

SINTEZA DHE KARAKTERIZIMI STRUKTUROR I 9-DEAZAGUANINËS SI PARAARDHËS I INHIBITORËVE TË PNP-SË

(SYNTHESIS AND STRUCTURAL CHARACTERIZATION OF 9-DEAZAGUANINE AS A PRECURSOR OF PNP-INHIBITORS)

Hamit ISMAILI^{*a}, Biserka ZINIĆ^b, Muhamet BICAJ^a, Ramiz HOTI^a, Florina KARANEZI^a

^aFakulteti i Shkencave Matematike Natyrore-Departamenti i Kimisë, Universiteti i Prishtinës,
KOSOVË

^bInstituti Rudjer Boskovic, Laboratori i kimisë supramolekulare dhe nukleozideve, Zagreb,
KROACI

PËRMBLEDHJE

Me reaksion të nitrimit të 2-amino-6-metil-3*H*-pirimidin-4-onit [10], është përfutur 2-amino-6-metil-3-nitro-3*H*-pirimidin-4-onit [1]. Komponimi (1) është trajtuar me DMF/DMA, pastaj me benzil klormetil eter në DMF dhe më pas me DMF/DMA me ç'rast është përfutur *N'*-[1-benziloksimetil-4-(2-dimetilamino)vinil-1,6-dihidro-5-nitro-6-oksopiridin-2-il]-*N,N*-dimetilformamid [12]. Me ciklizim të produktit [12], me Na₂S₂O₄ në prani të THF është sintetizuar *N'*-[3-benziloksimetil-4,5-dihidro-4-okso-3*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2-il]-*N,N*-dimetilformamida [13] e cila është trajtuar me amoniak metanolik dhe më pas me hidrogenizim katalitik ka dhënë 9-deazaguaninë [9]. Karakterizimi strukturor i produkteve të sintetizuara është bërë nga spektrat IK, UV-VIS, ¹H-RBM dhe ¹³C-RBM.

Fjalët kyçe: PNP, 9-deazaguaninë, refluktim, nukleozide, nukleotide, ADN, ARN.

ABSTRACT

The nitration of 2-amino-6-methyl-3*H*-pyrimidin-4-one [10], gave the 2-amino-6-methyl-3-nitro-3*H*-pyrimidin-4-one [1]. The compound (1) was treated with DMF/DMA, and with benzyl chloromethyl ether in DMF and then with DMF/

DMA to obtain *N'*-[1-benziloksimetil-4-(2-dimetilamino)vinil-1,6-dihidro-5-nitro-6-oksopiridin-2-yl]-*N,N*-dimetilformamidine [12]. By cyclisation of [12], with Na₂S₂O₄ in presence of THF, *N'*-[3-benziloksimetil-4,5-dihidro-4-oxo-3*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-2-il]-*N,N*-dimetilformamidine [13] is synthesized and this product was treated with methanolic amonia and than by catalytic hydrogenation, using palladium hydroxide on carbon as catalyst to gave 9-deazaguanine [9]. The structural characterisation of synthesized products were done by IR, UV-VIS, ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectra.

Key-words: PNP, 9-deazaguanine, reflux, nucleoside, nucleotide, DNA, RNA.

HYRJE

Nukleozidet shfaqin një spektër të gjerë aktiviteti biologjik i cili përgjithësisht rezulton nga aftësia e tyre për të inhibuar enzimat specifike. Ky aktivitet ka çuar në përdorimin e tyre në zhvillimin e agjentëve të ndryshëm farmaceutikë për trajtimin e kancerit dhe luftimin e viruseve të dëmshëm, baktereve e parazitëve.

Aktiviteti biologjik i agjentëve antikancer siç janë 5-fluoro-2'-deoksiuridina (FUDR), arabinozilitidina (ara-C), 8-azainozina, më tej me zbu-

limin e patentave të nukleozideve antivirale, arabinoziladenozini (ara-A) dhe agjenti antitumor, toiocamicinë kanë nxjerrë në pah vlerën potenciale të analogëve të modifikuar të nukleozideve si agjentë kemoterapeutikë¹⁻².

Analogë të ndryshëm të nukleozideve të përfshirë në inhibimin e HIV-1 transkriptazës reverse, të quajtur ddC, ddI, d4T dhe 3TC, kanë treguar rendësi më të madhe për përdorimin e analogëve të nukleozideve si agjentë kemoterapeutikë³⁻⁵ të efektshëm.

Nukleozidet e modifikuara dhe bazat e acideve nukleike kanë qenë subjekt i shumë studimeve për aktivitetin potencial të tyre si inhibitorë enzimesh që rezultojnë në aktivitet antitumor⁶ dhe antiviral⁷. Derivatet e reja të njohura si agjentë citotoksikë "molekula të vogla" në një të ardhëme të afërt do të arrijnë të jenë pjesë esenciale e terapisë ndaj kancerit. Nisur nga ky fakt, ekziston një kërkesë e vazhdueshme për sinteza të agjentëve të tillë me veti të përmirësuara^{8,9}, të njohur si "molekula të vogla".

Objektivi ynë kryesor ishte dizajnimi i një molekule inhibitore e enzimës purinë nukleozidë fosforilazës (PNP). Si një pjesë e programit tonë drejtë sintezave të reja të nukleozideve¹⁰⁻¹⁵ dhe aktivitetit biologjikë të tyre, ne hulumtuam një rrugë më efikase për sintezën e 9-deazaguaninës.

METODAT DHE MATERIALET

Sintezat e produkteve janë bërë me reaksione në kushte refluktimi. Përcjellja e reaksioneve është bërë me TLC në folie plastike DC- Kieselgel 60 F₂₅₄. Pastrimi i produkteve është bërë me kromatografi në kolonë duke përdorë silikagel Merck 0.040-0.063 mm. Pikat e shkrires janë përcaktuar me aparaturën Kofler, në pllakë të nxehët dhe janë të pakorrigjuara. Spektrat UV [λ_{\max} /nm, log ϵ /dm³ mol⁻¹ cm⁻¹] janë bërë me spektrofotometrën Philips PU8700 UV/VIS. Spektrat IR janë fituar nga disqet e KBr në spektrofotometrën Perkin-Elmer 297. Spektrat e ¹H dhe ¹³C RBM, janë incizuar në DMSO-*d*₆ në spektrometrat Bruker AV 300 dhe 600 MHz duke përdorur TMS ose DMSO-*d*₆ si standard të brendshëm.

2-Amino-6-metil-5-nitro-3H-pyrimidin-4-oni (1) dhe *N'*-(1,6-Dihidro-4-metil-5-nitro-6-okso-

pyrimidin-2-il)-*N,N*-dimetilformamidine (5) janë sintetizuar sipas procedurës Pankiewicz¹⁶. *N'*-(1-Benziloksimetil-4-metil-5-nitro-6-okso-pyrimidin-2-il)-*N,N*-dimetil-formamidina (11) është sintetizuar sipas procedurës Sartorelli¹⁷.

N'-[1-Benziloksimetil-4-(2-dimetilamino)vinil-1,6-dihidro-5-nitro-6-okso-pyrimidin-2-il]-*N,N*-dimetilformamidina [12]

Përzjerja e produktit (11) (3.07g, 8.9 mmol), dhe DMF-dimetilacetal (5.62 mL), në 31 mL, të DMF anhidrid është përzjer në temperaturë të dhomës për 44 h. Pas avullimit nën vakum, mbetja e ngurtë është pastruar me kromatografi në kolonë me silikagel (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1, *v/v*) duke dhënë produktin 12 si kristale të verdha (2.51 g, 71%), p.s.h. 196-198 °C (Ref.7, p.s.h. 195-196 °C rendimenti 91%).

R_f 0.43 (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1, *v/v*) UV (MeOH): λ_{\max} /nm: 209, 270, 330, 416, log ϵ / dm³ mol⁻¹ cm⁻¹: 4.29, 3.97, 4.45, 3.94; IR (KBr) ν_{\max} /cm⁻¹: 3448 (w), 2925 (w), 1670 (m,sh), 1661 (m), 1629 (s,sh), 1611 (s), 1535 (s), 1511 (s), 1485 (s), 1398 (s), 1384 (s), 1333 (s), 1300 (s), 1111 (s), 1084 (m), 1055 (m), 799 (w); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ /ppm: 8.85 (s,1H, CH=N), 8.21 (d, 1H, *J* = 12 Hz, NHC=CH) 7.31 (m, 5H, Ph), 5.55 (s, 2H, O-CH₂-N), 5.45 (d, 1H, *J* = 12 Hz, NHC=CH), 4.61 (s, 2H, O-CH₂-Ph), 3.25 (s, 3H, N-CH₃), 3.22 (brs, 3H N-CH₃), 3.03 (s, 3H, N-CH₃), 2.86 (brs, 3H, N-CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ /ppm: 156.35 (s, C-4), 159.42 (d, HC=N), 156.32 (s, C-2), 156.32 (s, C-6), 155.63 (s, C-6), 153.75 (d, NCH=CH), 138.29 (s, Ph), 128.17 (d, Ph), 127.36 (d, Ph), 127.28 (d, Ph), 122.59 (s, C-5), 88.25 (d, CH=CHN), 70.68 (t, N-CH₂-O), 70.52 (t, CH₂-Ph), 41.06 (q, N-CH₃), 35.07 (q, N-CH₃).

N'-(3-Benziloksimetil-4,5-dihidro-4-okso-3H-pirrolo[3,2-*d*]pyrimidin-2-il)-*N,N*-dimetilformamidina [13]

Në suspenzionin e produktit [12] (2.522g, 6,3 mmol), është shtuar Na₂S₂O₄ (6.17 g), THF (93 ml) dhe ujë (46.5 mL). Suspenzioni është përzjer në temperaturë dhome për 18 h. Pas avullimit nën vakuum, mbetja e ngurtë është shpërlarë me ujë dhe pastruar me silikat në kromatografinë në kolonë. (CH₂Cl₂/MeOH, 15:1, *v/v*) duke dhënë j 2.0 g (98%), të 9-deazaguaninës së mbrojtur 13, si pro-

dukt i ngurt me ngjyrë të bardhë të mbyllët: p.sh. 191-194 °C (Ref. 56: p.sh. 195-196 °C).

R_f 0.22 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1, v/v); UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$: 206, 256, 301, $\log \epsilon/\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$: 4.62, 4.62, 4.45; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3436 (m), 3171 (m), 2933 (w), 1654 (s), 1624 (s), 1533(m), 1490 (s), 1424 (s), 1399 (s), 1341 (s), 1256 (w), 1168 (vw), 1105 (s), 1072 (m), 787 (w), 733 (w), 699 (w); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ/ppm : 11.73 (br s, 1H, NH-7), 8.52 (s, 1H, HC=N), 7.29 (m, 5H, Ph), 7.23 (t, 1H, $J = 2.9$ Hz, H-8), 6.12 (t, 1H, H-9, $J=2.5$ Hz), 5.75 (s, 2H, O- CH_2 -N), 4.63 (s, 2H, CH_2 -Ph), 3.13 (s, 3H, N- CH_3), 2.96 (s, 3H, N- CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ/ppm : 156.65 (d, HC=N), 154.72 (s, C-6), 153.47(s, C-2), 143.97 (s, C-4), 138.51 (s, Ph), 128.19 (d, Ph), 128.15 (d, Ph), 127.85 (d, Ph), 127.30 (C-8), 114.05 (s, C-5), 101.63 (d, C-9), 70.53 (t, N- CH_2 -O), 70.38 (t, O- CH_2 -Ph), 40.31 (q, N- CH_3), 34.50 (q, N- CH_3).

2-Amino-3-benziloksimetil-3H-pirrollo[3,2-d]pirimidin-4(5H)-oni [14]

Përzierja e produktit (13) (1 g, 3.07 mmol), dhe përzierja amonjakale e metanolit (86 mL, i ngopur në -10 °C) është nxehur në bombolë të çelikut në 160-166 °C për 12 h. Pas ftohjes, përmbajtja është avulluar nën vakuum deri në tharje dhe mbetja është pastruar në kromatografinë në kolonë ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$, 15:1, v/v) duke dhënë 0.739 g (89%) 14, produkt të ngurtë kristalor me ngjyrë të bardhë p.sh. 204-205 °C; R_f 0.22 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1, v/v).

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$: 206, 234, 258, 292, $\log \epsilon/\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$: 4.47, 4.56, 4.08, 3.96; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3428 (s), 3264 (m), 1686 (s), 1630 (s), 1543 (s), 1469(m), 1414 (m), 1229 (w), 1156 (m), 1042 (s), 973 (w), 883 (w), 781 (m), 749 (m), 701 (m); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ/ppm : 11.52 (br s, 1H, NH-7), 7.31 (m, 5H, Ph), 7.20 (t, 1H, H-8, $J=2.9$ Hz), 6.19 (brs, 2H, NH_2 -2), 5.96 (t, 1H, $J=2.3$ Hz), 5.54 (s, 2H, O- CH_2 -N), 4.57 (s, 2H, CH_2 -Ph); $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ/ppm : 154.10 (s, C-6), 150.75 (s, C-2), 145.44 (s, C-4), 137.68 (s, Ph), 128.21 (d, Ph), 127.91 (d, Ph), 127.70 (d, Ph), 127.61 (d, C-8), 111.75 (s, C-5), 100.55 (d, C-9), 69.98 (t, N- CH_2 -O), 69.76 (t, O- CH_2 -Ph).

9-Deazaguanina, (9)

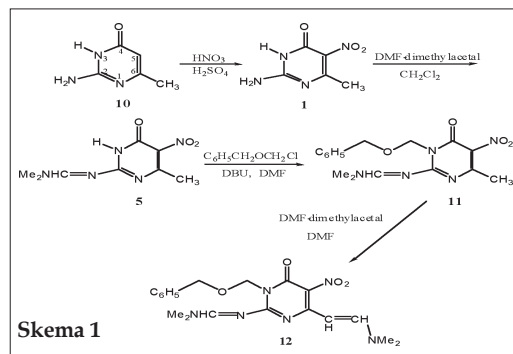
Në trëtësirën e produktit 14 (0.3 g, 1.1 mmol)

në metanol (100 mL) është shtuar hidroksid paladi në karbon (0.2 g) dhe përzierja është hidrogjenizuar për 16 h (H_2 50 psi). Pas ndarjes së katalizatorit, produkti është rikristalizuar me etanol 50% duke dhënë 9-deazaguaninën 9 (0.15 g, 89%), si një produkt i ngurt i bardhë: p.sh.>300 °C; R_f 0.43 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$).

UV (EtOH): $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$: 230, 257, 287, $\log \epsilon/\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$: 4.32, 3.84, 3.76; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3433 (brs, s), 3395 (brs, m), 2923 (m), 1384 (m); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ/ppm : 11.42 (s, 1H, NH-7) 10.44 (brs, 1H, NH-1): 7.12 (t, 1H, $J = 2.9$ Hz, H-8), 5.93 (t, 1H, $J = 2.5$ Hz, H-9), 5.77 (brs, 2H, NH_2); $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ/ppm : 154.60 (s, C-6), 150.89 (s, C-2), 145.29 (s, C-4), 126.79 (d, C-8), 112.55 (s, C-5), 100.24 (d, C-9).

3. REZULTATET DHE DISKUTIMI

2-amino-6-metil-3H-pirimidin-4-oni (10) i gatshëm komercial lehtë është shëndrruar në 2-amino-6-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-oni (1) në rendiment prej 72% sipas procedurës së Pankievicz-it^{16, 57}, duke përdorur përzierjen e H_2SO_4 dhe HNO_3 (Skema 1).



Spektrat RBM të komponimit 1 kanë mbështetur nitrimin e C-5-it, të materialit 10. Në spektrin e ^1H RBM-së, sinjali i protonit të H-5 është zhdukur dhe në spektrin e ^{13}C RBM-së, të 1 sinjali i C-5 është zhvendosur në fushë më të ulët ($\delta = 128.98$ ppm, singlet) si pasojë e grupit $-\text{NO}_2$, krahasuar me C-5 të komponimit të pasubstituar 10 ($\delta = 100.30$ ppm, dublet).

Pastaj, reaksioni i 1 me 2.5 ekuivalent të DMF-dimetilacetat nën kushte të buta^{16, 57}, në diklormetan në temperaturë dheme për 1 orë, ka dhënë

N'-(1,6-dihidro-4-metil-5-nitro-6-oksopirimidin-2-yl)-*N,N*-dimetilformamiden (**5**) në rendiment prej 82%.

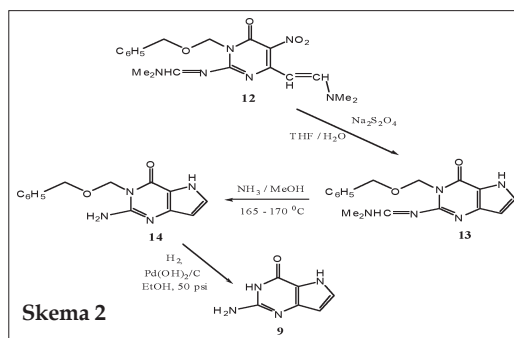
Në spektrin ¹H RBM e derivatit të 2-dimetilaminometilenit **5** sinjali i protonit të NH-3 tregon në zhvendosje në fushë më të ulët prej rreth 0.6 ppm dhe spektrin ¹³C RBM të **5** sinjali i C-2 të nukleobazës tregon ndryshime më dramatike të zhvendosjes prej rreth 3.1 ppm në fushë më të ulët në krahasim me komponimin e 2-amino-1.

Duke u bazuar në procedurën e Sartorellit^{17, 56} ne futëm grupin mbrojtës në pozitën N-3 të bazës. Trajtimi i **5** me benzil klormetil eter në DMF në prani të 1,8-diazabiciklo[5,4,0]undec-7-enit (DBU) në temperaturë dhome ka dhënë *N'*-(1-benziloksimetil-4-metil-5-nitro-6-oksopirimidin-2-il)-*N,N*-dimetilformamidinën (**11**) në rendiment prej 97%. Pastaj trajtimi i mëtejme **11** me DMF-dimetilacetal në DMF në temperaturë dhome ka dhënë *N'*-[1-benziloksimetil-4-(2-dimetilamino)vinil-1,6-dihidro-5-nitro-6-oksopirimidin-2-il]-*N,N*-dimetilformamidë (**12**) në rendiment prej 71%.

Stereokimia e skajit të vargut enamink në pozitën C-6 është përcaktuar si (*E*) në bazë të konstantës së kopulimit të $J = 12$ Hz për dy protonet olifinike ($\delta = 8.21$ ppm, d, 1H, dhe $\delta = 5.45$ ppm, d, 1H). Në spektrin ¹³C RBM sinjali i C-6 i derivatit të 6-formilatuar **12** tregon një zhvendosje në fushë më të lartë prej ca. 8 ppm ($\delta = 122.59$ ppm, singlet), krahasuar me C-6 të komponimit **11** ($\delta = 131.31$ ppm, singlet).

Reduktimi ciklik pasues i **12** me hidrosulfit natriumi në THF/H₂O ka dhënë *N'*-(3-benziloksimetil-4,5-dihidro-4-okso-3*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2-il)-*N,N*-dimetilformamidinën (**13**) në rendiment prej 98%. Trajtimi i 9-deazaguaninës së mbrojtur **13** me amoniak metanolik (i tejpgopur në 0 °C) në një bombol çeliku të pandryshkshëm në temp. 165-170 °C për 12 orë ka dhënë 2-amino-3-benziloksimetil-3*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4(5*H*)-onin (**14**) në rendiment prej 89%.

Përfundimisht, deprotektimi i plotë i 1-benziloksimetil-9-deazaguaninës **14** është arritur me hidrogjenizimin katalitik, duke përdorur hidroksidin e paladiumit në karbon si katalizator, me ç' rast produkti i dëshiruar 2-amino-3*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4(5*H*)-oni (**9**); 9-deazaguanina; është



izoluuar me rendiment prej 89% (Skema 2).

Në spektrin ¹H RBM i derivateve të 9-deazaguaninës **13**, **14**, dhe **9**, sinjali i protonit H-9 është shfaqur në fushë më të lartë (δ 6.1-6 ppm) sesa H-8 (δ 7.2-7.3 ppm) dhe sinjali i protonit NH-7 është shfaqur në $\delta \sim 11.5$ ppm si një singlet. Protonet aromatike të derivateve të **13** dhe **14** kanë shfaqur një multiplet në $\delta \sim 7.3$ ppm, dhe protonet metilene të grupeve mbrojtës e 1-benziloksimetil, O-CH₂-N dhe O-CH₂-Ph kanë shfaqur dy singlete (dy-protone) në regjionin $\delta \sim 5.5$ respektivisht δ 4.6 ppm. Në spektrin ¹H NMR të 9-deazaguaninës **9** afër sinjalit të protonit NH-7 (të shfaqura në δ 11.42 ppm si një singlet), janë vërejtur dy singlete të dobëta dhe të gjëra në δ 10.44 (një-proton, NH-1) dhe 5.78 ppm (dy-protone, 2-NH₂), të gjitha të këmbyeshme për deuterium.

Zhvendosjet kimike të karbonit për derivatet e 9-deazaguaninës **13**, **14**, dhe **9** janë shfaqur në zonat e pritura. Kjo tregon se këto dy derivate të mbrojtura të 9-deazaguaninës **13** dhe **14** janë të përshtatshme për transformime të mëtejme sintetike, kështuqë ne mund të fusim vargje të ndryshme anësore në mënyrë specifike.

PËRFUNDIMET

Duke pasur parasysh rëndësinë e derivateve të 9-deazaguaninës ne kemi fituar 9-deazaguaninën si paraardhës kryesor për përfitimin e derivateve të reja të 9-deazaguaninës (të cilat më pas mund të përdoren si inhibitorë potencialë të PNP-së).

Për sinteza të tilla jemi bazuar në metodën Pankievicz, duke modifikuar kushtet laboratorike të sintezave dhe duke përdorur reagjentë të ndryshëm.

9-Deazaguanina **9** është sintetizuar në shtatë

SINTEZA DHE KARAKTERIZIMI STRUKTUROR I 9-DEAZAGUANINËS

¹ H				¹³ C			
	13	14	9		13	14	9
NH-7	11.73 (brs, 1H)	11.52 (brs, 1H)	11.42 (s, 1H)	HC=N	156.65 d		
NH-1			10.44 (brs, 1H)	C-6	154.72 s	154.10 s	154.60 s
HC=N	8.52 (s, 1H)			C-2	153.47 s	150.75 s	152.09 s
Ph	7.29 (m, 5H)	7.31 (m, 5H)		C-4	143.97 s	145.44s	145.29 s
H-8	7.23 (t, 1H, J=2.9 Hz)	7.20 (t, 1H, J=2.9 Hz)	7.12 (t, 1H, J=2.9 Hz)				
NH2-2		6.19 (brs, 2H)	5.78 (brs, 2H)	Ph	138.51 s	137.68 s	
H-9	6.12 (t, 1H, J=2.5 Hz)	5.96 (t, 1H, J=2.3 Hz)	5.93 (t, 1H, J= 2.3 Hz)	Ph	128.19 d	128.21 d	
O-CH ₂ -N	5.75 (s, 2H)	5.54 (s, 2H)		Ph	128.15 d	127.91 d	
CH ₂ -Ph	4.63 (s, 2H)	4.57 (s, 2H)		Ph	127.85 d	127.70 d	
H-1				C-8	127.30 d	127.61 d	126.79 d
H-2				O-C-O			
H-3				C-1'			
H-4				C-5	114.05 s	111.75 s	112.55 s
H-5a				C-9	101.63 d	100.55 d	100.24 d
H-5b				C-4'			
O-CH ₃				C-2'			
N-CH ₃	3.13 (s,3H)			C-3'			
N-CH ₃	2.96 (s, 3H)			N-CH ₂ -O	70.53 t	69.98 t	
C-CH ₃				O-CH ₂ -Ph	70.38 t	69.76 t	
C-CH ₃				O-CH ₃			
				N-CH ₃	40.31 q		
				N-CH ₃	34.50 q		
				C-CH ₃			
				C-CH ₃			

shkallë me një rendiment të përgjithshëm prej 50%. Produkti (**1**) është përftuar me rendiment 72%, produkti (**5**) me rendiment 82%, produkti (**11**) me rendiment 97%, produkti (**12**) me rendiment 71%, produkti (**13**) me rendiment 98%, produkti (**14**) me rendiment 89% dhe përfundimisht produkti (**9**) me rendiment 89%. Struktura e produkteve të sintetizuara është konfirmuar në bazë të spektrave IK, UV, ¹H RBM, dhe ¹³C RBM.

BIBLIOGRAFIA

CHU C.K., BAKER D.C., *Nucleosides and Nucleotides as Antitumor and Antiviral Agents*; Plenum Press: New York, 1993.

MONTGOMERY J.A. *Medicinal Research Reviews* **2** (1982) 271-308.

MITSUYA H., *Anti-HIV Nucleosides: Past, Present and*

Future; R. G. Landes: New York, 1997.

ZHU X.-F., *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **19** (2000) 651-690.

SIMONS C. *Nucleoside Mimetics: Their Chemistry and Biological Properties*; Gordon and Breach: Amsterdam, 2001.

MACCOSS M., M. J. Robins, *Chemistry of Antitumor Agents*; D. E. V. Wilman, Ed., Blackie and Son: U. K. 1990; p. 261.

ROBINS R.K., REVANKAR G.R., *Antiviral Drug Development*; E. De Clercq, R. T. Walker, Eds., Plenum Press: New York, 1988; p. 11.

CHU C.K. in: *Recent Advances in Nucleosides: Chemistry and Chemotherapy*; Academic Press Elsevier, 2002.

SILVERMAN R.B. in: *The Organic chemistry of Drug Design and Drug Action*; Academic Press Elsevier, 2004.

ZINIĆ B., ZINIĆ M., KRIZMANIĆ I., *Synthesis of the Sulfonylpyrimidine Derivatives with Anticancer Activity*, Inventors: **EP 0 877 022 B1** (Bulletin 1003/16; 16.04.2003).

GLAVAŠ-OBROVAC L., KARNER I., ŽINIĆ B. and PAVELIĆ K., *Anticancer Res.* **21** (2001) 1979-1986.

KRIZMANIĆ I., VIŠNJEVAC A., LUIĆ M., GLAVAŠ-OBROVAC L., ŽINIĆ M. and ŽINIĆ B., *Tetrahedron* **59** (2003) 4047-4057.

KAŠNAR-ŠAMPREC J., GLAVAŠ-OBROVAC L., PAVLAK M., ŠTAMBUKN., KONJEVODAP. and ŽINIĆ B., *Croat. Chem. Acta* **78** (2005) 261-267

PAVLAK M., STOJKOVIĆ R., RADAČIĆ-AUMILER M., KAŠNAR-ŠAMPREC J., JERČIĆ K., VLAHOVIĆ

B., ŽINIĆ B. and RADAČIĆ M., *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* **131** (2005) 829-836.

GLAVAŠ-OBROVAC L., KARNER I., PAVLAK M., RADAČIĆ M., KAŠNAR-ŠAMPREC J. and ŽINIĆ B. *Nucleosid. Nucleotid. Nucl. Acid* **24** (2005) 557-569.

GIBSON E.S., LESIAK K., WATANABE K.A., GUDAS L.J., PANKIEWICZ K.W., *Nucleosides & Nucleotides*, **18** (1999) 363-367.

LIU M-C., LUO M-Z., MOZDZIESZ D.E. and SARTORELLI A.C., *Synthetic Comm.* **32** (2002) 3797-3802.