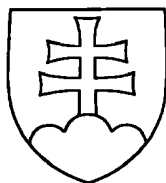


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 12.02.98
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9703044.9
(32) Dátum priority: 14.02.97
(33) Krajina priority: GB
(40) Dátum zverejnenia: 12.06.2000
(86) Číslo PCT: PCT/EP98/00784, 12.02.98

(21) Číslo dokumentu:

1103-99

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

C 07D 473/06
A 61K 31/52
C 07D 473/22

(71) Prihlasovateľ: GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, Middle-sex, GB;

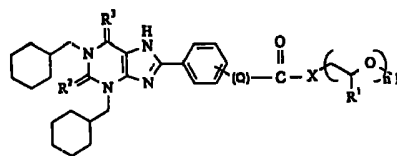
(72) Pôvodca vynálezu: Daluge Susan Mary, Research Triangle Park, NC, US;
Livingston Douglas Alan, Montana, CA, US;
Wolberg Gerald, Cary, NC, US;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Substituované purin-8-ylfenylové deriváty, spôsob ich výroby, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:

Substituované purin-8-yl-fenylové deriváty všeobecného vzorca (I), kde X znamená -O- alebo -NH-, Q znamená $(-CH_2-)_p$, $(-CH=CH-)_p$, $(-C\equiv C-)_p$, kde p je celé číslo 0 až 4, R¹ znamená atóm vodíka alebo metyl, R² a R³ znamenajú nezávisle O alebo S, n je celé číslo 1 až 50 a R znamená atóm vodíka alebo metyl; ich solváty, ktoré majú protizápalový účinok a priaznivo vplyvajú na imunitný systém; spôsob výroby uvedených zlúčenín; ich použitie a farmaceutický prípravok, ktorý ich obsahuje.



(1)

Substituované purín-8-ylfenylové deriváty, spôsob ich výroby, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka komplexných esterov a amidov fenylxantínových derivátov, spôsobu výroby týchto látok, ako aj farmaceutického prostriedku, ktorý tieto látky obsahuje a je určený najmä na liečenie septického šoku, zápalových stavov a porúch imunitného systému.

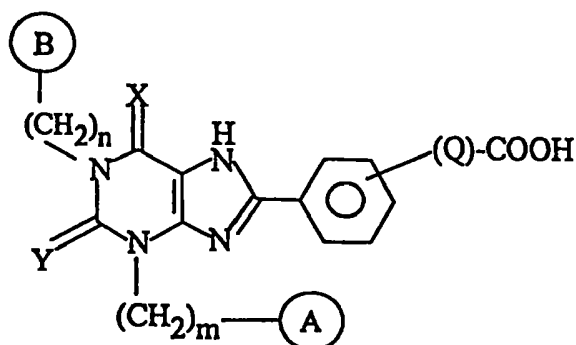
Doterajší stav techniky

Septický šok je vyvolaný kombináciou príčin, vzniku tohto chorobného stavu sa zúčastňuje celý rad rôznych mediátorov, ako je opísané napríklad v The Lancet, zv. 338 (1991), str. 732 až 739 a Annals of Internal Medicine zv. 115 (1991), str. 457 až 469 a to vrátane produktov metabolizmu kyseliny arachidonovej a zhlukovania doštičiek.

Prilnutie bielych krviniek z obehu na endotel ciev je základným javom pri vzniku zápalových odpovedí. Mediátory zápalu a imunitnej reakcie môžu podporovať toto prilnutie zvýšením schopnosti leukocytov prilnúť k príslušným bunkám ich aktiváciou alebo indukciou rôznych adhézných molekúl na povrchu buniek.

Protizápalové látky, ktoré sú v súčasnej dobe dostupné, majú obmedzenú účinnosť a často aj nežiadúce vedľajšie účinky. Monoklonálne protilátky, pokusne použité na liečenie vyššie uvedeného stavu majú pri liečení chronických ochorení teoretické nevýhody. Je teda zrejmé, že by bolo výhodné mať k dispozícii malé molekuly, schopné špecificky vyvolať blokovanie alebo inhibíciu adhézných interakcií leukocytov a endotelu ciev.

V medzinárodnej patentovej prihláške PCT GB 9501808 sa opisujú zlúčeniny všeobecného vzorca



kde

m a n sú nezávislé celé čísla 0 až 10,

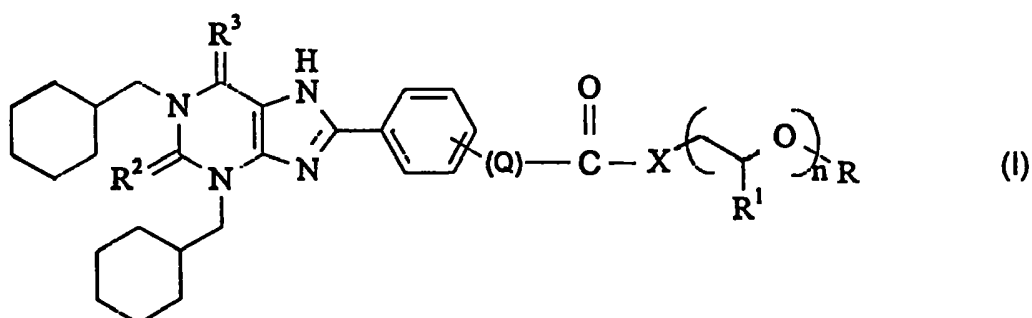
(-Q-) znamená (CH₂)_p alebo (-CH=CH-)_p, kde p je celé číslo 1 až 4 a

A a B nezávislé znamenajú metyl, alkyl s 3 až 6 atómami uhlíka s rozvetveným reťazcom alebo cykloalkyl alebo cykloalkenyl vždy s 3 až 8 atómami uhlíka, ako aj soli, solváty a farmaceuticky prijateľné estery a amidy týchto látok a ich použitie pri liečení septického šoku, alergií a zápalových stavov. Bolo dokázané, že uvedené látky inhibujú jeden alebo väčší počet enzýmov zo skupiny 5-lipoxygenáza, cyklooxygenáza a lyso-PAF:acetyl-CoA acetyl-CoA acetyltransferáza.

Teraz bolo neočakávane zistené, že skupina komplexných esterov a amidov určitých fenylxantínových derivátov vyvoláva inhibíciu expresie adhézných molekúl na endoteliálnych bunkách pupočnej žily človeka pri pestovaní v bunkovej kultúre (HUVEC) a to pri veľmi nízkych koncentráciách, takže tieto látky sú vhodné na liečenie zápalových stavov a porúch imunitného systému.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú substituované purín-8-ylfenylové deriváty všeobecného vzorca I



kde

X znamená -O- alebo -NH-,

Q znamená $(-CH_2-)_p$, $(-CH=CH-)_p$, $(-C\equiv C-)_p$, kde p znamená celé číslo 0 až 4,

R¹ znamená atóm vodíka alebo metyl,

R² a R³ znamená nezávisle =O alebo =S,

n je celé číslo 1 až 50 a

R znamená atóm vodíka alebo metyl,

ako aj solváty týchto zlúčenín.

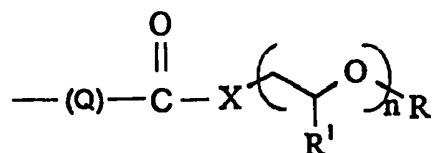
Vynález zahrnuje napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých X znamená -O- alebo -NH- a R¹ znamená atóm vodíka. Z týchto látok sú výhodné najmä tie zlúčeniny, v ktorých n znamená celé číslo 8 až 20 a najmä tie, v ktorých n znamená celé číslo 8 až 15.

Výhodným významom pre R³ je atóm kyslíka, R² znamená atóm kyslíka alebo síry, výhodne však znamenajú obidva uvedené symboly atómy kyslíka.

V zlúčeninách podľa vynálezu znamená p výhodne číslo 0 alebo 1.

Podľa ďalšieho uskutočnenia sa vynález týka zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorých Q znamená $(-CH=CH-)_p$.

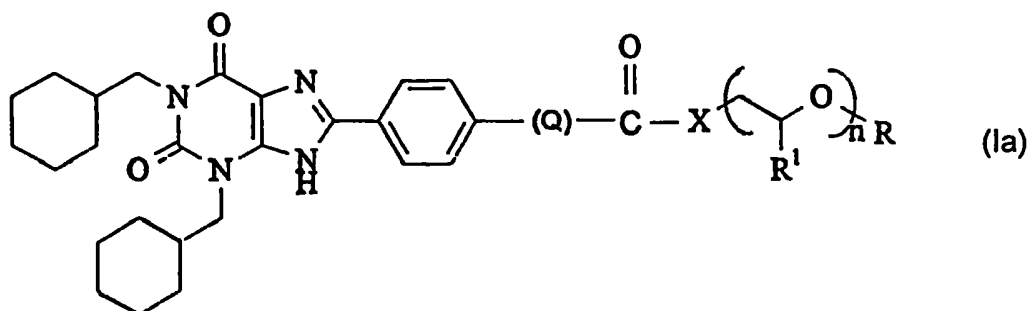
Substituent všeobecného vzorca



je na fenylový kruh výhodne viazaný v polohe para.

Vynález zahrnuje aj zmesi zlúčenín všeobecného vzorca I v akomkoľvek pomere, môže ísť napríklad o zmes zlúčenín s rôznym významom symbolu n.

Zvláštnu podskupinu zlúčenín podľa vynálezu tvoria zlúčeniny všeobecného vzorca Ia



kde

X znamená -O- alebo -NH-,

Q znamená $(-CH_2-)_p$ alebo $(-CH=CH-)_p$, kde

p je celé číslo 1 až 4,

R¹ znamená atóm vodíka alebo metyl,

n znamená celé číslo 1 až 50 a

R znamená atóm vodíka alebo metyl,

a tiež solváty týchto zlúčenín.

Zvlášť výhodné sú nasledujúce zlúčeniny:

dekaetylenglykolmetyléterester kyseliny (*E*)-4-(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl)škoricovej,

nonaetylenglykolmetyléterester kyseliny (*E*)-4-(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl)škoricovej,

nonaetylenglykolmetyléterester kyseliny (*E*)-3-(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl)škoricovej,

nonaetylenglykolmetyléteramid kyseliny (*E*)-4-(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl)škoricovej a

nonaetylenglykolmetyléterester kyseliny (*E*)-4-(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl)benzoovej,

ako aj solváty týchto zlúčenín.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu existovať vo forme geometrických a optických izomérov. Všetky tieto izoméry jednotlivo aj vo forme zmesi patria do rozsahu vynálezu. V prípade, že Q obsahuje dvojitú väzbu, sú výhodnejšie zlúčeniny s *E*-geometriou.

Ako už bolo uvedené, je možné zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich solváty použiť na prevenciu a liečenie zápalových stavov a porúch imunitného systému, ako bude ďalej ukázané výsledkami biologických pokusov, pri ktorých bola preukázaná účinnosť zlúčenín podľa vynálezu.

Ako príklady zápalových stavov alebo porúch imunitného systému je možné uviesť poruchy pľúc, kĺbov, očí, hrubého čreva, pokožky a srdca, najmä také, pri ktorých dochádza k infiltrácii leukocytov do zapáleného tkaniva. V prípade pľúc ide napríklad o astmu, syndróm nedostatočnosti dýchacieho ústrojenstva u dospelých,

zápal priedušiek a cystickú fibrózu, ktorá môže tiež napádať hrubé črevo alebo iné tkanivá. V prípade kĺbov ide napríklad o reumatoidnú artritídu alebo spondylitis, osteoartritídu alebo zápaly kĺbov pri dne a podobné stavy. V prípade očného poškodenia môže ísť o uveitídu vrátane iritis a zápalu spojiviek.

Zo zápalových stavov hrubého čreva môže ísť o Crohnovu chorobu, ulceratívnu colitis a distálny zápal konečníka. Z kožných ochorení ide najmä o ochorenia spojené s bujnením buniek, ako je lupienka, ekzémy a kožné zápaly vrátane alergických. Zo srdcových ochorení ide najmä o poškodenie infarktom. Z ďalších zápalových stavov a porúch imunitného systému môže ísť napríklad o nekrózy tkaniva pri chronických zápaloch, endotoxínový šok a poruchy proliferácie hladkých svalov, napríklad opätovné zúženie po uskutočnenej angioplastike, môže ísť aj o odmietnutie transplantovaného tkaniva.

Zlúčeniny podľa vynálezu je teda možné použiť v účinných dávkach zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľného solvátu na liečenie vyššie uvedených ochorení, najmä zápalových ochorení a septického šoku.

Množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľného solvátu bude závisieť na rade faktorov, napríklad na účele použitia, spôsobu podania a stave chorého. Typická denná dávka pri liečení septického šoku sa napríklad môže pohybovať v rozmedzí 0,005 až 100, výhodne 0,5 až 100 a najmä 0,5 až 20 mg/kg. Túto dávku je možné podať naraz alebo vo forme niekoľkých čiastkových dávok v priebehu dňa alebo vo forme infúzie. Podobné dávky budú použité aj na liečenie iných chorobných stavov. V prípade liečenia pľúcnych ochorení môže byť podávaný aerosol v koncentráciách, ktoré zaistia koncentráciu účinnej látky v kvapaline na povrchu priedušiek v rozmedzí 2 až 1000 μmol .

Súčasť podstaty vynálezu tvorí aj farmaceutický prostriedok, ktorý ako svoju účinnú zložku obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo solvát spolu s najmenej jedným farmaceutickým nosičom alebo nosným prostredím. Farmaceutický prostriedok môže byť použitý na liečenie a prevenciu vyššie uvedených stavov, napríklad septického šoku, zápalových stavov a porúch imunitného systému. Nosič musí byť farmaceuticky prijateľný pre príjemcu a musí byť kompatibilný, to znamená, nesmie mať nepriaznivý účinok na ostatné

zložky prostriedku. Nosič môže byť tuhý alebo kvapalný, prostriedok je výhodne spracovaný na liekovú formu s obsahom jednotlivej dávky, môže ísť napríklad o tabletu, ktorá môže obsahovať 0,05 až 95 % hmotnostných účinnej zložky. V prípade potreby je do farmaceutického prostriedku možné zaradiť ešte ďalšie fyziologicky účinné látky.

Uvedené prostriedky môžu byť vhodné na perorálne podanie, podanie pod jazyk alebo ústnou sliznicou, parenterálne podanie, napríklad podkožné, vnútro svalové alebo vnútrožilové podanie, rektálne alebo miestne podanie vrátane transdermálneho podania a tiež na podanie nosnou sliznicou alebo inhaláciou. Najvýhodnejší spôsob podania bude závisieť od povahy a závažnosti liečeného stavu a na zvolenej účinnej dávke, avšak vnútrožilové podanie je napríklad výhodné pri liečení septického šoku. Na liečenie astmy môže naopak byť výhodné perorálne podanie alebo podanie inhaláciou.

Prostriedky určené na perorálne podanie môžu byť rozdelené na samostatné jednotky, ako sú tablety, kapsuly alebo prášky, tieto jednotky obsahujú vopred stanovené množstvo účinnej látky. Môže taktiež ísť o prášky alebo granuláty, roztoky alebo suspenzie vo vodnej alebo v nevodnej kvapaline alebo emulzie typu olej vo vode alebo voda v oleji.

Prostriedky vhodné na podanie pod jazyk alebo ústnou sliznicou sú napríklad kosoštvorčekové tablety, obsahujúce účinnú zložku, typicky v ochutenom základe, napríklad s obsahom cukru, akácie alebo tragakantu a pastilky, obsahujúce účinnú zložku v inertnom základe, napríklad v zmesi želatíny a glycerolu alebo sacharózy a akácie.

Prostriedky určené na parenterálne podanie typicky zahŕňujú sterilné vodné roztoky s obsahom vopred určeného množstva účinnej látky. Roztok je výhodne izotonický s krvou príjemcu. Aj keď sú takéto roztoky výhodne podávané vnútrožilovo, je možné ich podávať aj podkožne alebo vnútro svalovo.

Prostriedky na rektálne podanie majú zvyčajne formu čapíkov s obsahom jednotlivej dávky účinnej látky v tuhom nosiči, tvoriacim základ čapíkov, napríklad v kakaovom masle.

Prostriedky na miestne podanie alebo na podanie nosnou sliznicou zahŕňujú masti, krémy, emulzie, pasty, gély, spreje, aerosoly a oleje. Výhodným nosičom je

vazelína, lanolín, polyetylénglykoly, alkoholy a kombinácie týchto látok. Tieto prostriedky zvyčajne obsahujú účinnú látku v koncentrácii v rozmedzí 0,1 až 15 % hmotnostných.

Prostriedky podľa vynálezu je možné pripraviť akýmkoľvek vhodným spôsobom, typicky tak, že sa homogénne premieša účinná zložka s kvapalinou alebo jemne rozptýleným tuhým nosičom alebo oboma týmito zložkami vo vopred určenom pomere, potom sa v prípade potreby výsledná zmes spracuje na požadovaný tvar.

Napríklad tablety je možné získať lisovaním homogénnej zmesi, obsahujúcej prášok alebo granulát účinnej zložky a prípadne ďalšie zložky, ako spojivá, klzné látky, inertné riedidlá alebo povrchovo aktívne dispergačné činidlá alebo je možné tablety odlievať z homogénnej zmesi práškovej účinnej látky a inertného kvapalného riedidla.

Vhodné roztoky sa typicky pripravujú rozpustením účinnej zložky vo fyziologickom roztoku chloridu sodného s obsahom cyklodextrínu.

Vhodné prostriedky na podanie inhaláciou zahŕňujú jemné prášky alebo prostriedky, určené na rozprašovanie, ktoré môžu byť vytvorené rôznymi pomôckami na výrobu aerosolov, najmä takým, ktoré sú opatrené odmerným ventilom.

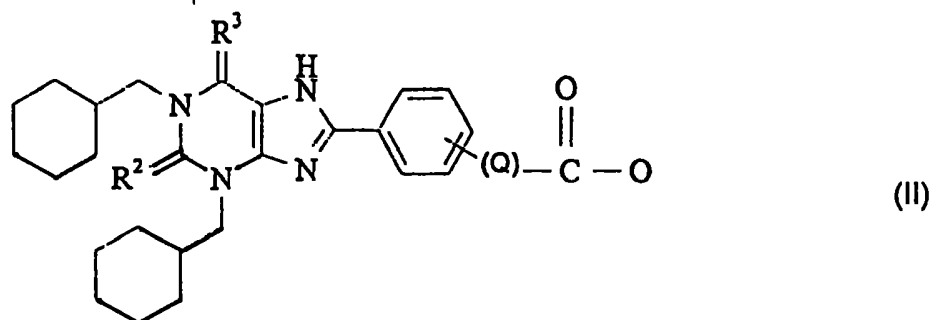
Na podanie do pľúc inhaláciou ústami má byť priemer častíc prášku alebo priemer kvapôčok typicky v rozmedzí 0,5 až 10, výhodne 1 až 5 μm , aby materiál bol zanesený až do drobných priedušiek. Na podanie nosnou sliznicou sa používa priemer častíc 10 až 500 μm .

Inhalačné prístroje na aplikáciu odmerných dávok sú zvyčajne pod tlakom a typicky obsahujú suspenziu alebo roztok účinnej látky v skvapalnenom hnacom prostriedku. Pri používaní týchto prístrojov sa odmerným ventilom aplikuje odmerný objem prostriedku, typicky 10 až 150 μl na vytvorenie aerosolu s obsahom účinnej zložky. Výhodnými hnacími prostriedkami sú niektoré chlorované a fluorované uhľovodíky, napríklad dichlórdifluórmétán, trichlórfuórmétán, dichlórtetrafluóretán a zmesi týchto látok. Prostriedok môže navyše obsahovať jedno alebo väčší počet pomocných rozpúšťadiel, napríklad zmáčadiel, ako je kyselina olejová alebo sorbitantrioleát, antioxidačné látky a látky na úpravu chuti.

Nebulizátory sú bežne dodávané zariadenia na premenu roztoku alebo suspenzie účinnej látky na aerosol pri použití stlačeného plynu, napríklad vzduchu alebo kyslíka, ktorý pretlačí prostriedok úzkym otvorom trysky, je tiež možné použiť miešanie pomocou ultrazvuku. Výhodnými prostriedkami na toto použitie sú prostriedky, obsahujúce účinnú látku v kvapalnom nosiči v množstve až 40, výhodne však menej ako 20 % hmotnostných. Nosičom je zvyčajne voda alebo zriedené vodné alkoholové roztoky, výhodne po úprave napríklad chloridom sodným, aby prostriedok bol izotonický. Ďalšími prísadami môžu byť konzervačné činidlá v prípade, že prostriedok nie je pripravovaný za sterilných podmienok, môže ísť napríklad o metylhydroxybenzoát, ďalej je možné pridať antioxidantné činidlá, látky na úpravu chuti, prchavé oleje, pufre a zmáčadlá.

Výhodné prostriedky na podanie insufláciou zahŕňujú jemne rozptýlené prášky, ktoré môžu byť podávané pomocou insuflačného zariadenia alebo môžu byť upravené ako šnupavé prášky. V insuflátore sa prášok nachádza v kapsulách, typicky zo želatíny alebo z plastu, ktoré sú prerazené alebo otvorené priamo v prístroji a prášok je potom strhávaný vzduchom, ktorý prúdi zariadením alebo je vypudzovaný ručne ovládaným čerpadlom. Prášok môže obsahovať len účinnú zložku alebo môže ísť o zmes, obsahujúcu účinnú zložku, riedidlo, napríklad laktózu a prípadne zmáčadlo. Účinná zložka typicky tvorí 0,1 až 100 % hmotnostných prostriedku.

Zlúčeniny podľa vynálezu je možné pripraviť spôsobmi, ktoré sú v organickej chémii bežné. Súčasť podstaty vynálezu preto tvorí aj spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca I alebo jej solvátov, ktorý spočíva v tom, že sa na zlúčeninu všeobecného vzorca II



alebo jej aktívny derivát,
pôsobí zlúčeninou všeobecného vzorca III



kde jednotlivé symboly majú vyššie uvedený význam a prípadne sa takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca I premení na inú zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo na zodpovedajúci solvát.

V prípade, že X znamená atóm kyslíka, je možné esterifikáciu uskutočniť bežnými spôsobmi, napríklad pri použití kyslého katalyzátora a prípadne v inertnom rozpúšťadle, ako je toluén, benzén alebo xylén. Výhodnými kyslými katalyzátormi sú anorganické kyseliny, ako je kyselina sírová, chlorovodíková alebo fosforečná a tiež organické kyseliny, napríklad kyselina metánsulfónová alebo toluénsulfónová. Esterifikácia sa zvyčajne uskutočňuje pri vyššej teplote, napríklad 50 až 150 °C, výhodne za odstraňovania vody, vytvorenej pri reakcii, napríklad destiláciou.

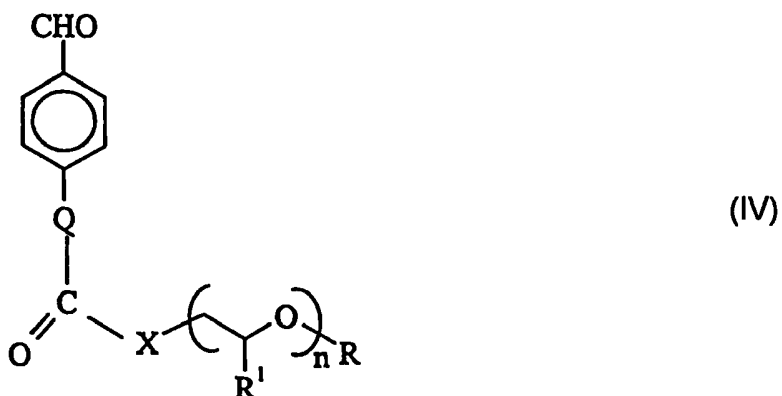
V prípade, že X znamená atóm kyslíka alebo -NH-, je možné reakciu uskutočniť tak, že sa najskôr pripraví aktívny derivát zlúčeniny všeobecného vzorca II. Výhodnými aktívnymi derivátmi sú napríklad aktívne estery alebo halogenidy kyselín, ktoré môžu byť izolované pred reakciou so zlúčeninou vzorca II alebo môžu byť pripravené priamo v reakčnej zmesi. Zvlášť vhodnými aktívnymi esterami zlúčenín všeobecného vzorca II sú acylimidazoly, ktoré je možné ľahko pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca II s *N,N*¹-karbonyldiimidazolom.

Premenu aktívneho derivátu zlúčeniny všeobecného vzorca II na zlúčeninu všeobecného vzorca I je možné uskutočniť v inertnom rozpúšťadle, optimálne v prítomnosti nenukleofilnej bázy, napríklad *tert*-butoxidu draselného, hydridu sodného alebo nenukleofilnej organickej bázy, ako je 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-én.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II je možné pripraviť spôsobom, opísaným v PCT GB 9501808.

Zlúčeniny všeobecného vzorca III sa bežne dodávajú alebo je možné ich pripraviť spôsobmi, uvedenými v literatúre, napríklad v R. A. Bartsch a ďalší, *J. Org. Chem.* 1989, 54:857 až 860 a J. M. Harris, *Macromol. J. Sci. Rev. Polymer Phys. Chem.*, 1985, C25(3): 325 až 373 a tiež v S. Zalopsky, *Bioconjugate Chem.* 1995, 6:150 až 165.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je tiež možné pripraviť kondenzáciou zlúčenín všeobecného vzorca IV



kde jednotlivé symboly majú uvedený význam, alebo kondenzáciou acetálového derivátu tejto látky s 1,3-bis(cyklohexylmetyl)-5,6-diaminouracilom, ktorého príprava je uvedená v príkladovej časti prihlášky. Kondenzácia sa výhodne uskutočňuje v polárnom rozpúšťadle pri neextrémnych teplotách, ako je opísané v PCT GB 9501808.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IV je možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca III s príslušnou karboxylovou kyselinou. Spôsoby uskutočnenia tejto reakcie a príprava karboxylovej kyseliny je tiež opísaná v prihláške PCT GB 9501808.

Premenu zlúčeniny všeobecného vzorca I na solvát je možné uskutočniť štandardnými postupmi, ktoré sú v danej oblasti techniku bežne známe.

Praktické uskutočnenie vynálezu bude vysvetlené nasledujúcimi príkladmi, ktoré však nemajú slúžiť na obmedzenie rozsahu vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Referenčný príklad

Príklad 1

Príprava (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej kyseliny

Stupeň a)

Príprava 1,3-bis(cyklohexylmetyl)močoviny

K zmesi pripravenej zmiešaním 68,66 g cyklohexánmetylaminu (dodávateľ firma Aldrich) a 200 ml 5N roztoku hydroxidu sodného (dodávateľ firma Fischer) bol za intenzívneho miešania a chladenia na teplotu $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ rýchlo pridaný roztok z 30 g fosgénu v 600 ml toluénu.

Potom, čo bola vzniknutá reakčná zmes miešaná 20 minút, bola prefiltrovaná a zrazenina vo forme tuhej látky bola premytá s približne 1,5 l vody a potom bola vysušená za vákua pri 67 Pa.

Bolo získaných 72,72 g žiadanej 1,3-bis(cyklohexylmetyl)močoviny vo forme bielo sfarbenej práškovitej látky vo výťažku 95,0 %.

Teplota topenia: 150 až 152 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (spektrá nukleárnej magnetickej rezonancie): δ , 5,74 (š.t, $J = 5,80\text{ Hz}$, 2, 2 NH), 2,81 (t, $J = 6,30\text{ Hz}$, 4, 2 NCH_2), 1,62, 1,25 a 0,85 (všetko m, 22, 2 cyklohexyl).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$:

vypočítané: C 71,38, H 11,18, N 11,10 %,

nájdene : C 71,22, H 11,17, N 11,15 %

Stupeň b)

Príprava 6-amino-1,3-bis(cyklohexylmetyl)uracilu

K roztoku pripravenému rozpustením 21,0 g kyseliny kyanoctovej (dodávateľ firma Aldrich) v 260 ml acetanhydridu bolo pridaných 54,50 g 1,3-bis(cyklohexylmetyl)močoviny (získanej v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného stupňa a)) a vzniknutá reakčná zmes bola zahrievaná v atmosfére dusíka pri teplote $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 2 hodiny.

Po skončení predchádzajúcej, vyššie opísanej operácie boli prchavé zložky z reakčnej zmesi za vákua odstránené a vzniknutý zvyšok vo forme bielej látky olejovitej konzistencie bol postupne vysušený odparením s trojnásobným použitím 400 ml zmesi obsahujúcej 10 % vody v etanole.

Zvyšné tuhé zložky boli rozpustené v zmesi pripravenej zmiešaním 600 ml etanolu a 300 ml vody pri teplote 80 °C a následnou úpravou pH na hodnotu 10 pomocou 10%-ného vodného roztoku uhličitanu sodného. Ešte horúci roztok bol zriedený pridaním 75 ml vody a potom bol vytemperovaný na teplotu miestnosti.

Vzniknutá bezfarebná kryštalická látka, ktorá sa vytvorila, bola odfiltrovaná a po trojnásobnom premytí vždy s 500 ml vody bola za vákua 67 Pa vysušená.

Bolo získaných 64,98 g žiadaného 6-amino-1,3-bis(cyklohexylmetyl)uracilu vo výťažku 94,0 %.

Teplota topenia: 134 až 141 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 6,73 (š.s, 2, NH₂), 4,63 (s, 1, H-5), 3,67 (d, J = 7,30 Hz, 2, NCH₂), 3,57 (d, J = 7,30 Hz, 2, NCH₂), 1,55 a 1,09 (obidva m, 22, 2 cyklohexyl).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca C₁₈H₂₉N₃O₂.H₂O:

vypočítané: C 64,07, H 9,26, N 12,45 %,

nájdene: C 63,98, H 9,27, N 12,48 %.

Stupeň c)

Príprava 6-amino-1,3-bis(cyklohexylmetyl)-5-nitrozouracilu

K roztoku pripravenému rozpustením 25,0 g 6-amino-1,3-bis(cyklohexylmetyl)uracilu (získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného stupňa b)) v 440 ml ľadovej kyseliny octovej, ďalej 400 ml etanolu za súčasného zahrievania k refluxu pod spätným chladičom bolo pridaných 5,65 g dusitanu sodného a vzniknutá reakčná zmes bola miešaná za pomalého postupného temperovania reakčnej zmesi na teplotu miestnosti.

Po skončení vyššie opísanej operácie bola vzniknutá modročervená zrazenina odfiltrovaná a po premytí zmesou vody a metanolu v pomere 1:1 bola vysušená.

Bolo získaných 23,46 g žiadaného 6-amino-1,3-bis(cyklohexylmetyl)-5-nitrozouracilu vo forme svetločervenej kryštalickej látky vo výťažku 86 %.

Teplota topenia: 240 až 243 °C (rozklad za penenia).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 13,23 (š.s, 2, =NOH), 9,00 (š.s, 1, =NH), 3,73 (š.t, J = 6,86 Hz, 4, 2 NCH₂), 2,00 - 1,60 a 1,70 - 1,10 (obidva m, celkom 22, 2 cyklohexyl).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca $C_{18}H_{28}N_4O_3$:

vypočítané: C 62,05, H 8,10, N 16,08 %,

nájdené: C 62,13, H 8,12, N 16,03 %.

Stupeň d)

Príprava (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej kyseliny

V nadpise uvedená žiadaná zlúčenina bola pripravená z 1,3-bis(cyklohexylmetyl)-5,6-diaminouracilu postupom opísaným v odbornom časopise Syn. Commun., 19, 3367 až 3370 (1989), autor J. Perutmattam.

Čerstvo pripravený 1,3-bis(cyklohexylmetyl)-5,6-diaminouracil bol získaný trepaním zmesi získanej zmiešaním 5 g 6-amino-1,3-bis(cyklohexylmetyl)-5-nitrozouracilu (pripraveného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného stupňa c)) v zmesi 250 ml metanolu a 25 ml vody s prídavkom 0,5 g 10%-ného paládia na aktívnom uhlí pri tlaku vodíku 344,7 kPa v Parrovej trepacej aparátúre počas 2 hodín.

Po skončení predchádzajúcej, vyššie opísanej operácie bol katalyzátor odstránený odfiltrovaním cez oxid kremičitý (Celite®) a k získanému bezfarebnému filtrátu zahustenému na objem 25 ml a obsahujúcemu 1,3-bis(cyklohexylmetyl)-5,6-diaminouracil bolo pridaných 2,53 g (14,35 mmol) kyseliny 4-formyl-3-fenyl-2-propénovej (dodávateľ firma Aldrich) a výsledná žltá sfarbená reakčná zmes bola zahustená a zvyšok vo forme žltá sfarbenej tuhej látky bol vysušený opakovaným, niekoľkonásobným spracovaním s absolútnym etanolom.

Výsledná žltá sfarbená práškovitá látka (medziprodukt vo forme Schiffovej bázy) bola miešaná v 115 ml dimetoxyetánu, obsahujúceho 4 g jódu pri teplote 60 °C (olejový kúpeľ) 20 hodín.

Potom bol k ešte horúcej reakčnej zmesi pridávaný nasýtený vodný roztok tiosíranu sodného tak dlho, pokiaľ nebolo docielené úplné odfarbenie jódu. Zvyšok vo forme žltá sfarbenej zrazeniny bol odfiltrovaný a po premytí vodou bol vysušený za vákua 67 Pa.

Bolo získaných 6,73 g žiadanej (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej kyseliny vo forme svetložltej práškovitej látky vo výťažku 91 %.

Teplota topenia: >300 °C.

Takto získané vzorky boli ďalej prečistené rozpustením v 1N vodnom roztoku hydroxidu sodného a následným prefiltrovaním získaného zakaleného roztoku cez oxid kremičitý (Celite®) a potom okyslením čierneho filtrátu s kyselinou chlorovodíkovou.

Výsledná vzniknutá zrazenina bola odfiltrovaná a premytá vodou.

Bola získaná žiadaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme svetložltej práškovitej látky.

Teplota topenia: >300 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 13,80 a 12,40 (obidva š.m, 1 každý, CO₂H a NH), 8,12 (d, J = 8,30 Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,84 (d, J = 8,40 Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,64 (d, J = 16,00 Hz, 1, CH=), 6,64 (d, J = 16,00 Hz, 1, CH=), 3,93 (d, J = 7,00 Hz, 2, CH₂N), 3,79 (d, J = 6,80 Hz, 2, CH₂N), 2,00 - 1,40 a 1,30 - 0,85 (obidva š.m, 22 celkom, 2 cyklohexyl).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca C₂₈H₃₄N₄O₄:

vypočítané: C 68,55, H 6,99, N 11,42 %,

nájdené: C 68,45, H 6,98, N 11,48 %.

Príklady syntetizovaných zlúčenín

Príklad 2

Príprava trietylenglykolmetyléteresteru kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej

K 80 g trietylenglykolmonometyléru (dodávka od formy Aldrich) a vysušeného postupným, trojnásobným odparením s 50 ml xylénu v atmosfére dusíku pri teplote 125 °C boli pridané 4 g (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej kyseliny (získanej v rámci predchá-

dzajúceho, vyššie opísaného príkladu 1, stupeň d)) a vzniknutá reakčná zmes bola ďalej sušená odparením so 40 ml xylénu.

Po skončení predchádzajúcej, vyššie opísanej operácie bola reakčná zmes po predchádzajúcom pridaní 0,41 g kyseliny sírovej zahriata na teplotu 190 °C. Potom boli pridávané v dávkach 50 ml xylény tak, aby sa nahradili straty vzniknuté oddestilovaním.

Po uplynutí 2 hodín bolo k reakčnej zmesi pridaných ďalších 0,20 g kyseliny sírovej a reakčná zmes bola zahrievaná pri teplote 140 °C počas ďalších 3 hodín, pričom boli priebežne nahradzované straty vzniknuté oddestilovaním xylénu. Potom, pri chladení reakčnej zmesi na teplotu miestnosti sa z hnedo sfarbenej zmesi vyzrážal veľký podiel zrazeniny vo forme tuhej látky.

Zmes bola po pridaní 200 ml chloroformu následne premytá 4x, vždy 50 ml vody. Organická vrstva bola potom vysušená síranom sodným a po zahustení bola získaná žltá tuhá látka, ktorá bola chromatografovaná na silikagéli.

V nadpise uvedená zlúčenina bola eluovaná za použitia zmesi 1 až 4%-ného metanolu v etylacetáte a potom bola za prídavku hexánov prekryštalizovaná z etylacetátu.

Bolo získaných 3,20 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielej práškovitej látky vo výťažku 62 %.

Teplota topenia: 189 až 192 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,16 (d, $J = 8,00$ Hz, 2, 2 fenylyl CH), 7,88 (d, $J = 8,30$ Hz, 2, 2 fenylyl CH), 7,70 (d, $J = 16,10$ Hz, 1, CH=), 6,77 (d, $J = 16,10$ Hz, 1, CH=), 4,28 (m, 2, CO_2CH_2), 3,92 (d, $J = 6,80$ Hz, 2, CH_2N), 3,78 (d, $J = 6,80$ Hz, 2, CH_2N), 3,68 (m, 2, CH_2O), 3,60 - 3,50 (m, 6, 3 CH_2O), 3,40 (2, CH_2O), 3,23 (s, 3, CH_3), 2,00 - 1,50 a 1,30 - 0,90 (obidva š.m, 22 celkom, 2 cyklohexyl).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_7$:

vypočítané: C 66,02, H 7,60, N 8,80 %,

nájsené: C 65,91, H 7,58, N 8,76 %.

Príklad 3

Príprava polyetylén glykol ($n = 7,2$) metylésteru kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej

Reakčná zmes vo forme kaše pripravená rozmiešaním 0,50 g kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej (získanej v rámci vyššie opísaného príkladu 1, stupeň d)) v 21 g poly(etylénglykol)monometyléteri (dodaného firmou Aldrich) (s priemernou molekulovou hmotnosťou 350) a vysušeného pred použitím odparením s toluénom a obsahujúceho 51 mg kyseliny sírovej, bola miešaná pri tlaku 133 Pa 15 minút.

Po skončení predchádzajúcej, vyššie opísanej operácie bola žltá sfarbená reakčná zmes miešaná pri teplote 190 °C (olejový kúpeľ) a tlaku 133 Pa počas 3 hodín. Počas tejto operácie sa tuhé zložky v zmesi rozpustili a zvyšný hnedo sfarbený roztok bol po ochladení na teplotu miestnosti naliaty do 100 ml vody. Vodná reakčná zmes bola potom miešaná 1,75 hodiny a potom bola extrahovaná 3x vždy s 30 ml dichlórometánu.

Spojené extrakty boli po vysušení síranom sodným zahustená až na tuhú látku voskovitého charakteru, ktorá bola chromatografovaná na C-18 reverznej fáze silikagélu za použitia systému EM Separation LiChrorep RP-18, pričom stĺpec bol postupne eluovaný 10% zmesou voda v metanole, až samotným metanolom a bol získaný eluát surového produktu v samotnom metanole vo forme žltá sfarbenej, tuhej látky voskovitého charakteru, ktorá bola rozmiešaná na kašu v 25 ml vody.

Potom bola voda za vákua odparená a bolo získaných 620 mg v nadpise uvedenej, žiadanej zlúčeniny vo forme žltej látky voskovitého charakteru vo výťažku 61 %.

Teplota topenia: 147 až 154 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,15 (d, J = 8,10 Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,88 (d, J = 8,20 Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,70 (d, J = 16,00 Hz, 1, CH=), 6,77 (d, J = 16,00 Hz, 1, CH=), 4,28 (m, 2, CO₂CH₂), 3,91 (d, J = 7,00 Hz, 2, CH₂N), 3,78 (d, J = 7,10 Hz, 2, CH₂N), 3,68 (m, 2, CH₂O), 3,60 - 3,38 (m, približne 25, približne 12,50 CH₂O), 3,22 (s, 3, CH₃), 2,00 - 1,50 a 1,30 - 0,90 (obidva š.m, 22 celkom, 2 cyklohexyl).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca C₂₉H₃₆N₄O₄.(C₂H₄O)_{7,2}.0,6 H₂O:

vypočítané: C 62,56, H 8,00, N 6,69 %,

nájdené: C 62,62, H 8,01, N 6,69 %.

Príklad 4

Príprava tetraetylénglykolmetylésteru kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej

Celkom 2 g v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného príkladu 3 získaného polyetylénglykol ($n=7,2$) metylésteru kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej bolo rozdelených na svoje zložky opakovanou chromatografiou, za použitia systému Chromatotron (Harrison Research).

Podiely zmesi esteru (250 až 350 mg) v etylacetáte boli po častiach nanosené na doštičky opatrené 1,0 mm vrstvou oxidu kremičitého (a s dopredu ošetrených s hexánmi) a potom boli postupne eluované so zmesou 5 až 20%-ného etylacetátu v hexánoch.

Frakcie, obsahujúce nespojité oligoméry, boli izolované oddelene a identické frakcie z rôznych doštičiek boli spojené a zahustené. Všetky zmiešané frakcie boli spojené a znovu prechromatografované.

Týmto spôsobom bolo získaných 43 mg žiadaného tetraetylénglykolmetylésteru kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-di-oxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej vo forme bielo sfarbenej, práškovitej látky.

Teplota topenia: 171 až 174 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,18 (d, $J = 8,40$ Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,91 (d, $J = 8,40$ Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,72 (d, $J = 16,10$ Hz, 1, CH=), 6,80 (d, $J = 16,10$ Hz, 1, CH=), 4,30 (m, 2, CO_2CH_2), 3,94 (d, $J = 7,10$ Hz, 2, CH_2N), 3,80 (d, $J = 7,10$ Hz, 2, CH_2N), 3,71 (m, 2, CH_2O), 3,58 - 3,42 (m, 12, 6 CH_2O), 3,24 (s, 3, CH_3), 2,00 - 1,50 a 1,30 - 0,90 (obidva š.m, 22 celkom, 2 cyklohexyl).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot (\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_4 \cdot 0,6 \text{H}_2\text{O}$:

vypočítané: C 64,25, H 7,75, N 8,10 %,

nájdene: C 64,11, H 7,56, N 8,07 %.

Príklad 5

Príprava pentaetylénglykolmetylésteru kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej

Chromatografickým delením polyetylénglykol (n=7,2) metyléteresteru kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej (získaného v rámci vyššie opísaného príkladu 3) (2 g) na jednotlivé zložky postupom opísaným vyššie v rámci predchádzajúceho príkladu 4, bolo získaných 92 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme žltu sfarbenej tuhej látky voskovitého charakteru.

Teplota topenia: 166 až 167 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,18 (d, J = 8,20 Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,91 (d, J = 8,20 Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,72 (d, J = 16,00 Hz, 1, CH=), 6,79 (d, J = 16,10 Hz, 1, CH=), 4,30 (m, 2, CO₂CH₂), 3,94 (d, J = 7,00 Hz, 2, CH₂N), 3,80 (d, J = 7,00 Hz, 2, CH₂N), 3,70 (m, 2, CH₂O), 3,60 - 3,40 (m, 16,80 CH₂O), 3,24 (s, 3, CH₃), 2,00 - 1,50 a 1,30 - 0,90 (obidva š.m, 22 celkom, 2 cyklohexyl).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca C₂₉H₃₆N₄O₄·(C₂H₄O)₅·0,15 H₂O:

vypočítané: C 64,38, H 7,88, N 7,70 %.

nájsené: C 64,44, H 7,90, N 7,57 %.

Príklad 6

Príprava hexaetylénglykolmetyléteresteru kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej

Chromatografickým delením polyetylénglykol (n=7,2) metyléteresteru kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej (získaného v rámci vyššie opísaného príkladu 3) (2 g) na jednotlivé zložky postupom opísaným vyššie v rámci príkladu 4, bolo získaných 170 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme žltu sfarbenej tuhej látky voskovitého charakteru.

Teplota topenia: 160 až 162 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,18 (d, J = 8,20 Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,91 (d, J = 8,20 Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,74 (d, J = 16,00 Hz, 1, CH=), 6,79 (d, J = 16,10 Hz, 1, CH=), 4,30 (m, 2, CO₂CH₂), 3,93 (d, J = 6,80 Hz, 2, CH₂N), 3,80 (d, J = 7,20 Hz, 2, CH₂N), 3,70 (m, 2, CH₂O), 3,60 - 3,40 (m, 20, 10 CH₂O), 3,24 (s, 3, CH₃), 2,00 - 1,50 a 1,30 - 0,90 (obidva š.m, 22 celkom, 2 cyklohexyl).

Analytické hodnotenie zlučieniny vzorca $C_{29}H_{36}N_4O_4 \cdot (C_2H_4O)_6 \cdot 0,2 H_2O$:

vypočítané: C 63,74, H 7,88, N 7,25 %,

nájdené: C 63,69, H 7,92, N 7,34 %.

Príklad 7

Príprava heptaetylenglykolmetyléteresteru kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej

Chromatografickým delením polyetylenglykol ($n=7,2$) metyléteresteru kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej (získaného v rámci vyššie opísaného príkladu 3) (2 g) na jednotlivé zložky postupom opísaným vyššie v rámci príkladu 4, bolo získaných 105 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlučieniny vo forme žltu sfarbenej tuhej látky voskovitého charakteru.

Teplota topenia: 154 až 156 °C.

1H -NMR (DMSO- d_6): δ 8,18 (d, $J = 8,40$ Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,91 (d, $J = 8,40$ Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,73 (d, $J = 16,00$ Hz, 1, CH=), 6,79 (d, $J = 16,10$ Hz, 1, CH=), 4,30 (m, 2, CO_2CH_2), 3,94 (d, $J = 7,00$ Hz, 2, CH_2N), 3,80 (d, $J = 7,20$ Hz, 2, CH_2N), 3,70 (m, 2, CH_2O), 3,60 - 3,40 (m, 24, 12 CH_2O), 3,24 (s, 3, CH_3), 2,00 - 1,50 a 1,30 - 0,90 (obidva š.m, 22 celkom, 2 cyklohexyl).

Analytické hodnotenie zlučieniny vzorca $C_{29}H_{36}N_4O_4 \cdot (C_2H_4O)_7 \cdot 0,25 H_2O$:

vypočítané: C 63,18, H 7,95, N 6,85 %,

nájdené: C 63,15, H 7,97, N 6,93 %.

Príklad 8

Príprava oktaetylenglykolmetyléteresteru kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej

Chromatografickým delením polyetylenglykol ($n=7,2$) metyléteresteru kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej (získaného v rámci vyššie opísaného príkladu 3) (2 g) na jednotlivé zložky postupom opísaným vyššie v rámci príkladu 4, bolo získaných 120 mg

žadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme žltu sfarbenej tuhej látky voskovitého charakteru.

Teplota topenia: 150 až 151 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,18 (d, J = 8,40 Hz, 2, 2 fenyly CH), 7,91 (d, J = 8,60 Hz, 2, 2 fenyly CH), 7,73 (d, J = 16,00 Hz, 1, CH=), 6,79 (d, J = 16,10 Hz, 1, CH=), 4,30 (m, 2, CO₂CH₂), 3,94 (d, J = 7,00 Hz, 2, CH₂N), 3,80 (d, J = 7,20 Hz, 2, CH₂N), 3,70 (m, 2, CH₂O), 3,60 - 3,40 (m, 28, 14 CH₂O), 3,24 (s, 3, CH₃), 2,00 - 1,50 a 1,30 - 0,90 (obidva š.m, 22 celkom, 2 cyklohexyl).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca C₂₉H₃₆N₄O₄·(C₂H₄O)₈·0,25 H₂O:

vypočítané: C 62,73, H 8,01, N 6,50 %,

nájdene: C 62,65, H 8,10, N 6,56 %.

Príklad 9

Príprava dekaetylénglykolmetylésteru kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej

Stupeň a)

Príprava dekaetylénglykolmonometylésteru

K roztoku pripravenému rozpustením 300 ml (1,90 molu) trietylénglykolmonometylésteru (dodaného firmou Aldrich) a 500 g 1,2-bis(2-chlóretoxy)etánu (dodaného firmou Aldrich) bolo pridaných po častiach v priebehu 1,25 hodiny, 239,24 g *tert*-butoxidu draselného (95%-ný), pričom teplota reakčnej zmesi bola pri uvedenej operácii udržiavaná v rozmedzí 16 až 20 °C (ľadom chladený kúpeľ).

Po skončení predchádzajúcej, vyššie opísanej operácie bol chladiaci kúpeľ odstavený a teplota reakčnej zmesi dosiahla 30 °C ešte predtým, ako bola vytemperovaná na teplotu miestnosti. Potom bola reakčná zmes miešaná najskôr pri teplote miestnosti počas 2 hodín a potom ešte počas 18 hodín pri teplote 110 °C, keď ešte predtým boli prchavé zložky odstránené pri vákuu 2,50 kPa a pri teplote 110 až 125 °C.

Vzniknutý zvyšok viskózneho charakteru bol potom zriedený 1,70 litrami toluénu a potom prefiltrovaný cez oxid kremičitý (Celite®).

Potom bol toluén z filtrátu oddestilovaný tak, aby teplota kúpeľa nikdy neprekročila 165 °C a metylhexaetylénglykolchlorid bol izolovaný pomocou frakčnej destilácie pri vákuu 80 Pa a teplote 155 až 190 °C.

Bolo získaných 95,78 g metylhexaetylénglykol chloridu vo forme svetlohnedého zvyšku vo výťažku 94,0 %.

K roztoku pripravenému rozpustením 412,7 g tetraetylénglykolu (dodaného firmou Aldrich) a 95,80 g metylhexaetylénglykolchloridu získaného v rámci predchádzajúcej, vyššie opísanej operácie bolo pri teplote 18 °C pridaných počas 25 minút (chladiaci kúpeľ obsahujúci zmes ľadu a acetónu) 39 g *tert*-butoxidu draselného (95%-ný), dodaného firmou Aldrich.

Vzniknutá reakčná zmes bola potom miešaná pri teplote 120 °C cez noc a po následnej úprave pH pridaním 11,70 ml 12N roztoku kyseliny chlorovodíkovej (pH 7) boli prchavé zložky zo zmesi odstránené pri vákuu 64 Pa a zahriatím až na teplotu 185 °C.

Po skončení vyššie opísanej, predchádzajúcej operácie bola zvyšná tmavo sfarbená látka olejovitej konzistencie zriedená s 250 ml toluénu a potom po pridaní 38,1 g chloridu vápenatého bola zmes miešaná 18 hodín. Po následnej filtrácii zmesi cez oxid kremičitý (Celite®) bolo po zahustení získaných 102 g tmavo sfarbenej látky olejovitej konzistencie, ktorá bola frakčnou destiláciou spracovaná a bolo získaných 64,4 g žiadaného dekaetylénglykolmonometyléru vo forme jantárovo-žltej látky olejovitej konzistencie vo výťažku 45 %.

Analytická vzorka vyššie uvedenej zlúčeniny bola získaná za použitia chromatografie na silikagéli (za použitia zmesi 4%-ného metanolu v chloroforme ako elučného činidla) vo forme bezfarebnej látky olejovitej konzistencie.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 4,58 (t, J=5,50 Hz, 1, OH), 3,58 - 3,38 (m, 40, 20 OCH₂), 3,24 (s, 3, OCH₂).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca C₂₁H₄₄O₁₁:

vypočítané: C 53,37, H 9,38 %,

nájdené: C 53,09, H 9,47 %.

Stupeň b)

Príprava (*E*)-metyl-4-(dimetoxymetyl)-3-fenyl-2-propenátu

Zmes pripravená zmiešaním 20 g dimetylacetátu kyseliny 4-formyl-3-fenyl-2-propénovej (Cleeland, Jr. a ďalší, US Patent číslo 3,969,373) a 12,44 g bezvodného uhličitanu draselného v 189 ml bezvodného *N,N*-dimetylformamidu bola miešaná počas 5 minút.

Po skončení predchádzajúcej, vyššie opísanej operácie bolo k zmesi pridaných 12,80 g metyljodidu a výsledná reakčná zmes bola intenzívne miešaná za súčasného mierneho zahrievania (teplota olejového kúpeľa 40 °C) 18 hodín. Potom boli prchavé zložky zo zmesi za vákua odparené a vzniknutý zvyšok bol vytrepaný medzi 400 ml hexánov a 100 ml vody. Oddelená vrstva s hexánmi bola vysušená síranom horečnatým a odparená.

Bolo získaných 18,98 g žiadaného (*E*)-metyl-4-(dimetoxymetyl)-3-fenyl-2-propenátu vo forme svetložltej látky olejovitej konzistencie vo výťažku 89 %.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): Zistené hodnoty zodpovedajú štruktúre.

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca C₁₃H₁₆O₄:

vypočítané: C 66,09, H 6,83 %,

nájdene: C 65,96, H 6,86 %.

Stupeň c)

Príprava dekaetylénglykolmetylésteru kyseliny 4-formyl-3-fenyl-2-propénovej

Roztok pripravený rozpustením 4,96 g metyl-4-(dimetoxymetyl)-3-fenyl-2-propenátu (získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného stupňa b), ďalej 14,87 g dekaetylénglykolmonometyléru (získaného v rámci vyššie opísaného stupňa a) a 1,05 ml izopropoxidu titaničitého (dodaného firmou Aldrich) bol miešaný pri teplote 110 °C za vysokého vákua počas 18 hodín.

Po skončení predchádzajúcej, vyššie opísanej operácie vznikla čierna látka olejovitej konzistencie, ktorá bola ochladená na teplotu 35 °C a po okyslení s 24,5 g 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej bola extrahovaná 3x vždy so 100 ml toluénu. Spojené toluénové extrakty boli zahustené až na tmavo sfarbenú látku olejovitej konzistencie, ktorá bola chromatografovaná na silikagéli, pričom žiadaná zlúčenina bola eluovaná so zmesou 10%-ného metanolu v chloroforme.

Bolo získaných 4,6 g žiadanej, v nadpis uvedenej zlúčeniny vo forme žltej látky olejovitej konzistencie vo výťažku 34%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 10,54 (s, 1, CHO), 7,98 (m, 4, 4 fenyl CH), 7,76 (d, $J=16,00$ Hz, 1, CH=), 6,88 (d, $J=16,00$ Hz, 1, CH=), 4,31 (m, 2, CO_2CH_2), 3,70 (m, 2, OCH_2), 3,51 (m, 36, 18 OCH_2), 3,25 (s, 3, OCH_3).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_{13} \cdot 0,65 \text{H}_2\text{O}$:

vypočítané: C 53,79, H 8,05 %,

nájdené: C 57,95, H 7,95 %.

Stupeň d)

Príprava dekaetylenglykolmetylésteresteru kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej

V nadpise uvedená, žiadaná zlúčenina bola pripravená z 1,3-bis(cyklohexylmetyl)-5,6-diaminouracilu postupom opísaným v odbornom časopise Syn. Commun. 19, 3367 až 3370 (1989) autor J. Perutmattam.

Postupom opísaným vyššie v rámci príkladu 1, stupeň d) boli konvertované 2 g 6-amino-1,3-bis(cyklohexylmetyl)-5-nitrozouracilu (získaného v rámci príkladu 1 stupeň c)) na 1,3-bis(cyklohexylmetyl)-5,6-diaminouracil, ktorý bol nasledovne zmiešaný s dekaetylenglykolmonometylésteresterom kyseliny 4-formyl-3-fenyl-2-propénovej (získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného stupňa c) (3,62 g) v 50 ml etanolu. Po zahutnení vzniknutej reakčnej zmesi, bol zvyšok vo forme žltej polotuhej látky vysušený niekoľkonásobným odparením s absolútnym etanolom.

Po skončení predchádzajúcej, vyššie opísanej operácie bola výsledná žltá polotuhá látka (medziprodukt Schiffovej bázy) zmiešaná spolu so 60 ml dimetoxyetánu a 1,60 g (6,31 mmol) jódu pri teplote 50 °C (olejový kúpeľ) 18 hodín. Potom bolo k ešte horúcej reakčnej zmesi pridané také množstvo nasýteného vodného roztoku tiosíranu sodného, aby sa docielilo úplné odfarbenie jódu.

Vodná zmes bola potom zahutnená na objem 20 ml a po zriedení s 50 ml vody, bola extrahovaná 4x vždy s 50 ml chloroformu. Spojené organické vrstvy boli potom vysušené síranom horečnatým a zahutnené. Výsledná látka olejovitej

konzistencie bola chromatografovaná na silikagéli za použitia zmesi 6%-ného metanolu v chloroforme a získaná žltá látka olejovitej konzistencie (3,60 g) bola vytrepaná medzi 150 ml chloroformu a 50 ml vody.

Potom bola oddelená organická vrstva zahustená a získaná látka olejovitej konzistencie bola vyzrážaná z dichlórmétanu pridaním hexánov a získaná žltá látka práškovitého charakteru bola premytá s hexánmi a za vákua bola pri teplote 56 °C vysušená.

Bolo získaných 2,57 g žiadanej v nadpise uvedenej zlúčeniny vo výťažku 47 %.

Teplota topenia: 143 až 145 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,16 (d, $J = 8,40$ Hz, 2, 2 fenyľ CH), 7,88 (d, $J = 8,50$ Hz, 2, 2 fenyľ CH), 7,50 (d, $J = 16,0$ Hz, 1, CH=), 6,78 (d, $J = 16,0$ Hz, 1, CH=), 4,29 (m, 2, CO_2CH_2), 3,92 (d, $J = 7,10$ Hz, 2, CH_2N), 3,78 (d, $J = 7,10$ Hz, 2, CH_2N), 3,69 (t, $J = 4,60$ Hz, 2, CH_2O), 3,60 – 3,35 (m, 36, 18 CH_2O), 3,23 (s, 3, CH_3), 2,00 – 1,50 a 1,30 – 0,90 (oba š.m, 22 celkom, 2 cyklohexyl).

Analytické hodnotenie zlúčeniny všeobecného vzorca $\text{C}_{49}\text{H}_{76}\text{N}_4\text{O}_{14}$:

vypočítané: C 62,28, H 8,10, N 5,93 %,

nájdené: C 62,14, H 8,06, N 6,02 %.

Príklad 10

Príprava nonaetylglýkolmetylesteru kyseliny (*E*)-4-(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl)-3-fenyľ-2-propénovej

Stupeň a)

Príprava nonaetylglýkolmonometyléteru

Zmes pripravená zmiešaním 100 g hexaetylglýkolu (dodavateľ firma Aldrich) a 12,0 g benzylbromidu (dodavateľ firma Aldrich) v 80 ml 50%-ného vodného roztoku hydroxidu sodného (hmotnostné pomery) bola miešaná pri teplote 100 °C (olejový kúpeľ) v atmosfére dusíka 2 hodiny.

Po skončení predchádzajúcej vyššie opísanej operácie, bola reakčná zmes ochladená na teplotu miestnosti a po zriedení na celkový objem (s vodou) 500 ml,

bola za účelom odstránenia dibenzylátového produktu extrahovaná 200 ml dietyléteru. K oddelenej vrstve bolo pridaných 100 g chloridu sodného a táto zmes bola 6x extrahovaná vždy 100 ml dietyléteru. Získané extrakty boli spojené a po vysušení síranom sodným boli zahustené.

Bolo získaných 25 g žiadaného hexaetylénglykolmonobenzyléteru vo forme látky olejovitej konzistencie vo výťažku 20 % (vzťahnuté na glykol).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,30 (m, 5, 5 fenyl CH), 4,53 (s, 2, benzyl CH_2), 3,69 – 3,54 (m, 22, 11 OCH_2), 3,06 (š.s, 3, OH a CH_2O).

Stupeň a1)

Príprava trietylénglykolmetyltosyléteru

Toluénový roztok sulfonylchloridu (38,0 g) (dodaný firmou Aldrich) a trietylénglykolmonometyléteru (16,40 g) (dodaný firmou Aldrich) v 150 ml vysušeného pyridínu bol miešaný najskôr pri teplote 0 °C (ľadom chladený kúpeľ) 4 hodiny a potom ešte 18 hodín pri teplote miestnosti.

Po skončení prechádzajúcej, vyššie opísanej operácie, bola reakčná zmes naliata do 500 ml ľadovej vody a potom bola extrahovaná 3x vždy 300 ml dietyléteru. Éterové extrakty boli spojené a po premytí 3N roztokom kyseliny chlorovodíkovej boli vysušené síranom sodným a zahustené.

Bolo získaných 20 g žiadaného trietylénglykolmetyltosyléteru vo forme bezfarebnej látky olejovitej konzistencie vo výťažku 62 % (vzťahnuté na glykol).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,75 (d, $J = 8,00$ Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,30 (d, $J = 8,10$ Hz, 2, 2 fenyl CH), 4,11 (t, $J = 4,80$ Hz, 2, CH_2OS), 3,65 – 3,41 (m, 10, 5 CH_2O), 3,32 (s, 3, CH_3O) a 2,40 (s, 3, benzylový CH_3).

Stupeň a2)

Príprava nonaetylénglykolbenzylmetyléteru

K suspenzii pripravenej zmiešaním 3,50 g 50%-ného hydridu sodného so 100 ml bezvodého tetrahydrofuránu bol pridaný roztok získaný rozpustením 22,3 g hexaetylénglykolmonobenzyléteru (pripraveného v rámci vyššie opísaných operácií)

v 100 ml tetrahydrofuránu a výsledná suspenzia bola miešaná pri teplote miestnosti 30 minút.

Po skončení predchádzajúcej vyššie opísanej operácie, bol k reakčnej zmesi pridaný po kvapkách roztok, získaný rozpustením 22,0 g trietylenglykolmetyltosyl-éteru (pripraveného v rámci predchádzajúceho vyššie opísaného stupňa a) v 100 ml tetrahydrofuránu.

Vzniknutá reakčná zmes bola zahrievaná za refluxu pod spätným chladičom v atmosfére dusíka cez noc. Po následnom ochladení na teplotu miestnosti, bola zmes miešaná s 500 ml vody a následne extrahovaná vždy 300 ml dietyléteru. Potom čo boli spojené éterové extrakty, boli vysušené síranom sodným a za vákua zahustené.

Bolo získaných 27,0 g žiadaného nonaetylenglykolbenzylmetyléteru vo forme látky olejovitej konzistencie vo výťažku 88 %.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,31 (m, 5, 5 fenyl CH), 4,54 (s, 2, benzyl CH_2), 3,62 – 3,52 (m, 36, 18 CH_2O), 3,35 (s, 3, CH_3).

Stupeň a3)

Príprava nonaetylenglykolmonometyléteru

Roztok pripravený rozpustením 38,0 g nonaetylenglykolbenzylmetyléteru (získaného v rámci predchádzajúceho vyššie opísaného stupňa a2) v 200 ml metanolu, bol trepaný za prítomnosti 10%-ného paládia na aktívnom uhlí (1,0 g, dodávateľ firma Aldrich) v Parrovej aparatúre v atmosfére vodíka pri tlaku 344,70 kPa cez noc.

Po skončení predchádzajúcej vyššie opísanej operácie, bol katalyzátor odfiltrovaný cez oxid kremičitý (Celite^R) a získaný filtrát bol za vákua zahustený.

Bolo získaných 23,0 g žiadaného nonaetylenglykolmonometyléteru vo forme látky olejovitej konzistencie vo výťažku 74 %.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3,67 – 3,47 (m, 36, 18, OCH_2), 3,32 (s, 3, CH_3).

Analytické hodnotenie zlúčeniny všeobecného vzorca $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{O}_{10}$:

vypočítané: C 53,26, H 9,41 %,

nájdené: C 53,25, H 9,41 %.

Stupeň b)

Príprava nonaetylenglykolmetylesteru kyseliny (*E*)-4-(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl)-3-fenyl-2-propénovej

Zmes pripravená zmiešaním 22,0 g kyseliny 4-formyl-3-fenyl-2-propénovej (dodanej od firmy Aldrich), ďalej 60,0 g nonaetylenglykolmonometyléru (získaného v rámci vyššie opísaného stupňa a) a 10,0 g kyseliny toluénsulfónovej (dodanej od firmy Aldrich) v 600 ml vysušených xylénov, bola zahrievaná za refluxu pod spätným chladičom (olejový kúpeľ) tak dlho, pokiaľ neboli v Dean Starkovom zberači zhromaždené 2,0 ml (110 mmol) vody.

Po skončení predchádzajúcej vyššie opísanej operácie, bola reakčná zmes zahustená na objem približne 100 ml a po ochladení na teplotu miestnosti bola spracovaná na stĺpci silikagélu za použitia zmesi chloroformu a acetónu v pomere 60:40, ako elučného činidla.

Bolo získaných 72,0 g nonaetylenglykolmetylésteru kyseliny (*E*)-4-(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl)-3-fenyl-2-propénovej vo forme látky olejovitej konzistencie vo výťažku 97 %.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 10,01 (s, 1, CHO), 7,89 (d, $J = 8,10$ Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,71 (d, $J = 16,10$ Hz, CH=), 7,66 (d, $J = 8,00$ Hz, 2, 2 fenyl CH), 6,57 (d, $J = 16,10$ Hz, 1 CH=), 4,37 (m, 2, CO_2CH_2), 3,77 (m, 2, CH_2O), 3,67 – 3,52 (m, 32, 16 CH_2), 3,35 (s, 3, CH_3).

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená z 1,3-bis(cyklohexylmetyl)-5,6-diaminouracilu postupom, opísaným v odbornom časopise *Syn. Commun.*, 3367 až 3370 (1989), autor J. Perutmattam.

Postupom opísaným vyššie v rámci príkladu 9, stupeň d), bolo kondenzovaných 10,4 g 1,3-bis(cyklohexylmetyl)-5,6-diaminouracilu (získaného v rámci vyššie opísaného príkladu 1, stupeň d) s 18,0 g nonaetylenglykolmono-metylesteru kyseliny 4-formyl-3-fenyl-2-propénovej (získaného v rámci vyššie opísanej operácie) a bolo získaných 20,0 g žiadanej v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme svetložltej tuhej látky vo výťažku 74 %.

Teplota topenia: 143 až 145 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,28 (d, $J = 3,30$ Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,74 (d, $J = 16,20$ Hz, 1, CH=), 7,67 (d, $J = 8,40$ Hz, 2, 2 fenyl CH), 6,55 (d, $J = 15,90$ Hz, 1, CH=), 4,40 (m, 2, CO_2CH_2), 4,08 (d, $J = 6,90$ Hz, 2, CH_2N), 4,00 (d, $J = 7,30$ Hz, 2, CH_2N), 3,80 (m, 2, CH_2O), 3,72 – 3,52 (m, 32, 16 CH_2O), 3,55 (s, 3, CH_3), 2,05 – 1,03 (m, 22, 2 cyklohexyl).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca $\text{C}_{47}\text{H}_{72}\text{N}_4\text{O}_{13}$:

vypočítané: C 62,65, H 8,05, N 6,32 %,

nájdené: C 62,40, H 7,92, N 6,42 %.

Príklad 11

Príprava polyetylénglykol ($n = 11,7$) metyléter esteru kyseliny (*E*)-4-(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl)-3-fenyl-2-propénovej

Reakčná zmes vo forme kaše, pripravená rozmiešaním 5,50 g kyseliny (*E*)-4-(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl)-3-fenyl-2-propénovej (získanej v rámci vyššie opísaného príkladu 1, stupeň d)) v 365,0 g poly(etylénglykol)monometyléteri (dodaného firmou Aldrich) s priemernou molekulovou hmotnosťou 550 a vysušeného pred použitím odparením s toluénom), obsahujúceho 0,57 g kyseliny sírovej, bola miešaná pri tlaku 133 Pa 15 minút. Vzniknutá reakčná zmes (žltá sfarbená) bola potom miešaná pri teplote 190 °C a tlaku 133 Pa (olejový kúpeľ) počas 3 hodín. Počas tejto doby sa všetky tuhé zložky v zmesi rozpustili a bol získaný hnedý roztok.

Po skončení predchádzajúcej, vyššie opísanej reakcie, bola reakčná zmes ochladená na teplotu miestnosti a takmer sfarbený roztok bol naliaty do 150 ml vody. Táto vodná zmes bola najskôr miešaná počas 1,5 hodiny a potom bola 3x extrahovaná vždy 120 ml dichlórmétánu. Spojené extrakty boli potom premyté 150 ml vody a pH vodnej fázy bolo upravené pomocou koncentrovaného hydroxidu amónneho na hodnotu 6,5.

Po následnom vysušení so síranom sodným boli extrakty zahustené a výsledná látka olejovitej konzistencie bola chromatografovaná na reverznej C-18 fáze silikagélu (systém EM-Separations LiChroprep RP-18), pričom bol stĺpec

eluovaný postupne 30%-nou zmesou voda v metanole, až samotným metanolom. Surový produkt bol eluovaný samotným metanolom.

Získaná oranžová látka voskovitého charakteru bola ďalej chromatografovaná na silikagéli, pričom v nadpise uvedená zlúčenina bola eluovaná so zmesou 1 až 5%-ného metanolu v chloroforme a získaná žltá tuhá látka voskovitého charakteru, bola následne rozpustená v chloroforme a vyzrážaná prídavkom hexánov.

Bola získaná v nadpise uvedená zlúčenina vo forme svetložltej tuhej látky voskovitého charakteru (6,13 g) vo výťažku 56,0 %.

Teplota topenia: 140 až 143 °C.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,15 (d, $J = 8,50$ Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,88 (d, $J = 8,50$ Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,70 (d, $J = 16,00$ Hz, 1, CH=), 6,77 (d, $J = 16,10$ Hz, 1, CH=), 4,28 (m, 2, CO_2CH_2), 3,92 (d, $J = 7,00$ Hz), 3,78 (d, $J = 17,20$ Hz, 2, CH_2N), 3,70 (m, 2, CH_2O), 3,60 - 3,35 (m, približne 42, približne 10,5 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3,23 (s, 3, CH_3), 2,00 - 1,50 a 1,30 - 0,90 (oba š.m., 22 celkom, 2 cyklohexyl).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot (\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{11,6} \cdot 0,40\text{H}_2\text{O}$:

vypočítané: C 61,30, H 8,20, N 5,48 %,

nájdené: C 61,24, H 8,26, N 5,54 %.

Príklad 12

Príprava hexaetylénglykolesteru kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej

Stupeň a)

Príprava hexaetylénglykolesteru kyseliny 4-formyl-3-fenyl-2-propénovej

Zmes pripravená zmiešaním 16,1 g (68,10 mmol) (*E*)-metyl-4-(dimetoxymetyl)-3-fenyl-2-propenátu (získaného v rámci vyššie opísaného príkladu 9, stupeň b)) a 6,34 g izopropoxidu titaničitého (dodaného firmou Aldrich) bola miešaná pri teplote miestnosti v prebytku surového hexaetylénglykolmono(tetrahydropyranyl)-éteru (pozri publikáciu v odbornom časopise Tetrahedron, 29, 1659 až 1667, (1973),

autori J. W. Cornforth, E. D. Morgan, K. T. Potts, R. J. W. Rees), (52,76 g) počas 3 dní.

Po skončení predchádzajúcej, vyššie opísanej operácie bola reakčná zmes miešaná za vákua 267 Pa pri teplote 120 °C počas 4 hodín. Potom, čo bola reakčná zmes ochladená na teplotu 32 °C, bolo k nej pridaných 80 ml (80 mmol) 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej a výsledný vodný roztok bol miešaný pri teplote 32 až 40 °C 1,5 hodiny a potom bol zriedený 10 ml vody. Po následnom ďalšom miešaní zmesi počas 30 minút bola zmes zriedená ďalšími 10 ml vody.

Po uplynutí 2,5 hodiny bola reakčná zmes ochladená na teplotu miestnosti a potom bola trikrát extrahovaná, vždy so 100 ml toluénu. Toluénové extrakty boli spojené a po vysušení síranom sodným boli zahustené na látku olejovitej konzistencie (33,81 g), ktorá bola chromatografovaná na silikagéli za použitia zmesi 10%-ného metanolu v etylacetáte ako elučného činidla a následným odparením v etanole.

Bolo získaných 8,8 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme voskovitej, žltó sfarbenej tuhej látky vo výťažku 29%.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10,06 (s, 1, CHO), 7,98 (m, 4, 4 fenylné CH), 7,77 (d, J = 16,0 Hz, 1, CH=), 6,88 (d, J = 16 Hz, 1, CH=), 4,60 (m, 1, OH), 4,31 (m, 2, CO₂CH₂), 3,71 (m, 2, CH₂O), 3,51 (m, 20, 10 CH₂O).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca C₂₂H₃₂O₉. 0,35 H₂O. 0,25 C₂H₆O:

vypočítané: C 58,97, H 7,52 %,

nájdene: C 58,43, H 7,40 %.

Stupeň b)

Príprava hexaetylglukózy kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej

V nadpise uvedená zlúčenina bola pripravená z 1,3-bis(cyklohexylmetyl)-5,6-diaminouracilu postupom opísaným v odbornom časopise Syn. Commun, 19, 3367–3370, (1989) autor J. Perutmattam.

Postupom opísaným v rámci vyššie opísaného príkladu 9, stupeň d) bolo kondenzovaných 7,68 g 1,3-bis(cyklohexylmetyl)-5,6-diaminouracilu (získaného v

rámci vyššie opísaného príkladu 1, stupeň d)) s 10,52 g hexaetylénglykolesteru kyseliny 4-formyl-3-fenyl-2-propénovej (získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného stupňa a)) a bolo získaných 8 g v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme svetložltej tuhej látky vo výťažku 45 %.

Teplota topenia: 165 až 168 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,90 (d, J = 8,40 Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,78 (d, J = 16,0 Hz, 1, CH=), 6,80 (d, J = 16 Hz, 1, CH=), 4,60 (m, 1, OH), 4,30 (m, 2, CO₂CH₂), 3,93 (d, J = 6,9 Hz, 2, CH₂N) 3,80 (d, J = 7,2 Hz, 2, CH₂N), 3,71 (m, 2, CH₂O), 3,65 - 3,40 (m, 20, 10 CH₂O), 2,1 - 1,5 a 1,6 - 0,9 (obidva š.m, 22 celkom, 2 cyklohexyl).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca C₄₀H₅₈N₄O₁₀·0,9 H₂O:

vypočítané: C 62,3, H 7,82, N 7,27 %,

nájdené: C 62,33, H 7,80, N 7,26 %.

Príklad 13

Príprava polyetylénglykol (n = 23,9) metyléteresteru kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis-(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej

Stupeň a)

Príprava (*E*)-1,3-bis(cyklohexylmetyl)-8-(4-(2-(1*H*-imidazol-1-yl-karbonyl)vinylyl)fenyl)-9*H*-purín-2,6-(1*H*,3*H*)diónu

Reakčná zmes pripravená vo forme kaše zmiešanej 2,97 g kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej (získanej v rámci vyššie opísaného príkladu 1, stupeň d)) s 50 ml bezvodného *N,N*-dimetylformamidu, bola zahrievaná krátko v atmosfére dusíka pod spätným chladičom až takmer k refluxnej teplote.

Po skončení predchádzajúcej vyššie opísanej operácie bolo k reakčnej zmesi vo forme svetložltej kaše pridaných 1,17 g *N,N*-karbonyldiimidazolu (dodaného firmou Lancaster Synthesis), pričom reakčná zmes sa zriedila a zafarbila do oranžova tak, ako sa vyvíjal plyn. Počas niekoľkých minút sa reakčná zmes sfarbila na svetložlto a zhustla, pričom sa tvorila žltá sfarbená tuhá látka.

Potom, čo bola reakčná zmes miešaná 18 hodín, bola zriedená 30 ml dichlórmetánu a prefiltrovaná. Vzniknutý svetložltý filtračný koláč bol premytý 30 ml dichlórmetánu a čiastočne bol na vzduchu vysušený. Ešte mokrá tuhá látka bola potom sušená za vákua 13 Pa a pri teplote 40 °C.

Bolo získaných 3,25 g žiadaného (*E*)-1,3-bis(cyklohexylmetyl)-8-(4-(2-(1*H*-imidazol-1-yl-karbonyl)vinyl)fenyl)-9*H*-purín-2,6-(1*H*,3*H*)diónu vo forme žltej práškovitej látky vo výťažku 96 %.

Teplota topenia: 310 °C (rozklad).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,74 (s, 1, imidazol CH), 8,20 (d, J = 8,90 Hz, 2, 2 fenyl CH), 8,06 (d, J = 7,7 Hz, 2, 2 fenyl CH), 8,03 (d, J = 14,8 Hz, 1, CH=), 7,93 (s, 1, imidazol CH) 7,72 (d, J = 15,7 Hz, 1, CH=), 7,14 (s, 1, imidazol CH), 3,92 (d, J = 7,0 Hz, 2, CH₂N) 3,77 (d, J = 7,4 Hz, 2, CH₂N), 2,0 - 1,5 a 1,25 - 0,9 (obidva š.m, 22 celkom, 2 cyklohexyl).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca C₃₁H₃₆N₆O₃. 0,35 C₃H₇NO:

vypočítané: C 67,98, H 6,84, N 15,71 %,

nájdené: C 67,93, H 6,67, N 15,92 %.

Stupeň b)

Príprava polyetylénglykol (n = 23,9) metylésteru kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej

K zmesi pripravenej vo forme kaše zmiešaním 2,25 g kyseliny (*E*)-1,3-bis(cyklohexylmetyl)-8-(4-(2-(1*H*-imidazol-1-yl-karbonyl)vinyl)fenyl)-9*H*-purín-2,6-(1*H*, 3*H*)-diónu (získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného stupňa a)) s 50 ml bezvodného *N,N*-dimetylformamidu, a zahriatej v atmosfére dusíka na teplotu 60 °C (olejový kúpeľ) bolo pridaných 4,8 g poly(etylénglykol)monometyléru (dodaného firmou Shearwater Polymers) s priemernou molekulovou hmotnosťou 1100 a vysušeného pred použitím odparením s toluénom) a potom ešte k jasnožltej reakčnej zmesi vo forme kaše bolo pridaných 658 ml 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-énu (dodaného firmou Aldrich).

Po pridaní bázy sa reakčná zmes sfarbila do sýto červena a tiež došlo k takmer úplnému rozpusteniu acylimidazolu. Červeno sfarbená reakčná zmes bola

potom miešaná pri teplote 60 °C ešte počas 2,5 hodiny a počas tejto doby sa všetky tuhé zložky reakčnej zmesi rozpustili.

Po skončení predchádzajúcej, vyššie opísanej operácie bolo pH svetločervenej zmesi upravené pomocou kyseliny sírovej na hodnotu 5 a po následnom odstránení prchavých zložiek z výslednej svetložltej reakčnej zmesi pri vákuu 32 Pa a teplote 47 °C bolo získaných 11,37 g žltej látky olejovitej konzistencie, ktorá bola chromatografovaná na C-18 reverznej fáze silikagélu (systém EM Separations LiChroprep RP-18) pričom bol stĺpec eluovaný postupne 40%-nou zmesou voda v metanole, až samotným metanolom a elúciou surového produktu samotným metanolom bolo získaných 10,25 g žlto sfarbenej, tuhej látky, ktorá bola ďalej chromatografovaná na silikagéli.

V nadpise uvedená žiadaná zlúčenina bola eluovaná 4 až 10%-nou zmesou metanolu v dichlórmetáne.

Bolo získaných 5,73 g žiadanej zlúčeniny vo forme svetložltej sklovitej látky vo výťažku 92 %, ktorá po mechanickom spracovaní a premytí s hexánmi poskytla voskovitú žlto sfarbenú tuhú látku.

Teplota topenia: 97 až 98 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 2, 2 fenyly CH), 7,91 (d, J = 8,60 Hz, 2, 2 fenyly CH), 7,72 (d, J = 15,8 Hz, 1, CH=), 6,79 (d, J = 15,9 Hz, 1, CH=), 4,3 (m, 2, CO₂CH₂), 3,94 (d, J = 7,0 Hz, 2, CH₂N), 3,8 (d, J = 7,8 Hz, 2, CH₂N), 3,7 (m, 2, CH₂O), 3,57 - 3,41 (m, približne 88, približne 44 CH₂O), 3,25 (s, 3, CH₃), 2,0 - 1,5 a 1,3 - 0,9 (obidva š.m, 22 celkom, 2 cyklohexyl).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca C₂₉H₃₆N₄O₄·(C₂H₄O)_{23,4}·0,3H₂O:

vypočítané: C 59,02, H 8,53, N 3,58 %,

nájdené: C 59,05, H 8,57, N 3,62 %.

Príklad 14

Príprava polyetylén glykol (n = 41,5) metylésteru kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,3,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej

Postupom opísaným vyššie v rámci predchádzajúceho príkladu 13 bolo zmiešaných 2,16 g (*E*)-1,3-bis(cyklohexylmetyl)-8-(4-(2-(1*H*-imidazol-1-yl-karbonyl)-

vinylnylfenyl)-9*H*-purín-2,6-(1*H*,3*H*)diónu (získaného v rámci vyššie opísaného príkladu 13, stupeň a)) s 9,6 g poly(etylénglykol)monometyléteri (dodaného firmou Aldrich) s priemernou molekulovou hmotnosťou 2000 a bolo získaných 6,8 g žiadanej v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme žltó sfarbenej práškovitej látky vo výťažku 76 %.

Teplota topenia: 56,0 až 64,0 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,91 (d, J = 8,20 Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,72 (d, J = 16,0 Hz, 1, CH=), 6,80 (d, J = 16,1 Hz, 1, CH=), 4,3 (m, 2, CO₂CH₂), 3,7 - 4,0 (m, 6, 2 CH₂N a CH₂O), 3,7 - 3,4 (m, približne 160, približne 80 CH₂O), 3,25 (s, 3, CH₃), 2,0 - 1,5 a 1,3 - 0,9 (obidva š.m, 22 celkom, 2 cyklohexyl).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca C₂₉H₃₆N₄O₄. (C₂H₄O)_{41,5}:

vypočítané: C 57,67, H 8,73, N 2,4 %,

nájdene: C 57,51, H 8,51, N 2,31 %.

Príklad 15

Príprava polyetylénglykol (n = 15) metyléteriesteru kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej

Postupom, opísaným vyššie v rámci príkladu 13 bolo zmiešaných 2,16 g (3,84 mmol) (*E*)-1,3-bis(cyklohexylmetyl)-8-(4-(2-(1*H*-imidazol-1-yl-karbonyl)vinylnyl)-fenyl)-9*H*-purín-2,6-(1*H*,3*H*)diónu (získaného v rámci príkladu 13, stupeň a)) s 3,3 g (4,4 mmol) poly(etylénglykol)monometyléteri (dodaného firmou Aldrich) s priemernou molekulovou hmotnosťou 750 a bolo získaných 3,3 g žiadanej v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme žltó sfarbenej látky voskovitého charakteru vo výťažku 74 %.

Teplota topenia: 124 až 125 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,91 (d, J = 8,40 Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,72 (d, J = 16,0 Hz, 1, CH=), 6,8 (d, J = 16,0 Hz, 1, CH=), 4,31 (m, 2, CO₂CH₂), 3,94 (m, 2, CH₂N), 3,8 (m, 2, CH₂N), 3,7 (m, 2, CH₂O), 3,6 - 3,4 (m, približne 58, približne 29 CH₂O), 3,25 (s, 3, CH₃), 1,8 - 1,5 a 1,3 - 0,9 (obidva š.m, 22 celkom, 2 cyklohexyl).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca C₂₉H₃₆N₄O₄. (C₂H₄O)₁₅.0,5H₂O:

vypočítané: C 57,67, H 8,73, N 2,4 %,

nájdene: C 57,51, H 8,51, N 2,31 %.

Príklad 16

Príprava polyetylénglykol ($n = 32,2$) kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej

K 90,0 g (60,0 mmol) roztaveného poly(etylénglykolu) (dodaného firmou Aldrich) s priemernou molekulovou hmotnosťou 1500 a vysušeného pred použitím odparením s toluénom bolo v atmosfére dusíka pridané 1,69 g (*E*)-1,3-bis(cyklohexylmetyl)-8-(4-(2-(1*H*-imidazol-1-yl-karbonyl)viny)fenyl)-9*H*-purín-2,6-(1*H*,3*H*)diónu (získaného v rámci príkladu 13, stupeň a) opísaného vyššie) a vzniknutá reakčná zmes vo forme žltá sfarbená kaša, bola zriedená s 40,0 ml bezvodného *N,N*-dimetylformamidu a potom bola zahriata v olejovej kúpeli na teplotu 60 °C.

Po skončení predchádzajúcej, vyššie opísanej operácie bolo k reakčnej zmesi pridaných 494 ml 1,8-diazabicyklo[5.4.0.]undek-7-énu (dodaného firmou Aldrich), pričom sa reakčná zmes sfarbila do tmavočervena a došlo takmer k úplnému rozpusteniu acylimidazolu. Reakčná zmes bola potom miešaná pri teplote 60 °C počas 16,5 hodiny, pričom došlo počas tejto doby k úplnému rozpusteniu všetkých tuhých zložiek.

Potom bolo pH oranžovej reakčnej zmesi vo forme roztoku upravené pomocou kyseliny sírovej na pH 5 a prchavé zložky boli zo zmesi vo forme žltého roztoku odstránené pri vákuu 93 Pa a teplote 50 °C.

Zvyšná oranžová látka olejovitej konzistencie bola chromatografovaná na C-18 reverznej fáze silikagélu (systém EM Separations LiChroprep RP-18) a stĺpec bol postupne premytý 40%-nou zmesou voda v metanole až samotným metanolom a surový produkt eluovaný samotným metanolom vo forme žltej látky s tenkou vrstvou (8,5 g) bol ďalej chromatografovaný na silikagéli.

V nadpise uvedená zlúčenina bola eluovaná zmesou 6,0 až 15%-ného metanolu v dichlórmétanu vo forme svetložltej látky sklovitého charakteru (5,83 g), ktorá bola nakoniec spracovaná a vybratá hexánmi.

Bolo získaných 4,773 g žiadanej v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme žltej látky voskovitého charakteru vo výťažku 83 %.

Teplota topenia: 83 až 84 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 13,92 (s, 1 NH), 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,87 (d, J = 8,50 Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,68 (d, J = 15,7 Hz, 1, CH=), 6,76 (d, J = 16,1 Hz, 1, CH=), 4,56 (t, J = 5,5 Hz, 1, OH), 4,26 (m, 2, CO₂CH₂), 3,9 (d, J = 7,3 Hz, 2, CH₂N), 3,76 (d, J = 6,9 Hz, 2, CH₂N), 3,66 (m, 2, CH₂O), 3,6 - 3,2 (m, približne 120, približne 60 CH₂O), 2,0 - 1,5 a 1,3 - 0,8 (obidva š.m, 22 celkom, 2 cyklohexyl).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca C₂₈H₃₄N₄O₄·(C₂H₄O)_{32,2}·0,2 H₂O:

vypočítané: C 58,02, H 8,6, N 2,93 %,

nájdene: C 58,01, H 8,59, N 2,92 %.

Príklad 17

Príprava polyetylén glykol (n = 18,9) esteru kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej

Analogickým postupom, opísaným vyššie v rámci predchádzajúceho príkladu 16 bolo zmiešaných 1,69 g (*E*)-1,3-bis(cyklohexylmetyl)-8-(4-(2-(1*H*-imidazol-1-yl-karbonyl)viny)fenyl)-9*H*-purín-2,6-(1*H*,3*H*)diónu (získaného v rámci príkladu 13, stupeň a) opísaného vyššie) so 60 g poly(etylén glykolu) (dodaného firmou Aldrich) s priemernou molekulovou hmotnosťou 100 a bolo získaných 2,747 g žiadanej v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme žltu sfarbenej látky voskovitého charakteru vo výťažku 85 %.

Teplota topenia: <40 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 13,88 (s, 1 NH), 8,11 (d, J = 8 Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,66 (d, J = 16,1 Hz, 1, CH=), 6,73 (d, J = 16,1 Hz, 1, CH=), 4,55 (t, J = 5,5 Hz, OH), 4,26 (m, 2, CO₂CH₂), 3,87 (d, J = 6,9 Hz, 2, CH₂N), 3,74 (d, J = 7,0 Hz, 2, CH₂N), 3,66 (m, 2, CH₂O), 3,6 - 3,3 (m, približne 88, približne 40 CH₂O, prekrývajúci H₂O), 2,1 - 1,5 a 1,3 - 0,9 (obidva š.m, 22 celkom, 2 cyklohexyl).

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca C₂₈H₃₄N₄O₄·(C₂H₄O)_{18,9}·1,2H₂O:

vypočítané: C 58,77, H 8,39, N 4,17 %,

nájdene: C 58,77, H 8,28, N 4,10 %.

Príklad 18

Príprava polyetylén glykol (n = 13) esteru kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej

Analogickým postupom, opísaným vyššie v rámci príkladu 16 bolo zmiešaných 5,553 g (*E*)-1,3-bis(cyklohexylmetyl)-8-(4-(2-(1*H*-imidazol-1-yl-karbo-nyl)viny)fenyl)-9*H*-purín-2,6-(1*H*,3*H*)diónu (získaného v rámci príkladu 13, stupeň a)) so 121 g poly(etylén glykolu) (dodaného firmou Dow) s priemernou molekulovou hmotnosťou 600 a bolo získaných 6,94 g žiadanej v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme žltu sfarbenej, tuhej látky vo výťažku 64 %.

Teplota topenia: 142,0 až 143,0 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,9 (d, J = 8,4 Hz, 2, 2 fenyl CH), 7,72 (d, J = 16 Hz, 1, CH=), 6,79 (d, J = 16 Hz, 1, CH=), 4,58 (t, J = 5,3 Hz, OH), 4,3 (m, 2, CO₂CH₂), 3,94 (d, J = 7,2 Hz, 2, CH₂N), 3,8 (d, J = 7,0 Hz, 2, CH₂N), 3,7 (m, 2, CH₂O), 3,61 - 3,42 (m, približne 48, približne 24 CH₂O), 2,0 - 1,5 a 1,3 - 0,9 (obidva š.m, 22 celkom, 2 cyklohexyl).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca C₂₈H₃₄N₄O₄.(C₂H₄O)₁₃.1H₂O:

vypočítané: C 59,98, H 8,20, N 5,18 %,

nájdené: C 59,96, H 8,18, N 5,13 %.

Príklad 19

Príprava nonaetylén glykolmonometyléteresteru kyseliny 3-{4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]fenyl}propiónovej

Roztok pripravený rozpustením nonaetylén glykolmonometyléteresteru kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej (získaného v rámci príkladu 10, stupeň b) opísaného vyššie) (200 mg) v 50 ml izopropanolu bol miešaný v atmosfére vodíka pri tlaku 2 kPa za prítomnosti 10%-ného paládia na aktívnom uhlí (40 mg) (dodaného firmou Aldrich) v Büchiho tlakovom prietokovom autokláve počas 23 hodín.

Po skončení predchádzajúcej, vyššie opísanej operácie bol katalyzátor odfiltrovaný cez oxid kremičitý (Celite®) a prchavé zložky boli z filtrátu za vákua odparené. Zvyšok vo forme látky olejovitej konzistencie bol po desaťnásobnom odparení vždy s 10 ml chloroformu vysušený pri teplote 50 °C a vákuu 25,33 Pa.

Bolo získaných 165 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme žltosfarbenej tuhej látky voskovitého charakteru vo výťažku 83 %.

Teplota topenia: 85 až 86 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): Hodnoty zodpovedajú príslušnej štruktúre.

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca C₄₇H₇₄N₄O₁₃:

vypočítané: C 62,51, H 8,26, N 6,21 %,

nájdene: C 62,39, H 8,27, N 6,27 %.

Príklad 20

Príprava nonaetylglýkolmonometyléteresteru kyseliny 3-{4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]fenyl}propiónovej

Stupeň a)

Príprava etylesteru kyseliny 3-{4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]fenyl}-2,3-dibróm-propiónovej

K roztoku pripravenému rozpustením 1,9 g (3,66 mmol) éteresteru kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej v 25 ml chloroformu bol pridaný za stáleho miešania roztok získaný rozpustením 0,64 g (4,0 mmol) brómu v 10 ml chloroformu a vzniknutá reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti.

Po skončení predchádzajúcej, vyššie opísanej operácie bolo rozpúšťadlo z reakčnej zmesi odparené a bolo získaných 2,5 g žiadanej v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielo sfarbenej tuhej látky vo výťažku 100 %.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,31 (d, J = 8,4 Hz, fenyl CH, 2H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, fenyl CH, 2H), 5,4 (d, J = 11,7 Hz, CHBr, 1H), 4,83 (d, J = 11,7 Hz, CHBr, 1H), 4,38 (k, J = 7,3 Hz, CO₂CH₂, 2H), 4,08 (d, J = 7,2 Hz, CH₂N, 2H), 4,03 (d, J = 7,3 Hz, CH₂N, 2H),

2,04 (m, c-hexyl CH, 1H), 1,89 (m, c-hexyl CH, 1H), 1,5 - 1,8 (m, c-hexyl CH₂, 10H), 1,39 (t, J = 7,3 Hz, terminal-CH₃, 3H), 1,0 - 1,3 (m, c-hexyl, CH₂, 10 H).

Stupeň b)

Príprava 3-{4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purín-8-yl]-fenyl}-2-propiónovej kyseliny

K 2,8 g etylesteru kyseliny 3-{4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purín-8-yl]fenyl}-2,3-dibróm-propiónovej kyseliny (získaného v rámci predchádzajúceho vyššie opísaného stupňa a)) bolo pridaných 56 ml 1M roztoku *tert*-butoxidu draselného v *tert*-butanole (dodaného firmou Aldrich) pri teplote miestnosti a vzniknutá reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti počas 2,5 hodiny.

Po skončení predchádzajúcej, vyššie opísanej operácie bolo k reakčnej zmesi pridaných 0,1 ml vody a potom bola reakčná zmes miešaná ďalšiu hodinu a potom bola pridaná zmes, získaná zmiešaním 1 g aktívneho uhlia v 250 ml vody. Táto reakčná zmes bola miešaná 30 minút a potom bola prefiltrovaná. Získaný filtrát bol okyslený pomocou koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej na pH 1 a výsledná suspenzia bola miešaná 15 minút.

Po následovnom prefiltrovaní bola tuhá látka premytá 3x vždy 50 ml vody a potom bola za zníženého tlaku vysušená.

Bolo získaných 1,63 g žiadanej v nadpise uvedenej zlúčeniny vo výťažku 81 %. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,15 (d, J = 8 Hz, fenyl CH, 2H), 7,73 (d, J = 8 Hz, fenyl CH, 2H), 3,87 (d, J = 6,6 Hz, CH₂N, 2H), 3,74 (d, J = 6,8 Hz, CH₂N, 2H), 1,88 (š.s., c-hexyl CH, 1H), 1,40 - 1,8 (m, c-hexyl CH, CH₂, 11H), 0,8 - 1,2 (m, c-hexyl CH₂, 11H), 1,39 (t, J = 7,3 Hz, terminal-CH₃, 3H), 1,0 - 1,3 (m, c-hexyl, CH₂, 10 H).

Hmotnostná spektrometria (ES): 487 (M-1), 443 (M-1-CO₂).

Stupeň c)

Príprava nonaetylénglykolmetyléteresteru kyseliny 3-{4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purín-8-yl]fenyl}-2-propiónovej

K roztoku pripravenému rozpustením 650 mg (1,33 mmol) kyseliny 3-{4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]fenyl}-2-propiónovej (získanej v rámci predchádzajúceho vyššie opísaného stupňa b) v 40 ml bezvodého tetrahydrofuránu bol pridaný za stáleho miešania roztok, získaný rozpustením 324 mg (2,00 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazol v 10 ml acetonitrilu a vzniknutá reakčná zmes bola miešaná počas 4 hodín.

Po skončení predchádzajúcej vyššie opísanej operácie bolo k reakčnej zmesi pridaných 40 ml acetonitrilu a vzniknutá suspenzia bola potom, čo bola miešaná ďalších 30 minút, bola prefiltrovaná a po celonočnom sušení za zníženého tlaku bola zmiešaná s 10 ml bezvodého dimetylformamidu.

K vzniknutej suspenzii bolo pridaných 857,0 mg nonaetylenglykolmonometyl-éteru a táto reakčná zmes bola miešaná v atmosfére dusíka. Potom bolo k zmesi pridaných po kvapkách 300 μ l 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-énu a vzniknutý červený roztok bol miešaný pri teplote miestnosti najskôr počas 1 hodiny a potom ešte ďalšiu hodinu pri teplote 40 °C. PO ochladení roztoku na teplotu 20 °C bolo pridaných 100 ml dichlórmetánu a pH bolo upravené pomocou 5M roztoku hydrogensíranu draselného na hodnotu 5.

Po oddelení organickej a vodnej fázy bola vodná vrstva premytá 2x 20 ml dichlórmetánu a spojené organické fázy boli najskôr vysušené bezvodým síranom horečnatým a potom boli prefiltrované. Filtrát bol za zníženého tlaku zahustený a výsledný zvyšok bol prečistený chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetát:etanol (v pomere 9:1) ako elučného činidla.

Bolo získaných 105,0 mg žiadanej v nadpise uvedenej zlúčeniny vo výťažku 9 %.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8,27 (d, $J = 8,30$ Hz, fenylyl CH, 2H), 7,71 (d, $J = 8,30$ Hz, fenylyl CH, 2H), 4,41 (t, $J = 4,60$ Hz, CO_2CH_2 , 2H), 4,06 (d, $J = 7,30$ Hz, CH_2N , 2H), 3,97 (d, $J = 7,20$ Hz, CH_2N , 2H), 3,78 (t, $J = 4,80$ Hz, CH_2O , 2H), 3,60 - 3,70 (m, 15 CH_2 , 3OH), 3,52 (m, CH_2O , 2H), 3,34 (s, OCH_3 , 3H), 2,04 (m, c-hexyl CH, 1H), 1,85 (m, c-hexyl CH, 1H), 1,60 - 1,80 (m, c-hexyl CH, CH_3 , 10H), 1,00 - 1,20 (m, c-hexyl CH_2 , 10 H).

Hmotnostná spektrometria (FAB $^+$): 899 (M+1), 921 (M+Na).

Príklad 21

Príprava nonametylglykolmetyléterester kyseliny (*E*)-3-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej

Stupeň a)

Príprava kyseliny (*E*)-3-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej

Analogickým postupom opísaným v rámci príkladu 1, stupeň d) bolo redukovaných 2,79 g (8,0 mmol) 1,6-amino-1,3-bis(cyklohexylmetyl)-5-nitrozouracilu (získaného v rámci príkladu 1, stupeň c) opísaného vyššie) na 1,3-bis(cyklohexylmetyl)-5,6-diaminouracil, ktorý kondenzáciou s 1,424 g kyseliny 3-formyl-3-fenyl-2-propénovej (viď tiež odborná publikácia J. Org. Chem., 40, 3037 až 3045 (1975), autori T-Higa a A. J. Krubsack) poskytol 1,947 g (*E*)-3-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej kyseliny vo forme belavej tuhej látky vo výťažku 49 %.

Teplota topenia: >350 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): Hodnoty zodpovedajú príslušnej štruktúre.

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca C₂₈H₃₄N₄O₄·0,10H₂O:

vypočítané: C 68,30, H 7,00, N 11,38 %,

nájdene: C 68,33, H 6,93, N 11,34 %.

Stupeň b)

Príprava nonaetylenglykolmetyléteresteru kyseliny (*E*)-3-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej

Reakčná zmes pripravená vo forme kaše zmiešaním 0,50 g kyseliny (*E*)-3-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej (získanej v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného stupňa a) s 10 ml bezvodého *N,N*-dimetylformamidu bola zahriata v atmosfére dusíka pod spätným chladičom takmer až k refluxu.

Po skončení predchádzajúcej vyššie opísanej operácie, bolo k reakčnej zmesi vo forme žltej kaše pridaných 0,202 g (1,22 mmol) *N,N*-karbonyldiimidazolu (získaného od firmy Aldrich), pričom reakčná zmes sa stala redšou a za vývoja plynu sa sfarbila do oranžova. Počas niekoľkých minút sa kašovitá reakčná zmes sfarbila jasnožlto a pri tvorbe žltej tuhej látky zhustla. Potom, čo bola reakčná zmes miešaná 18 hodín, bola zriedená 30 ml dichlórmetánu a následne bola prefiltrovaná. Získaná svetložltá tuhá látka bola premytá 30 ml dichlórmetánu, potom bola pri teplote 40 °C vysušená.

Bolo získaných 0,403 g (*E*)-1,3-bis(cyklohexylmetyl)-8-(3-(2-(1*H*-imidazol-1-yl-karbonyl)viny)fenyl)-9*H*-purín-2,6-(1*H*,3*H*)diónu vo forme žltej látky práškovitého charakteru.

K zmesi pripravenej zmiešaním 0,40 g (0,74 mmol) (*E*)-1,3-bis(cyklohexylmetyl)-8-(3-(2-(1*H*-imidazol-1-yl-karbonyl)viny)fenyl)-9*H*-purín-2,6-(1*H*,3*H*)diónu (získaného v rámci predchádzajúcej operácie opísanej vyššie) a 0,350 g nonaetylenglykolmonometyléteri (získaného v rámci príkladu 10, stupeň a) opísaného vyššie) v 10 ml *N,N*-dimetylformamidu bolo pridaných 0,112 g 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-énu (dodaného firmou Aldrich) a výsledná reakčná zmes vo forme roztoku bola miešaná pri teplote 55 °C počas 20 hodín.

Po skončení predchádzajúcej vyššie opísanej operácie bola reakčná zmes ochladená na teplotu miestnosti a bolo upravené pH pomocou 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej na hodnotu 7. Po následnom pridaní 50 ml chloroformu bola zmes vytrepaná 2x 20 ml vody a po oddelení vodných a organických fáz, boli spojené organické vrstvy premyté soľankou a po vysušení síranom horečnatým boli za zníženého tlaku zahustené.

Zvyšok vo forme voskovitej tuhej látky bol chromatografovaný na silikagéli za použitia zmesi 10%-ného metanolu v chloroforme ako elučného činidla.

Bolo získaných 0,421 g žiadaného nonaetylenglykolmetyléteresteru kyseliny (*E*)-3-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej vo forme bielej tuhej látky voskovitého charakteru vo výťažku 63 %.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,53 (s, 1, aryl CH), 8,13 (d, J = 7,70, 1, aryl CH) a 7,80 (d, J = 8,50, 1, aryl CH), 7,71 (d, J = 16,10, CH=), 7,58 (m, 1, aryl CH), 6,78 (d, J = 15,90, 1, CH=), 4,28 (m, 2, CH₂O), 3,91 (d, J = 7,20, 2, CH₂N), 3,77 (d, J = 7,20,

CH₂N), 3,68 (m, 2, CH₂O), 3,70 - 3,40 (m, 32, 16 CH₂), 3,21 (s, 3, CH₃), 2,10 - 1,60 a 1,40 - 1,00 (m, 22, cyklohexyl CH₂ a CH).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca C₄₇H₇₂N₄O₁₃:

vypočítané: C 62,65, H 8,05, N 6,22 %,

nájdené: C 62,57, H 7,83, N 6,50 %.

Príklad 22

Príprava nonaetylénglykolmetyléteramidu kyseliny (E)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9H-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej

Stupeň a)

Príprava 2,5,8,11,14,17,20,23,26-nonaoxooktakosyl-28-amínu

Stupeň a1)

Príprava hexaetylénglykolmonobenzyléteru

K roztoku pripravenému rozpustením 100,0 g hexaetylénglykolu (dodaného firmou Aldrich) v 1l bezvodého tetrahydrofuránu pri teplote 15 °C bolo po miešaní 1 hodinu, kedy teplota roztoku bola vytemperovaná na teplotu miestnosti, pridaných po kvapkách počas 1 hodiny 59,9 g benzylbromidu (dodaného firmou Aldrich) a výsledná reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 16 hodín.

Po skončení predchádzajúcej, vyššie opísanej operácie, bola potom reakčná zmes po ochladení zriedená 200 ml vody a následne bola extrahovaná 3x vždy 50 ml dietyléteru. Spojené dietyléterové extrakty boli potom 2x premyté vždy 100 ml vody a spojené vodné vrstvy boli nasýtené chloridom sodným a potom boli extrahované 4x vždy 400 ml dichlórmetánu.

Spojené dichlórmetánové výtrepky boli premyté 200 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného a následne boli vysušené síranom horečnatým a prchavé zložky boli za zníženého tlaku odstránené.

Bolo získaných 80,5 g žiadaného hexaetylénglykolmonobenzyléteru vo výťažku 64 %.

^1H NMR spektrá boli zhodné s údajmi uvedenými vyššie v rámci príkladu 10, stupeň a).

Stupeň a2)

Príprava nonaetylenglykolbenzylmetyléteri

Roztok pripravený rozpustením 80,0 g hexaetylenglykolmonobenzyléteri (získaného v rámci predchádzajúceho vyššie opísaného stupňa a1) v 750 ml bezvodého tetrahydrofuránu bol pridaný k suspenzii pripravenej zmiešaním 5,40 g hydridu sodného (95%-ný produkt) v tetrahydrofuráne a výsledná reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 30 minút.

Po skončení predchádzajúcej, vyššie opísanej reakcie bol k reakčnej zmesi pridaný po kvapkách roztok, získaný rozpustením 68,4 g trietylenglykolmetyltosyléteri (pripraveného postupom opísaným vyššie v rámci príkladu 1, stupeň a) v 100 ml tetrahydrofuránu a takto pripravená reakčná zmes bola zahrievaná v atmosfére dusíka za refluxu pod spätným chladičom cez noc.

Potom bolo k reakčnej zmesi pridaných ďalších 2,50 g hydridu sodného a zmes bola zahrievaná za refluxu pod spätným chladičom po dobu ďalších 24 hodín. Po následnom ochladení zmesi v kúpeli chladenej ľadom bola zmes zmiešaná s 2 l vody a potom bola extrahovaná 2x 200 ml dietyléteri. Po oddelení vodnej a organickej fázy, bola vodná vrstva 2x premytá vždy 250 ml dichlórmetánu a spojené organické vrstvy boli vysušené síranom horečnatým a zahustené.

Zvyšná hnedá tuhá látka olejovitej konzistencie bola prefiltrovaná cez vrstvu silikagélu a premytá dichlórmetánom. Dichlórmetán bol potom odparený.

Bolo získaných 63,1 g žiadaného nonaetylenglykolbenzylmetyléteri vo forme látky olejovitej konzistencie vo výťažku 57 %.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,23 (m, 5, 5 fenyl CH), 4,38 (s, 2, benzylovy CH_2), 3,50 - 3,30 (m, 36, 18 CH_2O), 3,13 (s, 3, CH_3).

Stupeň a3)

Príprava nonaetylenglykolmonometyléteri

Roztok, pripravený rozpustením 10,0 g (19,3 mmol) nonaetylén glykolbenzylmetyléteru (získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného stupňa a2) v 200 ml etanolu, bol trepaný za prítomnosti 1,0 g 10%-ného paládia na aktívnom uhlí (dodaného firmou Aldrich) v atmosfére vodíka pri tlaku 344,7 kPa v Parrovej aparátúre po dobu 3 hodín.

Po skončení predchádzajúcej, vyššie opísanej operácie bol katalyzátor odfiltrovaný cez oxid kremičitý (celite^R) a získaný filtrát bol za vákua zahustený a odparený z toluénu.

Bolo získaných 8,17 g žiadaného nonaetylén glykolmonometyléteru vo forme látky olejovitej konzistencie vo výťažku 99 %.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 4,56 (t, 1 OH), 3,60 - 3,35 (m, 36, 18 OCH₂), 3,22 (s, 3, CH₃).

Stupeň a4)

Príprava nonaetylén glykolmetyltosyléteru

K roztoku, pripravenému pri teplote 0 °C rozpustením 2,0 g (4,70 mmol) nonaetylén glykolmonometyléteru (získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného stupňa a3) v 15 ml pyridínu, bolo pridaných 1,35 g toluénsulfonylchloridu a vzniknutá reakčná zmes bola miešaná pri teplote miestnosti cez noc.

Po skončení predchádzajúcej, vyššie opísanej operácie bola reakčná zmes vychladená na teplotu 0 °C a potom bolo upravené pH pomocou 12N roztoku kyseliny chlorovodíkovej na hodnotu 2.

Po pridaní 200 ml vody k zmesi bola zmes 3x vytrepaná vždy 50 ml dichlórmetánu a po oddelení organickej a vodnej fázy boli organické vrstvy spojené a po premytí soľankou boli vysušené síranom horečnatým a odparené.

Bolo získaných 2,70 g žiadaného nonaetylén glykolmetyltosyléteru vo forme bezfarebnej látky olejovitej konzistencie.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7,85 a 7,55 (2d, 4, C₆H₄), 4,18 (m, 2, CH₂OTos), 3,70 - 3,45 (m, 34, 17 CH₂), 3,20 (s, 3, OCH₃), 2,40 (s, 3, CH₃).

Stupeň a5)

Príprava 2,5,8,11,14,17,20,23,26-nonaoxo-oktakosyl-28-amínu

K roztoku, pripravenému rozpustením 2,60 g (4,42 mmol) nonaetylén glykolmetyltosyléteri (získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného stupňa a4) v 10 ml *N,N*-dimetylformamidu, bolo pridaných 0,35 g natriumazidu (sodná soľ azoimidu) (dodaného firmou Aldrich) a 20 mg jodidu sodného (dodaného firmou Aldrich) a vzniknutá reakčná zmes bola zahrievaná za refluxu pod spätným chladičom 18 hodín.

Po skončení predchádzajúcej, vyššie opísanej operácie bola reakčná zmes ochladená na teplotu miestnosti a po zriedení 50 ml chloroformu, bola vytrepaná 2x vždy 10 ml vody. Po oddelení organickej a vodnej fázy bola organická vrstva vysušená síranom horečnatým a zahustená.

Bolo získaných 2,25 g bezfarebnej látky olejovitej konzistencie, ktorá bola rozpustená v 100 ml etanolu a potom bola miešaná za prítomnosti 200 mg 10%-ného paládia na aktívnom uhlí v atmosfére vodíka za tlaku 103,4 kPa v Büchiho hydrogenačnom autokláve 48 hodín.

Po následnom odstránení katalyzátora filtráciou na oxide kremičitom (Celite^R) bolo rozpúšťadlo odstránené.

Bolo získaných 1,59 g žiadaného 2,5,8,11,14,17,20,23,26-nonaoxooktakosyl-28-amínu vo forme bezfarebnej látky olejovitej konzistencie vo výťažku 77 %.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3,60 - 3,40 (m, 36, 18 CH₂ a NH₂), 3,20 (3, CH₃).

Hmotnostná spektrometria (CI): 428,00 (100%, M+1).

Stupeň b)

Príprava nonaetylén glykolmetyléteramidu kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej

K zmesi pripravenej zmiešaním 0,50 g (*E*)-1,3-bis(cyklohexylmetyl)-8-(4-(2-(1*H*-imidazol-1-yl-karbonyl)vinylyl)fenyl-9*H*-purín-2,6-(1*H*,3*H*)diónu (získaného v rámci vyššie opísaného príkladu 13, stupeň a)) a 0,43 g 2,5,8,11,14,17,20,23,26-nonaoxo-oktakosyl-28-amínu (1,00 mmol) (získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného stupňa a5) v 10 ml *N,N*-dimetylformamidu, bolo pridaných 0,168 g 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-énu (dodaného firmou Aldrich) a vzniknutá červená reakčná zmes vo forme roztoku bola miešaná pri teplote 55 °C 18 hodín.

Po skončení predchádzajúcej, vyššie opísanej reakcie bolo k reakčnej zmesi pridaných ďalších 0,43 g amínu a zmes bola ďalej zahrievaná počas 20 hodín. Výsledná reakčná zmes bola potom ochladená na teplotu miestnosti a pomocou 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej bolo pH upravené na hodnotu 7. Po následnom pridaní 25 ml vody, bola reakčná zmes vo forme roztoku vytrepaná s 50 ml etylacetátu. Po oddelení organickej a vodnej fázy, bola organická vrstva premytá soľankou a po vysušení síranom horečnatým bola za zníženého tlaku zahustená.

Chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi 10%-ného metanolu v chloroforme, bola eluovaná v nadpise uvedená zlúčenina. Po odparení rozpúšťadla bola získaná žiadaná, v nadpise uvedené zlúčenina, t. j. 64,0 mg nonaetylenglykolmetyléteramidu kyseliny (*E*)-4-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]-3-fenyl-2-propénovej vo forme žltej tuhej látky vo výťažku 8 %.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,24 (t, 1, NH), 8,15 (d, $J = 8,40$, 2, aryl CH), 7,69 (d, $J = 8,30$, 2, 2 aryl CH), 7,47 (d, $J = 15,5$, 1, CH=), 6,75 (d, $J = 15,80$, 1, CH=), 3,92 (d, $J = 7,10$, 2, CH_2N), 3,78 (d, $J = 7,20$, 2, CH_2N), 3,60 - 3,30 (m, 36, 18 CH_2), 3,23 (s, 3, CH_3), 2,00 - 1,50 a 1,25 - 0,96 (oba m, 11 cyklohexyl CH_2 a CH).

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa vzorca $\text{C}_{47}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_{12} \cdot 0,85\text{H}_2\text{O}$:

vypočítané: C 61,67, H 8,22, N 7,65 %,

nájdene: C 61,66, H 8,07, N 7,67 %.

Príklad 23

Príprava nonaetylenglykolmetyléteresteru kyseliny (*E*)-3-[1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl]benzoovej

Stupeň a)

Príprava kyseliny (*E*)-3-[(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-6-yl]benzoovej

Analogickým spôsobom opísaným v rámci príkladu 1, stupeň d), bolo redukciou 2,0 g 1,6-amino-1,3-bis(cyklohexylmetyl)-5-nitrozouracilu a bezprostred-

ne kondenzáciou s 1,424 g kyseliny 3-formylbenzoovej (dodábého firmoy Aldrich), postupom opísaným v odbornom časopise Synthetic Commun., 19, 3367 až 3370 (1989), autor J. Perumattam, pripravených 2,27 g žiadanej v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme belavej tuhej látky s výťažkom 85 %.

Teplota topenia: >250 °C,

¹H NMR (DMSO-d₆): Hodnoty zodpovedajú príslušnej štruktúre.

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca C₂₆H₃₂N₄O₄:

vypočítané: C 67,22, N 12,06, H 6,94 %,

nájdené: C 67,10, N 12,04, H 6,97 %.

Stupeň b)

Príprava nonaetylenglykolmetyléteresteru kyseliny (*E*)-3-[(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-6-yl)]benzoovej

Reakčná zmes, pripravená vo forme kaše zmiešaním 0,500 g (*E*)-3-[(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-6-yl)]benzoovej kyseliny (získanej v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného stupňa a)) s 10 ml bezvodého *N,N*-dimetylformamidu, bola krátko zahriata v atmosfére dusíka takmer do refluxu.

Po skončení predchádzajúcej, vyššie opísanej operácie, bolo k reakčnej zmesi vo forme žltej kaše, pridaných 0,213 g *N,N'*-karbonyldiimidazolu (dodaného firmou Aldrich), pričom reakčná zmes sa zriedila a za vývoja plynu sa zafarbila na oranžovo. Počas niekoľkých minút sa reakčná zmes zafarbila na jasnožltu a z reakčnej zmesi sa vyzrážala žltá zrazenina. Zmes bola potom, čo bola miešaná 18 hodín, zriedená 30 ml dichlórmetánu a prefiltrovaná. Získaná tuhá látka bola premytá 30 ml dichlórmetánu a následne bola vysušená pri teplote 40 °C.

Bolo získaných 0,46 g (*E*)-1,3-bis(cyklohexylmetyl)-8-[3-(2-(1*H*-imidazol-1-yl-karbonyl)viny)fenyl]-9*H*-purín-2,6-(1*H*,3*H*)diónu, vo forme žltej látky, práškovitého charakteru.

K zmesi pripravenej zmiešaním 0,45 g (*E*)-1,3-bis(cyklohexylmetyl)-8-[3-(2-(1*H*-imidazol-1-yl-karbonyl)viny)fenyl]-9*H*-purín-2,6-(1*H*,3*H*)diónu, získaného v rám-

ci predchádzajúcej, vyššie opísanej operácie, 0,393 g nonaetylénglykolmonoetyl-éteru, získaného v rámci vyššie opísaného príkladu 10, stupeň a) a 0,242 g bezvodého uhličitanu draselného v 10 ml acetonitrilu a miešanej pri zahrievaní do refluxu pod spätným chladičom 20 hodín, bolo pridaných 50 ml chloroformu.

Po skončení predchádzajúcej, vyššie opísanej operácie, bola reakčná zmes vytrepaná 20 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej a po oddelení organickej a vodnej fázy, bola organická vrstva premytá soľankou, vysušená síranom horečnatým a chromatografovaná na silikagéli za použitia zmesi 10%-ného metanolu v chloroforme, ako elučného činidla a nakoniec boli rozpúšťadlá odparené.

Bolo získaných 0,262 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielej tuhej látky voskovitého charakteru vo výťažku 38 %.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,79 (s), a 8,43 (d, $J = 7,9$), 8,11 (d, $J = 8,0$) a 7,57 (m, každý 1, C_6H_4), 4,50 (m, 2, CH_2O), 3,99 (d, $J = 7,10$, 2, CH_2N), 3,83 (m, 4, CH_2N , a CH_2O), 3,70 - 3,40 (m, 32, 16 CH_2), 3,28 (s, 3, CH_3), 2,10 - 1,60 a 1,40 - 1,00 (oba m, 22, cyklohexyl CH_2 , a CH).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca $\text{C}_{45}\text{H}_{70}\text{N}_4\text{O}_{13} \cdot 0,52\text{H}_2\text{O}$:

vypočítané: C 61,05, H 8,10, N 6,33 %,

nájdené: C 61,05, H 8,09, N 6,25 %.

Príklad 24

Príprava nonaetylénglykolmetyléteresteru kyseliny (*E*)-4-[(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-6-yl)]benzoovej

Stupeň a)

Príprava kyseliny (*E*)-4-[(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-6-yl)]benzoovej

Analogickým spôsobom, opísaným vyššie v rámci príkladu 1, stupeň d), bolo redukciou 1,0 g 1,6-amino-1,3-bis(cyklohexylmetyl)-5-nitrozouracilu a bezprostredne kondenzáciou 1,424 g kyseliny 4-formylbenzoovej dodanej firmou Aldrich, postupom opísaným v odbornom časopise Synthetic Commun, 19, 3367 až 3370

(1989), autor J. Perumattam, pripravených 720 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme belavej tuhej látky s výťažkom 54 %.

teplota topenia: >300 °C

¹H NMR (DMSO-d₆: Hodnoty zodpovedajú príslušnej štruktúre.

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca C₂₆H₃₂N₄O₄:

vypočítané: C 67,23, H 6,94, N 12,06 %

nájdené: C 67,29, H 6,98, N 12,02 %.

Stupeň b)

Príprava nonaetylénglykolmetyléteresteru kyseliny (*E*)-4-[(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-6-yl)]benzoovej

Reakčná zmes vo forme kaše, pripravená zmiešaním 0,50 g (*E*)-4-[(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-6-yl)]benzoovej kyseliny, získanej v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného stupňa a) s 10 ml bezvodého *N,N*-dimetylformamidu, bola krátko zahriata v atmosfére dusíka takmer do refluxu.

Po skončení predchádzajúcej, vyššie opísanej operácie, bolo k reakčnej zmesi vo forme svetložltej kaše, pridaných 0,211 g *N,N*-karbonyldiimidazolu dodaného firmou Aldrich, pričom reakčná zmes sa zriedila a za vývoja plynu sa zafarbila na oranžovo. Potom sa počas niekoľkých minút reakčná zmes zafarbila na jasnožltá a pri tvorbe žltej tuhej látky zhustla. Zmes bola potom miešaná počas 18 hodín a po následnom zriedení 30 ml dichlórmétanu bola prefiltrovaná.

Jasnožltá tuhá látka, získaná filtráciou, bola premytá 30 ml dichlórmétanu a vysušená pri teplote 40 °C.

Bolo získaných 0,32 g (*E*)-1,3-bis(cyklohexylmetyl)-8-[3-(2-(1*H*-imidazol-1-yl)-karbonyl)viny]fenyl]-9*H*-purín-2,6-(1*H*,3*H*)diónu vo forme žltej látky práškovitého charakteru.

Zmes pripravená zmiešaním 0,32 g (*E*)-1,3-bis(cyklohexylmetyl)-8-[3-(2-(1*H*-imidazol-1-yl)-karbonyl)viny]fenyl]-9*H*-purín-2,6-(1*H*,3*H*)diónu, získaného v rámci predchádzajúceho vyššie opísaného stupňa, ďalej 0,277 g nonaetylénglykolmonometyléteru, získaného v rámci vyššie opísaného príkladu 10, stupeň a) a 0,170 g

bezvodého uhličitanu draselného v 10 ml acetonitrilu, bola zohrievaná za refluxu pod spätným chladičom 20 hodín.

Po skončení predchádzajúcej, vyššie opísanej operácie, bolo k reakčnej zmesi pridaných 50 ml chloroformu a zmes bola vytrepaná s 20 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Po oddelení organickej a vodnej fázy, bola organická vrstva premytá soľankou a po vysušení síranom horečnatým, bola chromatografovaná na stĺpci silikagélu za použitia zmesi 10%-ného metanolu v chloroforme ako elučného činidla a nakoniec bola rozpúšťadlá odparené.

Získaná žltá tuhá látka voskovitého charakteru bola prezrážaná zo zmesi etylacetát-hexány a žltá tuhá zrazenina bola prefiltrovaná a vysušená.

Bolo získaných 0,355 g žiadaného nonaetylenglykolmetyléteresteru kyseliny (*E*)-4-[(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-6-yl)]benzoovej vo výťažku 65 %.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,24 (d, $J = 8,40$, 2, 2CH), 8,06 (d, $J = 8,60$, 2, 2CH), 4,40 (m, 2, CH_2O), 3,90 (d, $J = 7,30$, 2, CH_2N), 3,75 (m, 4, CH_2N a CH_2O), 3,70 - 3,40 (m, 32, 16 CH_2), 3,19 (s, 3, CH_3), 2,10 - 1,60 a 1,40 - 1,00 (m, 22, cyklohexyl CH_2 a CH).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca $\text{C}_{45}\text{H}_{70}\text{N}_4\text{O}_{13}$:

vypočítané: C 61,77, H 8,06, N 6,40 %,

nájdene: C 61,55, H 7,99, N 6,52 %.

Príklad 25

Príprava nonaetylenglykolmetyléterester kyseliny (*E*)-2-[(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl)]benzoovej

Stupeň a)

Príprava (*E*)-2-[(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl)]benzoovej kyseliny

Analogickým postupom, opísaným vyššie v rámci príkladu 1, stupeň d), bol redukciou 2,0 g 1,6-amino-1,3-bis(cyklohexylmetyl)-5-nitrozouracilu, pripravený 1,3-

bis(cyklohexylmetyl)diaminouracil, ktorý bol bezprostredne kondenzovaný s 1,424 g kyseliny 2-formylbenzoovej (dodanej firmou Aldrich) postupom opísanom v odbornom časopise Synthetic Commun, 15, 3367 až 3370 (1989), autor J. Perumattam a bolo získaných 1,22 g žiadanej v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme belavej tuhej látky s výťažkom 46 %.

Teplota topenia: 271 až 274 °C,

¹H NMR (DMSO-d₆): Hodnoty zodpovedajú príslušnej štruktúre.

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca C₂₆H₃₂N₄O₄:

vypočítané: C 67,22, H 6,94, N 12,06 %,

nájdené: C 67,25, H 6,99, N 12,11 %.

Stupeň b)

Príprava nonaetylénglykolmetyléterester kyseliny (*E*)-2-[(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl)]benzoovej

Analogickým postupom, opísaným vyššie v rámci príkladu 24, stupeň b) bolo 0,100 g kyseliny (*E*)-2-[(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl)]benzoovej (získanej v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného stupňa a)) konvertovaných na žiadaný nonaetylénglykolmetyléterester kyseliny (*E*)-2-[(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl)]benzoovej (0,082 g) vo výťažku 43 % vo forme jantárovožltej látky olejovitej konzistencie.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7,88 - 7,50 (m, 4, 4 aromatický CH), 4,20 (m, 2, CH₂O), 3,80 - 3,60 (m, 4, 2CH₂N), 3,50 - 3,20 (m, 34, 17CH₂), 3,20 (s, 3, CH₃), 1,90 - 1,40 a 1,20 - 0,80 (m, 22, cyklohexyl).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca C₄₅H₇₀N₄O₁₃.0,85EtOAc.0,64H₂O:

vypočítané: C 60,50, H 8,18, N 5,83 %,

nájdené: C 60,50, H 8,19, N 5,83 %.

Príklad 26

Príprava nonaetylénglykolmetyléterester kyseliny (*E*)-4-(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-6-oxo-2-tioxo-9*H*-purín-8-yl)-3-fenyl-2-propénovej

Analogickým postupom, opísaným vyššie v rámci príkladu 24, stupeň b), bolo esterifikovaných 500 mg (*E*)-4-(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-6-oxo-2-tioxo-9*H*-purín-8-yl)-3-fenyl-2-propénovej kyseliny (0,99 mmol) (Medzinárodná patentová prihláška (WO) 96/04280) s nonaetylenglykolmetyléterom.

Bolo získaných 0,145 g žiadanej v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme žltej tuhej látky voskovitého charakteru vo výťažku 20 %.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,17 (d, $J = 8,40$, 2, 2 aryl CH), 7,90 (d, $J = 8,40$, 2, 2 aryl CH), 7,69 (d, $J = 15,90$, 1, CH=), 6,77 (d, $J = 16,10$, 1, CH=), 4,53 (d, $J = 7,00$, 2, CH₂N), 4,40 (d, $J = 7,00$, 2, CH₂N), 4,25 (m, 2, CH₂O), 3,60 - 3,30 (m, 32, 16 CH₂), 3,23 (s, 3, CH₃), 2,40 - 2,00 (2m, 2, 2CH cyklohexylu), 1,80 - 1,60 a 1,20 - 1,00 (oba m, 20, cyklohexyl CH₂).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca C₄₇H₇₃N₄O₁₂S.0,89H₂O:

vypočítané: C 60,49, H 7,97, N 6,00, S 3,44 %,

nájdené: C 60,49, H 7,70, N 6,31, S 3,55 %.

Príklad 27

Príprava nonaetylenglykolmetyléterester kyseliny (*E*)-4-(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl)-3-fenyl-2-propénovej

K zmesi, pripravenej zmiešaním 60,75 g (0,112 mol) (*E*)-4-(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-8-(3-(2-(1*H*-imidazol-1-yl-karbonyl)vinylyl)fenyl)-9*H*-purín-2,6-(1*H*,3*H*)-diónu a 31 g (0,225 mol) uhličitanu draselného v 650 ml acetonitrilu bolo pridaných 57,80 g (135,0 mol) nonaetylenglykolmonometyléteru (získaného v rámci príkladu 10, stupeň a) opísané vyššie) a vzniknutá reakčná zmes bola zahrievaná za refluxu pod spätným chladičom počas 18 hodín.

Po skončení predchádzajúcej vyššie opísanej reakcie bola vzniknutá reakčná zmes ochladená na teplotu miestnosti a potom bola zriedená 1,2 ml chloroformu. Chloroformový roztok bol potom premytý 800 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej, potom 500 ml vody a nakoniec 2x 200 ml soľanky. Po vysušení síranom horečnatým, bol chloroform odparený a bola získaná surová forma v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme žltej tuhej látky voskovitého charakteru,

ktorá bola chromatografovaná 2x na silikagéli za použitia najskôr zmesi 10%-ného metanolu v chloroforme a potom za použitia zmesi 10%-ného metanolu v etylacetáte ako elučných činidiel.

Po následnom prezrážaní zo zmesi chloroform-hexány a vysušení za vákua bolo zo žltej tuhej látky voskovitého charakteru získaných 64,50 g nonaetylenglykol-metyléster kyseliny (*E*)-4-(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl)-3-fenyl-2-propénovej vo výťažku 65 %.

¹H NMR: hodnoty v nadpise uvedenej žiadanej zlúčeniny sú identické so vzorcom látky, získanej v rámci príkladu 10, stupeň b).

Analytické hodnotenie zlúčeniny vzorca C₄₇H₇₂N₄O₁₃:

vypočítané: C 62,65, H 8,05, N 6,22 %,

nájdene: C 62,33, H 7,94, N 6,25 %.

Farmaceutické prostriedky

V nasledujúcich príkladoch môže byť účinnou zložkou akákoľvek zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát, výhodne ide o zlúčeniny z príkladov 2 až 26.

1. Tablety

i) na perorálne podanie

	mg/tabletu		
	A	B	C
účinná zložka	25	25	25
Avicel	13	-	7
laktóza	78	47	-
kukuričný škrob	-	9	-
škrob NF15, želatinovaný	-	-	32
sodná soľ glykolátu škrobu	5	-	-
polyvinylpyrolidón	3	3	-
stearan horečnatý	1	1	1
	125	85	65

ii) na podanie pod jazyk

	mg/tabletu	
	D	E
účinná zložka	25	25
Avicel	10	-
laktóza	-	36
manitol	51	57
sacharóza	-	3
akácia	-	3
polyvinylpyrolidón	3	-
stearan horečnatý	1	1
	90	125

Prostriedky A až E je možné pripraviť granuláciou prvých šiestich zložiek za vlhka pri použití polyvinylpyrolidónu s následným pridaním stearanu horečnatého a potom lisovaním na tablety.

iii) na podanie ústnou sliznicou

	mg/tabletu
účinná zložka	25
hydroxypropylmetylcelulóza HPMC	25
polykarbofil	39
stearan horečnatý	1
	90

Tento prostriedok je možné pripraviť priamym zlisovaním zmesi uvedených zložiek.

2. Kapsuly

i) s práškovou náplňou

	mg/tabletu	
	F	G
účinná zložka	25	25
Avicel	45	-
laktóza	153	-
škrob (1500NF)	-	117
sodná soľ glykolátu škrobu	-	6
stearan horečnatý	2	2
	<hr/> 225	<hr/> 150

Prostriedky F a G sa pripravujú zmiešaním zložiek a plnením zmesi do dvojdielných kapsúl z tvrdej želatíny.

ii) s kvapalnou náplňou

	mg/tabletu	
	H	I
účinná zložka	25	25
Macrogol	200	-
lecitín	-	100
arašidový olej	-	100
	<hr/> 225	<hr/> 225

5

Prostriedok H je možné pripraviť roztavením Macrogolu 4000BF, dispergovaním účinnej zložky v tavenine a plnením zmesi do dvojdielných kapsúl z tvrdej želatíny. Prostriedok I sa pripraví tak, že sa účinná zložka disperguje v zmesi lecitínu a arašidového oleja a výsledná disperzia sa plní do mäkkých elastických kapsúl z mäkkej želatíny.

iii) s riadeným uvoľňovaním

	<u>mg/tabletu</u>
účinná zložka	25
Avicel	123
laktóza	62
trietylitrát	3
etylcelulóza	<u>12</u>
	225

Prostriedok je možné pripraviť tak, že sa prvé štyri zložky zmiešajú a vytlačujú a vytlačený materiál sa sferonizuje a suší. Sušený materiál sa poťahuje etylcelulózou ako membránou na riadené uvoľňovanie účinnej zložky a potom sa plní do dvojdielných kapsúl z tvrdej želatíny.

3. Prostriedky na vnútrožilové podanie

	<u>% hmotnostné</u>
účinná zložka	2
hydroxid sodný	do pH 7
voda na injekčné podanie	do 100

Účinná zložka sa rozpustí v citrátovom pufrí a dostatočnom množstve kyseliny chlorovodíkovej na úpravu roztoku na pH 7. Výsledný roztok sa doplní na požadovaný objem a prefiltruje sa cez filter s mikropórmí do sterilných sklenených nádobiek, ktoré sa uzavrú.

Príklad G

Kapsuly s obsahom prášku na inhaláciu

účinná zložka (priemer 0,5 až 7,0 μm)	1,0 mg
laktóza (priemer 30 až 90 μm)	49,0 mg

Práškové materiály sa zmiešajú na homogénnu zmes, ktorá sa plní v množstve 50 mg na jednu kapsulu do kapsúl z tvrdej želatíny.

Príklad H

Aerosol na inhaláciu

účinná zložka (priemer 0,5 až 7,0 μm)	50,0 mg
sorbitan trioleát	100,0 mg
sodná soľ sacharínu (priemer 0,5 až 7,0 μm)	5,0 mg
metanol	2,0 mg
trichlórfuórmétán	4,2 g
dichlórdifluórmétán	do 10,0 ml

Sorbitan trioleát a metanol sa rozpustí v trichlórfuórmétáne. Sodná soľ sacharínu a účinná zložka sa v tejto zmesi dispergujú a zmes sa uloží do vhodnej nádoby pre aerosol a ventilom sa vstrekuje dichlórfuórmétán. Prostriedok obsahuje 0,5 mg účinnej zložky v 100 μl .

Biologická účinnosť

Skúška so zápalom pohrudnice po karagenane

Protizápalová účinnosť zlúčenín podľa vynálezu bola preukázaná spôsobom, opísaným v publikácii Vinegar R. a ďalší, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1981, 168, 24 až 32 s použitím samcov potkanov kmeňa Lewis s hmotnosťou 150 ± 20 g. Dávka karagenanu bola 0,075 mg/potkana. Pohrudničný výpotok bol odobratý 4 hodiny po injekcii karagenanu. Protizápalový účinok bol hodnotený podľa inhibície opuchu pohrudnice a výskytu zápalových neutrofilných buniek v porovnaní s negatívnou kontrolnou skupinou, ktorej bolo podané len rozpúšťadlo.

Kolitis, vyvolaný kyselinou octovou

Protizápalová účinnosť zlúčenín podľa vynálezu bola stanovená tiež na modeli potkana pri zápale čriev podľa publikácie Fretland D. a ďalší, 1990, 255: 572

až 576 na potkaních samcoch kmeňa Lewis s hmotnosťou 275 ± 25 g. Zlúčeniny boli podané perorálne alebo rektálne 24, 16 a 4 hodiny pred 40s trvajúcou instiláciou 3% roztoku kyseliny octovej do proximálnych 6 cm hrubého čreva v ľahkej anestézii. Črevo bolo okamžite premyté 5 ml fyziologického roztoku chloridu sodného. Po 24 hodinách boli potkany usmrtené a proximálnych 6 cm hrubého čreva bolo po vybratí zvážené na zistenie opuchu. Zápalová infiltrácia neutrofilnými bunkami bola stanovená meraním MPO v sliznici hrubého čreva týchto potkanov. Protizápalový účinok skúmaných látok bol vyjadrený kvantitatívne inhibíciou tvorby opuchu a hodnoty MPO v sliznici v porovnaní s negatívnymi kontrolami, ktorým bolo podané len rozpúšťadlo.

Získané výsledky sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke.

			Pleuritída po karagenane (4 h)		Kolitis po kyseline octovej (24 h)	
zlúčenina	PEG	n alebo priemer	miestne ED ₅₀ (mg/potkan)		účinná dávka m/kg (spôsob podania)	
			bunky	opuch	MPO	hmotnosť tkaniva
dexametazón			0,02	0,015	0,03 (ic)	0,17 (ic)
príklad 9	CH ₃	10	0,02	0,2	5,0 (ic)	5,0 (ic)
príklad 10	CH ₃	9	0,5	0,5	50 (po)	50 (po)
príklad 15	CH ₃	15 alebo 16	0,4	0,2	50 (po)	neúčinná (50, po)
príklad 14	CH ₃	41,5	0,5	0,5	NT	NT
príklad 18	OH	13	0,1	0,1	NT	NT
príklad 17	OH	18,9	0,1	0,1	NT	NT
príklad 16	OH	32,2	0,2	0,2	NT	NT

NT – nebolo testované

ic – podanie do hrubého čreva

po - perorálne

Referenčná zlúčenina z referenčného príkladu 1 je vo všetkých prípadoch neúčinná.

Pôvodná kyselina, to znamená zlúčenina z referenčného príkladu 1 je neúčinná v oboch uvedených testoch.

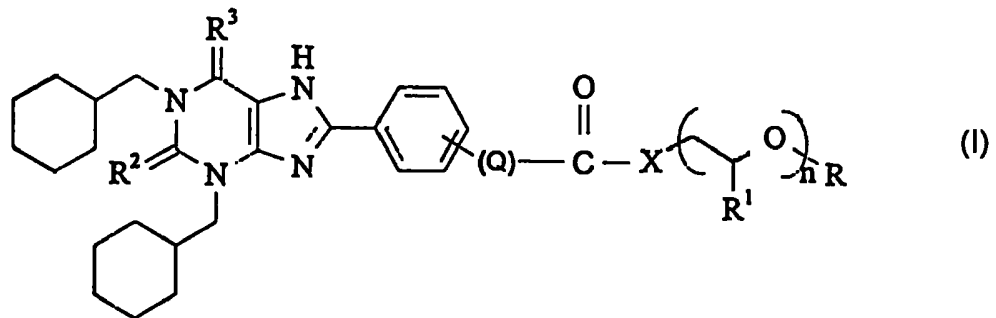
Septický šok

Myším samcom kmeňa CD-1 s hmotnosťou 25 až 30 g (Charles River: Raleigh, NC) bolo vnútrožilovo i.v. vstreknutých 100 µg usmrteného *C.parvum* (Coparvax, Burroughs Wellcome, RTP, NC). Po 10 dňoch sa myšiam vstrekuje i.v. 20 µg lipopolysacharidov *E. coli* 026:86 (LPS, Difco Labs, Detroit, MI) v prítomnosti analgetika butorfenolu 150 µg/myš. Skúmané látky sa rozpustia v dimetylsulfoxide a zriedia v 0,5% metylcelulóze a potom sa podávajú 2 hodiny pred LPS a súčasne s LPS. Výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Ošetrovanie	Perorálne	Prežívajúce myši	Prežitie
kontroly		0/8	0
príklad 9	75 mg/kg	4/8	50
príklad 1	75 mg/kg	2/8	25

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Substituované purín-8-yl-fenylové deriváty všeobecného vzorca I



kde

X znamená -O- alebo -NH-,

Q znamená $(-\text{CH}_2-)_p$, $(-\text{CH}=\text{CH}-)_p$, $(-\text{C}\equiv\text{C}-)_p$, kde p znamená celé číslo 0 až 4,

R^1 znamená atóm vodíka alebo metyl,

R^2 a R^3 znamená nezávisle =O alebo =S,

n je celé číslo 1 až 50 a

R znamená atóm vodíka alebo metyl,

ako aj solváty týchto zlúčenín.

2. Substituované purín-8-yl-fenylové deriváty podľa nároku 1, v ktorých X znamená -O- alebo -NH- a R^1 znamená atóm vodíka.

3. Substituované purín-8-yl-fenylové deriváty podľa nároku 1 alebo 2, v ktorých n znamená celé číslo 8 až 20.

4. Substituované purín-8-yl-fenylové deriváty podľa nároku 3, v ktorých n znamená celé číslo 8 až 15.

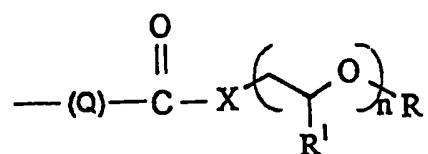
5. Substituované purín-8-yl-fenylové deriváty podľa niektorého z nárokov 1 až 4, v ktorých R^3 znamená atóm kyslíka a R^2 znamená atóm kyslíka alebo síry.

6. Substituované purín-8-yl-fenylové deriváty podľa nároku 5, v ktorých R^2 a R^3 znamenajú atómy kyslíka.

7. Substituované purín-8-yl-fenylové deriváty podľa niektorého z nárokov 1 až 6, v ktorých p znamená 0 alebo 1.

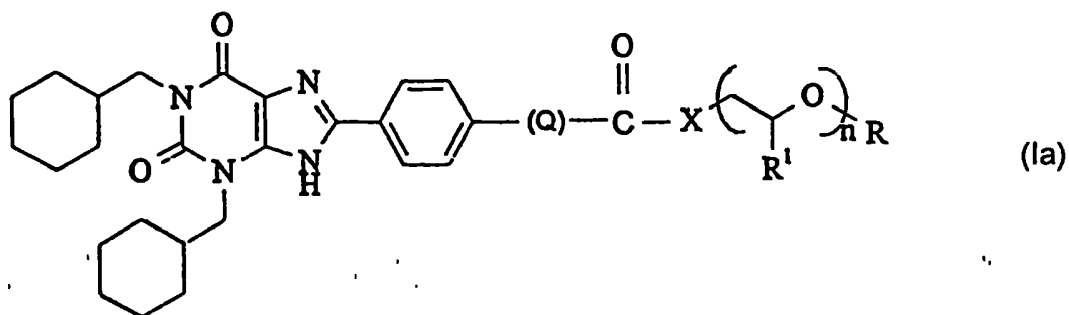
8. Substituované purín-8-yl-fenylové deriváty podľa niektorého z nárokov 1 až 7, v ktorých Q znamená $(-CH=CH-)_p$.

9. Substituované purín-8-yl-fenylové deriváty podľa niektorého z nárokov 1 až 8, v ktorých substituent



je viazaný na fenylový kruh v polohe para.

10. Substituované purín-8-yl-fenylové deriváty všeobecného vzorca Ia



kde

X znamená $-O-$ alebo $-NH-$,

Q znamená $(-CH_2-)_p$ alebo $(-CH=CH-)_p$, kde p je celé číslo 1 až 4,

R^1 znamená atóm vodíka alebo metyl,

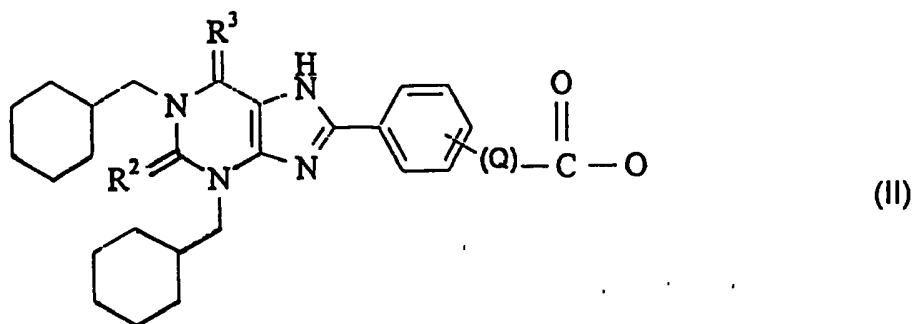
n znamená celé číslo 1 až 50 a

R znamená atóm vodíka alebo metyl,

a tiež solváty týchto zlúčenín.

11. Substituované purín-8-yl-fenylové deriváty podľa nároku 1, ktorými sú dekaetylénglykolmetyléterester kyseliny (*E*)-4-(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl)škoricovej, nonaetylénglykolmetyléterester kyseliny (*E*)-4-(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl)škoricovej, nonaetylénglykolmetyléterester kyseliny (*E*)-3-(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl)škoricovej, nonaetylénglykolmetyléteramid kyseliny (*E*)-4-(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl)škoricovej a nonaetylénglykolmetyléterester kyseliny (*E*)-4-(1,3-bis(cyklohexylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxo-9*H*-purín-8-yl)benzoovej, ako aj solváty týchto zlúčenín.

12. Spôsob výroby substituovaného purín-8-yl-fenylového derivátu podľa niektorého z nárokov 1 až 11 alebo jeho solvátu, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II

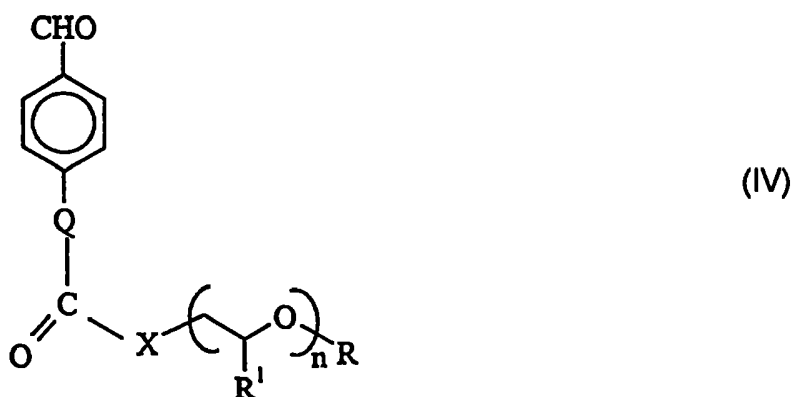


alebo jej aktívny derivát so zlúčeninou všeobecného vzorca III



kde všeobecné symboly majú význam, uvedený v hlavnom nároku a prípadne sa takto získaný derivát vzorca I premení na iný derivát vzorca I alebo na zodpovedajúci solvát.

13. Spôsob výroby substituovaných purín-8-yl-fenylových derivátov všeobecného vzorca I, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa kondenzuje zlúčenina všeobecného vzorca IV



alebo acetálový derivát tejto látky,

kde jednotlivé všeobecné symboly majú význam, uvedený v hlavnom nároku, s 1,3-bis(cyklohexylmetyl)-5,6-diaminouracilom.

14. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ako svoju účinnú zložku obsahuje substituovaný purín-8-yl-fenylový derivát podľa niektorého z nárokov 1 až 11 alebo jeho farmaceuticky prijateľný solvát spolu s farmaceuticky prijateľným riedidlom alebo nosičom.

15. Substituované purín-8-yl-fenylové deriváty podľa niektorého z nárokov 1 až 11 alebo jeho farmaceuticky prijateľný solvát na použitie na liečebné účely.

16. Substituované purín-8-yl-fenylové deriváty podľa niektorého z nárokov 1 až 11 alebo jeho farmaceuticky prijateľný solvát na použitie na liečenie zápalových stavov a porúch imunitného systému.

17. Použitie substituovaných purín-8-yl-fenylových derivátov podľa niektorého z nárokov 1 až 11 alebo farmaceuticky prijateľného solvátu týchto derivátov na výrobu farmaceutického prostriedku na liečenie zápalových stavov a porúch imunitného systému.