuojama $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{HOAc}$ (95:5:1) mišiniu ir gaunamas šalutinis 2-metiltio produktas ir reikiamas 2-amino (IVD) junginys. (IVD) junginys perkristalinamas ekstrahuojant Soksleto aparate į verdantį izopropilacetatą. Balti kristalai paskirstomi į tris dalis ir išdžiovinami vakuume 110°C virš P_2O_5 per 7 valandas; išeiga 49%; lyd. t. >300°C; anal pask. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$: C, 63.39; H, 7.36; N, 22.74. Rasta: C, 63.50; H, 7.74; N, 22.67.

153 PAVYZDYS

Testuojamas junginio, gauto 152 pavyzdyje, fermento inhibavimo aktyvumas pagal 105 pavyzdyje pateiktą meto-

diką. Esant 1 mM fosfato IC_{50} yra 0.037 μM , o esant fosfato 50 mM IC_{50} yra 2.2 μM .

154 PAVYZDYS

5

Tiriamas 152 pavyzdyje gauto junginio veiksmingumas, 2'-dezoksiganizino (d-GUO) toksikacijai (žr. D.A. Sche-
wach et al., Cancer. Res., 46, 519 (1986), ir J.C. Sir-
car et al., Agents and ctions, 21, 253 (1987)). CCRF-
10 CEM ląstelės auginamos RPMI-1640 terpėje. Į šių
ląstelių suspensiją, esant fiksuotai d-Guo koncent-
racijai (5.62 μM), pridedamas junginys, keičiant jo
koncentraciją, ir po to, po 24, 48 ir 72 valandų
Coulter skaičiuoklio pagalba skaičiuojamos ląstelės. Iš
15 šių duomenų paskaičiuojama IC_{50} , lygia μM , junginio
koncentraciją, reikalingą sumažinti ląstelių skaičių,
užaugusių 0 ir 72 valandų intervale, 50%, lyginant su
kontroline kultūra.

20 155 PAVYZDYS

Gaunamas 2-amino-7-(3-metilcikloheksenilmetil)-3H,5H-pi-
rolo[3,2-d]pirimidin-4-ono junginys. Iš pradžių, pasi-
naudojant būdais, pateiktais 146-152 pavyzdžiuose
25 aukščiau, gaunamas 2-amino-7-(3-metilbenzil)-3H,5H-pi-
rolo[3,2-d]-pirimidin-4-ono arilo junginys, bet kaip
tarpinis produktas naudojamas 3-(3-metilbenzil)propio-
nitrilas. Arilinio junginio (0.2 g, 0.78 mmoliai)
tirpalas trifluoracto rūgštyje (TFA) (50 ml) hidrinamas
30 su PtO_2 , esant H, 2186 kg/cm² slėgimui 24 valandas.
Katalizatorius nufiltruojamas per Celitą ir filtratas
išgarinamas. Liekana susmulkinama į miltelius meta-
nolyje ir paliekama šaldytuve. Tirpale iškrenta
kristalinė trifluoracetatinė druska ir atskiriama
35 filtruojant. TFA druska suspenduojama 8 ml H₂O, konc.
NH₄OH pagalba pH privedamas iki 8 ir susmulkinama
ultragarsu. Grynas produktas surenkamas, plaunamas

vandeniu ir išdžiovinamas: išeiga: 165 mg (81%); lyd. t. 282°C. Anal: pask. $C_{14}H_{20}N_4O$, %: C, 64.60; H, 7.74; N, 21.52. Rasta, %: C, 64.24; H, 7.96; N, 21.51%.

5 156 PAVYZDYS

Gaunant 2-amino(7-(3-trifluormetilcikloheksilmetil)-3H,5H-pirololo[3,2-d]-pirimidin-4-oną, pakartojamas 155 pavyzdyje pateiktas būdas, kaip tarpinį junginį panaudojant 10 3-(3-trifluorometilbenzil)-propionitrilą: išeiga 69%; lyd. t. 165°C. Anal. pask. $C_{14}H_{17}N_4OF_3 \cdot 0.6H_2O$, %: C, 51.72; H, 5.64; N, 17.23. Rasta, %: C, 51.82; H, 5.71; N, 16.81%.

15 157 PAVYZDYS

Testuojamas junginio, gauto pagal 155 pavyzdį, fermento inhibavimo aktyvumas, kaip aprašyta 105 pavyzdyje. Esant 1 mM fosfato IC_{50} yra 0.025 μM , ir 50 mM fosfato 20 IC_{50} yra 0.0.82 μM .

158 PAVYZDYS

Testuojamas junginio, gauto pagal 156 pavyzdį, fermento 25 inhibavimo aktyvumas, kaip aprašyta 105 pavyzdyje. Esant 1 mM fosfato IC_{50} yra 0.020 μM , ir 50 mM fosfato IC_{50} yra 0.740 μM .

159 PAVYZDYS

30

Šiame pavyzdyje pagal 97 pavyzdyje pateiktą būdą, pasinaudojant 2-bromocikloheptano (25.57 g; 144.38 mmoliai); Bu_3SnH (50.42 g; 173.26 mmoliai), akrilonitrilo (15.32 g; 288.77 mmoliai), ir AIBN (1.13 g) tirpalus 35 toluole (300 ml) gaunamas 3-cikloheptil-propionitrilas. Išeiga 16 g; lyd. t. alyva.

160 PAVYZDYS

3-Ciklopentilpropionitrilas, gautas 159 pavyzdyje, toliau yra naudojamas pateikto išradimo sintezėse.

5 Sauso N_2 atmosferoje vandens vonioje $52^\circ C$ temperatūroje 15 minučių kaitinamas 3-ciklopentilpropio-nitrilo (8.5 g, 56.19 mmoliai), natrio hidrido (2.6 g, 112.39 mmoliai) ir bevandenio tetrahidrofurano (100 ml) mišinys, 45 minučių intervale supilamas etilo formiato (20.81 g, 280.99 mmoliai) tirpalas THF (100 ml). Po dviejų

10 valandų $50-55^\circ C$ temperatūroje sudedama antra porcija NaH (1.35 g) ir HCO_2Et (10.4 g), o po 30 min. sudedama trečia HCO_2Et porcija (nesureagavęs nitrilas nedalyvauja sekančiame etape ir gali būti regeneruotas pirmoje valymo stadijoje). Tiršta pasta maišoma per

15 naktį ir leidžiama atšalti iki kambario temperatūros. Lakios medžiagos išgarinamos vakuume, ir $0^\circ C$ temperatūroje likusios šviesiai geltonos spalvos nuosėdos ištirpinamos minimaliame šalto vandens kiekyje (apytikriai 150 ml). 6N HCl pagalba tirpalo pH privedamas

20 iki 6 ir ekstrahuojama $CHCl_3$ (3x100 ml). Ekstraktas plaunamas vandeniu, džiovinamas Na_2SO_4 , ir išgarinamas vakuume iki tirštos gintarinės alyvos. Šis nevalytas produktas naudojamas sekančioje reakcijoje be papildomo

25 valymo.

161 PAVYZDYS

I nevalytos formilinės medžiagos (8.9 g; 49.65 mmoliai), gautos 160 pavyzdyje, tirpalą MeOH/ H_2O (4:1, 250 ml) sudedamas glicino metilo esterio hidrochloridas (9.35 g, 74.47 mmoliai) ir bevandenis natrio acetatas (6.10 g, 47.47 mmoliai). Po 24 valandų MeOH išgarinamas vakuume, ir vandens ir alyvos mišinys ekstrahuojamas $CHCl_3$. $CHCl_3$

30 sluoksnius džiovinamas (Na_2SO_4) ir išgarinamas, gaunant gintarinę alyvą, kuri valoma kolonėlėje su silikageliu. Eliuojant $CHCl_3$, gaunamos dvi frakcijos: (1) 3-ciklo-

35

pentilpropionitrilo (panaudoto kaip pradinė medžiaga prieš tai buvusioje stadijoje), ir (2) reikiamo enamino, kuris perkristalinamas iš $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$ mišinio; išeiga 6.18 g, lyd. t. 57–58°C.

5

162 PAVYZDYS

Etilo chloroformiatas (4.01 g, 37.03 mmoliai) azoto atmosferoje sulašinamas į enamino, gauto 161 pavyzdyje, (6.18 g, 24.69 mmoliai) ir DBN (9.19 g, 74.04 mmoliai) tirpalą sausame CH_2Cl_2 (100 ml), šaldant ledo vonioje. Valandą pamaišius 0°C, tirpalas paliekamas stovėti kambario temperatūroje per naktį. Patikrinus reakcijos eigą PSC, pridedamas papildomas kiekis ClCO_2Et (0.5 ml) ir DBN (3.0 ml), kad reakcija įvyktų iki galo, ir tirpalas paliekamas stovėti 24 valandas. Lakios medžiagos išgarinamos vakuume, klampią liekaną valant kolonėlėje su silikageliu (kurios pagrindinis tikslas pašalinti mažiau judrų DBN), gaunamas N-blokuotas pirolas, kuris naudojamas be tolesnio gryninimo.

15
20

163 PAVYZDYS

Į N-blokuoto pirolą, gauto 162 pavyzdyje (7.8 g, 24.19 mmoliai) tirpalą MeOH (100 ml) pridedamas kietas Na_2CO_3 (6.41 g, 60.48 mmoliai), ir reakcijos mišinys kambario temperatūroje maišomas 48 valandas, atskiriant gautą deblokuotą pirolą. Mišinys sausai išgarinamas, ir liekana kruopščiai sutrinama H_2O (50 ml), kad ištirptų neorganinės medžiagos ir ekstrahuojama CHCl_3 (3x100 ml). Ekstraktas išdžiovinamas (Na_2SO_4) ir garinamas, kol gaunama klampi derva, kuri valoma kolonėlinės chromatografijos pagalba, panaudojant silikagelį/ CHCl_3 ; išeiga 4 g; lyd. t. 88–89°C.

30
35

164 PAVYZDYS

Benzoilo izotiocianatas (1.5 g, 8.96 mmoliai) sula-
šinamas į deblokuoto pirolo, gauto 163 pavyzdyje, (1.99 g,
5 7.95 mmoliai) tirpalą sausame CH_2Cl_2 (50 ml). Palaikius
1 valandą kambario temperatūroje, tirpalas išgarinamas,
ir dervinė liekana tirpinama Et_2O (100 ml), iškrentant
kristalams. Et_2O filtratas kaitinamas iki užvirimo ir
praskiedžiamas ekvimoliariniu šiltu cikloheksanu. Lėtai
10 šaldant, iškrenta papildomas tioureido darinio kiekis;
išeiga 2.89 g (88%); lyd. t. 158-159°C.

165 PAVYZDYS

15 Metilo jodidas (1.7 g, 11.96 mmoliai) sudedamas į tio-
ureido, gauto 164 pavyzdyje, (1.7 g, 4.1 mmoliai) ir
DBN (0.56 g, 4.52 mmoliai) tirpalą sausame CH_2Cl_2 (80 ml)
0°C. Tirpalas maišomas 15 min. 0°C, 1 valandą kambario
temperatūroje ir po to išgarinamas vakuume. Liekanos
20 tirpalas CHCl_3 chromatografuojamas kolonėlėje su sili-
kageliu, eliuentu naudojant CHCl_3 ir gaunamos homo-
geninės metiltio tarpinio junginio frakcijos.

166 PAVYZDYS

25

Metiltio junginio, gauto 165 pavyzdyje, (1.72 g,
4.02 mmoliai) tirpalas 50 ml MeOH, kuris buvo priso-
tintas NH_3 0°C, 24 valandas kaitinamas 90-95°C nerū-
dijančio plieno bomboje, padengtoje stiklu. Atšaldytos
30 bombos turinys išgarinamas vakuume ir gaunamas medžia-
gos (IVE), benzamido ir pašalinio produkto, kuris
vietoje 2-amino junginio (IIIA) yra 2-metiltio darinys,
mišinys. Mišinys energingai sumaišomas su, apytikriai,
75 ml Et_2O , netirpi kieta medžiaga nufiltruojama ir
35 praplaunama Et_2O . Filtrate buvo didžioji benzamido ir
2-metiltio komponentų dalis. Et_2O netirpios medžiagos
(0.850 g) tirpalas MeOH, kuriame yra, apytikriai, 10 g

silikagelio, išgarinamas. Liekana susmulkinama iki mil-
telių ir tolygiai užnešama į silikagelio kolonėlę, kuri
eliuojama $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{HOAc}$ (95:5:1) mišiniu ir gaunamas
šalutinis 2-metiltio produktas ir reikiamas 2-amino
5 (IVE) junginys. (IVE) junginys perkristalinamas iš iš-
ekstrahuoto Soksleto aparate izopropilacetato tirpalo.
Balti kristalai paskirstomi į tris dalis ir išdžio-
vinami vakuume 110°C virš P_2O_5 per 7 valandas, išeiga
54%, lyd. t. $>300^\circ\text{C}$ (skyla); anal. pask. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$, %:
10 C, 64.60; H, 7.74; N, 21.52. Rasta, %: C, 64.78;
H, 8.01; N, 21.61.

167 PAVYZDYS

15 Testuojamas junginio, aprašyto 166 pavyzdyje, fermento
inhibavimo aktyvumas, pasinaudojant 105 pavyzdyje pa-
teiktu būdu. Esant 1 mM fosfato IC_{50} yra $0.030\ \mu\text{M}$, o
esant fosfato 50 mM IC_{50} yra $0.840\ \mu\text{M}$.

20 168 PAVYZDYS

Pasinaudojant 97 pavyzdyje pateiktu būdu, iš
1-bromnorborno gaunamas 3-(1-norbornanil)-propio-
nitrilas, ir iš 2-bromnorborno gaunamas 3-(2-nor-
bornanil)-propionitrilas. Pagal 98-104 pavyzdžius iš
25 propionitrilų gaunami (IVF), (IVG) ir (IVH).

169 PAVYZDYS

30 Pasinaudojant 97 pavyzdyje pateiktu būdu, gaunami 3-(1-bi-
ciklo[3.2.1]oktanil)-propionitrilas, 3-(2-biciklo[3.2.1]ok-
tanil)-propionitrilas, 3-(3-biciklo[3.2.1]oktanil)-pro-
pionitrilas ir 3-(8-biciklo[3.2.1]oktanil)-propionit-
rilas, atitinkamai iš 1-bromo-biciklo[3.2.1]oktano,
35 2-bromo-biciklo[3.2.1]oktano, 3-bromo-biciklo[3.2.1]ok-
tano ir 8-bromo-biciklo[3.2.1]oktano. Pagal 98-104 pa-
vyzdžius, iš propionitrilų gaunami (IVL) ir giminingi

2-biciklo[3.2.1] oktanil, 3-biciklo[3.2.1] oktanil ir 8-biciklo[3.2.1] oktanil junginiai.

170 PAVYZDYS

5

Pasinaudojant modifikuotu būdu, aprašytu D. Farcasiu, Synthesis, 615 (1972), 6-biciklo[3.2.1] oktankarboksaldehidas gaunamas, reaguojant biciklo[3.2.1] oktan-6-onui su trimetilsulfoksonio jodidu, susidarant tarpiniam epoksidui, kuri paveikus borono trifluorido eteratu, gaunamas aldehidas. Pagal būdą, aprašytą NL Nr. 6,610,204, aldehidas kondensuojamas su cianacto rūgštimi, virinant 48-72 valandas su grįžtamu šaldytuvu piridino/tolueno tirpale, dalyvaujant katalitiniam amonio acetato kiekiui, susidarant atitinkamam akrilonitrilui. Po to, kad gautų 3-(6-biciklo[3.2.1] oktanil-propionitrilą, akrilonitrilas hidrinamas metanolyje, panaudojant paladžio ant anglies katalizatorių, kaip aprašyta Profitt, et al., J. Org. Chem., 40, 127. Pagal 98-104 pavyzdžius, iš propionitrilo gaunamas 6-biciklo[3.2.1] oktanilo junginys, giminingas (IVL) junginiui.

25

171 PAVYZDYS

Pasinaudojant 97 pavyzdyje pateiktu būdu, 3-(1-biciklo[3.2.1] -nonanil)-propionitrilas ir 3-(3-biciklo[3.2.1] nonanil)-propionitrilas gaunami atitinkamai iš 1-bromo-biciklo[3.3.1] nonano ir 3-bromo-biciklo[3.3.1] nonano. Pagal 98-104 pavyzdžius, iš propionitrilų gaunami (IVM) ir giminingas 3-biciklo[3.2.1] nonanilo junginys.

35

172 PAVYZDYS

Pagal 171 pavyzdyje pateiktą būdą, biciklo[3.2.1] nonan-9-onas reaguoja, susidarant atitinkamam aldehidui, iš kurio gaunamas atitinkamas 3-pakeistas propionitrilas,

iš kurio vėliau gaunamas 9-biciklo[3.3.1]nonanilo darinys, giminingas (IVM) junginiui.

173 PAVYZDYS

5

Pasinaudojant 170 pavyzdyje pateiktu būdu, 2-biciklo[3.2.1]nonankarboksaldehidas reaguoja, susidarant atitinkamam 3-pakeistam propionitrilui, iš kurio vėliau gaunamas 2-nonanilo darinys, giminingas (IVM) junginiui.

10

174 PAVYZDYS

Pasinaudojant 97 pavyzdyje pateiktu būdu, 3-(1-noradamantil)-propionitrilas gaunamas iš 1-bromnoradamantano ir 3-(2-noradamantil)propionitrilas gaunamas iš 2-bromnoradamantano. Pagal 98-104 pavyzdžius, iš propionitrilo gaunamas galutinis (IVM) junginys.

15

175 PAVYZDYS

20

Pagal 170 pavyzdyje pateiktą būdą, 3-noradamantankarboksaldehidas reaguoja, susidarant atitinkamam 3-pakeistam propionitrilui, iš kurio gaunamas 3-noradamantilo darinys, giminingas (IVN) junginiui.

25

176 PAVYZDYS

Pagal 170 pavyzdyje pateiktą būdą, noradamantan-7-onas reaguoja, susidarant atitinkamam aldehydai, iš kurio gaunamas atitinkamas 3-pakeistas propionitrilas, iš kurio vėliau gaunamas 7-noradamantilo darinys, giminingas (IVN) junginiui.

30

177 PAVYZDYS

35

Pasinaudojant 97 pavyzdyje pateiktu būdu, 3-(1-biciklo[3.2.1]oktanil)-propionitrilas gaunamas iš 1-bro-

mo-biciklo[2.2.2] oktano ir 3-(2-biciklo[2.2.2] oktanil)-propionitrilas gaunamas iš 2-bromo-biciklo[2.2.2] oktano. Pagal 98-104 pavyzdžius, iš propionitrilų gaunami (IVK) ir giminingas 2-biciklo[2.2.2] oktanilo junginys.

5

178 PAVYZDYS

Pasinaudojant 97 pavyzdyje pateiktu būdu, 3-(1-norbernenil)propionitrilas gaunamas iš 1-bromnorborno. Pagal 98-104 pavyzdžius, iš propionitrilo gaunamas (IVI) junginys.

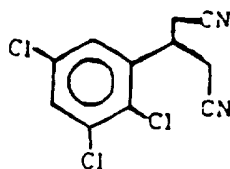
10

179 PAVYZDYS

Pagal 170 pavyzdyje pateiktą būdą, 5-norboren-2-karboksialdehidas (2-ando ir 2-egzo) reaguoja, susidarant atitinkamam 3-pakeistam propionitrilui, iš kurio vėliau gaunamas (IVM) junginys.

15

20 180 PAVYZDYS



Šiame pavyzdyje gaunamas aukščiau paminėtas junginys, modifikavus Schiemenz, G.P.; Engelhard, H. (Chem. Ber., 1962, 95, 195) pateiktą būdą.

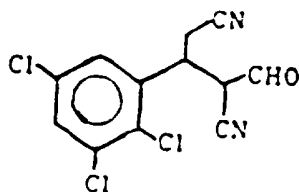
25

Kolboje su šaldytuvu ir Dean-Stark'o gaudykle 16 valandų kaitinamas su grįžtamu šaldytuvu virimo temperatūroje mišinys, susidedantis iš cianacto rūgšties (25.38 g, 298.38 mmoliai), 2,3,5-trichlor-benzaldehido (25.0 g, 119.35 mmoliai), amonio acetato (500 ml), tolueno (120 ml) ir piridino (65 ml). Tirpiklis

30

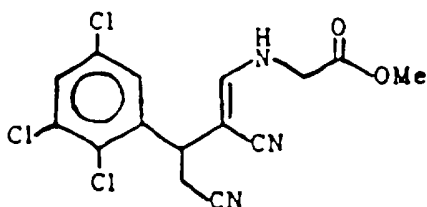
nugarinamas vakuume, liekana ekstrahuojama CHCl_3 , kuris plaunamas vandeniu, džiovinamas (Na_2SO_4), ir išgarinamas, gaunant nevalytą produktą, kuris valomas kolonėlėje su silikageliu, eliuentu panaudojant heksano-EtOAc mišinį. Išeiga 23.69 g (73%), lyd. t. 90-91°C.

181 PAVYZDYS



Šiame pavyzdyje gaunamas aukščiau paminėtas junginys. Į maišomą NaH (1.56 g, 65.05 mmoliai) ir etilo formiato (14.78 g, 199.51 mmoliai) mišinį THF (100 ml) kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridedama pakeisto pentandinitrilo, gauto 180 pavyzdyje, (10.17 g, 37.17 mmoliai), ir gautas reakcijos mišinys maišomas 24 valandas. Lakios medžiagos išgarinamos vakuume kambario temperatūroje. Į liekaną 0-5°C temperatūroje įpilamas vanduo (50 ml), ir tirpalo pH 20% konc. HCl (v/v) pagalba sukoreguojamas iki 5-6. Sunki alyva ekstrahuojama etilo acetatu, plaunama H_2O (1x100 ml) ir džiovinama (MgSO_4). Etilo acetato sluoksnis išgarinamas, gaunant raudonai-rudą alyvą (11.0 g), kuri naudojama sekančioje stadijoje be papildomo valymo.

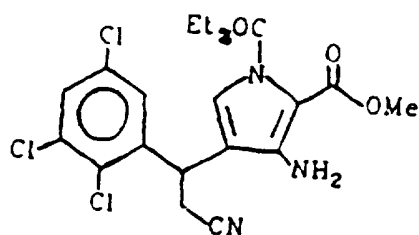
182 PAVYZDYS



Šiame pavyzdyje gaunamas aukščiau paminėtas tarpinis junginys. Į nevalytos formilinės medžiagos (11.0 g),

gautos 181 pavyzdyje, tirpalą MeOH (80 ml) ir H₂O (20 ml) sudedamas glicino metilo esterio hidrochloridas (8.17 g, 65.06 mmoliai) ir natrio acetatas (5.33 g, 65.06 mmoliai), ir gautas tirpalas kambario temperatūroje maišomas 22 valandas. Kambario temperatūroje išgarinus tirpiklį, liekana ekstrahuojama etilo acetatu. Praplautas (H₂O) ir išdžiovintas (MgSO₄) organinis sluoksnis išgarinamas, gaunant alyvą. Staigios ("flash") chromatografijos (silikagelis) pagalba, panaudojant eliuentu CHCl₃, gaunamas švarus reikiamas enaminas kaip cis-trans izomerų mišinys, kuris perkristalinamas iš MeOH, išeiga 10.41 g (75%), lyd. t. 142-143°C.

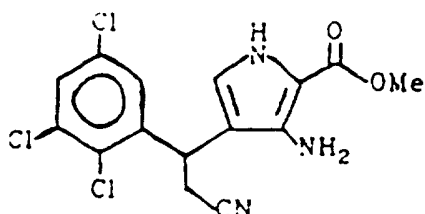
183 PAVYZDYS



Šiame pavyzdyje gaunamas aukščiau paminėtas tarpinis junginys. Enamino, gauto 182 pavyzdyje, (10.0 g, 26.84 mmoliai) tirpalas sausame CH₂Cl₂ (100 ml) atšaldomas iki 0°C ir azoto atmosferoje paveikiamas 1,5-diazobiciklo[4.3.0]non-5-enu (10.53 g, 84.79 mmoliai), po to etilo chloroformiatu (6.90 g, 63.57 mmoliai). Tirpalas valandą maišomas 0°C, o po to kambario temperatūroje 48 valandas. Lakios medžiagos išgarinamos vakuume, gaunant tamsią dervą, kuri valoma staigios ("flash") chromatografijos pagalba per silikagelį, naudojant CHCl₃ kaip eliuentą. Visos frakcijos, turinčios reikiamą N-blokuotą pirolą, apjungiamos ir išgarinamos, gaunant putotą, lengvą, šviesiai geltonos spalvos medžiagą, kuri išmaišoma MeOH (100 ml), gaunant

kristalinę medžiagą, kuri perkristalinama iš CHCl_3 - MeOH , išeiga 8.92 g (74.7%), lyd. t. 160-161°C.

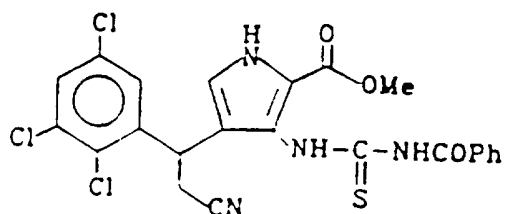
184 PAVYZDYS



5

Šiame pavyzdyje gaunamas aukščiau paminėtas tarpinis junginys. N-blokuoto pirolo, gauto 183 pavyzdyje (8.6 g, 19.34 mmoliai) suspensija MeOH (300 ml) paveikiama Na_2CO_3 (5.12 g, 48.34 mmoliai), ir reakcijos mišinys kambario temperatūroje maišomas 17 valandų, atskiriant pirmos valandos bėgyje gautam deblokuotam pirolui. Kietas natrio karbonatas pašalinamas nufiltruojant ir gerai praplaunama MeOH . Filtratas nugarinamas iki 25 ml tūrio ir 1 valandą laikomas šaldytuve, gaunant 5.23 g kristalinio produkto. Toliau koncentruojant motininį tirpalą, gaunama papildomai 0.14 g švaraus produkto, bendra išeiga 6.45 g, (89.5%), lyd. t. 178-181°C.

20 185 PAVYZDYS

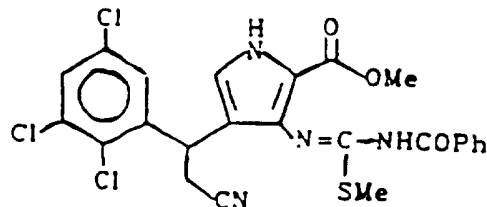


Šiame pavyzdyje gaunamas aukščiau paminėtas tarpinis junginys. Į pirolo, gauto 184 pavyzdyje, (5.83 g, 15.64 mmoliai) suspensiją dichlormetane (100 ml) kambario temperatūroje azoto atmosferoje sudedamas benzoilo

25

izotiocianatas (2.88 g, 17.64 mmoliai). Reakcijos mišinys maišomas 30 minučių, atskiriant reikiama tioureido junginį. Į reakcijos mišinį pridedamas papildomas benzoilotiocianato (0,5 ml) kiekis ir vėl maišomas 30 minučių. Tirpiklis išgarinamas iki sausumo ir lengva geltona liekana metanoliu susmulkinama į miltelius. Balta kristalinė medžiaga atskiriama filtruojant ir perkristalinama iš chloroformo -eterio mišinio, gaunant reikalingą analitinio švarumo tioureido junginį, išeiga 7.71 g (92%), lyd. t. 210-211°C.

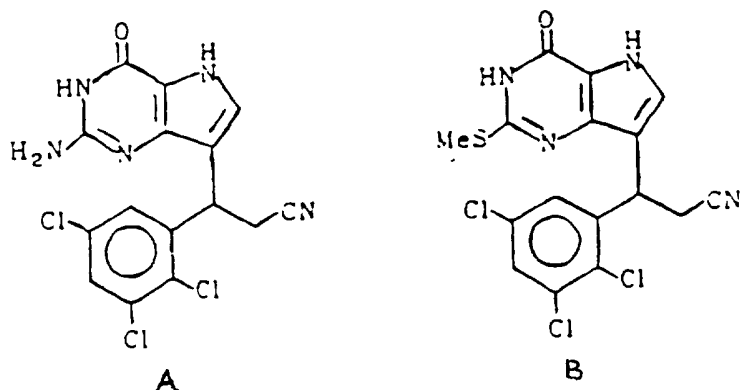
186 PAVYZDYS



15 Šiame pavyzdyje gaunamas aukščiau paminėtas tarpinis junginys.

Tioureido, gauto 185 pavyzdyje, (6.75 g, 12.6 mmoliai) ir 1,5-diazobiciklo[4.3.0]non-5-eno (1.76 g, 14.20 mmoliai) tirpalas sausame CH_2Cl_2 (200 ml) atšaldomas iki 0°C ir paveikiamas metilo jodidu (5.20 g, 36.65 mmoliai). Reakcijos mišinys maišomas 10 min. 0°C, 1 valandą kambario temperatūroje. Tirpiklis išgarinamas kambario temperatūroje ir liekana ekstrahuojama CHCl_3 . Liekana praplaunama vandeniu (2x50 ml), džiovinama (Na_2SO_4) ir išgarinama, gaunant stiklišką putą (6.95 g), kuri naudojama sekančioje stadijoje be papildomo gryninimo. 22

187 PAVYZDYS



5 Šiame pavyzdyje gaunami aukščiau paminėti A ir B junginiai. Junginys A yra nagrinėjamo išradimo junginys ir junginys B yra tarpinis junginys. Metiltio junginio, gauto 186 pavyzdyje, (6.90 g, 12.54 mmoliai) tirpalas MeOH (200 ml), kuris buvo prisotinamas NH_3 0°C , 20 valandų kaitinamas 100°C nerūdijančio plieno bomboje, padengtoje stiklu. Reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir tirpiklis išgarinamas kambario temperatūroje. Gryninant nevalytą mišinį staigios ("flash") chromatografijos pagalba per silikagelį, 10 eluentu naudojant CHCl_3 , gaunamas 8B (1.1 g, 21%), lyd. t. $290\text{--}291^\circ\text{C}$, po to $\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$ (95:5), gaunamas 8A (2.76 g, 57.5%), lyd. t. $284\text{--}285^\circ\text{C}$.

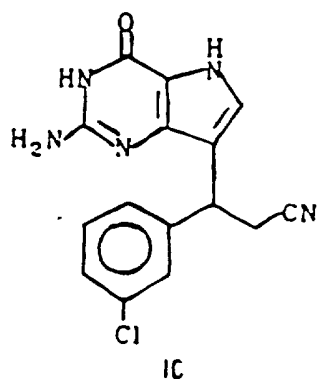
188 PAVYZDYS

20

Testuojamas nagrinėjamo išradimo junginio, gauto pagal 187 pavyzdį, fermento inhibavimo aktyvumas. Matuojamas purinnukleozidfosforilazės (PNP) fermentinis aktyvumas ir nustatomas medžiagos 8A (IC_{50}) PNP aktyvumas, kuris 25 yra nustatomas radiochemiškai, matuojant [^{14}C]-hipoksantino susidarymą iš [^{14}C]-inozino (žr. Biomedicine, 33, 39 (1980)), panaudojant blužnies galinės dalies liauką, kaip fermento šaltinį. Esant 1 mM fosfato IC_{50} yra $0.64\text{ }\mu\text{M}$, ir 50 mM fosfato IC_{50} yra $10\text{ }\mu\text{M}$.

30

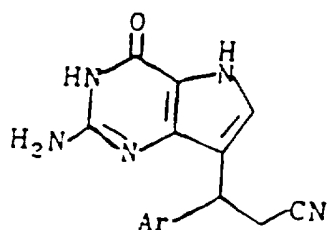
189 PAVYZDYS



5 Pagal 180-187 pavyzdžiuose pateiktą būdą, gaunamas 3-(3-chlorfenil)-3-(2-amino-4-okso-3H,5H-pirololo[3,2-d]pirimidin-7-il)propannitrilas, kaip tarpinį junginį panaudojant 3-(3-chlorfenil)pentandinitrilą, išeiga 54.5%, lyd. t. 157-158°C.

10 190 PAVYZDYS

Pagal 180-187 pavyzdžiuose pateiktą būdą, taip pat yra gaunami sekantys junginiai (1-9).

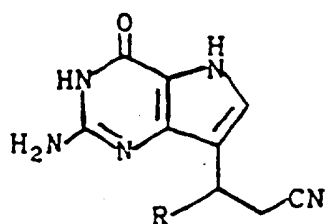


15 3-Aril-3-(2-amino-4-okso-3H,5H-pirololo[3,2-d]-pirimidin-7-il)propannitrilas,

kuriuose Ar yra kiekvienas iš sekančių: (1) fenil, 2,3-dichlorfenil, 3-metilfenil, ir 3-metoksifenil, (2) tienil (2- ir 3-), (3) furanil (2- ir 3-), (4) piridinil (2-, 3- ir 4-), (5) pirolil (2- ir 3-), (6) tiazolil (2-, 4- ir 5-), (7) 2-pirazinil, (8) piridazinil (3- ir 4-) ir (9) pirazolil.

191 PAVYZDYS

Pagal 180-187 pavyzdžiuose pateiktą būdą, gaunami 10-14 ir 21 junginiai, kaip pradinius junginius panaudojant atitinkamai pakeistus pentandinitrilus. 15-20 ir 22 junginiai gaunami iš atitinkamų nepakeistų Ar analogų, pateiktų 190 pavyzdyje. Taikant šį būdą, nepakeisto analogo nitrilinė grupė, pirmiausiai, rūgšties arba bazės katalizuojamos hidrolizės metu, yra pakeičiama amidine grupe, po to, žinomo katalitinio hidrinimo metu, nepakeista Ar grupė yra pakeičiama į pakeistą R^2 grupę, po to žinomais dehidratacijos būdais amidas pakeičiamas atgal į nitrilą.



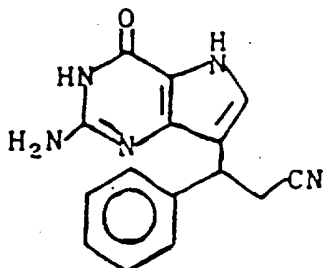
15

3-(pakeistas)-3-(2-amino-4-okso-3H,5H-pirololo[3,2-d] - pirimidin-7-il)propannitrilas

kur R^2 yra kiekvienas iš: 10) 1-adamantil, 11) 2-adamantil, 12) cikloheksil, 13) cikloheptil, 14) ciklopentil, 15) tetrahidrofuranil, 16) tetrahidrotienil, 17) tetrahidropirasil, 18) pirazolidinil, 19) tiazolidinil, 20) piperazinil, 21) morfolinil ir 22) heksapiridazinil.

25

192 PAVYZDYS

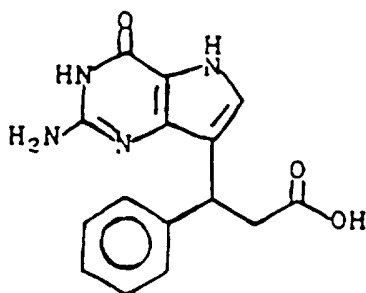


Šiame pavyzdyje gaunamas aukščiau paminėtas 3-(2-amino-4-okso-3H,5H-pirollo-[3,2-d]pirimidin-7-il)-3-fenilpropanitrilas. Medžiagos A, gautos 187 pavyzdyje (2.0 g, 5.22 mmoliai) tirpalas karštame etanolyje (250 ml) ir dimetilformamide (DMF) (150 ml) atmosferos slėgyje hidrinamas 30% Pd/C katalizatoriumi (1.0 g), dalyvaujant trietilaminui (2.64 g, 5.0 ekvivalentai). Po 5 valandų reakcija pasibaigia, ir katalizatorius N₂ slėgyje nufiltruojamas. Kieta medžiaga, gauta išgarinus filtratą, sutrinama į miltelius ir H₂O susmulkinama ultragarsu, išeiga 1.28 g (88%), lyd. t. 168-170°C.

193 PAVYZDYS

Testuojamas junginio, gauto pagal 192 pavyzdį, fermento inhibavimo aktyvumas, kaip aprašyta 188 pavyzdyje. Esant 1 mM fosfato IC₅₀ yra 0.023 μM, ir 50 mM fosfato IC₅₀ yra 4.7 μM.

20 194 PAVYZDYS



Šiame pavyzdyje gaunama aukščiau paminėta 3-(2-amino-4-okso-3H,5H-pirollo-[3,2-d]pirimidin-7-il)-3-fenilpropano rūgštis. Medžiagos, gautos 192 pavyzdyje (0.200 g, 0.72 mmoliai) tirpalas 6N HCl (3.0 ml) 18 valandų kaitinama virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Tirpiklis išgarinamas vakuume ir liekana su H₂O sutrinama į miltelius, koncentruoto amonio hidroksido pagalba pH sukoreguojamas iki 10. Netirpi medžiaga atskiriama filtruojant ir filtrato pH sukoreguojamas iki 6.8. Iškritusi balta medžiaga atskiriama, plaunama

vandeniu ir džiovinama, išeiga 0.19 g (89%), lyd. t. 290°C skylant.

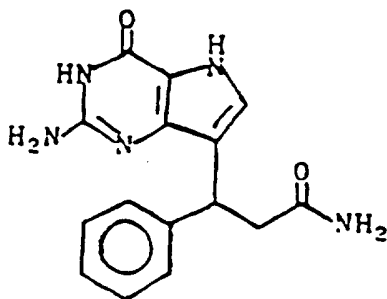
195 PAVYZDYS

5

Testuojamas junginio, gauto pagal 194 pavyzdį, fermento inhibavimo aktyvumas, kaip aprašyta 188 pavyzdyje. Esant 1 mM fosfato IC_{50} yra 0.012 μM , ir 50 mM fosfato IC_{50} yra 0.19 μM .

10

196 PAVYZDYS



Šiame pavyzdyje gaunamas aukščiau paminėtas 3-(2-amino-4-okso-3H,5H-piolo-[3,2-d]pirimidin-7-il)-3-fenilpropanamidas. Medžiagos, gautos 192 pavyzdyje (0.200 g, 0.72 mmoliai), tirpalas konc. H_2SO_4 (0.5 ml) 20 valandų maišoma kambario temperatūroje ir po to išpilama ant susmulkinto ledo, ir koncentruoto NH_4OH pagalba pH sukoreguojamas iki 6.8. Iškritusi balta medžiaga atskiriama, plaunama H_2O ir džiovinama, išeiga 0.180 g, lyd. t. 199-201°C skylant.

20

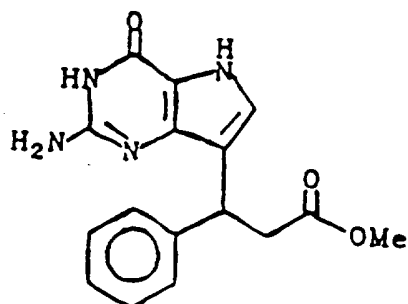
197 PAVYZDYS

25

Testuojamas junginio, gauto pagal 196 pavyzdį, fermento inhibavimo aktyvumas, kaip aprašyta 188 pavyzdyje. Esant 1 mM fosfato IC_{50} yra 0.20 μM , ir 50 mM fosfato IC_{50} yra 6.6 μM .

30

198 PAVYZDYS



Šiame pavyzdyje gaunamas aukščiau paminėtas 3-(2-amino-
 5 4-okso-3H,5H-pirollo-[3,2-d]pirimidin-7-il)-3-fenilpro-
 panoinė rūgštis, metilo esteris. Tionilo chloridas (0.2 g,
 0.17 mmoliai) supilamas į maišomą metanolį (4.0 ml)
 0°C temperatūroje. Sudedama 194 pavyzdyje gauta me-
 džiaga (0.2 g, 0.67 mmoliai) ir mišinys 18 valandų
 10 maišomas kambario temperatūroje. Tirpiklis pašalinamas,
 pasinaudojant vandens aspiratoriumi (30°) ir vakuuminiu
 siurbliu (liofilizatoriumi), gaunant pusiau kietą masę,
 kuri valoma kolonėlėje su silikageliu, eliuentu panau-
 dojant CHCl₃-MeOH, išeiga 0.1 g.

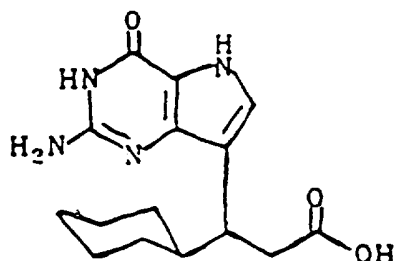
15

199 PAVYZDYS

Testuojamas junginio, gauto pagal 198 pavyzdį, fermento
 inhibavimo aktyvumas. Nustatomas žymus (IC₅₀) aktyvumas.

20

200 PAVYZDYS



Šiame pavyzdyje gaunamas 3-(2-amino-4-okso-3H,5H-pi-
 25 rolo-[3,2-d]pirimidin-7-il)-3-cikloheksilpropanoinė rūgš-

tis. Medžiagos, gautos 194 pavyzdyje (83 mg, 0.28 mmol) tirpalas trifluoracto rūgštyje (TFA) (15 ml) hidrinamas PtO_2 (83 mg) $6,3279 \text{ kg/cm}^2$ slėgyje 24 valandas. Katalizatorius nufiltruojamas per Celito sluoksnį, ir filtratas 25°C temperatūroje išgarinamas. Liekana suspenduojama H_2O (8 ml), ir konc. NH_4OH pagalba pH sukoreguojama iki 8.5, filtruojama per Whatman filtrinį popierių pašalinant rudos spalvos priemaišas. Bespalvio filtrato pH sukoreguojamas iki pH 6.8 ir išsodinta medžiaga filtruojama, plaunama vandeniu ir džiovinama, išeiga 65 mg (77%), lyd. t. $>300^\circ\text{C}$.

201 PAVYZDYS

Testuojamas junginio, gauto pagal 200 pavyzdį, fermento inhibavimo aktyvumas, kaip aprašyta 188 pavyzdyje. Esant 1 mM fosfato IC_{50} yra $0.097 \mu\text{M}$, ir 50 mM fosfato IC_{50} yra $1.0 \mu\text{M}$.

202 PAVYZDYS

Sintetinamas nagrinėjamo išradimo junginys, kur X yra $\text{PO}(\text{OH})_2$. Junginio, gauto 192 pavyzdyje, nitrilo grupė, paveikiant sieros rūgštimi, yra pakeičiama atitinkamu amidu.

Pasinaudojant Hoffman'o redukcijos reakcija, amidas pakeičiamas į atitinkamą aminą, kuris vėliau, paveikus pirilio druska, pakeičiamas į atitinkamą piridino druską. Druską paveikus natrio bromidu, gaunamas atitinkamas halogenidas, iš kurio vėliau, paveikus jį trietilfosfitu, gaunamas fosfino rūgšties esteris. Hidrolizuojant esterį trimetilsililbromidu, gaunama atitinkama fosfino rūgštis, kur "n" yra 1 ir "m" yra 0.

203 PAVYZDYS

Šiame pavyzdyje gaunamas nagrinėjamo išradimo junginys, padidinant anglies atomų skaičių nuo "m" lygus 0 iki "m" 1. Junginio, gauto 192 pavyzdyje, nitrilo grupė pakeičiama atitinkamu aldehidu, iš kurio vėliau gaunamas atitinkamas alkoholis. Panaudojant fosforo tribromidą, iš alkoholio gaunamas atitinkamas alkilbromidas, iš kurio vėliau, jam reaguojant su kalio cianidu, gaunamas nagrinėjamo išradimo nitrilo junginys, kur m yra 1.

204 PAVYZDYS

Šiame pavyzdyje gaunamas nagrinėjamo išradimo junginys, kuriame "p" yra 1 ir "Y" yra deguonis. Iš alkoholio, gauto kaip tarpinio junginio prieš tai pateiktame pavyzdyje, panaudojant dietilchlormetilfosfonatą, gaunamas atitinkamas dietilfosfonometilo eteris. Eterio etilo grupė pašalinama, panaudojant trimetilsililbromidą, gaunant fosfino rūgštį.

205 PAVYZDYS

Šiame pavyzdyje gaunamas nagrinėjamo išradimo junginys, kuriame "Y" yra NH ir "X" yra SO_2NH_2 . Junginio, gauto 192 pavyzdyje, nitrilo grupė redukuojama iki amino, panaudojant standartinį katalitinį hidrinimą su paladžiu rūgštinėje aplinkoje (paprastai 0.01 N iki 1 N HCl), iš kurio vėliau, panaudojant sulfamoilchloridą, gaunamas sulfamidas.

206 PAVYZDYS

Šiame pavyzdyje gaunamas nagrinėjamo išradimo junginys, kuriame "X" yra COOH ir "Y" yra NH, reaguojant

tarpiniam metilamino junginiui, gautam prieš tai pateiktame pavyzdyje, su chloracto rūgštimi.

207 PAVYZDYS

5

Šiame pavyzdyje gaunamas nagrinėjamo išradimo junginys, kuriame "X" yra $\text{PO}(\text{OH})_2$ ir "Y" yra NH , reaguojant tarpiniam metilamino junginiui, gautam 206 pavyzdyje, su dietilchlormetilfosfonatu, ir susidariusiam junginiui reaguojant su trimetilsililbromidu.

208 PAVYZDYS

15

Šiame pavyzdyje gaunamas nagrinėjamo išradimo junginys, kuriame "X" yra SO_2NH_2 ir "Y" yra deguonis, reaguojant alkoholio tarpiniam junginiui, gautam 203 pavyzdyje, su sulfamoilchloridu.

209 PAVYZDYS

20

Šiame pavyzdyje gaunamas nagrinėjamo išradimo junginys, kuriame R^1 yra H , R^2 yra fenilas, R^3 ir R^4 yra vandenilis, m yra 0, n yra 1, p yra 0 ir X yra CN . Naudojamas modifikuotas būdas, aprašytas Mu-III Lim, et al., J. Org. Chem., Vol. 44, No. 22, 3826 (1979). Medžiagos, gautos 184 pavyzdyje, ir dimetilformamido dimetilacetalio mišinys reaguoja kambario temperatūroje dvi dienas, ir po to išgarinama vakuume iki sausumo. Liekana kristalinasi, susidarant švariam N-(dimetilamino)metileno junginiui, kuris ciklizuojasi su sočiu metanoliniu amoniako tirpalu, gaunant reikiamą galutinį produktą.

30

210 PAVYZDYS

35

Šiame pavyzdyje gaunamas nagrinėjamo išradimo junginys, kuriame R^1 yra OCH_3 , R^2 yra fenilas, R^3 ir R^4 yra

vandenilis, m yra 0, n yra 1, p yra 0 ir X yra CN. Medžiagos B, gautos 187 pavyzdyje, S-metilinė grupė oksiduojama iki metilsulfono, iš kurio vėliau, reaguojant jam su natrio metoksidu metanolyje, gaunamas galutinis metoksi junginys.

211 PAVYZDYS

Šiame pavyzdyje gaunamas nagrinėjamo išradimo junginys, kuriame X yra tetrazolas. Medžiagai, gautai 192 pavyzdyje, reaguojant su ličio azidu, dalyvaujant amonio chloridui kaip katalizatoriui, dimetilformamide (DMF) 100°C temperatūroje, gaunamas reikiamas tetrazolas.

212 PAVYZDYS

Šiame pavyzdyje gaunamas nagrinėjamo išradimo junginys, kuriame X yra triazolas. Medžiagai, gautai 198 pavyzdyje, reaguojant su hidrazino hidratu, susidaro atitinkamas hidrazidas, kurį vėliau paveikus imino eteriu, gaunamas reikiamas triazolas.

213 PAVYZDYS

Testuojamas junginio, gauto pagal 189 pavyzdį, fermento inhibavimo aktyvumas, kaip aprašyta 188 pavyzdyje. Esant 1 mM fosfato IC_{50} yra 0.012 μM , ir 50 mM fosfato IC_{50} yra 2.0 μM .

214 PAVYZDYS

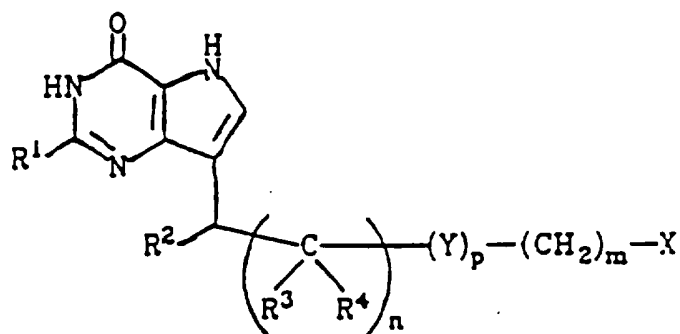
Šiame pavyzdyje gaunamas nagrinėjamo išradimo junginys imidinas, t.y. kur X pavaizduotoje bendroje formulėje yra $CNHNH_2$. Junginys A, gautas 187 pavyzdyje, kambario temperatūroje reaguoja su natrio metoksidu metanolyje, apytikriai, 2 dienas, susidarant metil-imidato tar-

piniam junginiui. Po to tarpinis junginys reaguoja su amoniaku metanolyje, susidarant imidino produktui.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys 2-amino-7-(R)-3H,5H-pirololo[3,2-d]pirimidin-4-onas, kuriame R yra $-\text{CH}_2-\text{R}_1$ ir R_1 yra nebūtinai pakeistas ciklopentilas, cikloheksilas, cikloheptilas, 1- arba 2- adamantilas, 1- arba 2-noradamantilas, 1-norbornanilas, 2-egzo-norbornanilas, 2-endo-norbornanilas, 1- arba 2-biciklo[3.2.1]oktanilas, 1-, 2-, 3-, 6-, arba 8-biciklo[3.3.1]oktanilas, 1-, 2-, 3-, arba 9-biciklo[2.2.2]nonanilas, arba 1- arba 2-norbornenilas.

2. Junginys, kurio formulė



kur R^1 yra H, NH_2 arba OCH_3 , R^2 yra nebūtinai pakeista ciklinė grupė iš 5-7 anglies atomų, nebūtinai turinčių vieną ar daugiau hetero atomų, R^3 ir R^4 yra nepriklausomai H arba C_{1-4} alkilas, m yra 0-4, n yra 0-6, p yra 0-1, X yra CN, CSNH_2 , $\text{PO}(\text{OH})_2$, COOH, SO_2NH_2 , NH_2 , OH, CNHNH_2 , tetrazolas, arba triazolas, COR^5 , kur R^5 yra C_1-C_4 alkilas, CF_3 , NH_2 arba OC_{1-4} alkilas, ir Y yra 0 arba NH.

3. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^1 yra NH_2 , R^3 ir R^4 yra H, m yra 0 ir n yra 1.

4. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^2 yra fenilas.

5. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X yra CN, COOH, CONH_2 .

6. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^2 yra pasirinktinai pakeista 5- arba 6-narė aromatinė arba heteroaromatinė grupė, arba pasirinktinai pakeista aliciklinė grupė arba heteroaliciklinė grupė, susidedanti iš 5-9 narių.

7. Junginys pagal bet kurią iš 1 -5 arba 6 punktą, kaip inhibuojantis purinnukleozidfosforilazę ir tuo pačiu T-limfocitų susidarymą agentas, skirtas naudoti selektyviai žinduolių T-limfocitinio imuniteto supresijai bei silpninančio poveikio humoraliniam imunitetui.

8.3-ciklo-3-[2-pakeistų-4-okso-3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-7-il]propannitrilo darinių gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad susideda iš stadijų:

- a) pasirinktinai pakeisto ciklinio aldehido reakcijos su cianacto rūgštimi, esant amonio acetatui, susidarant 3-ciklopakeistam pentandinitrilui;
- 20 b) 3-ciklo-pentandinitrilo reakcijos su alkilformiatu ir baze, susidarant 3-ciklo-2-formilpentandinitrilui;
- c) 3-ciklo-2-formilpentandinitrilo reakcijos su glicino metilo esterio hidrochloridu ir natrio arba amonio acetatu, susidarant metil N-[(3-ciklo-2,4-diciano)-2-butenil]glicinui;
- 25 d) metil N-[(3-ciklo-2,4-diciano)-2-butenil]glicino reakcijos su alkil-chlorformiatu ir 1,5-diazabiciklo[4.3.0]-non-5-enu arba 1,8-diazabiciklo[5.4.0]-undek-7-enu, susidarant metil 3-amino-4-(2-ciano-1-ciklo- etil)-1-etil-1H-pirol-1,2-dikarboksilatui;
- 30 e) metil 3-amino-4-(2-ciano-1-ciklo-etil)-1-etil-1H-pirol-1,2-dikarboksilato reakcijos su baze, susidarant metil 3-amino-4-(2-ciano-1-ciklo-etil)-1H-pirol-2-karboksilatui;
- 35

- f) metil 3-amino-4-(2-ciano-1-ciklo- etil)-1H-pirol-2-karboksilato reakcijos su benzoilizotiocianatu, susidarant N-benzoil-N'-[4-(2-ciano-1-ciklo- etil)-2-metoksikarbonil-1H-pirol-3-il] tiokarbamidui;
- 5 g) N-benzoil-N'-[4-(2-ciano-1-cikloetil)-2-metoksikarbonil-1H-pirol-3-il] tiokarbamido reakcijos su alki-
lo halogenidu, susidarant N-benzoil-N'-[4-(2-ciano-1-cikloetil)-2-metoksikarbonil-1H-pirol-3-il] S-
metiltiokarbamidui;
- 10 h) N-benzoil-N'-[4-(2-ciano-1-ciklo-etil)-2-metoksi-
karbonil-1H-pirol-3-il] S-metiltiokarbamido reakci-
jos su metanoliniu arba etanoliniu amoniako tir-
palu, susidarant 3-ciklo-3-[2-amino-4-okso-3H-5H-
pirolo[3,2-d] pirimidin-7-il] propannitrilo ir 3-cik-
15 lo-3-[2-metilmerkpto-4-okso-3H,5H-pirol[3,2-d] pi-
rimidin-7-il] propannitrilo mišiniui;
- i) jei reikia, 3-ciklo-3-[2-metilmerkpto-4-okso-
3H,5H-pirol[3,2-d] pirimidin-7-il] propannitrilą
toliau veikia oksiduojančiu agentu, gaunant 3-ciklo-
20 3-[2-metilsulfonil-4-okso-3H,5H-pirol[3,2-d] piri-
midin-7-il] propannitrilą, ir
- j) jei reikia, 3-ciklo-3-[2-metilsulfonil-4-okso-
3H,5H-pirol[3,2-d] pirimidin-7-il] propannitrilą
toliau veikia natrio alkoksidu, gaunant 3-ciklo-3-
25 [2-metoksi-4-okso-3H,5H-pirol[3,2-d] pirimidin-7-
il] propannitrilą.
9. 3-ciklo-3-[4-okso-3H,5H-pirol[3,2-d] pirimidin-7-
il] propannitrilo gavimo būdas, b e s i s k i r i a n -
30 t i s tuo, kad susideda iš stadijų:
- a) pasirinktinai pakeisto ciklinio aldehido reakcijos
su cianato rūgštimi, esant amonio acetatui, susi-
darant 3-ciklopakeistam pentandinitrilui;
- 35 b) 3-ciklo-pentandinitrilo reakcijos su alkilformiatu
ir baze, susidarant 3-ciklo-2-formilpentandinit-
rilui;

- c) 3-ciklo-2-formilpentandinitrilo reakcijos su glicino metilo esterio hidrochloridu ir natrio arba amonio acetatu, susidarant metil N-[(3-ciklo-2,4-diciano)-2-butenil] glicinui;
- 5 d) metil N-[(3-ciklo-2,4-diciano)-2-butenil] glicino reakcijos su alkil chlorformiatu ir 1,5-diazabiciklo[4.3.0]-non-5-enu arba 1,8-diazabiciklo[5.4.0]-undek-7-enu, susidarant metil 3-amino-4-(2-ciano-1-ciklo-etil)-1-etil-1H-pirol-1,2-dikarboksilatui;
- 10 e) metil 3-amino-4-(2-ciano-1-ciklo-etil)-1-etil-1H-pirol-1,2-dikarboksilato reakcijos su baze, susidarant metil 3-amino-4-(2-ciano-1-ciklo-etil)-1H-pirol-2-karboksilatui;
- 15 f) 3-amino-4-(2-ciano-1-ciklo-etil)-1H-pirol-2-karboksilato reakcijos su dimetilformamido dimetilacetaliu, susidarant metil-4-(2-ciano-1-ciklo-etil)-3-[N-(dimetilaminometilen)amino]-1H-pirol-2-karboksilatui,
- 20 ir
- g) metil-4-(2-ciano-1-ciklo-etil)-3-[N-(dimetilamino-metilen)amino]-1H-pirol-2-karboksilato reakcijos su metanoliniu amoniako tirpalu, susidarant 3-ciklo-3-[4-okso-3H-5H-pirol-3,2-d] pirimidin-7-il] propan-nitrilui.
- 25

10. Būdas pagal 8 ir/arba 9 punktus, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad ciklinis pakaitalas yra fenilas, 2- arba 3- tienilas, 2- arba 3-furanilas, 2-, 3- arba 4-piridinilas, 2- arba 3-pirolilas, 2-, 4- arba 5-tiazolilas, 2- arba 3-pirazinilas, 3- arba 4-piridazinilas, 3-, 4- arba 5-pirazolilas, 1- arba 2-adamantilas, ciklopentilas, cikloheksilas, cikloheptilas arba morfolinilas.