



**KAUNO TECHNOLOGIJOS  
UNIVERSITETAS  
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS  
FAKULTETAS**



**LIETUVOS SVEIKATOS  
MOKSLŲ UNIVERSITETAS  
FARMACIJOS FAKULTETAS**

**Jolita Kuginytė**

**NAUJŲ (HETERO)AROMATINIŲ AMINORŪGŠČIŲ SINTEZĖ,  
STRUKTŪROS IR SAVYBIŲ TYRIMAS**

Baigiamasis magistro projektas

**Vadovas**  
Dr. Greta Ragaitė

**KAUNAS, 2018**

**KAUNO TECHNOLOGIJOS  
UNIVERSITETAS  
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS  
FAKULTETAS**

**LIETUVOS SVEIKATOS  
MOKSLŲ UNIVERSITETAS  
FARMACIJOS FAKULTETAS**

**NAUJŲ (HETERO)AROMATINIŲ AMINORŪGŠČIŲ SINTEZĖ,  
STRUKTŪROS IR SAVYBIŲ TYRIMAS**

Baigiamasis magistro projektas  
Medicininė chemija (kodas 628F10001)

**Vadovas**

Dr. Greta Ragaitė

**Recenzentas**

Vyr. m.d. dr. Neringa Kleizienė

**Projektą atliko**

Jolita Kuginytė

**KAUNAS, 2018**



**KAUNO TECHNOLOGIJOS  
UNIVERSITETAS**

**LIETUVOS SVEIKATOS  
MOKSLŲ UNIVERSITETAS**

Jolita Kuginytė

Studijų programa Medicininė chemija (kodas 628F10001)

„Naujų (hetero)aromatinių aminorūgščių sintezė, struktūros ir savybių tyrimas“

**AKADEMINIO SAŽININGUMO DEKLARACIJA**

2018 m. \_\_\_\_\_ mėn. \_\_ d.

Kaunas

Patvirtinu, kad mano **Jolitos Kuginytės** Baigiamasis projektas tema „Naujų (hetero)aromatinių aminorūgščių sintezė, struktūros ir savybių tyrimas“ yra parašytas visiškai savarankiškai, o visi pateikti duomenys ar tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti sąžiningai. Šiame darbe nei viena darbo dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar internetinių šaltinių, visos kitų šaltinių tiesioginės ir netiesioginės citatos nurodytos literatūros nuorodose. Įstatymu nenumatytų piniginių sumų už šį darbą niekam nesu mokėjęs.

Aš suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo faktui, man bus taikomos nuobaudos, remiantis Kauno technologijos universitete galiojančia tvarka.

---

(vardą ir pavardę įrašyti ranka)

---

(parašas)

## TURINYS

IŽANGA .....	11
1. LITERATŪROS APŽVALGA .....	12
1.1. Biologinė junginių, turinčių pirimidino fragmentą, reikšmė .....	12
1.2. Pirimidino žiedo formavimas.....	13
1.3. Vaistinis pirimidino svarbumas .....	17
1.3.1. Antibakterinis ir priešgrybelinis veikimas.....	17
1.3.2. Priešvėžinis aktyvumas .....	19
1.3.3. Antimaliarinis veikimas.....	20
1.3.4. Prieuždegiminis veikimas.....	22
2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI .....	24
2.1. Naudota aparatūra ir tyrimų metodai .....	24
2.2. Naujų junginių sintezės aprašymai ir charakterizavimas.....	25
2.2.1. Bendras pradinių junginių aprašymas.....	25
2.2.2. Bendroji pirimidinų sintezės procedūra.....	26
2.2.3. Bendroji pirazolų sintezės procedūra .....	35
3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS.....	38
3.1. Pradinių junginių sintezė.....	38
3.2. Pirimidino fragmentą turinčių junginių sintezė .....	39
3.3. 5-(1-( <i>tert</i> -butoksikarbonil)azetid-3-il)-1-pakeistų 1 <i>H</i> -pirazolo-4-karboksilatų sintezė ..	43
3.4. Optinių savybių tyrimas.....	48
IŠVADOS .....	53
LITERATŪROS SĄRAŠAS .....	54

## Paveikslų sąrašas

<b>1.1 pav.</b> Heterociklai DNR ir RNR.....	12
<b>1.2 pav.</b> Vitaminai turintys pirimidino fragmentą .....	12
<b>1.3 pav.</b> Pirimidino alkaloidai.....	13
<b>1.4 pav.</b> Pirimidino žiedo formavimo tipai.....	13
<b>1.5 pav.</b> Pagrindinė 3SM-4CR schema pirimidino karboksamido sintezei.....	16
<b>1.6 pav.</b> Antibakteriniai pirimidino vaistai, turintys tris ir keturis pakaitus.....	18
<b>1.7 pav.</b> Hibridizuotos molekulės <b>22</b> dariniai.....	19
<b>1.8 pav.</b> Antimaliariniai vaistai.....	21
<b>3.1 pav.</b> Junginio <b>4a</b> <sup>1</sup> H BMR (CDCl <sub>3</sub> ) spektras .....	41
<b>3.2 pav.</b> Junginio <b>4a</b> <sup>1</sup> H- <sup>15</sup> N HMBC (CDCl <sub>3</sub> ) spektras .....	42
<b>3.3 pav.</b> Junginio <b>5b</b> <sup>1</sup> H BMR (CDCl <sub>3</sub> ) spektras.....	46
<b>3.4 pav.</b> Pirazolo darinių A ir B struktūrinės formulės.....	47
<b>3.5 pav.</b> Junginio <b>5b</b> <sup>1</sup> H- <sup>15</sup> N HMBC (CDCl <sub>3</sub> ) spektras .....	47
<b>3.6 pav.</b> Poliarimetro schema: 1 – kiuvetė, 2 – Faradėjaus moduliatorius, 3 – polarizacijos prizmė, 4 – trukdžių filtras, 5 – šviesos šaltinis, 6 – detektorius, 7 – kolimatorius, 8 - analizatoriaus prizmė.....	48
<b>3.7 pav.</b> <b>4c</b> (kairėje) ir <b>4e</b> (dešinėje) junginių 3D molekulių modeliai.....	49
<b>3.8 pav.</b> <b>4f</b> (kairėje) ir <b>4d</b> (dešinėje) junginių 3D molekulių modeliai.....	50
<b>3.9 pav.</b> <b>4k</b> (kairėje) ir <b>4j</b> (dešinėje) junginių 3D molekulių modeliai.....	50
<b>3.10 pav.</b> <b>4n</b> (kairėje) ir <b>4o</b> (dešinėje) junginių 3D molekulių modeliai .....	51
<b>3.11 pav.</b> <b>4l</b> (kairėje) ir <b>4o</b> (dešinėje) junginių 3D molekulių modeliai .....	51
<b>3.12 pav.</b> <b>4m</b> (kairėje) ir <b>4l</b> (dešinėje) junginių 3D molekulių modeliai.....	52

## Lentelių sąrašas

<b>1.1 lentelė.</b> Reakcijos sąlygos .....	17
<b>3.1 lentelė.</b> Metilo 5-(1-( <i>tert</i> -butoksikarbonil)azetidin-3-il)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazolo-4-karboksilato ( <b>5a</b> ) sintezės optimizavimas .....	44
<b>3.2 lentelė.</b> Junginių porų optiniai sukimai (lentelės tęsinys kitame puslapyje) .....	48

Kuginytė, Jolita. Naujų (hetero)aromatinių aminorūgščių sintezė, struktūros ir savybių tyrimas. *Magistro* baigiamasis projektas / vadovė dr. Greta Ragaitė; Kauno technologijos universitetas, cheminės technologijos fakultetas.

Studijų kryptis ir sritis (studijų krypties grupė): fiziniai mokslai, chemija.

Reikšminiai žodžiai: 5-aminopentano rūgštis, pirimidino / pirazolo-5-karboksilatai, specifinis optinis sukimo kampas.

Kaunas, 2018. 57 p.

## Santrauka

Įvairūs natūralūs junginiai, tokie kaip aminorūgštys, vitaminai ir daugybė sintetinių vaistų, yra heterociklinės sistemos. 5-Aminopentano rūgštis yra gerai žinomas organinis junginys. Ši rūgštis slopina sunkius priepuolius, susijusius su neurologiniais sutrikimais, todėl plačiai naudojama farmacijos pramonėje. Naujos *N*-apsaugotos heterociklinės aminorūgščių serijos gali būti naudojamos, kaip pradinės medžiagos, norint gauti biologiškai aktyvius junginius.

Šio darbo tikslas buvo susintetinti naujus pirimidino ir pirazolo-5-karboksilato darinius, turinčius enantiomeriškai grynų ciklinių aminorūgščių fragmentus, bei nustatyti susintetintų junginių specifinį optinį sukimo kampą. Darbe buvo optimizuojamos reakcijos sąlygos, norint gauti pirimidino ir pirazolo fragmentą turinčius junginius. Pradinės ciklinės aminorūgštys buvo naudotos chiraliskai grynos. Buvo atliktas trylikos junginių optinių savybių tyrimas. Šiame darbe, atliekant pirazolo darinių sintezę, buvo svarbu išlaikyti apsauginę *Boc*-grupę bei išsiaiškinti prie kurio pirazolo azoto atomo prisijungia hidrazino pakaitas. Tikslinių produktų struktūra patvirtinta  $^1\text{H}$  BMR,  $^{13}\text{C}$  BMR,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC, IR, MS bei HRMS spektroskopijos analizių metodais.

Kuginytė, Jolita. Synthesis and structure investigation of new (hetero) aromatic amino acids. *Master's thesis in Chemistry* / supervisor dr. Greta Ragaitė; The Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology.

Study field and area (study field group): Physical Sciences, Chemistry.

Keywords: 5-aminopentanoic acid, pyrimidine / pyrazole-5-carboxylate, the specific optical rotation angle.

Kaunas, 2018. 57 p.

## Summary

Various natural compounds, such as amino acids, vitamins and numerous synthetic drugs, are heterocyclic systems. 5-Aminopentanoic acid is a well-known organic compound, this acid inhibits severe seizures associated with neurological disorders and is therefore widely used in the pharmaceutical industry. New *N*-protected heterocyclic amino acids has potential to be used as starting materials in the production of biologically active compounds.

The aim of this work was to synthesize new pyrimidine and pyrazole-5-carboxylate derivatives containing enantiomerically pure cyclic amino acid fragments, and to determine the specific optical rotation angle of synthesized compounds. Reaction conditions were optimized to obtain pyrimidine and pyrazole containing compounds. Initial cyclic amino acids were used chirally pure. A study of the optical properties of thirteen compounds was performed. In this work, it was important to maintain a protective *Boc*-group in the synthesis of pyrazole derivatives, and to find out which pyrazole nitrogen atom joins a hydrazine substitute. The structure of the target products was confirmed by methods of analysis of  $^1\text{H}$  BMR,  $^{13}\text{C}$  BMR,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC, IR, MS and HRMS spectroscopy.



## SANTRUMPOS

DNR	deoksiribonukleorūgštis
RNR	ribonukleino rūgštis
$^{13}\text{C}$ BMR	anglies $^{13}\text{C}$ izotopo branduolių magnetinis rezonansas
$^1\text{H}$ BMR	protonų magnetinis branduolių rezonansas
$^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ HMBC	protonų ir azoto heterokorialecinis tolimesnės sąveikos spektras
BMR	branduolių magnetinis rezonansas
IR	infraraudonoji spektroskopija
<i>t</i> -BuOK	kalio <i>tret</i> -butoksidas
<i>t</i> -AmOH	<i>tret</i> -amilo alkoholis
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	paladžio (II) acetatas
TBHP	<i>tret</i> -butilo hidroperoksidas
NaH	natrio hidridas
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	Tri(dibenzilideno acetono) dipaladžio(0) katalizatorius
$\text{P}(\text{t-Bu})_3$	Tri- <i>tret</i> -butilfosfinas
KF	kalio fluoridas
THF	tetrahidrofuranas
NaOH	natrio hidroksidas
EtOH	etanolis
MeOH	metanolis
HOBt	1-hidroksibenzotriazolo hidratas
DIPEA	diizopropiletilaminas
$(\text{COCl})_2$	kobalto (II) chloridas
DCM	dichlormetanas
$\text{CDCl}_3$	deuteriuotas chloroformas
$\text{cm}^{-1}$	atvirkštiniai centimetrai
s	singletas
d	dubletas
dd	dubleto dubletas
t	tripletas
m	multipletas
<i>J</i>	protonų tarpsukininės sąveikos konstanta
m.d.	milijoninės dalys
MHz	megahercas

MS	masių spektrometrija
HRMS	aukštos raiškos masių spektrometrija
$t_{lyd.}$	lydymosi temperatūra
$\nu$	bangos skaičius
$\delta$	poslinkis milijoninėmis dalimis
DMAP	4-dimetilaminopiridinas
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) karbodiimidaz
NaOMe	natrio metoksidas
NaOEt	natrio etoksidas
TEA	trietanolaminas
$[\alpha]_D^{11}$	specifinis optinio sukimo kampas
Xantphos	4,5- <i>bis</i> (difenilfosfino)-9,9-dimetilksantenas
MB	mikrobangos
TNF- $\alpha$	naviko nekrozės faktorius

## IŽANGA

5-Aminopentano rūgštis yra gerai žinomas ir natūraliai aptinkamas organinis junginys. Yra žinoma, kad jis veikia kaip  $\gamma$ -aminobutano rūgšties metileno homologas (GABA) ir kaip silpnas GABA agonistas [1]. Neseniai buvo įrodyta, kad 5-aminopentano rūgštis slopina sunkius priepuolius susijusius su neurologiniais sutrikimais, pavyzdžiui, epilepsija [2]. Yra žinoma, kad GABA heterocikliniai analogai yra naudingi kaip agentai epilepsijos, depresijos, nerimo, panikos, skausmo ir kitų neuropatologinių sutrikimų gydymui [3]. Taip pat 5-aminopentano rūgšties dariniai yra žinomi kaip priešvėžinių vaistų metabolitai.

Pirimidino žiedo fragmentą turintys junginiai yra plačiai paplitę gamtoje ir taip pat gerai žinomi kaip svarbūs struktūriniai vienetai vaistų gamyboje. Pirimidinų analogai pasižymi antibakteriniu, priešgrybeliniu, priešvėžiniu veikimu [4]. Šiuo metu chiralinių ciklinių aminorūgščių sujungimas su heteroaromatiniėmis karboksirūgštimis yra plačiai nagrinėjamas, nes tai gali turėti įtakos kuriant naujus amino rūgščių analogus. Todėl naujos *N*-apsaugotos heterociklinės aminorūgščių serijos gali būti laikomos 4-aminobutano rūgšties (GABA) arba 5-aminopentano rūgšties (AVA) sintezės analogais.

Šios GABA ir AVA chiralinės aminorūgštys gali būti naudojamos kaip pradinės medžiagos sintezei sudėtingesnių molekulių, turinčių biologinį aktyvumą, arba gali būti naudojamos kaip sudedamosios DNR dalys, kuriose norima formuoti peptidinį ryšį. Šių amino rūgščių analogų sintezė bei savybių tyrimas yra aktualus bei sulaukęs susidomėjimo ne tik dėl naujų savybių, kuriomis gali pasižymėti junginiai, bet taip pat dėl tobulinimo jau esamų. Yra svarbu šiuos du reikšmingus (ciklinių aminorūgščių bei pirimidino) fragmentus sujungti į bendrą darinį ir ištirti koks gali būti jų biologinis poveikis jiems esant komplekse.

**Darbo tikslas** – susintetinti naujus pirimidino ir pirazolo-5-karboksilato darinius, turinčius enantiomeriškai grynų ciklinių aminorūgščių fragmentus, bei nustatyti susintetintų junginių specifinį optinį sukimo kampą.

### **Darbo uždaviniai:**

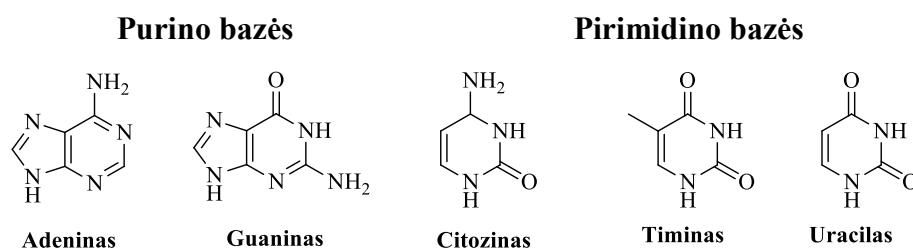
1. Išanalizuoti literatūroje aprašytą pirimidino fragmentą turinčių junginių savybes bei gavimo būdus.
2. Sutintetinti tikslinių produktų sintezei reikalingus pradinius  $\beta$ -ketoesterių darinius.
3. Atlikti reakcijos sąlygų optimizavimą bei susintetinti naujus pirimidino ir pirazolo-5-karboksilatų darinius.
4. Ištirti gautų chiralinių junginių poliarizuotos šviesos plokštumos sukimo kampo kitimą.

# 1. LITERATŪROS APŽVALGA

Heterociklinių junginių chemija yra svarbi naujiems vaistams sukurti. Pirminės azoto grupę turinčių heterociklinių junginių studijos buvo susijusios su medžiagų, išskirtų iš gyvų organizmų, tyrinėjimu, tačiau atliekant tolimesnius tyrimus nustatyta, jog daug sintetinių heterociklinių junginių, pvz.: pirimidinai, pirolis, pirolidinas, furanas, tiofenas, piperidinas, piridinas ir tiazolas pasižymi dideliu biologiniu aktyvumu. Pirimidinas yra šešių narių heterociklinis žiedas su dviem azoto (N) atomais savo žiede. Tai bespalvis junginys, kurio molekulinė formulė yra  $C_4H_4N_2$ , molekulinė masė – 80 daltonų, lydymosi temperatūra yra  $22,5\text{ }^\circ\text{C}$  ir virimo temperatūra yra  $124\text{ }^\circ\text{C}$ . Pirimidinas yra silpnė bazė nei piridinas, imidazolas ar amidinai, nes protono papildymas nepadidina rezonansinės energijos, tokios kaip imidazolas ir amidinai [5].

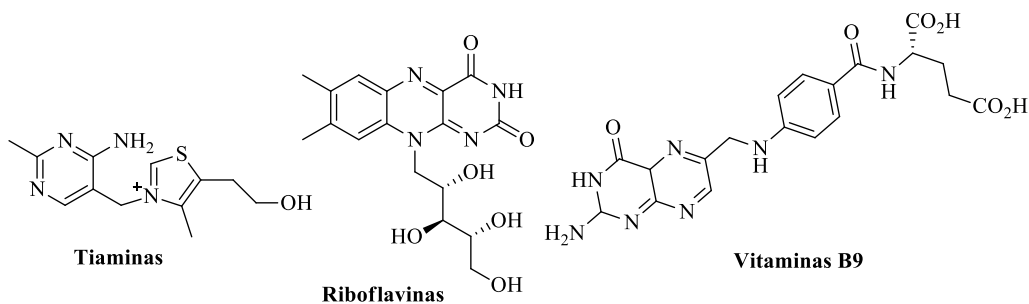
## 1.1. Biologinė junginių, turinčių pirimidino fragmentą, reikšmė

Įvairūs natūralūs junginiai, tokie kaip aminorūgštys, alkaloidai, vitaminai, hormonai, hemoglobinas ir daugybė sintetinių vaistų bei dažiklių, yra heterociklinės sistemos. Heterociklai randami RNR ir DNR struktūrose yra pirimidino ir purino bazės, kurios kartu su fosfatais suteikia pagrindus ir nustato nukleino rūgščių topologiją (žr. 1.1 pav.) [6].



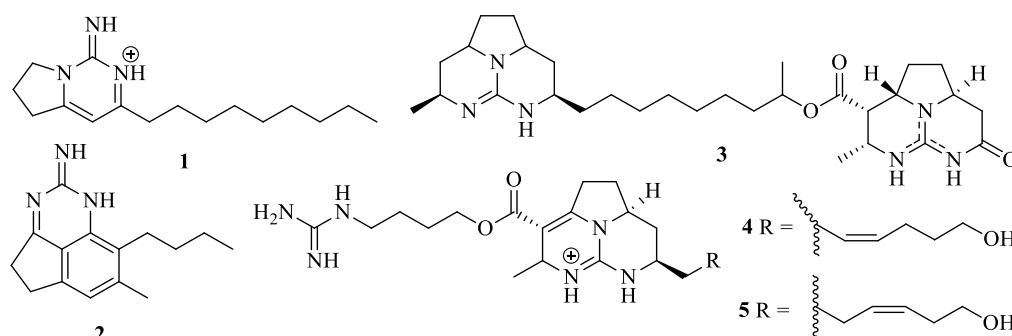
1.1 pav. Heterociklai DNR ir RNR

Pirimidino žiedas įeina į svarbių vitaminų, tokių kaip tiaminas (vitaminas B1), riboflavinai (vitaminas B2) ir folio rūgštis (vitaminas B9), sudėtį (žr. 1.2 pav.) [7].



1.2 pav. Vitaminai turintys pirimidino fragmentą

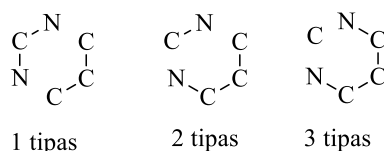
Per pastaruosius du dešimtmečius jūrų organizmai buvo nuolat tiriami. Tyrimų rezultatai parodė, kad penki pirimidino fragmentą turintys junginiai: monalidinas A (**1**) ir arbuskulidinas A (**2**), taip pat guanidino alkaloidai – bazelamidai A (**3**) ir du hemibatcelelidai (**4**, **5**) – yra nauji alkaloidai, išskirti iš jūrinės kempinės *Monanchora arbuscula*, kurie gali būti pritaikomi klinikinėje praktikoje (žr. 1.3 pav.) [8].



1.3 pav. Pirimidino alkaloidai

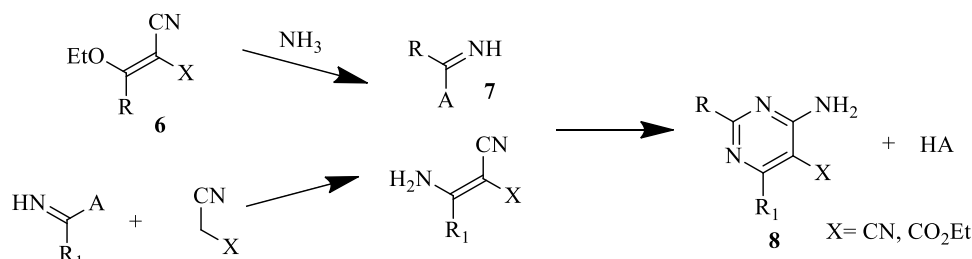
## 1.2. Pirimidino žiedo formavimas

Literatūroje aprašyta labai daug pirimidino sintezės būdų. Jie gali būti suskirstyti į tris tipus, atsižvelgiant į esminį fragmentų, kurie jungiasi kartu siekiant formuoti pirimidino žiedą, pobūdį (žr. 1.4 pav.).



1.4 pav. Pirimidino žiedo formavimo tipai

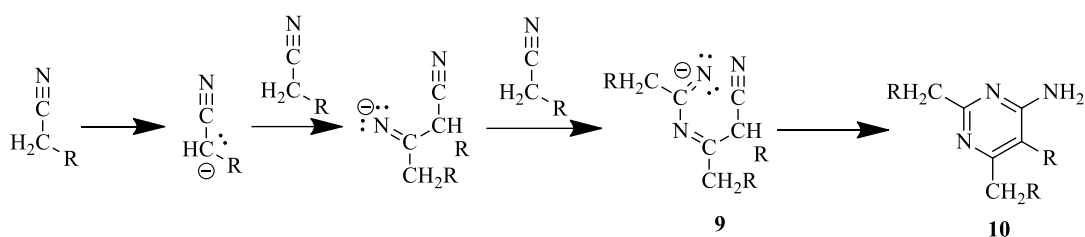
Dažniausia pirimidino sintezė yra 1 tipo. Ciklizacija yra paprastai susijusi su dviguba kondensacija, kai  $H_2O$ , alkoholis arba vandenilio halidas sumaišomas su amino ir karbonilo, karboksirūgštis, karboksilo esterio, rūgštis chlorido arba enolio eterio grupėmis, arba kondensacija, pridant amino prie CN grupės, arba poliarizuotais dvigubais ryšiais be eliminavimo reakcijos. Labiausiai paplitęs 2 tipo variantas yra pateiktas 1.1 schemeje, kur eliminuojama grupė A gali būti OEt, OH, SH arba  $NH_2$  [9].



1.1 schema. 2 tipo reakcijos pavyzdys

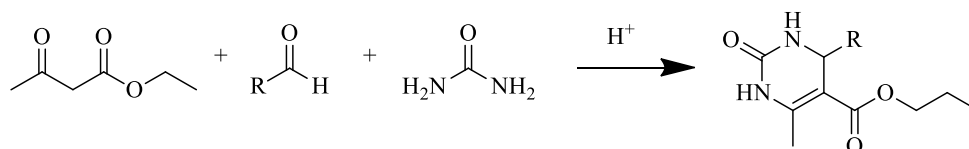
Reikalingas aminometilideno tarpinis produktas (**7**) gali būti gaunamas iš atitinkamo etoksimetilideno junginio (**6**) su  $\text{NH}_3$ , bet taip pat gali būti susintetinamas imino eterio, amido arba amidino reakcijoje su reaktyviu metilideno junginiu, prieš tai ciklizuojant tuo pačiu reagentu. Junginio (**8**) ciklizacijos sėkmė priklauso nuo aminometilideno grupės nukleofilinio pobūdžio ar jo susidarancio anijono, kuris bus padidintas, jei X yra CN, o ne  $\text{CO}_2\text{Et}$ .

3 tipo reakcijoje vieno C atomo įterpimas tarp 1,3-diamino (**9**) N atomų, siekiant gauti hidrintą pirimidiną (**10**), gali būti įvestas daugeliu tradicinių metodų, pavyzdžiui, apdorojant etileno karbonatu arba aldehidais (žr. 1.2 schema). Taigi, šie pagrindiniai pirimidino sintezės principai buvo taikomi visiems heterociklinių junginių metodams [9].



**1.2 schema.** 3 tipo reakcijos pavyzdys

Per pastaruosius metus pirimidinai gaunami vykdant kondensacijos reakcijas, kurių amidino struktūra yra natrio hidroksido katalizatoriaus arba natrio etoksido pavidalu, pvz.: acetamidino kondensacija su etilacetoacetatu, susidarant 4-hidroksi-2,6-dimetilpirimidinui. Taip pat tam tikrų amidų reakcijos su karbonitrilais, kurių metu susidaro pirimidinas, kai amidas yra elektrofiliškai aktyvuojamas 2-chlorpiridino ir trifluormetansulfonio anhidridu. Dažniausias pirimidino sintezės būdas yra Biginelli reakcija (žr. 1.3 schema).



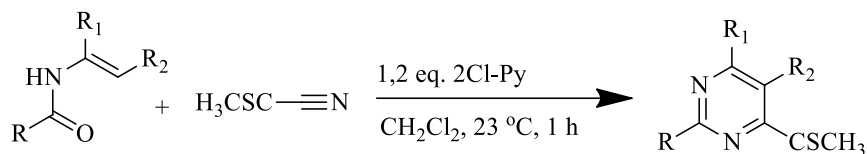
**1.3 schema.** Biginelli reakcija

Kitame metode aprašytas 2-pakeistų pirimidino-5-karboksilo esterių sintezės būdas. Nustatyta, kad 3,3-dimetoksi-2-etoksikarbonilpropen-1-olo natrio druska reaguoja su amidinio druskomis, kad būtų galima gauti atitinkamus pakeistus pirimidino esterius (žr. 1.4 schema) [10].



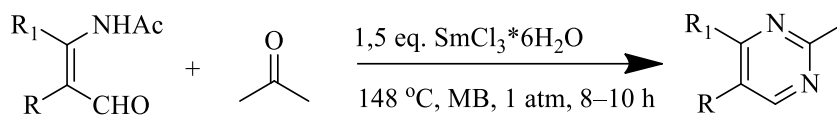
**1.4 schema.** Pirimidino esterio sintezė

Tiesioginis kondensavimas iš ciano rūgšties darinių su *N*-vinil/arilamidais yra dar vienas būdas gauti atitinkamus pirimidinus (žr. 1.5 schema). Šioje reakcijoje naudojamas metiltiocianatas suteikia universalius azaheterociklus, kurie gali būti toliau derivatizuojami.



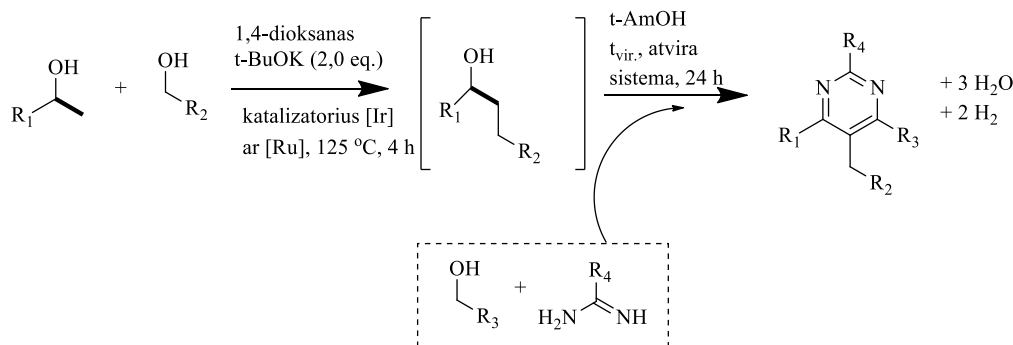
**1.5 schema.** Tiesioginio kondensavimo reakcija

Dar vienas efektyvus pirimidino sintezės metodas iš  $\beta$ -formilenamido (žr. 1.6 schema). Jis apima  $\beta$ -formilenamidų katalizuotą samario chlorido ciklinimą, naudojant karbamidą kaip amoniako šaltinį [11].



**1.6 schema.** Pirimidino sintezė iš  $\beta$ -formilenamido

Daugiakomponentės reakcijos yra ypač populiarios organinėje chemijoje, nes jos leidžia susintetinti didelių bibliotekų funkcionalizuotus produktus per trumpą laiką, kai jos vykdomos kombinuotai. Dėl kenksmingų iškastinių anglies išteklių ir dėl jų naudojimo randama alternatyvių būdų gaminti grynus chemikalus. Iš turimos biomasės lignoceliuliozė yra ypač populiari, nes ji yra plačiai prieinama ir maisto grandinėje nereikšminga. Kadangi lignoceliuliozė gali būti kataliziškai perdirbta į alkoholius, labai svarbu kurti naujas katalitines reakcijas, konvertuojančias alkoholius į svarbias junginių klases [12]. Aromatiniai *N*-heterocikliniai junginiai turi platų pritaikymo spektrą, o pastaruoju metu buvo sukurta tvari 4-komponentų reakcija, kai amidinai ir trys (skirtingi) alkoholio komponentai yra selektyviai prijungiami prie pirimidinų. Šioje sintezėje yra keturios pradinės medžiagos ir keturios katalizatoriaus operacijos (trys oksidacijos, viena redukcija), todėl labai svarbu rasti tinkamas reakcijos sąlygas (žr. 1.7 schema) [13].



**1.7 schema.** Tetra-pakeistų pirimidinų sintezė nuoseklia 4 komponentine reakcija

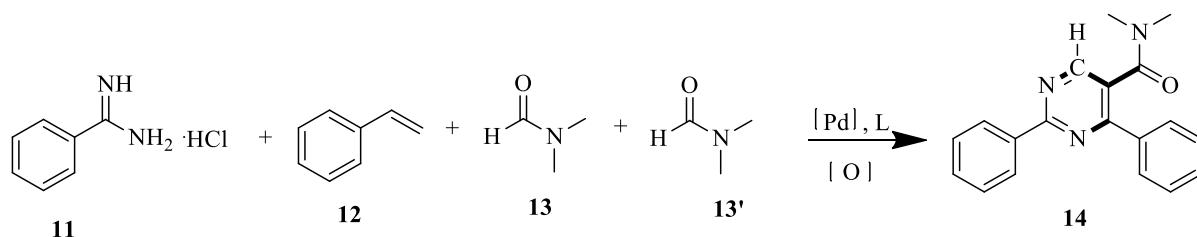
Kita labai efektyvi 3 pradinių medžiagų – 4 komponentų reakcijos (3SM-4CR) strategija yra pirimidino karboksamidų sintezė iš amidinų, stireno ir *N,N*-dimetilformamido (DMF), naudojant paladžio katalizuotą oksidacinį procesą.



1.5 pav. Pagrindinė 3SM-4CR schema pirimidino karboksamido sintezei

Pirimidino karboksamido keturių cheminių jungčių retrosintezinės analizę lemia trys pradinės medžiagos: amidinas (A), stirenas (B) ir DMF (C) (žr. 1.5 pav.). Procesas palaikomas taip: stirenas (B) reaguoja su DMF (C), kad gautų enamidą, kuris reaguoja su amidinu (A) ir kitais vieno anglies atomo sintonais [išlaisvintais iš DMF (C)], kad būtų gautas pirimidino karboksamidas. Ši reakcija yra greitas ir efektyvus pirimidino karboksamido gavimo būdas, sukuriant keturias jungtis, naudojamas farmacijos ir žemės ūkio pramonėse [14,15].

Siekiant patvirtinti 3SM-4CR pagrindinę schemą, buvo naudotos kitos pradinės medžiagos: benzamidinas (**11**), stirenas (**12**) ir DMF (**13**, **13'**) (žr. 1.8 schema). Junginys (**14**), naudojant ligandą trifenilfosfiną (PPh<sub>3</sub>) bei katalizatorių Pd(OAc)<sub>2</sub>, buvo gautas 13 % išeiga, o naudojant katalizatorių paladžio(II)triflouracetatą (Pd(TFA)<sub>2</sub>) išeiga buvo žymiai pagerinta. Tačiau esant (Pd(TFA)<sub>2</sub>) katalizuojamai reakcijai ir pasirinkus ligandą Xantphos, gauta žymiai geresnė išeiga – 71 % (žr. 1.1 lentelė). Taigi, buvo sukurtas naujas nuoseklus 3SM-4CR procesas pirimidino karboksamido sintezei iš lengvai prieinamų pradinių medžiagų ir reagentų [15].



1.8 schema. *N,N*-dimetil-2,4-dipakeisto pirimidino-5-karboksamido sintezė



**1.1 lentelė.** Reakcijos sąlygos

Eil. Nr.	Katalizatorius	Ligandas	Oksidantas	Išeiga, %
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	70% TBHP	13
2	Pd(TFA) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	70% TBHP	46
3	Pd(TFA) <sub>2</sub>	Xantphos	70% TBHP	71

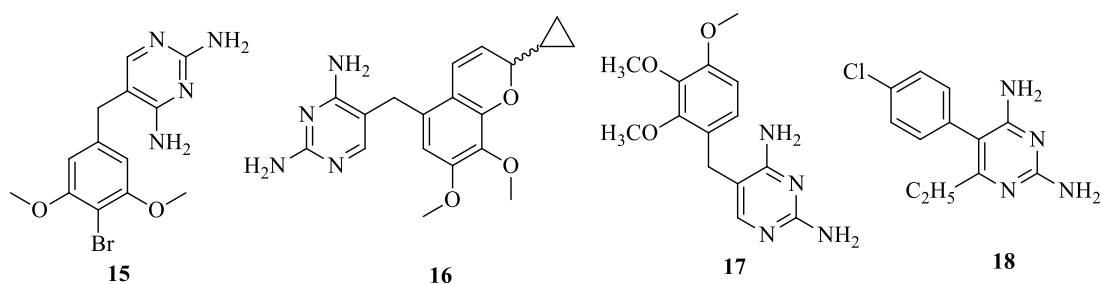
### 1.3. Vaistinis pirimidino svarbumas

Medicininėje chemijoje pirimidino dariniai buvo labai gerai žinomi dėl jų terapinio panaudojimo. Dėl ilgalaikio susidomėjimo pirimidino dariniais, kaip potencialiais vaistais, daug dėmesio buvo skirta heterociklinės sistemos sintezei. Be to, buvo nustatyta, kad įvairūs pirimidinų analogai turi antibakterinį [16,17,18], priešgrybelinį [18], priešvėžinį [19,20,21], antimaliarinį [22,23], priešūždegiminį [24,25] veikimą. Daugelis iš pirimidinų darinių yra terapiniai agentai įvairiems centrinės nervų sistemos sutrikimams gydyti [26] bei veikia kaip kalcio kanalų blokatoriai [27].

#### 1.3.1. Antibakterinis ir priešgrybelinis veikimas

Mikrobai yra akimi nematomi, tik pro mikroskopą įžiūrimi dažniausiai vienaląsčiai organizmai, kurie prisitaiko prie skirtingo gyvenimo būdo ir yra atsparūs aplinkai esant ekstremalioms ar nepalankioms sąlygoms. Vis svarbesne ir aktualesne pasauline problema tampa atsparumas antimikrobinėms medžiagoms. Visame pasaulyje pacientų, susergančių antibiotikams atsparių infekcijų sukeltomis ligomis, daugėja. Nuolat mutuojuant mikrobams, iškyla būtinybė rasti naujų cheminių junginių, kurie galėtų gydyti mikrobų sukeltas infekcijas.

Per pastaruosius du dešimtmečius buvo sukurta keletas pirimidino darinių, kurie, kaip nustatyta, yra plačiai taikomi klinikinėje praktikoje ir farmakologijoje. Šios kategorijos vaistai yra antifoliatai, turintys antagonistinį aktyvumą prieš folio rūgštį. Jų sudėtyje yra pirimidino darinių. Tris pakaitus turintys pirimidino vaistai, pavyzdžiui, brodiprimas (**15**) yra veiksmingas antibakterinis junginys. Iklaprimas (**16**) yra naujas selektyvus dihidrofoliato inhibitorius, kuris veiksmingas prieš meticilinui, trimetoprimui ir vankomicinui atsparias bakterijų rūšis. Dar vienas, tris pakaitus turintis antibakterinis vaistas yra trimetoprimas (**17**), kuris selektyviai slopina bakterijos dihidrofoliato reduktazę (DHFR). Vienas iš vaistų, keturis pakaitus turintis pirimidino darinys, yra pirimetaminas (**18**). Jis yra selektyvus maliarinės plazmodijos DHFR inhibitorius (žr. 1.6 pav.) [16].



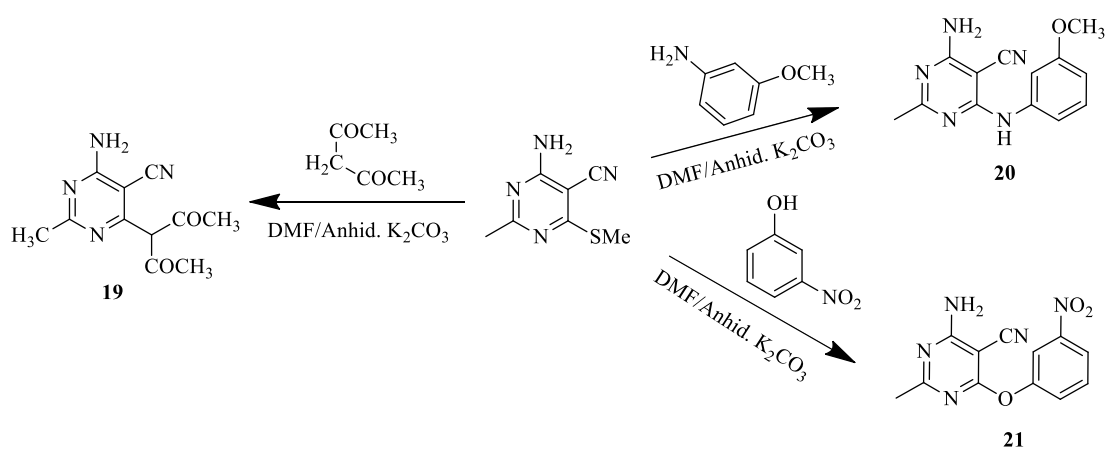
**1.6 pav.** Antibakteriniai pirimidino vaistai, turintys tris ir keturis pakaitus

Atsižvelgiant į pirimidinų biologinį aktyvumą, svarbu rasti tinkamas reakcijos sąlygas norint gauti junginius, kurie pasižymėtų antibakteriniu veikimu. Nauji junginiai buvo sintezuoti kondensacijos būdu, naudojant acetamidą bei bis(metiltio)metileno malononitrilą (žr. 1.9 schema). Be to, siekiant gauti 6-pakeistus pirimidino darinius, junginys buvo apdorotas skirtingais nukleofilais, tokiais kaip arilaminai, fenoliai, heterilaminai ir aktyvieji metileno junginiai.



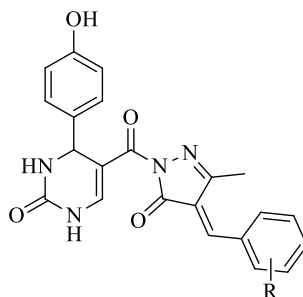
**1.9 schema.** 4-Amino-2-metil-6-(metiltio) pirimidino-5-karbonitrilo susidarymas

Visų susintetintų junginių antimikrobinis veikimas buvo tiriamas prieš skirtingus patogeninius mikroorganizmus (gram - teigiamų ir gram - neigiamų), tokius kaip *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi* ir *Escherichia coli*. Antimikrobinio aktyvumo tyrimo metu buvo nustatyta, kad 4-amino-2-metil-6-(metiltio)pirimidino-5-karbonitrilo dariniai (**19**), (**20**) ir (**21**) parodė didesnę aktyvumą prieš visus mikroorganizmus, naudojamus antimikrobinio tyrimo metu (žr. 1.10 schema) [17].



**1.10 schema.** 6-pakeisto pirimidino dariniai

Kita junginių grupė buvo sintetinama kombinuojant pirimidino ir pirazolo žiedą. Junginio (**22**) hibridizuotos molekulės dariniai (žr. 1.7 pav.) buvo įvertinti dėl *in vitro* antimikrobinio aktyvumo prieš bakterijas *Staphylococcus aureus* ir *Streptococcus pyogenes*, gram - neigiamas bakterijas *E. Coli* ir *Pseudomonas aeruginosa* bei *Candida* grybus *albicans*, *Aspergillus niger* ir *Aspergillus clavatus*. Visi sintetinti junginiai pasižymėjo labai geromis tiek antibakterinėmis, tiek antigrybelinėmis savybėmis [18]. Taigi ateityje, norint kovoti su bakterinėmis ir grybelinėmis infekcijomis, ši nauja, pirimidino pagrindu pagaminta pirazolinonų klasė gali būti naudojama kaip šablonas naujoms molekulėms gaminti.



R = -H, -2-F, -4-F, -2-OH, -4-OH, -4-Cl, -2-NO<sub>2</sub>, -3-NO<sub>2</sub>, -4-NO<sub>2</sub>, -2,6(Cl)<sub>2</sub>, -2-OCH<sub>3</sub>, -4-OCH<sub>3</sub>

1.7 pav. Hibridizuotos molekulės **22** dariniai

### 1.3.2. Priešvėžinis aktyvumas

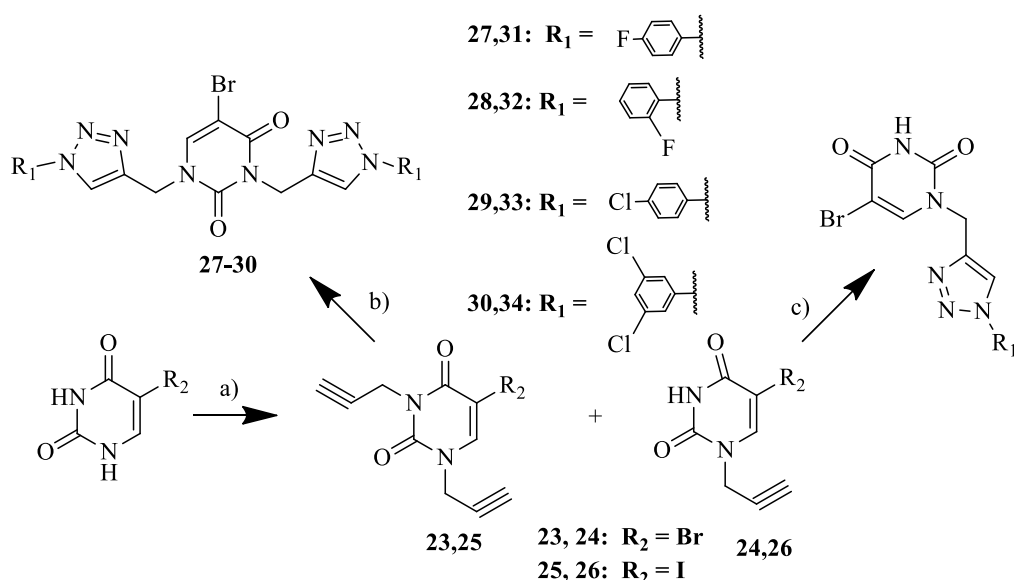
Onkologiniai susirgimai – pagrindinė mirčių priežastis visose išsivysčiusiose šalyse. Nustatyta, jog viena iš aštuonių mirčių visame pasaulyje yra dėl piktybinių auglių bei jų paplitimo organizme. Metastazės pasitaiko vėlesnėse onkologinių susirgimų stadijose, todėl labai svarbu atrasti naujus ir saugesnius priešvėžinius preparatus, turinčius geresnę citotoksiškumą auglio ląstelėse.

Molekulinė hibridizacija, kuri kovalentiškai sujungia du ar daugiau vaistų farmakoforų į vieną molekulę, pasirodė esanti veiksminga priemonė kurti naujiems junginiams, tokiems kaip stiprūs priešvėžiniai preparatai. Taigi, pirimidino fragmentas, kaip viena iš geriausiai žinomų struktūrų, randamų nukleorūgščių chemijoje, yra daugelio naudingų vaistų sudedamoji dalis. Modifikuoti pirimidino nukleozidai buvo vieni pirmųjų chemoterapinių agentų, kurie buvo pradėti naudoti onkologinių ligų gydyme. Be to, pirimidino fragmento sujungimas su skirtingais heterocikliniais komponentais sukuria naują hibridinių heterociklų klasę, pagerinančią biologinį aktyvumą [19].

Ankstesni tyrimai parodė, kad kai kurie pirimidino dariniai gali reguliuoti navikus slopinančių keramido ir sfingozino intraląstelinius lygius. Pastarieji sukelia antiproliferacinius ir apoptozinius atsakus įvairiose naviko ląstelėse. Taip pat įrodyta, kad tie patys junginiai trukdo lipidų sfingozino-1-fosfato (S1P) metabolizmui, kurio pagrindinis vaidmuo yra reguliuoti proliferaciją, uždegimą, angiogenezę ir atsparumą ląstelių mirčiai. Be to, kliniškai patvirtintas vaistas imatinibas, *N*-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidinaminas, reguliuoja sfingozino kinazės 1 (SK1) fermento,

slopinančio nenormalių ląstelių augimą, sergant tokiomis ligomis kaip lėtinė mieloleukemija (LML), aktyvumą [20].

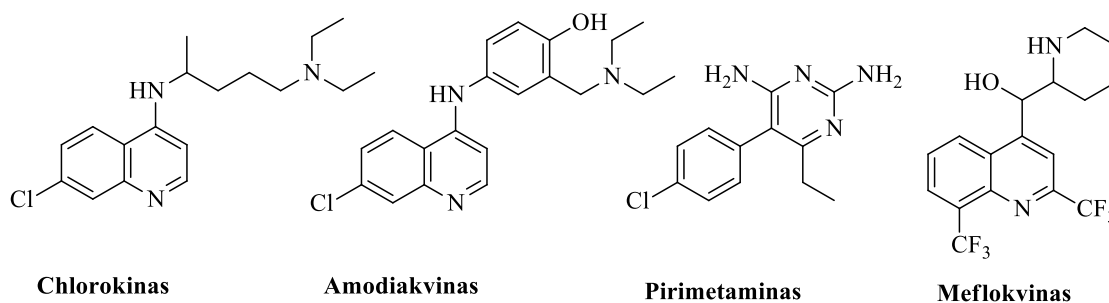
Naujos serijos regioselektyvūs 1,4-dipakeisto 1,2,3-triazolo prijungto pirimidino-2,4-diono dariniai (**27–34**) buvo sėkmingai susintetinti, naudojant vario (I) katalizuojamą cheminę reakciją (žr. 1.11 schema). Paruoštų junginių, išmatuotų penkių žmogaus vėžio ląstelių linijų (plaučių adenokarcinoma (A549), kepenų ląstelių karcinoma (HepG2), skydliaukės kasos adenokarcinoma (CFPAC-1), gimdos kaklelio karcinoma (HeLa) ir metastazinė kolorektalinė adenokarcinoma (SW620)), *in vitro* aktyvumas parodė, kad *N,N*-1,3-bis-(1,2,3-triazolo)-5-bromuracilio (**27–29**) hibridai pasižymi ryškiausiu priešvėžiniu aktyvumu prieš hepatoceliulinę karcinomą (HepG2) ir gimdos kaklelio karcinomos (HeLa) ląsteles, kurių stiprumas yra didesnis nei etaloninis vaistas 5-fluorouracilas. Svarbu tai, kad (**29**) junginys pasirodė esantis nemitochondrijų toksikantas, todėl jis yra perspektyvus kandidatas, siekiant tolesnio optimizavimo ir naujo bei veiksmingesnio kepenų ląstelių karcinomos gydymo preparatų kūrimo [21].



**1.11 Schema.** Reagentai ir sąlygos: a) propargilbromidas, NaH, DMF, Ar atmosfera, 24 h; b) azidas, natrio askorbatas,  $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ , DMF, 24 h; c) azidas, Cu, 1 M  $\text{CuSO}_4$  tirpalas, tretbutanolis:  $\text{H}_2\text{O}$   $\frac{1}{4}$  (1:1), MB, 300 W, 80 °C, 45 min

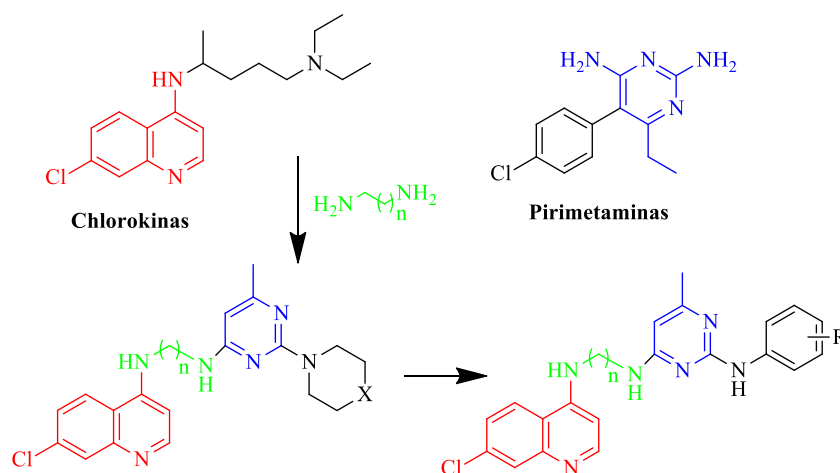
### 1.3.3. Antimaliarinis veikimas

Maliarija yra užkrečiama liga, kurią sukelia plazmodžio genties protozoidiniai parazitai. Žmonėms perduodama įkandus uodams užsikrėtusiais maliarija. Nors per pastarąjį dešimtmetį mirtingumas nuo maliarijos sumažėjo, mirtingumo rodikliai vis dar yra labai dideli. Pagrindinis problemos veiksnys yra atsparumo išsivystymas daugumai klinikinių vaistų, tokių kaip chlorokinas, amodiakvinas, pirimetaminas ir meflokvinas (žr. 1.8 pav.).



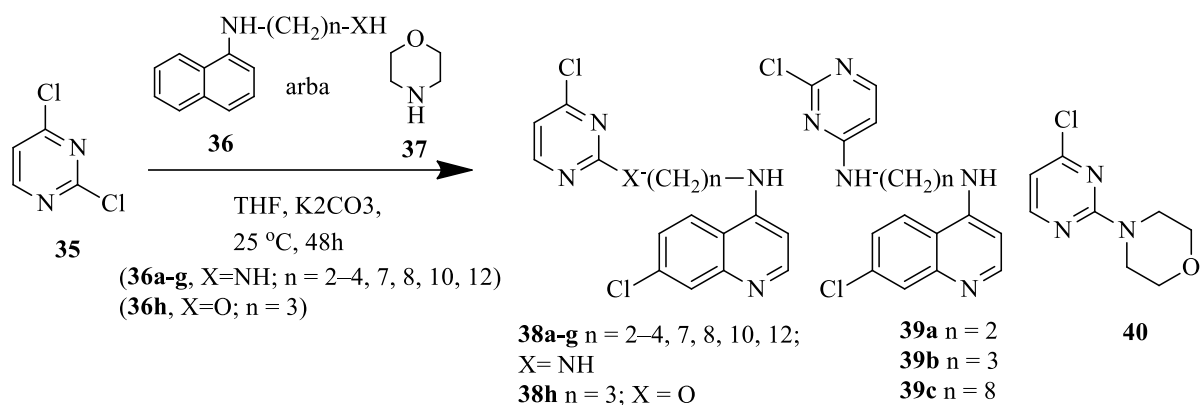
**1.8 pav.** Antimaliariniai vaistai

Siekiant kovoti su vaistų atsparumo problemomis, įvairiuose naujų vaistų atradimo metoduose yra taikoma ir pastaruoju metu buvo išnagrinėta daigiatikslinė hibridinių vaistų sąvoka. Pagal šį metodą du ar daugiau skirtingų tikslinių selektyvių farmakoforų yra kovalentiškai susieti su viena molekule. Šie dvigubų medikamentų hibridai gali padidinti biologinį farmacinį veiksmingumą, sumažinti išlaidas, mažinti vaistų sąveikos riziką ir įveikti spartų atsparumo problemų atsiradimą. Remdamosi šiais duomenimis, įvairios mokslinių tyrimų grupės sintetavo daugybę chlorokvino hibridinių molekulių kartu su kitais farmakoforais (žr. 1.12 schema) [22].



**1.12 schema.** Naujų aminochinolono-pirimidino konjugatų sintezės konstravimo strategija

Daugumoje tokių hibridų du farmakoforai turi savarankiškus veikimo mechanizmus prieš skirtingus taikinius, dėl šių priežasčių mažiau pasireiškia atsparumas vaistams. Nustatyta, kad šių hibridų aktyvumas priklauso nuo jungiamosios molekulės (aromatinio/alifatinio) ilgio, jungiančio du farmakoforus ir pirimidino fragmento pakaitus. Chinolino-pirimidino hibridai buvo sintezuoti ekonomiškai, taikant tikslingą metodą, kuris apima 2,4-dichlorpirimidino (**35**) sujungimą su atitinkamais 4-amino-7-chlorochinolono (**36**) arba morfolino (**37**) dariniais, kaip parodyta schemeje 1.13. Junginiai buvo ištirti prieš jautrias chlorokvinui (CQ<sup>S</sup>) ir atsparias chlorokvinui (CQ<sup>R</sup>) pjautuvines plazmodijas (*Plasmodium falciparum*), kurios yra vienos iš parazitų rūšių, sukeliančių maliariją.



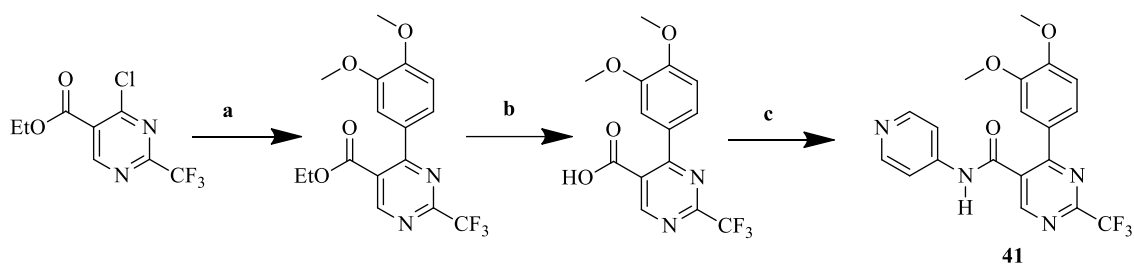
**1.13 schema.** 4-Aminochinolino-pirimidino hibridų sintezė

Struktūros ir aktyvumo santykio tyrimai parodė, kad metilo grupės ilgis nuo  $-(\text{CH}_2)_2$ - iki  $-(\text{CH}_2)_{12}$ - (**38 a-g**) ir (**39 a-c**) junginiuose turi reikšmingą poveikį antiplasmodialiniam aktyvumui. Tarp chinolino-pirimidino hibridų antiplasmodialinis aktyvumas prieš  $\text{CQ}^S$  ir  $\text{CQ}^R$  didėjo tik iki  $-(\text{CH}_2)_4$ -, tolimesnis grandinės pailgėjimas sumažino aktyvumą prieš  $\text{CQ}^S$  parazitų rūšį. Kita vertus, vienas iš junginių, turinčių 2-morfolilpirimidino pagrindą (**40**), nepasižymėjo geru antiplasmodialiniu aktyvumu [23]. Taigi atsižvelgiant į pateiktus rezultatus, tokio tipo junginiuose yra labai svarbi alkilinės grupės įtaka, o norint kovoti su maliarija, reikalinga nuolatos kurti naujas hibridizuotas molekules, kurios pagerintų antimaliarinį aktyvumą prieš skirtingas parazitų rūšis.

### 1.3.4. Priuždegiminis veikimas

Atopinis dermatitas (AD) yra neužkrečiama lėtinė uždegiminė odos liga. Atopija gali būti apibrėžiama kaip padidėjęs odos ir gleivinės jautrumas aplinkos poveikiui, taip pat susijęs su padidėjusia imunoglobulino E (IgE) gamyba bei genetika. Uždegiminėms odos ligoms gydyti plačiai naudojami antihistamininiai vaistai ir kortikosteroidai, bet šalutinis poveikis, pvz.: odos atrofija, yra vienas iš svarbių neigiamų požymių. Fosfodiesterazės (PDE) 4B selektyvus mažinimas slopina uždegiminių citokinų sintezę ir vėliau sustabdo atopinio dermatito vystymąsi, moduluojant intraląstelinį cAMP lygį [24].

Atsižvelgiant į kortikosteroidų šalutinį poveikį, selektyvus PDE4 slopinimas gali būti veiksminga alternatyvi gydymo forma AD. Aprašytame tyrime [25] buvo sintetinta naujų katecholinių junginių, turinčių pirimidino fragmentą, serijos ir patikrintos PDE4 slopinančios savybės.



**1.14 schema.** 4-(3,4-Dimetoksifenil)-*N*-(piridin-4-il)-2-(trifluorometil)pirimidino-5-karboksamido sintezė ir reakcijos sąlygos: a) 3,4-dimetoksifenilborono rūgštis, Pd<sub>2</sub>-(dba)<sub>3</sub>, P-(*t*-Bu)<sub>3</sub>, KF, THF (sausas), 65 °C, 14 h; b) NaOH, EtOH, 6 h, *t*<sub>vir.</sub>; c) aminai, EDCI, HOBt, DIPEA, DMF arba (COCl)<sub>2</sub>, DMF (kat), DCM, 0 °C / kambario temperatūra

Katecholio funkcionalizuoti pirimidino junginiai buvo tirti nuo dozės priklausančio PDE 4B fermento slopinimo, esant skirtingoms koncentracijoms (1 nM – 5000 nM), naudojant rolipramą kaip kontrolinį vaistą. Tarp gautų junginių vienintelė katecholio grupė, 4 ir 5 pirimidino branduolio padėtyse, parodė svarbiausias PDE4 slopinančias savybes, kurios patvirtintos PDE4 fermentų tyrimo metu. Junginys (**41**), turintis pirimidino šerdį, funkcionalizuotas su katecholiu, piridinu ir trifluormetilo grupe, gali veiksmingai slopinti PDE 4B, kurio IC<sub>50</sub> reikšmė nanomoliniu diapazonu (IC<sub>50</sub> ¼ 15 ± 0,4 nM) (žr. 1.14 schemeje). *In-vivo* analizė patvirtino, kad junginys (**41**) veiksmingai sumažina atopinio dermatito simptomus gydomose dinitrochlorbenzenu (DNCB) Balb/c pelėse, slopindamas uždegiminių mediatorių, tokių kaip TNF-α ir Ig-E, sintezę [25]. Apibendrinant, šis tyrimas parodė, kad (**41**) junginys gali būti veiksmingas PDE4 inhibitorius, galintis gydyti AD.

## 2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI

### 2.1. Naudota aparatūra ir tyrimų metodai

Susintetintų junginių cheminei struktūrai patvirtinti buvo atliktos masių spektrometrijos, branduolių magnetinio rezonanso bei IR spektroskopijos analizės. Masių spektrai registruoti naudojant *Shimadzu LCMS 2020 SQ LC* masių spektrometrą (EI, 70 eV).

$^1\text{H}$  ir  $^{13}\text{C}$  BMR spektrai gauti *Bruker Avance III* (400 MHz –  $^1\text{H}$  BMR, 100 MHz –  $^{13}\text{C}$  BMR) spektrometru, esant 25 °C temperatūrai. Analizei reikalinga 14–20 mg tiriamosios medžiagos, kuri ištirpinama deuteriuotame tirpiklyje.  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC spektrai užrašyti naudojant išorinį nitrometano standartą +380,4 m.d.. Spektuose cheminiai poslinkiai matuoti milijoninėmis dalimis, standartu laikant tirpiklio signalą, t.y.  $\text{CDCl}_3$  ( $^1\text{H}$  BMR  $\delta = 7,26$ ;  $^{13}\text{C}$  BMR  $\delta = 77,0$ ). Gauti spektrai apdorojami *MestreNova* programine įranga, nustatyti multiplietiškumai bei  $J$  reikšmės nėra koreguotos.

IR spektrai užrašyti *Bruker Vertex V70* aparatu, naudojant vieno atspindžio deimantinį *Platinum ATR* piedą. Spektrų banginė skalė v sugraduota  $\text{cm}^{-1}$ .

Kietų medžiagų lydymosi temperatūra nustatyta stikliniuose atviruose kapiliaruose su *DigiMelt MP160* aparatu, prieš tai nustatant preliminarius lydymosi taškus ant kaitlentės. Nustatyta lydymosi temperatūra nėra koreguojama.

Reakcijos eiga stebėta ir gautų junginių grynumas tikrintas plonasluoksnės chromatografijos metodu, naudojant *Merck Silica gel 60 F254* plokšteles. Plokštelės analizuojamos po  $\lambda = 254$  nm ir 366 nm UV lempomis arba ryškinamos  $\text{KMnO}_4$  tirpale ( $\text{KMnO}_4$  (3 g),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20 g), 3 M  $\text{NaOH}$  (5 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (300 ml)). Junginiai gryninami kolonėlinės chromatografijos būdu. Stiklinės cilindro formos kolonėlės užpildomos silikageliu 60 Å *Merck*, 9385, 230 – 400. Medžiagos plaunamos pasirinktais eliuentais, frakcijos renkamos į mėgintuvėlius bei tikrinamos plonasluoksnės chromatografijos metodu.

HRMS spektrai buvo užregistruoti naudojant *micrOTOF-Q III Bruker* spektrometrą. Specifiniai optinio sukimosi duomenys gauti iš junginių tirpalų metanolyje. Mėginiai ištirpinti, laikomi kambario temperatūroje 1 valandą, dedami į 11 cm kiuvetę ir matuojami naudojant *UniPol L SCHMIDT+HAENSCH* poliarimetrą, naudojant kaip standartą metanolį, užtikrinantį specifinį optinį sukimąsi (junginių koncentracija automatiškai įtraukiama į skaičiavimus).

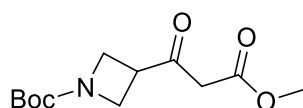
1-*Boc*-azetidino-3-karboksirūgštis, *Boc*-L-prolinas ir kiti reagentai įsigyti iš žinomų komercinių šaltinių (*Aldrich*, *Fluorochem*) ir naudoti be papildomo gryninimo.



## 2.2. Naujų junginių sintezės aprašymai ir charakterizavimas

### 2.2.1. Bendras pradinių junginių aprašymas

1-(*Tert*-butoksikarbonil)azetidino-3-karboksirūgštis (4,0 g, 19,9 mmol), Meldrumo rūgštis (3,15 g, 21,87 mmol) ir DMAP (4,86 g, 39,76 mmol) ištirpinta DCM (50 ml). Reakcijos mišinys atšaldomas iki 0 °C ledo vonioje. Tada EDC hidrochloridas (4,19 g, 21,87 mmol) pridedamas dalimis kas 10 minučių ir reakcijos mišinys paliekamas maišytis kambario temperatūroje 24 valandas. Tada tirpalo mišinys praskiedžiamas DCM (20 ml), plaunamas 1 M KHSO<sub>4</sub> (3 × 80 ml) vandeniniu tirpalu, po to didelės koncentracijos druskos tirpalu (50 ml). Organinis sluoksnis atskirtas, džiovinamas Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtruojamas ir sukonzentruojamas sumažintame slėgyje, kad gauti tarpinį junginį, gelsvos spalvos skystį, karboksilatą. Nevalytas reakcijos mišinys (6,05 g, 23,52 mmol) ištirpinamas metanolyje (50 ml) argono atmosferoje ir virinamas su grįžtamuju kondensatoriumi 5 valandas. Po to reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje ir valomas kolonėlinės chromatografijos būdu silikagelyje (Hex/EtOAc, 4:1) [28].



***Tert*-butilo 3-(3-metoksi-3-oksopropanoil)azetidino-1-karboksilatas (2a)**

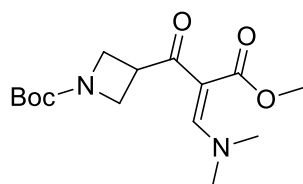
Reakcija atlikta pagal žinomą metodiką [28], pradiniu junginiu naudojant 1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidino-3-karboksirūgštį. Gautas produktas **2a** yra gelsvos spalvos skystis, kurio išeiga 3,47 g (73 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,42 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>); 3,47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,56–3,63 (m, 1H, 3-H - *azetidino*); 3,73 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 4,01–4,09 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub> - *azetidino*).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 28,5 (3×CH<sub>3</sub> - *t-butyl*); 39,0 (C-3 - *azetidino*); 47,4 (CH<sub>2</sub>); 50,6 (2×CH<sub>2</sub> - *azetidino*); 52,7 (O-CH<sub>3</sub>); 79,9 (C - *t-butyl*); 156,2 (C=O *N-Boc*); 167,2 (C=OOCH<sub>3</sub>); 200,4 (C=O).

IR (ATR), v/cm<sup>-1</sup>: 3010 (C-arom); 2975 (C-alif); 1746 (C=O); 1694 (C=O); 1436; 1393; 1249; 1130; 773.

HRMS (ESI, teigiama jonizacija): apskaičiuota C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>5</sub>: 280,1155. Rasta 280,1155 (M+H<sup>+</sup>, 100).



***Tert*-butilo 3-[(2Z)-3-(dimetilamino)-2-(metoksikarbonil)prop-2-enoil]azetidino-1-karboksilatas (3a)**

*Tert*-butilo 3-(3-metoksi-3-oksopropanoil)azetidino-1-karboksilatas (3,47 g, 13,5 mmol) ištirpintas absoliučiam 1,4-dioksane (40 ml). Po to argono atmosferoje pridėta *N,N*-dimetilacetamido dimetilacetalio (3,59 ml,

27 mmol) ir mišinys maišytas, prijungus grįžtamąjį kondensatorių, 8 valandas. Po to, kai tirpiklis buvo pašalintas vakuume, likusi derva gryninta kolonėlinės chromatografijos būdu (Hex/EtOAc, 2:1).

Gautas produktas **3a** yra gelsvi kristalai, kurių išeiga 3,16 g (75 %),  $t_{lyd.} = 89 - 90\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,40 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$  - *t-butyl*); 2,85 (s, 3H, *N-CH*<sub>3</sub>); 3,27 (s, 3H, *N-CH*<sub>3</sub>); 3,71 (s, 3H, *O-CH*<sub>3</sub>); 3,83–3,88 (m, 1H, 3-H - *azetidino*); 3,98–4,04 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$  - *azetidino*); 7,78 (s, 1H, CH).

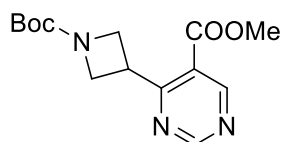
$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  28,5 ( $3\times\text{CH}_3$  - *t-butyl*); 38,3 (C-3 - *azetidino*); 42,6 (*N-CH*<sub>3</sub>); 48,0 (*N-CH*<sub>3</sub>); 51,3 (*O-CH*<sub>3</sub>); 52,2 ( $2\times\text{CH}_2$  - *azetidino*); 79,3 (C - *t-butyl*); 100,0 (C); 156,5 (C=O - *N-Boc*); 159,1 (C); 167,9 ( $\text{COOCH}_3$ ); 195,5 (C=O).

IR (ATR),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3007 (C-arom); 2979 (C-alif); 1719 (C=O); 1684 (C=O); 1550; 1408; 1365; 1261; 1215; 1150; 1089; 757.

HRMS (ESI, teigiama jonizacija): apskaičiuota  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ : 313,1758. Rasta 313,1758 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100).

### 2.2.2. Bendroji pirimidinų sintezės procedūra

Atitinkamas karboksilatas **3** (1 mmol) ištirpinamas metanolyje (25-50 ml) ir pridedamas natrio metoksidas (2 mmol). Mišinys maišomas 10 min. Tada į tirpalą suberiamas atitinkamas amidino hidroklorido (1,5 mmol) kiekis ir reakcija vykdoma 10 valandų kambario temperatūroje. Reakcijos eiga stebima plonasluoksnės chromatografijos būdu. Reakcijai pasibaigus tirpiklis distiliuojamas. Gauta derva tirpinama etilacetate, praplaunama vandeniu, sočiu natrio chlorido tirpalu. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas bevandeniu  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , nufiltruojama ir tirpiklis nudistiliuojamas sumažintame slėgyje. Gauta derva gryninama kolonėlinės chromatografijos būdu, eluentu naudojant heksano ir etilacetato mišinį, tūriniu santykiu 4:1 arba 2:1.



**Metilo 4-(1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidino-3-il)pirimidino-5-karboksilatas (4a)**

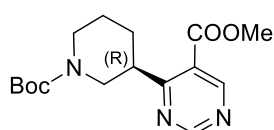
Reakcija vykdyta pagal bendrąjį pirimidinų sintezės aprašymą, naudojant 2,00 g (6,4 mmol) (*Z*)-*tert*-butilo 3-(3-(dimetilamino)-2-(metoksikarbonil)akrioloil)azetidino-1-karboksilatą (**3a**), 0,79 g (14,6 mmol) NaOMe, 0,70 g (8,7 mmol) formamidino hidrokloridą. Reakcijos mišinys po apdoravimo grynintas chromatografinė kolonėle (Hex/EtOAc 2:1). Gautas produktas **4a** yra gelsvos spalvos skystis, kurio išeiga 1,22 g (65 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,42 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$  - *t-butyl*); 3,94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,26 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 4,28 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 4,47–4,55 (m, 1H, 3-H - *azetidino*); 9,17 (s, 1H, CH - *pirimidino*); 9,29 (s, 1H, CH - *pirimidino*).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28,5 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 33,6 (CH); 51,9–53,5 (m,  $2\times\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_3$ ); 79,6 (C); 122,8 (C); 156,4 (C); 158,9 (CH); 160,5 (CH); 164,6 (C=O); 169,7 (C=O).

IR (ATR),  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ : 3394 (C-arom); 2976 (C-alif); 1729 (C=O); 1696 (C=O); 1389; 1366; 1127; 773.

HRMS (ESI, teigiama jonizacija): apskaičiuota  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ : 313,1758. Rasta 313,1758 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 98).



**Metilo 4-[(3R)-1-(*tert*-butoksikarbonil)piperidin-3-il]pirimidino-5-karboksilatas (4b)**

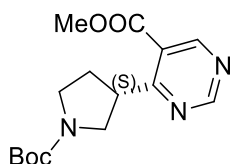
Reakcija vykdyta pagal bendrąjį pirimidinų sintezės aprašymą, naudojant 3,38 g (9,9 mmol) (*R,Z*)-*tert*-butilo 3-(3-(dimetilamino)-2-(metoksikarbonil)akriloil)piperidino-1-karboksilatą (**3b**), 1,07 g (19,8 mmol) NaOMe, 1,20 g (14,9 mmol) formamidino hidrochloridą. Reakcijos mišinys po apdorojimo grynintas chromatografinė kolonėle (Hex/EtOAc 2:1). Gautas produktas **4b** yra gelsvos spalvos skystis, kurio išeiga 1,79 g (56 %),  $[\alpha]_{\text{D}}^{11} = -22,5$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$  - *t-butyl*); 1,54–2,06 (m, 5H, CH,  $2\times\text{CH}_2$ ); 3,15 (t,  $J = 11,8$  Hz, 1H, CH); 3,57–3,81 (m, 1H, 3-H); 3,96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,15 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 9,11 (s, 1H, CH - *pirimidino*); 9,19 (s, 1H, CH - *pirimidino*).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25,2 ( $2\times\text{CH}_2$ ); 28,6 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 30,7 ( $2\times\text{CH}_2$ ); 41,0 (CH); 52,9 ( $\text{OCH}_3$ ); 79,6 (C); 123,6 (C); 154,8 (C); 158,9 (CH); 160,2 (CH); 165,1 (C=O); 172,2 (C=O).

IR (ATR),  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ : 3408 (C-arom); 2978 (C-alif); 1692 (C=O); 1365; 1217; 1108; 781.

HRMS (ESI, teigiama jonizacija): apskaičiuota  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{NaO}_4$ : 344,1581. Rasta 344,1581 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 98).



**Metilo 4-[(3S)-1-(*tert*-butoksikarbonil)pirolidin-3-il]pirimidino-5-karboksilatas (4c)**

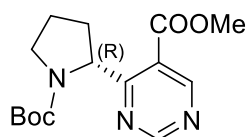
Reakcija vykdyta pagal bendrąjį pirimidinų sintezės aprašymą, naudojant 2,70 g (8,3 mmol) (*S,Z*)-*tert*-butilo 3-(3-(dimetilamino)-2-(metoksikarbonil)akriloil)pirolidino-1-karboksilatą (**3d**), 0,90 g (16,7 mmol) NaOMe, 1,00 g (12,4 mmol) formamidino hidrochloridą. Reakcijos mišinys po apdorojimo grynintas chromatografinė kolonėle (Hex/EtOAc 4:1). Gautas produktas **4c** yra gelsvos spalvos skystis, kurio išeiga 1,71 g (67 %),  $[\alpha]_{\text{D}}^{11} = 10,4$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,44 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$  - *t-butyl*); 2,14–2,34 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,36–3,83 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ); 3,95 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,29–4,38 (m, 1H, 3-H); 9,12 (s, 1H, CH - *pirimidino*); 9,20 (s, 1H, CH - *pirimidino*).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28,6 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 31,0–31,6 (d,  $J = 62,4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 41,7–42,7 (d,  $J = 112,3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 45,7–46,2 (d,  $J = 50,7$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 50,7 (CH); 52,9 ( $\text{OCH}_3$ ); 79,4 (C); 123,6 (C); 154,6 (C); 158,8 (CH); 160,4 (CH); 165,1 (C=O); 170,7 (C=O).

IR (ATR),  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ : 3369 (C-arom); 2956 (C-alif); 1730 (C=O); 1689 (C=O); 1395; 1365; 1159; 1116; 772.

HRMS (ESI, teigiama jonizacija): apskaičiuota  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$ : 308,1601. Rasta 308,1605 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100).



**Metilo 4-[(2R)-1-(*tert*-butoksikarbonil)pirolidin-2-il]pirimidino-5-karboksilatas (4d)**

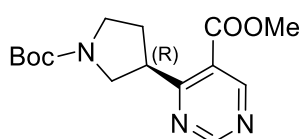
Reakcija vykdyta pagal bendrąjį pirimidinų sintezės aprašymą, naudojant 2,99 g (9,1 mmol) (*R,Z*)-*tert*-butilo 2-(3-(dimetilamino)-2-(metoksikarbonil)akriloil)pirolidino-1-karboksilatą (**3f**), 0,99 g (18,3 mmol) NaOMe, 1,11 g (13,8 mmol) formamidino hidrochloridą. Reakcijos mišinys po apdoravimo grynintas chromatografinė kolonėle (Hex/EtOAc 4:1). Gautas produktas **4d** yra gelsvos spalvos skystis, kurio išeiga 2,05 g (73 %),  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -27,2$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,40 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$  - *t-butyl*); 1,77–2,09 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ); 2,47–2,54 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 3,61–3,74 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 5,49 (dd,  $J = 4,8, 8,2$  Hz, 1H, 2-H); 9,10 (s, 1H, CH - *pirimidino*); 9,21 (s, 1H, CH - *pirimidino*).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23,7 ( $\text{CH}_2$ ); 28,2 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 33,8 ( $\text{CH}_2$ ); 47,5 ( $\text{CH}_2$ ); 52,9 ( $\text{OCH}_3$ ); 59,4 (CH); 79,4 (C); 122,4 (C); 153,8 (C); 158,3 (CH); 160,5 (CH); 165,0 (C=O); 173,5 (C=O).

IR (ATR),  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ : 3446 (C-arom); 2974 (C-alif); 1728 (C=O); 1692 (C=O); 1392; 1365; 1148; 771.

HRMS (ESI, teigiama jonizacija): apskaičiuota  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_4$ : 330,1424. Rasta 330,1424 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 99).



**Metilo 4-[(3R)-1-(*tert*-butoksikarbonil)pirolidin-3-il]pirimidino-5-karboksilatas (4e)**

Reakcija vykdyta pagal bendrąjį pirimidinų sintezės aprašymą, naudojant 2,62 g (8,0 mmol) (*R,Z*)-*tert*-butilo 3-(3-(dimetilamino)-2-(metoksikarbonil)akriloil)pirolidino-1-karboksilatą (**3e**), 0,87 g (16,0 mmol) NaOMe, 0,97 g (12,0

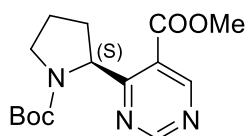
mmol) formamidino hidrochloridą. Reakcijos mišinys po apdorojimo grynintas chromatografinė kolonėle (Hex/EtOAc 4:1). Gautas produktas **4e** yra gelsvos spalvos skystis, kurio išėiga 1,41 g (57 %),  $[\alpha]_D^{11} = -10,2$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$  - *t-butyl*); 2,17–2,33 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,44 (dd,  $J = 8,5, 17,8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 3,55–3,67 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,68–3,82 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 3,96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,28–4,39 (m, 1H, 3-H); 9,12 (s, 1H, CH - *pirimidino*); 9,21 (s, 1H, CH - *pirimidino*).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28,6 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 31,0–31,6 (d,  $J = 62,4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 41,6–42,7 (d,  $J = 112,3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 45,7–46,2 (d,  $J = 50,7$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 50,8 (CH); 52,9 ( $\text{OCH}_3$ ); 79,4 (C); 123,6 (C); 154,6 (C); 158,9 (CH); 160,5 (CH); 165,1 (C=O); 170,8 (C=O).

IR (ATR),  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ : 3448 (C-arom); 2975 (C-alif); 1729 (C=O); 1689 (C=O); 1395; 1159; 1116; 882; 771.

HRMS (ESI, teigiama jonizacija): apskaičiuota  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$ : 308,1606. Rasta 308,1605 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 98).



**Metilo 4-[(2S)-1-(*tert*-butoksikarbonil)pirolidin-2-il]pirimidino-5-karboksilat (4f)**

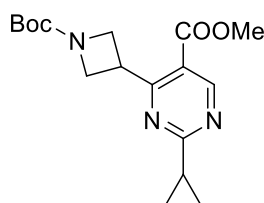
Reakcija vykdyta pagal bendrąjį pirimidinų sintezės aprašymą, naudojant 3,10 g (9,5 mmol) (*S,Z*)-*tert*-butilo 2-(3-(dimetilamino)-2-(metoksikarbonil)akriloil)pirolidino-1-karboksilatą (**3g**), 1,03 g (19,0 mmol) NaOMe, 1,15 g (14,2 mmol) formamidino hidrochloridą. Reakcijos mišinys po apdorojimo grynintas chromatografinė kolonėle (Hex/EtOAc 4:1). Gautas produktas **4f** yra gelsvos spalvos skystis, kurio išėiga 1,84 g (63 %),  $[\alpha]_D^{11} = 26,9$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,40 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$  - *t-butyl*); 1,79–2,13 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ); 2,41–2,59 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 3,63–3,74 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 5,49 (dd,  $J = 4,8, 8,2$  Hz, 1H, 2-H); 9,10 (s, 1H, CH - *pirimidino*); 9,21 (s, 1H, CH - *pirimidino*).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23,7 ( $\text{CH}_2$ ); 28,2 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 33,8 ( $\text{CH}_2$ ); 47,5 ( $\text{CH}_2$ ); 52,9 ( $\text{OCH}_3$ ); 59,4 (CH); 79,4 (C); 122,4 (C); 153,8 (C); 158,3 (CH); 160,5 (CH); 165,0 (C=O); 173,5 (C=O).

IR (ATR),  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ : 3442 (C-arom); 2957 (C-alif); 1729 (C=O); 1693 (C=O); 1392; 1365; 1148; 771.

HRMS (ESI, teigiama jonizacija): apskaičiuota  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$ : 308,1606. Rasta 308,1605 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 98).



**Metilo 4-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidino-3-il]-2-ciklopropilpirimidino-5-karboksilatas (4g)**

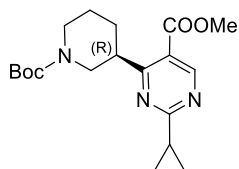
Reakcija vykdyta pagal bendrąjį pirimidinų sintezės aprašymą, naudojant 2,59 g (8,3 mmol) (*Z*)-*tert*-butil 3-(3-(dimetilamino)-2-(metoksikarbonil)akriiloil)azetidino-1-karboksilatą (**3a**), 0,90 g (16,6 mmol) NaOMe, 1,50 g (12,4 mmol) ciklopropan-1-karboksimidamido hidrochloridą. Reakcijos mišinys po apdorojimo grynintas chromatografinė kolonėle (Hex/EtOAc 2:1). Gautas produktas **4g** yra balta amorfinė medžiaga, kurios išeiga 1,88 g (68 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,13–1,18 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,21–1,27 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,44 (s, 9H,  $3 \times \text{CH}_3$  - *t*-butil); 2,25–2,38 (m, 1H, CH); 3,89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,23 (d,  $J = 6,5$  Hz, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$  - azetidino); 4,36–4,49 (m, 1H, 3-H - azetidino); 8,99 (s, 1H, CH - pirimidino).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,4 ( $2 \times \text{CH}_2$ ); 19,0 (CH); 28,5 ( $3 \times \text{CH}_3$ ); 33,8 (3-H - azetidino); 51,9–54,0 (m,  $2 \times \text{CH}_2$  - azetidino,  $\text{OCH}_3$ ); 79,5 (C); 119,09 (C); 156,6 (C); 159,2 (C); 165,1 (CH); 169,3 (C=O); 175,1 (C=O).

IR (ATR),  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ : 3443 (C-arom); 2972 (C-alif); 1727 (C=O); 1690 (C=O); 1399; 1359; 1131; 1092; 772.

HRMS (ESI, teigiama jonizacija): apskaičiuota  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{NaO}_4$ : 356,1580. Rasta 356,1581 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100).



**Metilo 4-[(3*R*)-1-(*tert*-butoksikarbonil)piperidin-3-il]-2-ciklopropilpirimidino-5-karboksilatas (4h)**

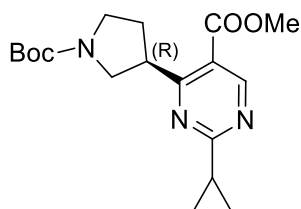
Reakcija vykdyta pagal bendrąjį pirimidinų sintezės aprašymą, naudojant 3,10 g (9,1 mmol) (*R,Z*)-*tert*-butilo 3-(3-(dimetilamino)-2-(metoksikarbonil)akriiloil)piperidino-1-karboksilatą (**3b**), 0,98 g (18,2 mmol) NaOMe, 1,65 g (13,7 mmol) ciklopropan-1-karboksimidamido hidrochloridą. Reakcijos mišinys po apdorojimo grynintas chromatografinė kolonėle (Hex/EtOAc 2:1). Gautas produktas **4h** yra bespalvis skystis, kurio išeiga 1,91 g (58 %),  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -58,1$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,08–1,22 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ); 1,44 (s, 9H,  $3 \times \text{CH}_3$  - *t*-butil); 1,54–2,05 (m, 4H, 3-H, CH,  $\text{CH}_2$ ); 2,19–2,31 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 2,77 (t,  $J = 11,6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 3,14 (t,  $J = 11,8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 3,65 (t,  $J = 10,4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 3,91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,10 (d,  $J = 11,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 8,94 (s, 1H, CH - pirimidino).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,2 ( $2 \times \text{CH}_2$ ); 18,8 (CH); 25,1 ( $2 \times \text{CH}_2$ ); 28,6 ( $3 \times \text{CH}_3$ ); 30,7 ( $2 \times \text{CH}_2$ ); 40,8 (CH); 52,5 ( $\text{OCH}_3$ ); 79,5 (C); 119,7 (C); 154,9 (C); 159,0 (C); 165,5 (CH); 172,1 (C=O); 174,4 (C=O).

IR (ATR),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3483 (C-arom); 2950 (C-alif); 1727 (C=O); 1689 (C=O); 1571; 1423; 1167; 1133; 817.

HRMS (ESI, teigiama jonizacija): apskaičiuota  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_4$ : 384,1894. Rasta 384,1894 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 99).



**Metilo 4-[(3R)-1-(tert-butoksikarbonil)pirolidin-3-il]-2-ciklopropilpirimidino-5-karboksilatas (4i)**

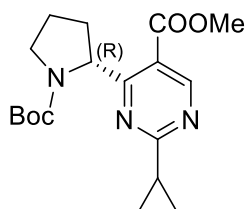
Reakcija vykdyta pagal bendrąjį pirimidinų sintezės aprašymą, naudojant 2,63 g (8,1 mmol) (*R,Z*)-tert-butilo 3-(3-(dimetilamino)-2-(metoksikarbonil)akrioloil)pirolidino-1-karboksilatą (**3e**), 0,87 g (16,1 mmol) NaOMe, 1,46 g (12,1 mmol) ciklopropan-1-karboksimidamido hidrochloridą. Reakcijos mišinys po apdorojimo grynintas chromatografinė kolonėle (Hex/EtOAc 2:1). Gautas produktas **4i** yra bespalvis skystis, kurio išėiga 2,04 g (73 %),  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -32,8$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,07–1,27 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ); 1,46 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$  - *t*-butil); 2,12–2,30 (m, 3H, CH,  $\text{CH}_2$ ); 3,35–3,59 (m, 3H,  $3\times\text{CH}_2$ ); 3,64–3,72 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 3,91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,32 (dd,  $J = 7,1, 14,3$  Hz, 1H, 3-H); 8,97 (s, 1H, CH - pirimidino).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,3 ( $2\times\text{CH}_2$ ); 18,9 (CH); 28,7 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 30,9–31,5 (d,  $J = 69,4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 41,7–42,5 (d,  $J = 80,7$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 45,5–46,2 (d,  $J = 32,5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 50,2–50,8 (d,  $J = 29,9$  Hz, CH); 52,5 ( $\text{OCH}_3$ ); 79,2 (C); 119,6 (C); 154,6 (C); 159,1 (C); 165,5 (CH); 171,0 (C=O); 174,8 (C=O).

IR (ATR),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3437 (C-arom); 2955 (C-alif); 1726 (C=O); 1691 (C=O); 1572; 1394; 1164; 1110; 880.

HRMS (ESI, teigiama jonizacija): apskaičiuota  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_4$ : 370,1737. Rasta 370,1737 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 99).



**Metilo 4-[(2R)-1-(tert-butoksikarbonil)pirolidin-2-il]-2-ciklopropilpirimidino-5-karboksilatas (4j)**

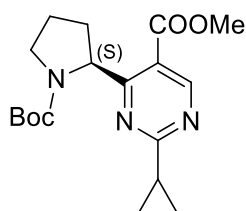
Reakcija vykdyta pagal bendrąjį pirimidinų sintezės aprašymą, naudojant 2,64 g (8,1 mmol) (*R,Z*)-tert-butilo 2-(3-(dimetilamino)-2-(metoksikarbonil)akrioloil)pirolidino-1-karboksilatą (**3f**), 0,87 g (16,1 mmol) NaOMe, 1,46 g (12,1 mmol) ciklopropan-1-karboksimidamido hidrochloridą. Reakcijos mišinys po apdorojimo grynintas chromatografinė kolonėle (Hex/EtOAc 2:1). Gautas produktas **4j** yra gelsvos spalvos skystis, kurio išėiga 1,91 g (68 %),  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 47,9$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,02–1,27 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ); 1,47 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$  - *t-butyl*); 1,78–2,05 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ); 2,19–2,31 (m, 1H, CH); 2,37–2,53 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 3,46–3,73 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,92 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 5,50 (dd,  $J = 3,8, 8,4$  Hz, 1H, 2-H); 8,96 (s, 1H, CH - *pirimidino*).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,0–12,4 ( $2\times\text{CH}_2$ ); 18,7 (CH); 23,4 ( $\text{CH}_2$ ); 28,2 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 33,4 ( $\text{CH}_2$ ); 47,5 ( $\text{CH}_2$ ); 52,5 ( $\text{OCH}_3$ ); 59,3 (CH); 79,1 (C); 118,5 (C); 153,9 (C); 158,7 (C); 165,4 (CH); 173,5 (C=O); 175,0 (C=O).

IR (ATR),  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ : 3437 (C-arom); 2955 (C-alif); 1725 (C=O); 1694 (C=O); 1573; 1390; 1159; 886; 768.

HRMS (ESI, teigiama jonizacija): apskaičiuota  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_4$ : 370,1737. Rasta 370,1737 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 99).



**Metilo 4-[(2S)-1-(*tert*-butoksikarbonil)pirolidin-2-il]-2-ciklopropilpirimidino-5-karboksilatas (4k)**

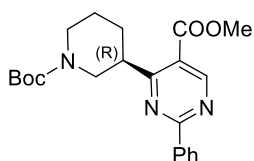
Reakcija vykdyta pagal bendrąjį pirimidinų sintezės aprašymą, naudojant 2,78 g (8,5 mmol) (*S,Z*)-*tert*-butilo 2-(3-(dimetilamino)-2-(metoksikarbonil)akrioloil)pirolidino-1-karboksilatą (**3g**), 0,92 g (17,0 mmol) NaOMe, 1,54 g (12,8 mmol) ciklopropan-1-karboksimidamido hidrochloridą. Reakcijos mišinys po apdorojimo grynintas chromatografinė kolonėle (Hex/EtOAc 2:1). Gautas produktas **4k** yra gelsvos spalvos skystis, kurio išeiga 2,10 g (71 %),  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -48,3$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,04–1,29 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ); 1,41 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$  - *t-butyl*); 1,78–2,05 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ); 2,19–2,29 (m, 1H, CH); 2,38–2,52 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 3,49–3,74 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,92 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 5,50 (dd,  $J = 3,8, 8,4$  Hz, 1H, 2-H); 8,96 (s, 1H, CH - *pirimidino*).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,0–12,4 ( $2\times\text{CH}_2$ ); 18,7 (CH); 23,4 ( $\text{CH}_2$ ); 28,2 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 33,4 ( $\text{CH}_2$ ); 47,5 ( $\text{CH}_2$ ); 52,5 ( $\text{OCH}_3$ ); 59,3 (CH); 79,1 (C); 118,5 (C); 153,9 (C); 158,7 (C); 165,4 (CH); 173,5 (C=O); 175,0 (C=O).

IR (ATR),  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ : 3436 (C-arom); 2955 (C-alif); 1725 (C=O); 1694 (C=O); 1573; 1390; 1364; 1160; 886.

HRMS (ESI, teigiama jonizacija): apskaičiuota  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ : 348,1920. Rasta 348,1918 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 99).



**Metilo 4-[(3R)-1-(*tert*-butoksikarbonil)piperidin-3-il]-2-fenilpirimidino-5-karboksilatas (4l)**

Reakcija vykdyta pagal bendrąjį pirimidinų sintezės aprašymą, naudojant 2,40 g (7,1 mmol) (*R,Z*)-*tert*-butilo 3-(3-(dimetilamino)-2-(metoksikarbonil)akrioloil)piperidino-1-karboksilatą (**3b**), 0,76 g (14,1 mmol) NaOMe, 1,85 g (10,6



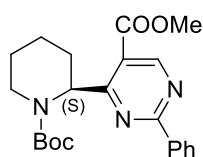
mmol) benzimidamido hidrochloridą. Reakcijos mišinys po apdorojimo grynintas chromatografinė kolonėle (Hex/EtOAc 4:1). Gautas produktas **4l** yra balti kristalai, kurių išeiga 1,79 g (64 %),  $t_{lyd.} = 142\text{--}144\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{11} = -95,3$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,47 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$  - *t-butyl*); 1,59–1,74 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 1,81 (d,  $J = 11,8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,09 (s, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 2,87 (d,  $J = 24,2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 3,35 (dd,  $J = 11,0, 12,9$  Hz, 1H, 3-H); 3,70–3,85 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 3,97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,18 (d,  $J = 25,2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,43–7,58 (m, 3H,  $\text{CH}_{Ar}$ ); 8,52 (dd,  $J = 1,8, 7,6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{Ar}$ ); 9,20 (s, 1H, CH - *pirimidino*).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25,3 ( $2\times\text{CH}_2$ ); 28,6 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 30,9 ( $2\times\text{CH}_2$ ); 41,2 (CH); 52,7 ( $\text{OCH}_3$ ); 79,6 (C); 120,6 (C); 128,9 (d,  $J = 28,8$  Hz,  $4\times\text{CH}$ ); 131,8 (CH); 136,9 (C); 155,0 (C); 159,7 (C, CH - *pirimidino*); 165,7 (C=O); 172,5 (C=O).

IR (ATR),  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ : 3438 (C-arom); 2953 (C-alif); 1731 (C=O); 1683 (C=O); 1566; 1423; 1266; 1168; 780.

HRMS (ESI, teigiama jonizacija): apskaičiuota  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_4$ : 420,1894. Rasta 420,1894 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100).



**Metilo 4-[(2*S*)-1-(*tert*-butoksikarbonil)piperidin-2-il]-2-fenilpirimidino-5-karboksilat (4m)**

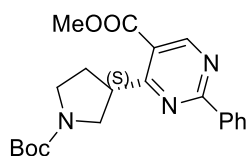
Reakcija vykdyta pagal bendrąjį pirimidinų sintezės aprašymą, naudojant 2,96 g (8,7 mmol) (*S,Z*)-*tert*-butilo 2-(3-(dimetilamino)-2-(metoksikarbonil)akriloil)piperidino-1-karboksilatą (**3c**), 0,94 g (17,4 mmol) NaOMe, 2,27 g (13,0 mmol) benzimidamido hidrochloridą. Reakcijos mišinys po apdorojimo grynintas chromatografinė kolonėle (Hex/EtOAc 4:1). Gautas produktas **4m** yra bespalvis skystis, kurio išeiga 2,59 g (75 %),  $[\alpha]_D^{11} = -78,9$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,07–1,67 (m, 13H,  $2\times\text{CH}_2$ ,  $3\times\text{CH}_3$  - *t-butyl*); 1,68–2,23 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ); 3,79 (td,  $J = 4,0, 12,9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 3,96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,14 (s, 1H, 2-H); 7,48–7,54 (m, 3H,  $3\times\text{CH}_{Ar}$ ); 8,46–8,53 (m, 2H,  $2\times\text{CH}_{Ar}$ ); 9,22 (s, 1H, CH - *pirimidino*).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18,9 ( $\text{CH}_2$ ); 24,75 ( $\text{CH}_2$ ); 28,5 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 29,2 ( $\text{CH}_2$ ); 42,6 ( $\text{CH}_2$ ); 52,7 ( $\text{OCH}_3$ ); 53,5 (CH); 79,6 (C); 129,0 (d,  $J = 27,6$  Hz,  $2\times\text{C}$  - *pirimidino*,  $\text{C}_{Ar}$ ); 131,8 ( $2\times\text{C}$  - *pirimidino*); 159,7 (C=O); 165,3 (C=O).

IR (ATR),  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ : 3373 (C-arom); 2937 (C-alif); 1727 (C=O); 1691 (C=O); 1567; 1423; 1364; 1269; 1159; 777.

HRMS (ESI, teigiama jonizacija): apskaičiuota  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_4$ : 420,1895. Rasta 420,1894 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 99).



**Metil 4-[(3S)-1-(*tert*-butoksikarbonil)pirolidino-3-il]-2-fenilpirimidino-5-karboksilatas (4n)**

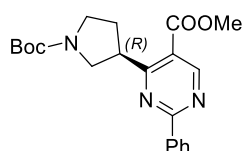
Reakcija vykdyta pagal bendrąjį pirimidinų sintezės aprašymą, naudojant 2,64 g (8,1 mmol) (*S,Z*)-*tert*-butilo 3-(3-(dimetilamino)-2-(metoksikarbonil)akrioloil)pirolidino-1-karboksilatą (**3d**), 0,88 g (16,3 mmol) NaOMe, 2,12 g (12,1 mmol) benzimidamido hidrochloridą. Reakcijos mišinys po apdorojimo grynintas chromatografinė kolonėle (Hex/EtOAc 4:1). Gautas produktas **4n** yra balti kristalai, kurių išeiga 2,14 g (69 %),  $t_{lyd.} = 134\text{--}136\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{11} = 54,3$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,48 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$  - *t-butyl*); 2,20–2,48 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,43–3,56 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 3,62–3,83 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ); 3,96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,44 (dd,  $J = 6,9, 13,8$  Hz, 1H, 3-H); 7,50 (m, 3H,  $\text{CH}_{Ar}$ ); 8,49–8,53 (m, 2H,  $\text{CH}_{Ar}$ ); 9,21 (s, 1H, CH - *pirimidino*).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28,7 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 31,4 (d,  $J = 78,6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 42,4 (d,  $J = 72,7$  Hz, 3-C); 45,9 (d,  $J = 23,9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 50,6 (d,  $J = 51,5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 52,7 ( $\text{OCH}_3$ ); 79,3 (C); 120,5 (C); 129,0 (d,  $J = 31,3$  Hz,  $5\times\text{C}_{Ar}$ ); 131,9 (C); 136,7 ( $\text{C}_{Ar}$ ); 154,6 (C); 159,7 (CH); 165,4 (C=O); 171,3 (C=O).

IR (ATR),  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ : 3438 (C-arom); 2956 (C-alif); 1730 (C=O); 1686 (C=O); 1565; 1399; 1278; 1110; 770.

HRMS (ESI, teigiama jonizacija): apskaičiuota  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_4$ : 406,1737. Rasta 406,1737 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 99).



**Metil 4-[(3R)-1-(*tert*-butoksikarbonil)pirolidino-3-il]-2-fenilpirimidino-5-karboksilatas (4o)**

Reakcija vykdyta pagal bendrąjį pirimidinų sintezės aprašymą, naudojant 2,63 g (8,1 mmol) (*R,Z*)-*tert*-butilo 3-(3-(dimetilamino)-2-(metoksikarbonil)akrioloil)pirolidino-1-karboksilatą (**3e**), 0,87 g (16,1 mmol) NaOMe, 2,11 g (12,1 mmol) benzimidamido hidrochloridą. Reakcijos mišinys po apdorojimo grynintas chromatografinė kolonėle (Hex/EtOAc 4:1). Gautas produktas **4o** yra gelsvi kristalai, kurių išeiga 2,01 g (68 %),  $t_{lyd.} = 188\text{--}190\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{11} = -54,6$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,49 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$  - *t-butyl*); 2,26–2,38 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,43–3,85 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ); 3,97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,44 (dd,  $J = 6,9, 13,8$  Hz, 1H, 3-H); 7,51 (m, 3H,  $\text{CH}_{Ar}$ ); 8,47–8,56 (m, 2H,  $\text{CH}_{Ar}$ ); 9,22 (s, 1H, CH - *pirimidino*).

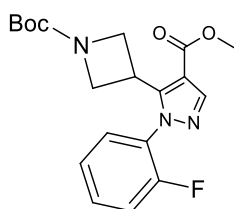
$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28,7 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 31,4 (d,  $J = 78,9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 42,4 (d,  $J = 72,4$  Hz, 3-C); 45,9 (d,  $J = 23,9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 50,6 (d,  $J = 51,6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 52,7 ( $\text{OCH}_3$ ); 79,4 (C); 120,5 (C); 129,0 (d,  $J = 31,6$  Hz,  $5\times\text{C}_{Ar}$ ); 132,0 (C); 136,7 ( $\text{C}_{Ar}$ ); 154,7 (C); 159,8 (CH); 165,4 (C=O); 171,4 (C=O).

IR (ATR),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3437 (C-arom); 2951 (C-alif); 1730 (C=O); 1685 (C=O); 1566; 1392; 1281; 1111; 759.

HRMS (ESI, teigiama jonizacija): apskaičiuota  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_4$ : 406,1737. Rasta 406,1737 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100).

### 2.2.3. Bendroji pirazolų sintezės procedūra

(*Z*)-*tert*-butilo 3-(3-(dimetilamino)-2-(metoksikarbonil)akriloil)azetidino-1-karboksilatas **3a** (1 mmol) ištirpinamas etanolyje (25–50 ml) ir suberiamas atitinkamas hidrazino hidrokloridas (1 mmol). Reakcija vykdoma 70 °C temperatūroje, 7 valandas. Reakcijos eiga stebima plonasluoksnės chromatografijos būdu. Pasibaigus reakcijai mišinys atvėsina iki kambario temperatūros ir tirpiklis nudistiliuojamas. Mišinys toliau gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu, eluentu naudojant heksano ir etilacetato mišinį, tūriniu santykiu 4:1 arba 2:1.



#### Metil 5-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidino-3-il]-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazolo-4-karboksilatas (**5a**)

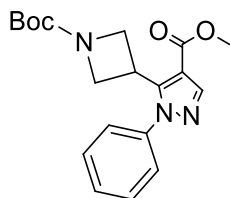
Reakcija vykdyta pagal bendrąjį pirazolų sintezės aprašymą, naudojant 0,54 g (1,7 mmol) (*Z*)-*tert*-butilo 3-(3-(dimetilamino)-2-(metoksikarbonil)akriloil)azetidino-1-karboksilatą (**3a**) ir 0,28 g (1,7 mmol) (2-fluorofenil)hidrazino hidrokloridą. Reakcijos mišinys po apdorojimo grynintas chromatografinė kolonėle (Hex/EtOAc 4:1). Gautas produktas **5a** yra gelsvi kristalai, kurių išeiga 0,48 g (74 %),  $t_{\text{lyd.}} = 138\text{--}141$  °C.

$^1\text{H}$  NMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,43 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$  - *t*-butil); 3,87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,91–3,96 (m, 1H, 3-H - azetidino); 4,03–4,31 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ); 7,24–7,26 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7,30–7,32 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7,48–7,51 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 8,10 (s, 1H, 3-H - pirazolo).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25,9 (3-C - azetidino); 28,5 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 51,7 ( $\text{OCH}_3$ ); 52,7 ( $2\times\text{CH}_2$ ); 79,7 (C), 113,2 (4-C - pirazolo); 116,7 (CH); 125,4 (CH); 126,8 (C); 129,0 ( $2\times\text{CH}$ ); 131,6 (CH); 143,7 (3-C - pirazolo); 147,5 (5-C - pirazolo); 156,7 (C=O); 163,4 (C=O).

IR (ATR),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3377 (C-arom); 3061; 2974 (C-alif); 1724 (C=O); 1557; 1388; 1265; 1104; 778.

HRMS (ESI, teigiama jonizacija): apskaičiuota  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_4$ : 376,1666. Rasta 376,1667 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 99).



**Metilo 5-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidino-3-il]-1-fenil-1H-pirazolo-4-karboksilatas (5b)**

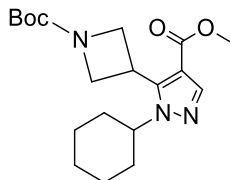
Reakcija vykdyta pagal bendrąjį pirazolų sintezės aprašymą, naudojant 1,80 g (5,8 mmol) (*Z*)-*tert*-butilo 3-(3-(dimetilamino)-2-(metoksikarbonil)akriloil)azetidino-1-karboksilatą (**3a**) ir 0,62 g (5,8 mmol) fenilhidrazino hidrochloridą. Reakcijos mišinys po apdorojimo grynintas chromatografinė kolonėle (Hex/EtOAc 4:1). Gautas produktas **5b** yra oranžinė amorfinė derva, kurios išeiga 1,73 g (81 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,41 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$  - *t*-butil); 3,85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,00–4,15 (m, 5H, 3-H - azetidino,  $2\times\text{CH}_2$ ); 7,30 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7,43–7,52 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 8,04 (s, 1H, 3-H - pirazolo).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26,0 (CH - azetidino); 28,4 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 51,6 ( $\text{OCH}_3$ ); 54,9 ( $2\times\text{CH}_2$ ); 79,7 (C); 113,3 (C - pirazolo); 125,7 ( $2\times\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,6 ( $3\times\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 138,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 142,8 (C - pirazolo); 145,8 (CH - pirazolo); 156,6 (C=O); 163,5 (C=O).

IR (ATR),  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ : 3371 (C-arom); 2970 (C-alif); 1716 (C=O); 1691 (C=O); 1415; 1365; 1142; 764.

HRMS (ESI, teigiama jonizacija): apskaičiuota  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{NaO}_4$ : 380,1580. Rasta 380,1581 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100).



**Metilo 5-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidino-3-il]-1-cikloheksil-1H-pirazolo-4-karboksilatas (5c)**

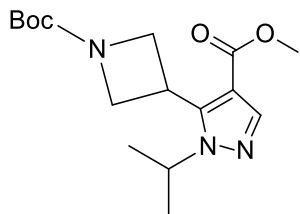
Reakcija vykdyta pagal bendrąjį pirazolų sintezės aprašymą, naudojant 2,76 g (8,8 mmol) (*Z*)-*tert*-butilo 3-(3-(dimetilamino)-2-(metoksikarbonil)akriloil)azetidino-1-karboksilatą (**3a**) ir 1,33 g (8,8 mmol) cikloheksilhidrazino hidrochloridą. Reakcijos mišinys po apdorojimo grynintas chromatografinė kolonėle (Hex/EtOAc 2:1). Gautas produktas **5c** yra geltona amorfinė derva, kurios išeiga 1,99 g (62 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,34–1,45 (m, 6H,  $3\times\text{CH}_2$ ); 1,48 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$  - *t*-butil); 1,82–2,06 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ); 3,80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,10 (dd,  $J = 6,7, 14,5$  Hz, 1H, 3-H - azetidino); 4,15–4,21 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,28 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,42–4,53 (m, 1H, CH); 7,87 (s, 1H, H - pirazolo).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23,8 (C); 25,2 ( $2\times\text{CH}_2$ ); 25,8 ( $2\times\text{CH}_2$ ); 28,5 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 32,2 ( $\text{CH}_2$ ); 33,5 ( $2\times\text{CH}_2$  - azetidino); 51,4 ( $\text{OCH}_3$ ); 59,2 (3-C - azetidino); 80,0 (C); 111,9 (C - pirazolo); 141,5 (CH - pirazolo); 144,0 (C - pirazolo); 156,6 (C=O); 164,0 (C=O).

IR (ATR),  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ : 3429 (C-arom); 2934 (C-alif); 1725 (C=O); 1683 (C=O); 1411; 1127; 1104; 767.

HRMS (ESI, teigiama jonizacija): apskaičiuota  $C_{19}H_{29}N_3NaO_4$ : 386,2051. Rasta 386,2050 ( $M+H^+$ , 100).



**Metilo 5-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidino-3-il]-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo-4-karboksilatas (5d)**

Reakcija vykdyta pagal bendrąjį pirazolų sintezės aprašymą, naudojant 2,38 g (7,56 mmol) (*Z*)-*tert*-butilo 3-(3-(dimetilamino)-2-(metoksikarbonil)akriiloil)azetidino-1-karboksilatą (**3a**) ir 0,84 g (7,56 mmol) izopropilhidrazino hidrochloridą. Reakcijos mišinys po apdorojimo grynintas chromatografinė kolonėle (Hex/EtOAc 2:1). Gautas produktas **5d** yra geltoni kristalai, kurių išeiga 1,77 g (72 %),  $t_{lyd.} = 100-104$  °C.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,45 (d,  $J = 15,1$  Hz, 3H,  $CH_3$ ); 1,47 (s, 9H,  $3 \times CH_3$  - *t*-butil); 1,51 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H,  $CH_3$ ); 3,80 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 4,19 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H,  $CH_2$ ); 4,29 (t,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $CH_2$ ); 4,42–4,51 (m, 1H, 3-H); 4,57 (dt,  $J = 6,5, 13,1$  Hz, 1H, CH); 7,89 (s, 1H, H - *pirazolo*).

$^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  23,1 ( $2 \times CH_3$ ); 23,9 (CH); 28,5 ( $3 \times CH_3$ ); 51,4 ( $OCH_3$ ); 54,0–55,5 (m, 3-C - *azetidino*,  $2 \times CH_2$ ); 80,0 (C); 112,0 (C - *pirazolo*); 141,7 (CH - *pirazolo*); 143,9 (C - *pirazolo*); 156,9 (C=O); 164,0 (C=O).

IR (ATR),  $v/cm^{-1}$ : 3408 (C-arom); 2977 (C-alif); 1692 (C=O); 1365; 1108; 781.

HRMS (ESI, teigiama jonizacija): apskaičiuota  $C_{16}H_{25}N_3NaO_4$ : 346,1737. Rasta 346,1737 ( $M+H^+$ , 100).

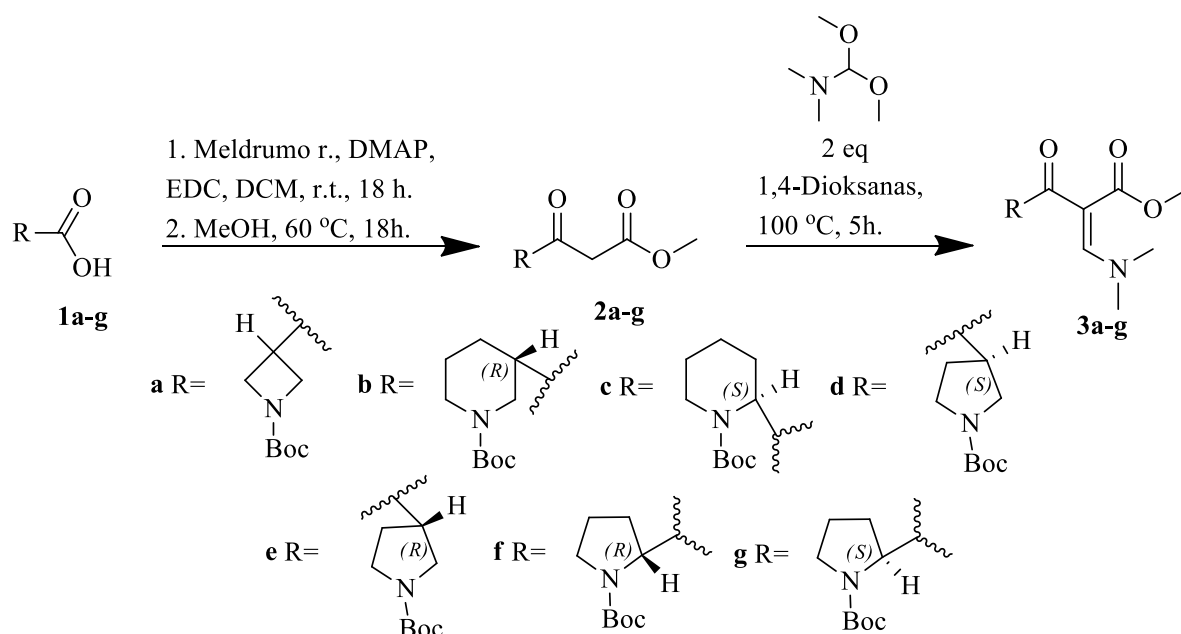
### 3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

#### 3.1. Pradinių junginių sintezė

Chiralinių ciklinių aminorūgščių sujungimas su heteroaromatiniėmis karboksilo rūgštimis gali turėti įtakos kuriant naujus, konformaciniu būdu ribotus biologiškai svarbių amino rūgščių analogus. Šiame darbe enantiomeriškai grynos aminorūgštys buvo panaudotos naujų darinių, turinčių chiralinį *N*-Boc apsaugotą heterociklinį pakaitą heteroaromatiniame žiede, sintezei.

Per pastaruosius dešimtmečius buvo atrasti keli 3-(dimetilamino)-2-(metoksikarbonil) akrilil-1-karboksilato sintezės būdai. Vienas iš metodų buvo naudojant modifikuotą Masamune reakciją, nuosekliai įpilant karbonildiimidazolą ir monometilo malonato magnio druską [29]. Tačiau pastaruoju metu buvo įrodyta, kad *N*-Boc-piperidino-3-karboksirūgštis (**1b**) gali būti lengvai konvertuojama į atitinkamą  $\beta$ -keto esterį metanolizės būdu, naudojant Meldrumo rūgštį [28].

$\beta$ -Keto esteriai (**2a-g**) buvo gauti iš atitinkamų heterociklinių aminorūgščių (**1a-g**). Iš pradžių amino rūgštis veikiama Meldrumo rūgštimi, DMAP ir EDC dichlormetane (žr. 3.1 schema). Pradžioje reakcijos mišinys atšaldomas iki 0 °C, kol porcijomis kas 10 min sudedamas EDC, vėliau paliekamas maišytis kambario temperatūroje. Vykdamt Meldrumo rūgšties prijungimą prie aminorūgšties susidaro *tert*-butil-3-(2,2-dimetil-4,6-diokso-1,3-dioksano-5-karbonil)azetidino-1-karboksilatas. Gautas tarpinis junginys, be papildomo gryninimo, toliau ištirpinamas metanolyje ir kaitinamas esant 60 °C temperatūrai 18 valandų.



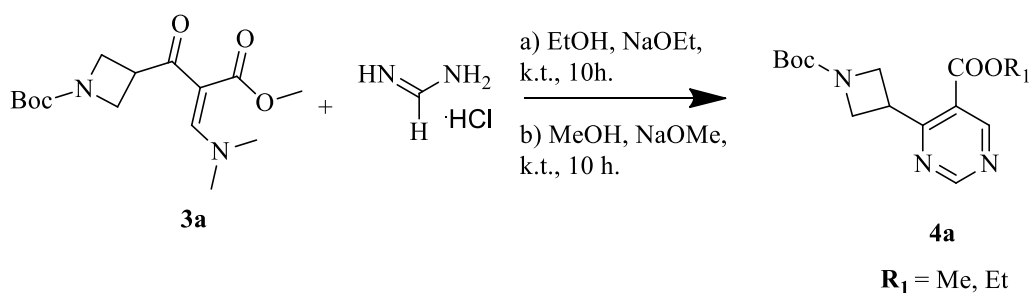
3.1 schema. Pradinių junginių sintezė

Išskirtas iš reakcijos mišinio,  $\beta$ -keto esteris (**2a**) buvo identifikuotas išsamiais HRMS, IR ir BMR spektroskopijos metodais. Gauti duomenys išanalizuoti ir toliau vykdyta prijungimo reakcija su *N,N*-dimetilacetamido dimetilacetalium 1,4-dioksane. Reakcijos mišinys maišytas 100 °C temperatūroje 5 valandas. Gautas junginys (**3a**) išvalytas kolonėlinės chromatografijos būdu ir identifikuotas jau anksčiau minėtais metodais. Junginio (**3a**) <sup>1</sup>H BMR spektras parodė charakteringą rezonansą *Boc*-grupės protonams, singletu ties 1,40 m.d., tuo tarpu metoksi grupės signalas iš COOMe identifikuotas kaip singletas ties 3,71 m.d.. IR spektre stebimos C=O grupių absorbcijos juostos ties 1684 cm<sup>-1</sup> ir 1719 cm<sup>-1</sup>. Kiti pradiniai junginiai (**3b–g**) gauti tokiais pačiais reakcijos sąlygomis, tačiau tolimesnėje sintezėje naudotos medžiagos nebuvo papildomai gryninamos.

### 3.2. Pirimidino fragmentą turinčių junginių sintezė

Literatūroje radama daugybė pirimidino fragmentą turinčių junginių sintezės būdų. Vienas iš aprašytų tiesioginio 2-pakeistų pirimidino-5-karboksilo esterių sintezavimo metodų yra naudojant 3,3-dimetoksi-2-metoksikarbonilpropen-1-olo natrio druską. Šis junginys lengvai kondensuojasi reakcijoje su amidinio druskomis DMF, norint gauti atitinkamus 2-pakeistus pirimidino-5-karboksilo esterius [30].

Šiame darbe norint gauti pirimidino-5-karboksilato darinius buvo atliekamos kondensacijos reakcijos, tačiau kaip tirpiklis nebuvo pasirinktas DMF, dėl medžiagų tirpumo ir aukštos tirpiklio virimo temperatūros. Sintetinant metilo 4-(1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidino-3-il)pirimidino-5-karboksilatą (**4a**) buvo atliktas reakcijos sąlygų optimizavimas (žr. 3.2 schema).

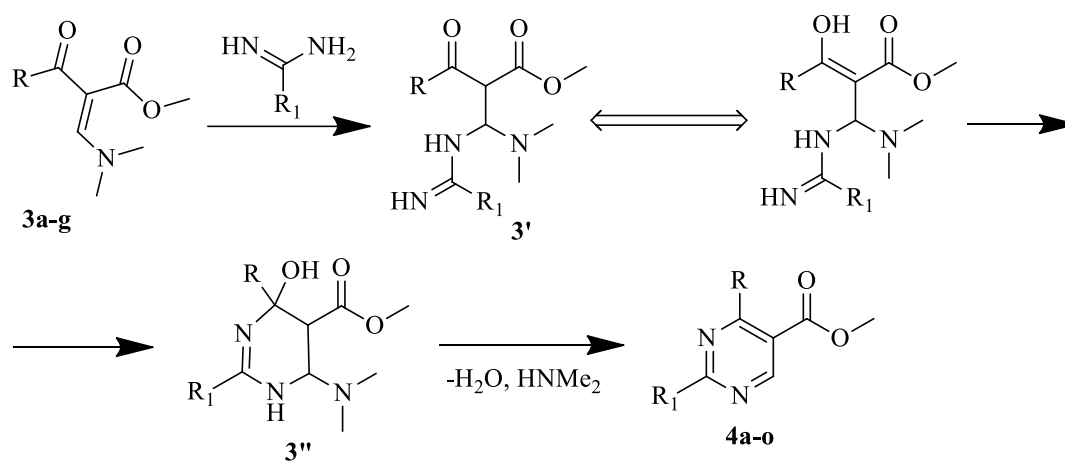


#### 3.2 schema. Metilo 4-(1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidino-3-il)pirimidino-5-karboksilato sintezė

Reakcijos optimizavimui buvo parinkti skirtingi tirpikliai ir stiprios bazės. Iš pradžių reakcija vykdyta (*Z*)-*tert*-butilo 3-(3-(dimetilamino)-2-(metoksikarbonil)akrilil)azetidino-1-karboksilatą ištirpinus EtOH ir pridėjus formamidino hidroklorido bei NaOEt. Reakcijos mišinys maišytas kambario temperatūroje 10 valandų. Gautas produktas **4a** turėjo etilo esterio grupę, kadangi tirpikliu buvo pasirinktas EtOH. Šioje reakcijoje stipri NaOEt bazė buvo naudota neutralinti HCl, todėl po reakcijos gaunamos baltos nuosėdos, kurios po to nufiltruojamos. Vykdytą reakciją šiomis sąlygomis

produkto išeiga buvo 32 %. Toliau reakcijai optimizuoti buvo pasirinkti tirpiklis MeOH ir bazė NaOMe. Kaip ir prieš tai, reakcijos mišinys maišytas kambario temperatūroje, 10 valandų, gauta produkto (**4a**) išeiga – 65 %. Taigi, geresni rezultatai buvo gauti tirpikliu naudojant MeOH ir stiprią bazę NaOMe.

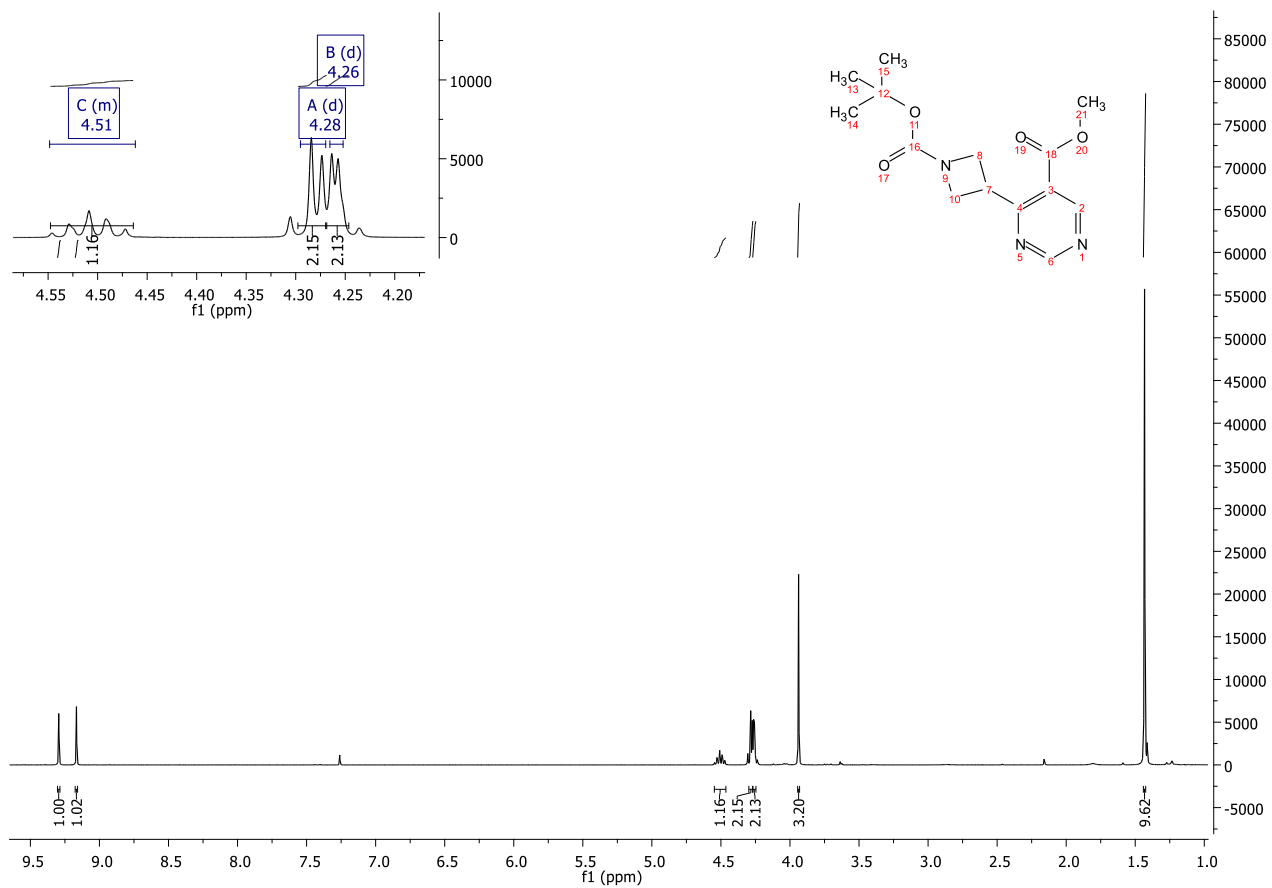
Šių pirimidino-5-karboksilato darinių (**4a-o**) susidarymo mechanizmas pavaizduotas 3.3 schemoje. Pradinei medžiagai (**3**) reaguojant su amidiniais MeOH prie aktyviausios dvigubos jungties susidaro aminaliai **3'**. Toliau vyksta ketogrupės enolizacija ir po to prie aktyvuotos dvigubos jungties vyksta aminogrupės nukleofilinis prisijungimas susidarant 1,4,5,6-tetrahidropirimidino heterociklui **3''**. Vėliau vyksta aromatizacija į pirimidino žiedą atskylant vandens ir dimetilamino molekulems bei susiformuojant tiksliniam produktui (**4**).



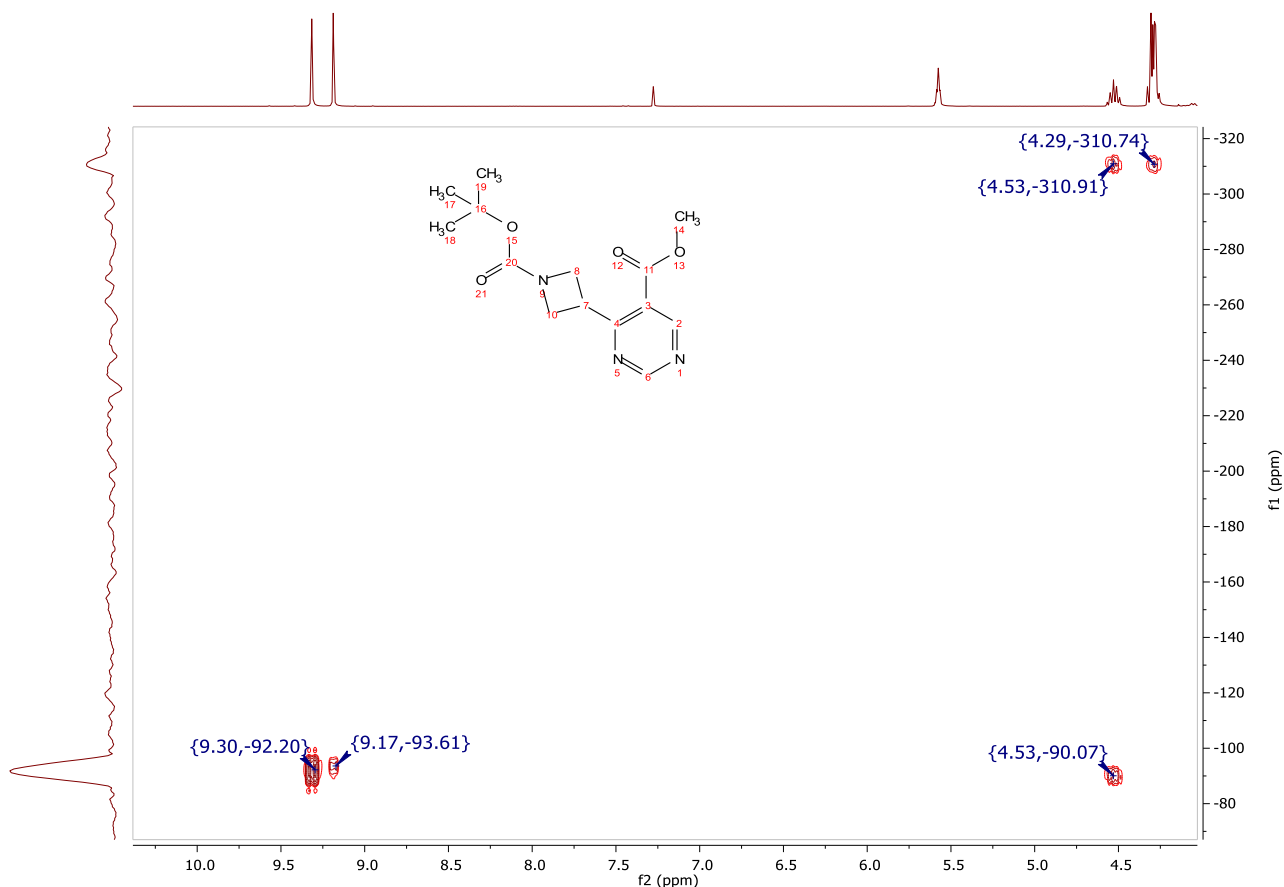
**3.3 schema.** Pirimidinų susidarymo mechanizmas

Pakartotinai atliekant metilo 4-(1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidino-3-il)pirimidino-5-karboksilato (**4a**) sintezę iš pradinės medžiagos (**3a**) reakcija vykdyta optimizuotomis sąlygomis, tirpikliu naudojant MeOH ir baze NaOMe, maišant kambario temperatūroje 10 valandų. Gauto junginio (**4a**) struktūra išsamiai patvirtinta pagal IR ir BMR spektrų signalus, MS ir HRMS spektroskopijos metodais.  $^1\text{H}$  BMR spektre matomi charakteringi Boc-grupės protonai, singletu ties 1,42 m.d.. Taip pat stebimi azetidino žiedo metileno grupių protonai srityje nuo 4,25 m.d. iki 4,30 m.d., o azetidino CH grupės protonas multipletu srityje nuo 4,47 m.d. iki 4,55 m.d. imtinai (žr. 3.1 pav.).





3.1 pav. Junginio **4a**  $^1\text{H}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektras

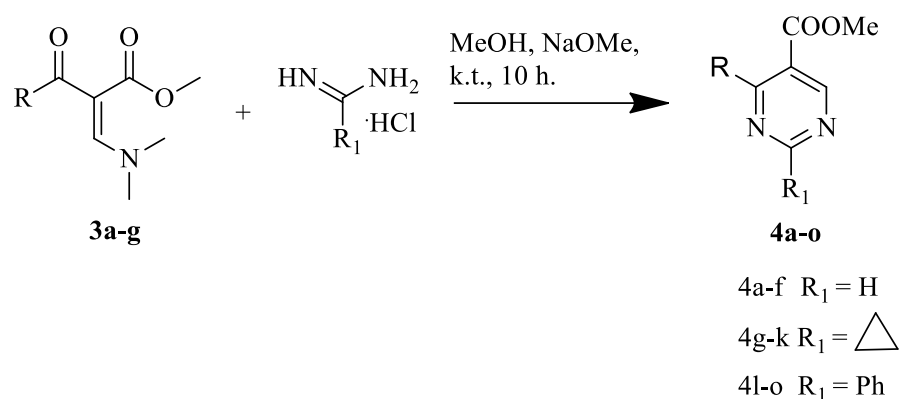


3.2 pav. Junginio **4a**  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC ( $\text{CDCl}_3$ ) spektras

$^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC spektre (žr. 3.2 pav.) azetidino fragmento CH grupės protonas turi HMBC sąveiką per 1 ryšį su pirimidino azotu ties -90,1 m.d.. Taip pat matoma, kad CH grupės, iš pirimidino fragmento, turi HMBC sąveiką per 2 ryšius ties -92,2 m.d. ir -93,6 m.d..  $\text{CH}_2$  grupės protonai turi HMBC sąveiką su azetidino azotu ties -310,7 m.d., o CH protonu ties -310,9 m.d..

$^{13}\text{C}$  BMR spektre stebimi du  $\text{C}=\text{O}$  grupės signalai ties 164,6 m.d. ir 169,7 m.d., o 3-C azetidino anglies signalas stebimas ties 33,6 m.d.. Azetidino žiedo  $\text{CH}_2$  anglies signalai persidengia kartu su metilo esterio grupės signalu, todėl gaunamas multipletas nuo 51,9 m.d. iki 53,5 m.d.. *Boc*-grupės anglies signalas stebimas gana tipinėje 28,5 m.d. srityje. Šio junginio (**4a**) IR spektre charakteringos  $\text{C}=\text{O}$  absorbcijos juostos stebimos ties  $1696\text{ cm}^{-1}$  ir  $1729\text{ cm}^{-1}$ .

Toliau junginiai (**4b–o**) buvo sintetiniai pagal optimizuotas reakcijos sąlygas, tirpikliu naudojant MeOH ir stiprią bazę NaOMe. Bendra sintezės strategija pateikiama 3.4 schemoje. Išskirti iš reakcijos mišinių produktai buvo identifikuoti anksčiau minėtais metodais.



### 3.4 schema. Pirimidinų sintezė

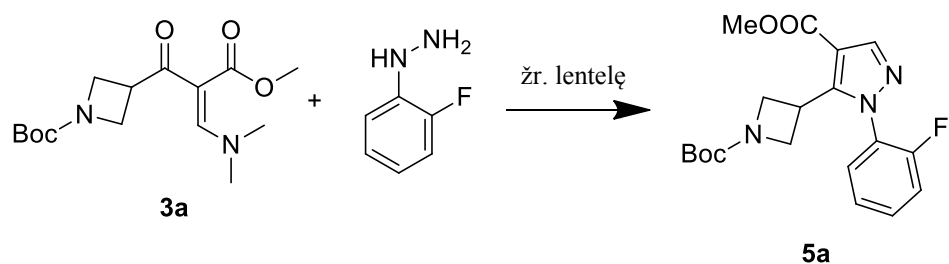
Pastebėta tendencija, jog vykdant reakcijas su (*S*)-piperidino-2- ir (*R*)-3-karboksirūgštimis (**3b**, **c**)  $^1\text{H}$  BMR spektre piperidino žiedo protonai matomi nuo 1,54 m.d. iki 4,20 m.d. imtinai. Daugumos gautų produktų (**4a–o**) esterio  $-\text{OCH}_3$ - grupės protonai stebimi singletu, apytiksliai ties 3,96 m.d.. Junginių gautų iš (*R*)-3-karboksilo rūgšties IR spektre charakteringos  $\text{C}=\text{O}$  absorbcijos juostos stebimos apytiksliai ties  $1691\text{ cm}^{-1}$  ir  $1727\text{ cm}^{-1}$ .

Siekiant gauti junginius (**4**), turinčius ne tik azetidino ir piperidino žiedus, kaip pradinės medžiagos buvo naudojamos (*S*) ir (*R*)-pirolidino-2- ir 3-karboksirūgštys (**3d–g**). Sintezės reakcijos atliktos pagal anksčiau aprašytą optimizuotą metodiką, gauti nauji produktai **4c–f**, **4i–k**, **4n** bei **4o**. Išanalizavus šių produktų BMR spektrus, pastebėta, jog pirolidino žiedo protonai matomi nuo 1,77 m.d. iki 4,40 m.d. imtinai, o 2-H arba 3-H protonai stebimi 4,30–5,50 m.d. srityje. IR spektruose (*S*) ir (*R*) izomerų, turinčių (pirolidin-3-il)pirimidino-5-karboksilato fragmentą, karbonilinės grupės srityje nuo  $1689\text{ cm}^{-1}$  iki  $1729\text{ cm}^{-1}$ , stebimos dvi charakteringos absorbcijos juostos.

### 3.3. 5-(1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidino-3-il)-1-pakeistų 1*H*-pirazolo-4-karboksilatų sintezė

Organinėje sintezėje yra plačiai paplitę junginiai, turintys pirazolo žiedo fragmentą. Literatūroje aprašomas ne vienas sintezės būdas naudojant hidrazinus. Vienas iš galimų būdų yra Knorr pirazolo sintezė. Pirazolai ir jų dariniai sintetinami iš hidrazino arba jo darinių ir 1,3-dikarbonilo junginio naudojant rūgštinį katalizatorių [31].

Sintetinant metilo 5-(1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidino-3-il)-1-(2-fluorofenil)-1*H*-pirazolo-4-karboksilatą (**5a**) (žr. 3.5 schema) buvo atliekamas reakcijos sąlygų optimizavimas. Parinkti skirtingi tirpikliai, temperatūra, reakcijos laikas bei pridėtos bazės (žr. 3.1 lentelė).



3.5 schema. Junginio (5a) sintezė

Reakcijai optimizuoti buvo pasirinkti tirpikliai EtOH ir ledinė acto rūgštis. Kaip žinoma ledinė acto rūgštis yra silpna rūgštis, nes jos disociacijos laipsnis gana nedidelis [32]. Apsauginei amino *Boc* grupei pašalinti reikalingos stiprios rūgštys, pavyzdžiui, trifluoroacto rūgštis, HCl metanolyje, todėl optimizuojant reakcijos sąlygas pasirinkta ledinė acto rūgštis *Boc* apsauginei grupei įtakos neturėjo.

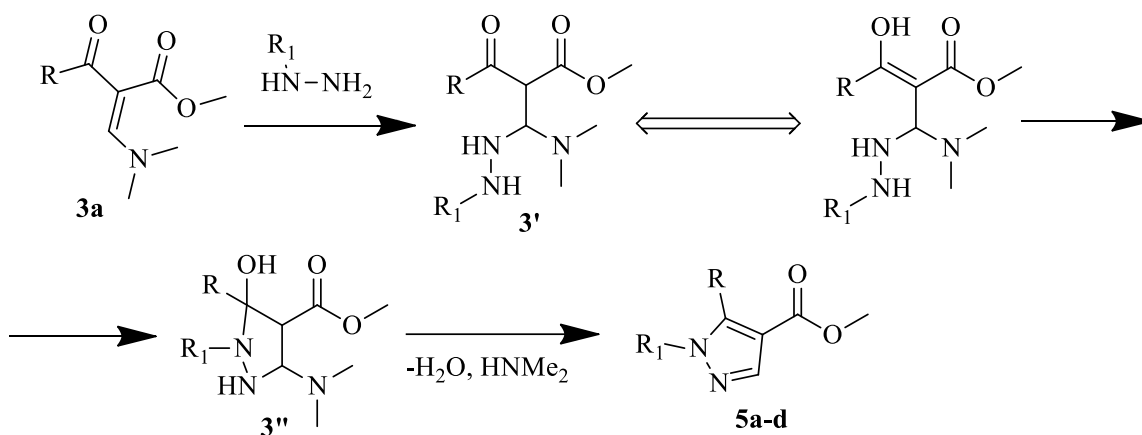
**3.1 lentelė.** Metilo 5-(1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidino-3-il)-1-(2-fluorofenil)-1*H*-pirazolo-4-karboksilato (5a) sintezės optimizavimas

Nr.	Sąlygos	Išeiga, %
1.	TEA, EtOH, 70 °C, 7h	45
2.	EtOH, 70 °C, 7h	74
3.	Led. Acto r., 80 °C, 7h	61

Iš pradžių, pagal literatūroje aprašytą metodiką [31], junginys (5a) buvo bandytas gauti *tert*-butilo 3-[(2*Z*)-3-(dimetilamino)-2-(metoksikarbonil)prop-2-enoil]azetidino-1-karboksilatą (3a) ir (2-fluorofenil)hidrazino hidrokloridą ištirpinus EtOH ir maišant virimo temperatūroje su grįžtamuju kondensatoriumi, 1 valandą. Patikrinus reakcijos eigą plonasluoksnės chromatografijos būdu pastebėta, jog vis dar matomi pradinės medžiagos likučiai, todėl reakcijos mišinys buvo maišytas virimo temperatūroje dar 6 valandas EtOH. Pastebėta, jog po 7 valandų, susidariusio tikslinio produkto, po gryninimo kolonėlinės chromatografijos būdu, išeiga buvo 74 %. Toliau išbandytos kitos reakcijos sąlygos. Reakcijos mišinį ištirpinus EtOH, papildomai pridėta stiprios bazės TEA ir maišyta virimo temperatūroje 7 valandas. Gauta tikslinio produkto išeiga 45 % buvo mažesnė negu vykdant reakciją be TEA (74%), todėl vykdant reakciją pridėti bazės nebuvo tikslinga.

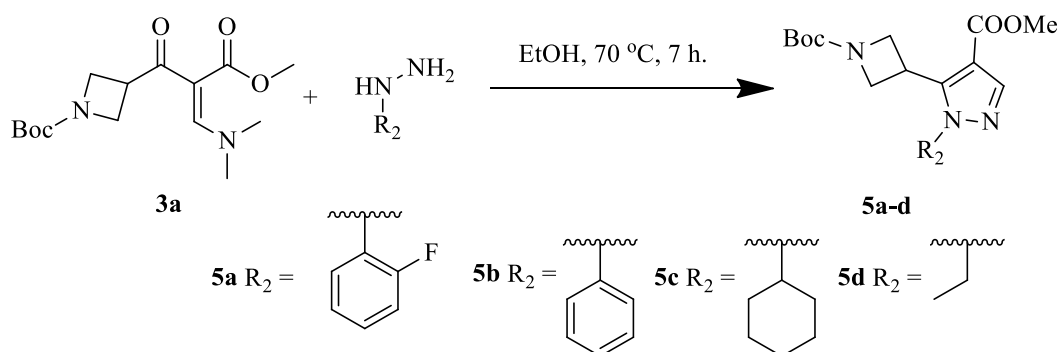
Vykdam tolimesnį reakcijos optimizavimą buvo pasirinktas tirpiklis ledinė acto rūgštis. Šiuo atveju reakcijos mišinys buvo maišomas virimo temperatūroje, ledinėje acto rūgštyje su grįžtamuju kondensatoriumi 1 valandą. Patikrinus reakcijos eigą, anksčiau minėtu būdu, stebimas pradinės medžiagos likutis, todėl reakcijos mišinys maišomas dar 6 valandas. Gauta tikslinio produkto išeiga 61 % buvo geresnė nei naudojant TEA, tačiau mažesnė nei reakciją vykdant EtOH. Taigi, geriausi rezultatai išeigos atžvilgiu gauti kaip tirpiklį naudojant EtOH.

Šių pirazolo-4-karboksilato darinių (**5a-d**) susidarymo mechanizmas pavaizduotas 3.6 schemoje. (*Z*)-*tert*-butilo 3-(3-(dimetilamino)-2-(metoksikarbonil)akriiloil)azetidino-1-karboksilatas (**3a**) reaguoja su hidrazinu EtOH prie aktyviausios dvigubos jungties ir susidaro aminoraliai **3'**. Toliau vyksta ketogrupės enolizacija ir po to prie aktyvuotos dvigubos jungties vyksta aminogrupės nukleofilinis prisijungimas susidarant pirazolidino heterociklui **3''**. Vėliau vyksta aromatizacija į pirazolo žiedą atskylant vandens ir dimetilamino molekulėms bei susiformuojant tiksliniam produktui (**5**).



**3.6 schema.** Pirazolų sintezės mechanizmas

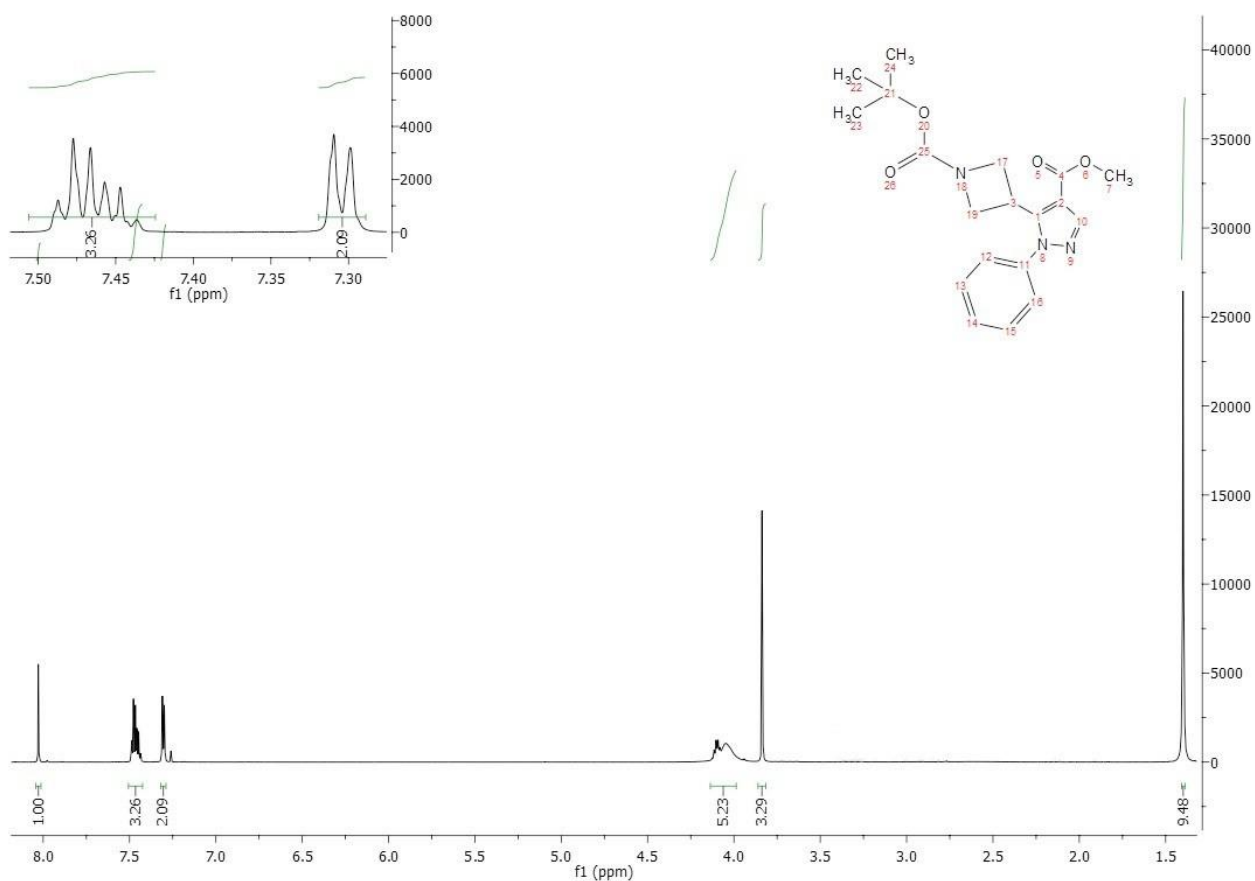
Pakartotinai atliekant metilo 5-(1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidino-3-il)-1-(2-fluorofenil)-1*H*-pirazolo-4-karboksilato (**5a**) sintezę iš pradinės medžiagos (**3a**) reakcija vykdyta optimizuotomis sąlygomis, tirpikliu naudojant EtOH maišant virimo temperatūroje 7 valandas. Gauta produkto (**5a**) struktūra patvirtinama pagal anksčiau minėtus metodus. Junginiai (**5b-d**) buvo sintetinami pagal optimizuotas reakcijos sąlygas. Bendra sintezės strategija pateikiama 3.7 schemoje.



**3.7 schema.** Pirazolų sintezė

Gautų produktų (**5a-d**) struktūros patvirtinamos pagal anksčiau minėtus metodus. Junginio (**5b**)  $^{13}\text{C}$  BMR spektre stebimi du C=O grupės signalai ties 156,5 m.d. ir 163,4 m.d. bei trys azetidino žiedo

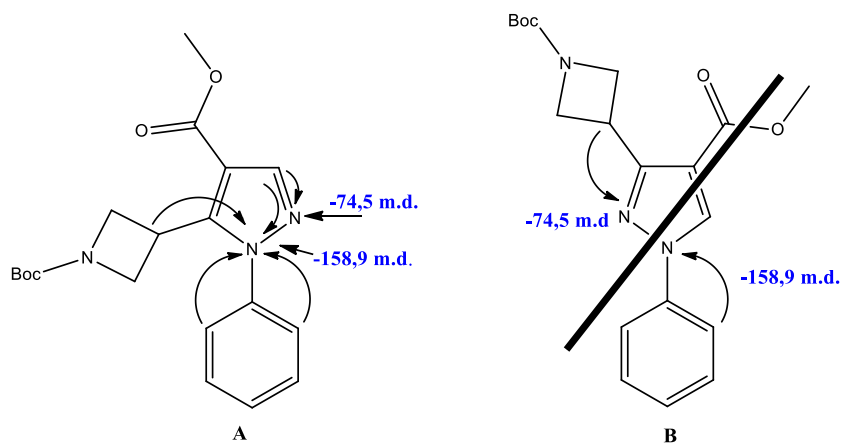
anglies signalai ties 26,0 m.d. ir 55,0 m.d.. Pirazolo žiedo anglies signalai matomi 113,3 m.d., 142,8 m.d. bei 145,8 m.d. srityse. Taip pat matomas metilo esterio grupės anglies signalas ties 51,6 m.d.. IR spektruose karbonilinės grupės srityje  $1691\text{ cm}^{-1}$  ir  $1716\text{ cm}^{-1}$  stebimos dvi charakteringos absorbcijos juostos.



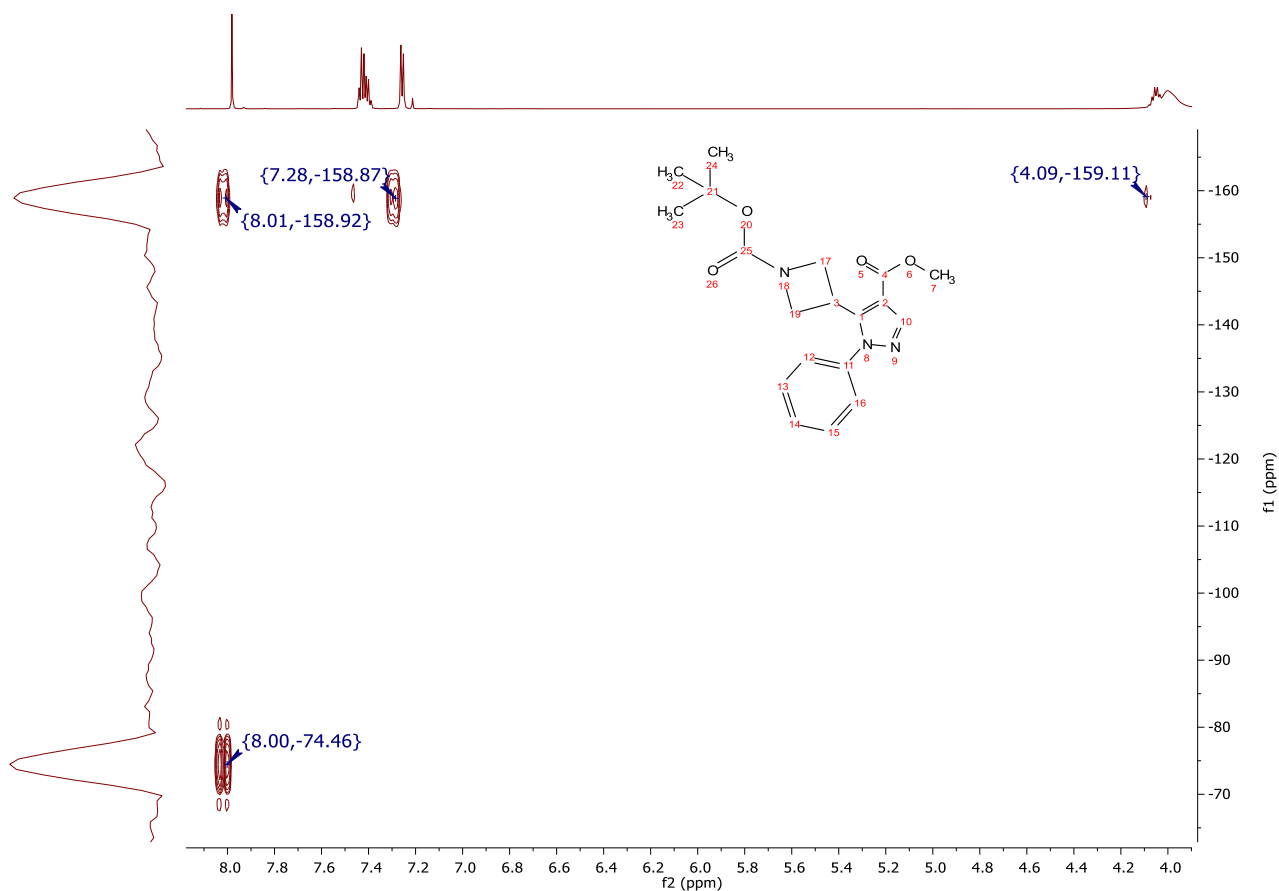
**3.3 pav.** Junginio **5b**  $^1\text{H}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektras

$^1\text{H}$  BMR spektre aztedino žiedo protonai matomi beveik tipinėje 4,00–4,15 m.d. srityje, o pirazolo žiedo protonas stebimas singletu 8,04 m.d.. Kitas singletas ties 3,85 m.d. yra metilo esterio grupės protonų signalas. Taip pat matyti aromatinio žiedo protonai dubletu 7,30 m.d.  $J = 7,5\text{ Hz}$  bei multipletu 7,43–7,52 m.d. srityse (žr. 3.3 pav.).

Pagal literatūroje pateiktus duomenis [31], Knorr tipo reakcijoje yra galimybė susidaryti 1-fenil-(A) arba 2-fenil(B)-pirazolo dariniams (žr. 3.4 pav.).



3.4 pav. Pirazolo darinių A ir B struktūrinės formulės

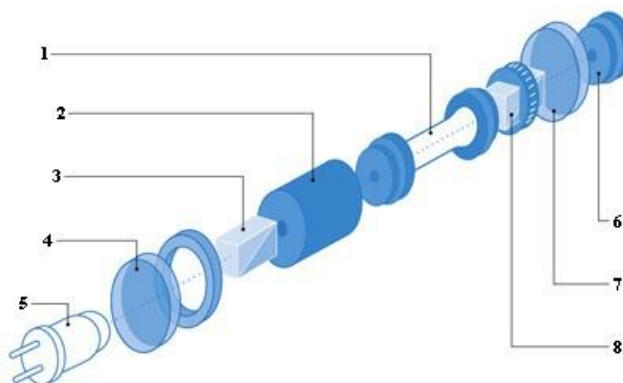


3.5 pav. Junginio **5b**  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC ( $\text{CDCl}_3$ ) spektras

Pagrindinis **A** struktūros įrodymas yra  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC duomenys (žr. 3.5 pav.). Iš azetidino fragmento, CH grupės protonas turi HMBC sąveiką su pirazolo azotu ties -159,1 m.d.. Taip pat šis azotas turi sąveiką su dviem aromatinio žiedo protonais ties -158,9 m.d. bei pirazolo protonu -158,92 m.d. srityje. Šalia esantis azotas turi tik vieną HMBC sąveiką su CH grupės pirazolo protonu ties -74,5 m.d.. Kito izomero **B** atveju būtų stebima CH protono iš azetidino fragmento sąveika su pirazolo azotu, kuris visuomet turi didesnį cheminį poslinkį. Taigi, išanalizavus gautus duomenis galima patvirtinti, jog gauta struktūra yra **A**.

### 3.4. Optinių savybių tyrimas

Šiame darbe buvo tirti optiniai sukimo kampai, kurie gali būti tiek teigiami (+), jei plokštuma pasisuka pagal laikrodžio rodyklę, tiek neigiami (-), jei prieš laikrodžio rodyklę. Optiškai aktyvūs junginiai charakterizuojami savituojų sukimu, kuris yra automatiškai apskaičiuojamas naudojant UniPol L SCHMIDT+HAENSCH poliarimetrą (žr. 3.6 pav.) [33].

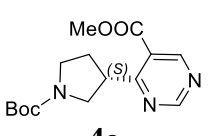
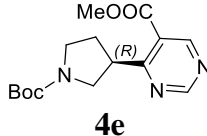


**3.6 pav.** Poliarimetro schema: 1 – kiuvetė, 2 – Faradėjaus modulatorius, 3 – polarizacijos prizmė, 4 – trukdžių filtras, 5 – šviesos šaltinis, 6 – detektorius, 7 – kolimatorius, 8 - analizatoriaus prizmė

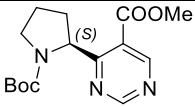
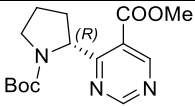
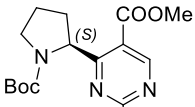
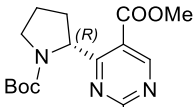
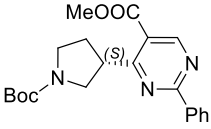
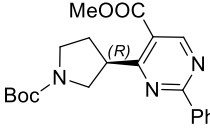
Buvo tirti junginiai, turintys *R* arba *S* izomerus. Gautų junginių porų optinio sukimo rezultatai pavaizduoti 3.2 lentelėje. Pateikti junginiai sudaryti iš pirolidino bei pirimido žiedų bei su trimis skirtingais pakaitais. Pagal gautus matavimo rezultatus matoma tendencija, jog didėjant pakaito *R* dydžiui, optinis sukimo kampas didėja. Optinio sukimo paklaidos svyruoja nuo 0,2 iki 0,4, tokiems rezultatams gali turėti įtakos skirtingas junginių grynumas. Pavyzdžiui, junginio **4e** grynumas yra 98 %, o **4c** – 100 %, pagal žemiau pateiktus skaičiavimus matoma, jog įvertinus šių junginių grynumą gaunama tokia pati optinio sukimo reikšmė kaip **4c** junginio, tik su priešingu ženklu.

$$[\alpha]_D^{11} = \frac{-10,2}{0,98} = -10,4$$

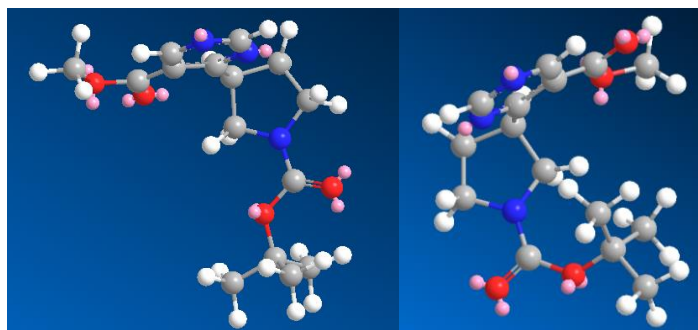
**3.2 lentelė.** Junginių porų optiniai sukimai (lentelės tęsinys kitame puslapyje)

Junginio formulė ir optinis sukimas	Junginio formulė ir optinis sukimas
 <p style="text-align: center;"><b>4c</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>4e</b></p>
$[\alpha]_D^{11} = 10,4$	$[\alpha]_D^{11} = -10,2$



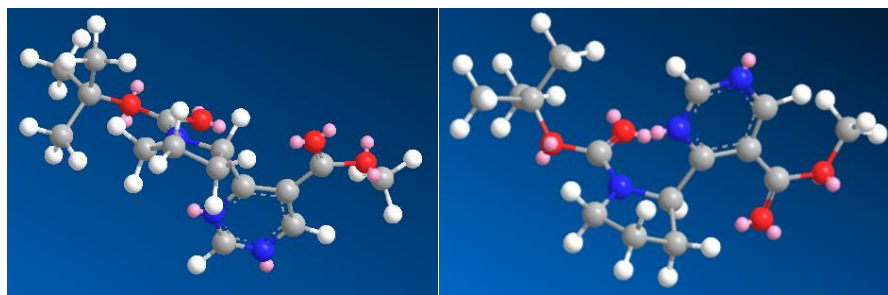
 <p><b>4f</b></p>	 <p><b>4d</b></p>
$[\alpha]_D^{11} = 26,9$	$[\alpha]_D^{11} = -27,2$
 <p><b>4k</b></p>	 <p><b>4j</b></p>
$[\alpha]_D^{11} = -48,3$	$[\alpha]_D^{11} = 47,9$
 <p><b>4n</b></p>	 <p><b>4o</b></p>
$[\alpha]_D^{11} = 54,3$	$[\alpha]_D^{11} = -54,6$

Modeliuojant 3D molekulių vaizdus, iš pradžių, programinės įrangos pagalba, buvo minimizuojama molekulės energija, kad būtų galima duomenis interpretuoti realiame vaizde, kaip išsidėsčiusi molekulė tirpale.



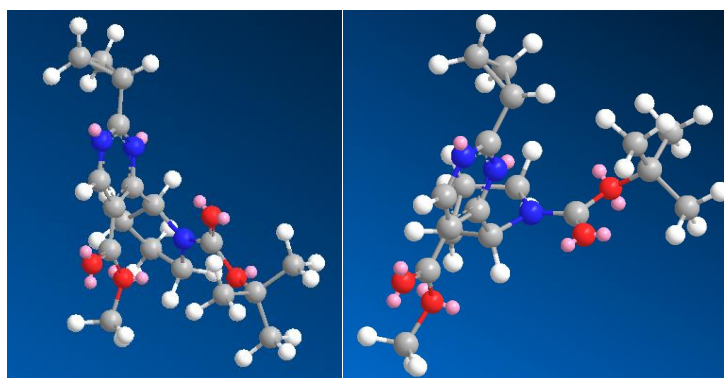
**3.7 pav.** **4c** (kairėje) ir **4e** (dešinėje) junginių 3D molekulių modeliai

**4c** ir **4e** junginių 3D modeliuose (žr. 3.7 pav.) galima matyti, jog pirimidino žiedas išsidėstęs statmenai į pirolidino žiedą. **4c** junginio *Boc* grupė plokštumoje išsidėsčiusi statmenai, o **4e** junginio susilanksčiusi ir arčiau pirolidino žiedo. Šių junginių optinio sukimo reikšmės nėra labai didelės, *S* izomero – 10,5, o *R* – -10,2. Kadangi šių junginių grynumas buvo skirtingas, galima daryti prielaidą, jog esant abiejų medžiagų vienodam grynumui turėtų būti gaunamos vienodos optinio sukimo kampo reikšmės.



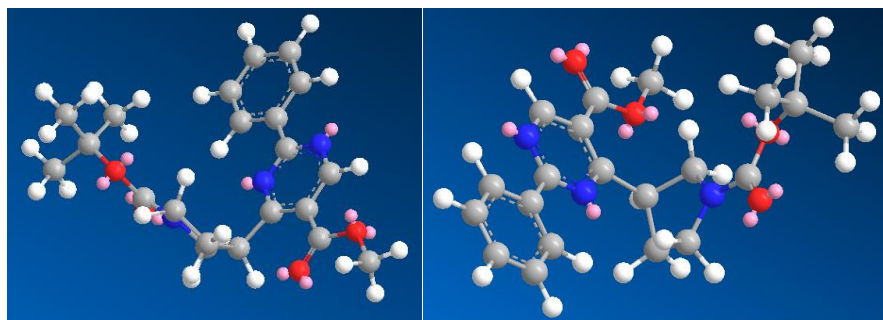
3.8 pav. **4f** (kairėje) ir **4d** (dešinėje) junginių 3D molekulių modeliai

Kita 3D modelių pora yra junginiai **4f** ir **4d** (žr. 3.8 pav.). Medžiagos **4f** specifinis optinis sukimo kampas yra 26,9, o **4d** – -27,2. Abiejų junginių pirimidino žiedas yra statmenas į pirolidino žiedo, tačiau lyginant su prieš tai aprašyta pora (žr. 3.7 pav.) šios molekulės yra plokštesnės ir mažiau susilankščiusios. Manoma, jog toks molekulių išsidėstymas galėtų lemti, jog **4f** ir **4d** poros optinis sukimo kampas yra didesnis nei **4c** ir **4e**. Taip pat galėtų lemti ir tai, jog pirimidino žiedas jungiasi su pirolidino antroje padėtyje.



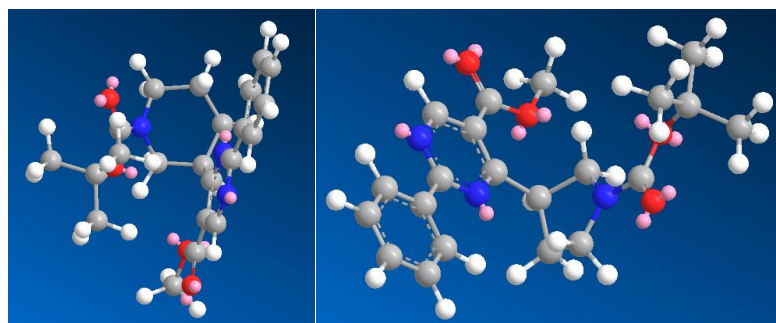
3.9 pav. **4k** (kairėje) ir **4j** (dešinėje) junginių 3D molekulių modeliai

Dar viena 3D modelių pora yra junginiai **4k** ir **4j** (žr. 3.9 pav.). Šių junginių išsidėstymas erdvėje lyginant su prieš tai aptartomis yra kitoks, kadangi prie pirimidino žiedo yra ciklopropano pakaitas. Šis pakaitas, kaip matoma iš 3.9 paveikslo, yra nususukęs nuo *Boc* grupės į priešingą pusę. Tai gali lemti, jog optinis sukimo kampas žymiai didesnis, *S* izomero – -48,3, o *R* – 47,9. Taigi, kaip matoma iš gautų matavimo rezultatų, optinio sukimo kampo dydis gali priklausyti nuo pakaito dydžio bei molekulių išsidėstymo erdvėje.



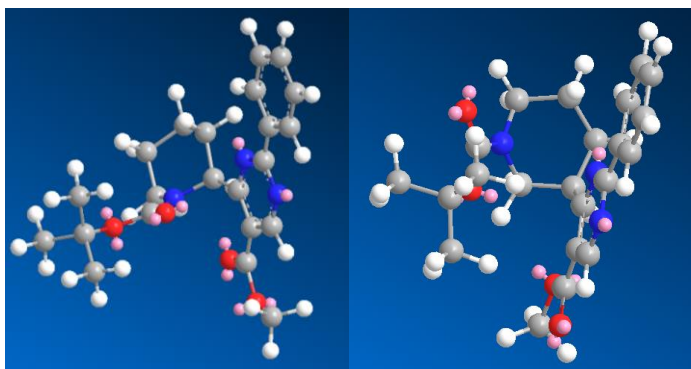
3.10 pav. **4n** (kairėje) ir **4o** (dešinėje) junginių 3D molekulių modeliai

**4n** ir **4o** junginiai turi aromatinio žiedo pakaitą. 3D modeliuose (žr. 3.10 pav.) šie žiedai išsidėstę vienoje plokštumoje kartu su pirimidino žiedu. *Boc* grupė **4n** junginyje yra arčiau aromatinio žiedo, o **4o** metilo esterio grupės. Optinis sukimo kampas esant šiam pakaitui didesnis nei anksčiau aprašytuose 3D modeliuose, **4n** junginio 54,3, o **4o** – -54,6. Taip pat manoma, jog pakaitų išsidėstymas vienoje plokštumoje gali turėti įtakos šiam padidėjimui.



3.11 pav. **4l** (kairėje) ir **4o** (dešinėje) junginių 3D molekulių modeliai

Kituose 3D molekulių modelių vaizduose (žr. 3.11 pav.) pateikiami ne to paties junginio *R* ir *S* izomerai, o lyginami *R* izomerai, turintys aromatinio žiedo pakaitą. Atsižvelgiant į gautus matavimo rezultatus, **4l** junginio optinio sukimo kampas yra daugiau nei 1,5 karto didesnis nei **4o**. Pagal 3D modelio vaizdą, kairėje esančio **4l** junginio molekulės žymiai tvarkingiau išsidėsčiusios vienoje plokštumoje negu **4o**. Kadangi kairėje esančioje molekulėje yra piperidino, o dešinėje pirolidino žiedas, tai taip pat gali turėti įtakos molekulių išsidėstymui erdvėje bei optinio sukimo dydžiui.



**3.12 pav. 4m** (kairėje) ir **4l** (dešinėje) junginių 3D molekulių modeliai

Taip pat palyginimui pasirenkami (*S*)-piperidino-2- ir (*R*)-3-karboksilatai, turintys aromatinio žiedo pakaitą. Junginio **4m** optinio sukimo kampas yra  $-78,9$ , o **4l** –  $-95,3$ . Pagal gautus 3D modelio vaizdus (žr. 3.12 pav.) matyti, jog junginio **4l** molekulės išsidėstę tvarkingiau vienoje plokštumoje. *Boc* grupė **4m** junginyje yra labiau nutolusi nuo plokštumoje išsidėsčiusio pirimidino žiedo bei pats piperidino žiedas nežymiai pasisukęs lyginant su **4l** junginiu. Taigi pagal gautus rezultatus matoma, jog (*S*)-piperidino-2-karboksilato optinis sukimo kampas yra mažesnis nei (*R*)-3-karboksilato, nors anksčiau pateiktoje lentelėje matyti, jog esant pirolidino žiedui rezultatai priešingi. Manoma, jog tam įtakos gali turėti pats piperidino žiedas bei jo padėtis plokštumoje.

## IŠVADOS

1. Atlikus literatūros analizę, nustatyta, kad pirimidino fragmentą turintys junginiai yra labai naudingi medicinoje, gydant tokias ligas, kaip atopinis dermatitas, maliarija bei onkologinius susirgimus. Pirimidino žiedo sintezei svarbiausi yra trys pagrindiniai tipai ir jų modifikacijos. 1 tipas susijęs su dviguba kondensacija, 2 tipe susidaro tarpinis junginys aminometilidenas, o 3 tipe vyksta vieno C atomo įterpimas tarp 1,3-diamino.
2. Atlikus enantiomeriškai gryną ciklinių aminorūgščių metanolizės reakciją, naudojant Meldrumo rūgštį, gauti pradiniai  $\beta$ -ketoesterių dariniai.
3. Atlikus reakcijos sąlygų optimizavimą, naudojant pradinius susintetintus  $\beta$ -ketoesterių darinius ir atitinkamus imidinus ar hidrazinus, gauti tiksliniai produktai **4a-o** ir **5a-d**:
  - 3.1. Nustatyta, kad vykdant pirimidino-5-karboksilato darinių sintezę, tinkamiausias tirpiklis yra metanolis, o bazė – natrio metoksidas. Šiomis sąlygomis gaunamos geriausios produktų išėigos.
  - 3.2. Sintetinant metilo-5-(1-*Boc*-azetidino-3-il)-1-pakeistų pirazolo-4-karboksilato darinius, tinkamiausias tirpiklis etanolis, o bazės, šio tipo junginiams gauti, naudoti nereikia.
4. Tiriant susintetintų, chiralinį centrą turinčių, junginių optines savybes nustatyta, kad poliarizuotos šviesos plokštumos sukimo kampo kitimui įtakos gali turėti pakaito R dydis, molekulių išsidėstymas erdvėje, pirimidino žiedo padėtis jungiantis su kitu žiedu bei junginyje esantis piperidino ar piroolidino žiedas.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Patrick S. Callery and Linda A. Geelhaar, l-Piperidine as an In Vivo Precursor of the  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Homologue 5-Aminopentanoic Acid, *J. Neurochem*, [interaktyvus]. 1985, 45, 946–948 p., [žiūrėta 2018-04-28]. Prieiga per <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1985.tb04085.x>.
2. Roni Dhaher a , Eyyemisi C. Damisah b , Helen Wang et al., 5-Aminovaleric acid suppresses the development of severe seizures in the methionine sulfoximine model of mesial temporal lobe epilepsy, *Neurobiology of Disease* [interaktyvus]. 2014, 67, 18–23 p., [žiūrėta 2018-04-28]. Prieiga per <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.03.006>.
3. Chandra Bhushan Mishra, Shikha Kumari and Manisha Tiwari, Thiazole: A promising heterocycle for the development of potent CNS active agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2015, 92, 1–34 p., [žiūrėta 2018-04-28]. Prieiga per <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.12.031>.
4. Theivendren Panneer Selvam, Caiado Richa James, Phadte Vijaysarathy Dniandev et al., A mini review of pyrimidine and fused pyrimidine marketed drugs, *Research in Pharmacy*. 2012, 2(4), 01–09 p., ISSN : 2231-539X.
5. Henk C. Van der Plas, *Degenerate ring transformations of heterocyclic compounds* [interaktyvus]. San Diego: Academic Press, 1999. ISBN 0-12-020774-5 [žiūrėta 2018-03-08]. Prieiga per internetą:  
[https://books.google.lt/books?hl=lt&lr=&id=1NRBjgpm3IIC&oi=fnd&pg=PP1&dq=Advances+in+Heterocyclic+Chemistry&ots=YNSHaUqTo&sig=t7NhhFTQw8ljgTBrzsqgk8NM8uM&redir\\_esc=y#v=onepage&q=Advances%20in%20Heterocyclic%20Chemistry&f=false](https://books.google.lt/books?hl=lt&lr=&id=1NRBjgpm3IIC&oi=fnd&pg=PP1&dq=Advances+in+Heterocyclic+Chemistry&ots=YNSHaUqTo&sig=t7NhhFTQw8ljgTBrzsqgk8NM8uM&redir_esc=y#v=onepage&q=Advances%20in%20Heterocyclic%20Chemistry&f=false)
6. T. L.V. Ulbricht, *Purines, Pyrimidines and Nucleotides and the chemistry of nucleic acids* [interaktyvus]. Oxford: Pergamon Press LTD, 1964. ISBN 9781483225265 [žiūrėta 2018-03-08]. Prieiga per internetą:  
[https://books.google.lt/books?hl=lt&lr=&id=V6VmDAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=pyrimidine+containing+amino+acids&ots=VwEqCbU146&sig=NszEi\\_wmAugq6AN-vMO-4bXkKU8&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.lt/books?hl=lt&lr=&id=V6VmDAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=pyrimidine+containing+amino+acids&ots=VwEqCbU146&sig=NszEi_wmAugq6AN-vMO-4bXkKU8&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)
7. Gerald F. Combs, James P. McClung, *The Vitamins, Fundamental Aspects in Nutrition and Health* [interaktyvus]. 5th ed., Academic Press is an imprint of Elsevier, 2017. ISBN 978-0-12-802965-7 [žiūrėta 2018-03-08]. Prieiga per internetą:

[https://books.google.lt/books?hl=lt&lr=&id=UEy0DAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&q=biological+activity+of+riboflavin&ots=BvznVuHrq\\_&sig=TtN\\_1KBxtKgk8\\_L39P43NJrxmw&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.lt/books?hl=lt&lr=&id=UEy0DAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&q=biological+activity+of+riboflavin&ots=BvznVuHrq_&sig=TtN_1KBxtKgk8_L39P43NJrxmw&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)

8. Mario F. C. Santos, Philip M. Harper, David E. Williams et al., Anti-parasitic Guanidine and Pyrimidine Alkaloids from the Marine Sponge *Monanchora arbuscula*. *J. Nat. Prod.* [interaktyvus]. 2015, 78, 1101–1112 p., [žiūrėta 2018-03-11]. Prieiga per DOI: [10.1021/acs.jnatprod.5b00070](https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00070).
9. Irene M. Lagoja, Pyrimidine as Constituent of Natural Biologically Active Compounds. *Chemistry & Biodiversity* [interaktyvus]. 2005, 1, 1–50 p., [žiūrėta 2018-03-11]. Prieiga per <https://doi.org/10.1002/cbdv.200490173>.
10. Ramchander Merugu, Swetha Garimella, Deepthi Balla et al., Synthesis and Biological Activities of Pyrimidines: A Review, *Int. J. PharmTech Res.*. 2015, 8(6), 88–93 p., ISSN: 0974-4304.
11. Mohammad Ashid, Prabhunath Yogi, Deepika Katariya et al., Pyrimidine: medical and biological significance a review. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 2016, 9, 990–1009 p., ISSN 2278-4357.
12. Michèle Besson, Pierre Gallezot and Catherine Pinel, Conversion of Biomass into Chemicals over Metal Catalysts, *Chem. Rev.* [interaktyvus]. 2014, 114, 1827–1870 p., [žiūrėta 2018-03-11]. Prieiga per [dx.doi.org/10.1021/cr4002269](https://doi.org/10.1021/cr4002269).
13. Nicklas Deibl, Kevin Ament and Rhett Kempe, A Sustainable Multicomponent Pyrimidine Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* [interaktyvus]. 2015, 137, 12804–12807 p., [žiūrėta 2018-03-15]. Prieiga per DOI: [10.1021/jacs.5b09510](https://doi.org/10.1021/jacs.5b09510).
14. Toshiaki Sakamoto, Yuichi Koga, Masataka Hikota et al., The discovery of avanafil for the treatment of erectile dysfunction: A novel pyrimidine-5-carboxamide derivative as a potent and highly selective phosphodiesterase 5 inhibitor. *T. Sakamoto et al. / Bioorg. Med. Chem. Lett.* [interaktyvus]. 2014, 24, 5460–5465 p., [žiūrėta 2018-03-15]. Prieiga per [http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.10.008](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.10.008).
15. Wei Guo, Jianhua Liao, Dongqing Liu et al., A Four-Component Reaction Strategy for Pyrimidine Carboxamide Synthesis. *Angew. Chem.* [interaktyvus]. 2016, 128, 1–6 p., [žiūrėta 2018-03-15]. Prieiga per DOI: [10.1002/ange.201608433](https://doi.org/10.1002/ange.201608433).
16. Vinita Sharma, Nitin Chitranshi and Ajay Kumar Agarwal, Significance and Biological Importance of Pyrimidine in the Microbial World. *International Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2014, 202784, 2–4 p., [žiūrėta 2018-03-15]. Prieiga per [http://dx.doi.org/10.1155/2014/202784](https://doi.org/10.1155/2014/202784).

17. S.P. Vartale, B.D. Kalyankar and D.S. Kawale, A new efficient synthesis of tetra substituted pyrimidines and their antimicrobial activity. *Int. J. Curr. Res. Chem. Pharm. Sci.* 2016, 3(3), 19–24 p., ISSN: 2348-5221.
18. N.C. Desai, H.V. Vaghani, K.A. Bhatt et al., Synthesis of novel pyrimidine and pyrazole hybrids as potential antimicrobial agents. *Indian J. Chem.* 2015, 54B, 643–649 p., ISSN: 0376-4699.
19. Kunal Nepali, Sahil Sharma, Manmohan Sharma et al., Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for anticancer hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2014, 77, 422–487 p., [žiūrėta 2018-03-18]. Prieiga per <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.03.018>.
20. Andreas Hochhaus, Richard A. Larson, François Guilhot et al., Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *The New England Journal of Medicine* [interaktyvus]. 2017, 376, 917–927 p. [žiūrėta 2018-03-18]. Prieiga per DOI: [10.1056/NEJMoa1609324](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609324).
21. Tomislav Gregoric, Mirela Sedic, Petra Grbcic et al., Novel pyrimidine-2,4-dione-1,2,3-triazole and furo[2,3-d]pyrimidine-2-one-1,2,3-triazole hybrids as potential anti-cancer agents: Synthesis, computational and X-ray analysis and biological evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2017, 125, 1247–1267 p., [žiūrėta 2018-03-18]. Prieiga per <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.11.028>.
22. Deepak Kumar, Shabana I. Khan, Babu L. Tekwani et al., 4-Aminoquinoline-Pyrimidine hybrids: Synthesis, antimalarial activity, heme binding and docking studies. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2015, 89, 490–502 p., [žiūrėta 2018-03-19]. Prieiga per <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.10.061>.
23. Kamaljit Singh, Hardeep Kaur, Peter Smith et al., Quinoline–Pyrimidine Hybrids: Synthesis, Antiplasmodial Activity, SAR, and Mode of Action Studies. *J. Med. Chem.* [interaktyvus]. 2014, 57, 435–448 p., [žiūrėta 2018-03-19]. Prieiga per DOI: [10.1021/jm4014778](https://doi.org/10.1021/jm4014778).
24. Wollenberg, A. Oranje, M. Deleuran et al., ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *JEADV* [interaktyvus]. 2016, 30, 729–747 p. [žiūrėta 2018-03-19]. Prieiga per <https://doi.org/10.1111/jdv.13599>.
25. Baskaran Purushothaman, Parthasarathy Arumugam, Goutam Kulsi et al., synthesis, and biological evaluation of novel catecholopyrimidine based PDE4 inhibitor for the treatment of atopic dermatitis. *European Journal of Medicinal Chemistry*



- [interaktyvus]. 2018, 145, 673–690 p., [žiūrėta 2018-03-19]. Prieiga per <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.069>.
26. Monika Sharma, Vanamala Deekshith, Arvind Semwal et al., Discovery of tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidine derivatives for the treatment of neuropathic pain. *Bioorganic Chemistry* [interaktyvus]. 2014, 52, 69–76 p., [žiūrėta 2018-03-22]. Prieiga per <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2013.11.007>.
27. Prafulla B. Choudhari, Manish S. Bhatia, and Swapnil D. Jadhav, Pharmacophore Modelling, Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) and Docking Studies of Pyrimidine Analogs as Potential Calcium Channel Blockers. *Journal of the Korean Chemical Society* [interaktyvus]. 2013, 57(1), 99–103 p., [žiūrėta 2018-03-22]. Prieiga per DOI: [10.5012/jkcs.2013.57.1.000](https://doi.org/10.5012/jkcs.2013.57.1.000).
28. IRM LLC, Bermuda. Preparation of substituted pyrazole derivatives for use as TGR5 agonists [interaktyvus]. Gao Wenqi, Lau Thomas, Pan Shifeng et al. Int. CI: A61P 29/00. US patent, 082947 A1. 2012 06 21. United States Patent and Trademark Office [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per internetą: <https://scifinder.cas.org>.
29. Christine Thomassigny, Géraldine Le Bouc, and Christine Greck, Asymmetric syntheses of functionalized pyrrolizidin-3-ones. ARKAT-USA, Inc. [interaktyvus]. 2012, 8, 231–249 p., [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per internetą: <http://www.arkat-usa.org/get-file/45141>.
30. P. Zhichkin, D. J. Fairfax, S. A. Eisenbein, A General Procedure for the Synthesis of 2-Substituted Pyrimidine-5-Carboxylic Esters. *Synthesis* 2002, 6, 720–722 p., ISSN: 0039–7881.
31. Jie Jack Li, Name reactions [interaktyvus]. 4th ed., Springer, 2009. ISBN 978-3-642-01052-1 [žiūrėta 2018-05-09]. Prieiga per internetą: [https://books.google.lt/books?hl=lt&lr=&id=Ff1DAAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR7&dq=name+reactions+Jie+Jack+Li&ots=GNmfoldk\\_V&sig=J6cE-rt\\_2OcfNygx6CGUOzG9QIQ&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.lt/books?hl=lt&lr=&id=Ff1DAAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR7&dq=name+reactions+Jie+Jack+Li&ots=GNmfoldk_V&sig=J6cE-rt_2OcfNygx6CGUOzG9QIQ&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false).
32. Cesar Vargas, Organic Acids: Characteristics, Properties and Synthesis. Nova Science Publishers, Incorporated, 2016. ISBN 978-1-6348-5931-8.
33. P. Kadziauskas, Stereochemijos sąvokos [interaktyvus]. VU spaustuvė, 1999, 53–55 p. [žiūrėta 2018-05-09]. Prieiga per internetą: [http://www.chgf.vu.lt/files/doc/mokomoji\\_medziaga/stereochemijos\\_savokos.pdf](http://www.chgf.vu.lt/files/doc/mokomoji_medziaga/stereochemijos_savokos.pdf).