

(19)



(10) **LT 3337 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3337**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 487/00,
A61K 31/505**

(21) Paraiškos numeris: **IP1982**

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 06 29**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 01 31**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 07 25**

(31,32,33) Prioritetas: **084631, 1993 06 30, US**

(72) Išradėjas:
John A. Montgomery, US
Shri Niwas, US

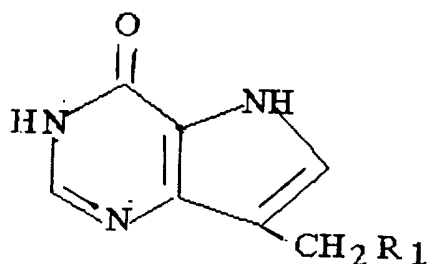
(73) Patent savininkas:
**BloCryst Pharmaceuticals, Inc., 2190 Parkway Lake Drive, Suite B, Birmingham,
Alabama 35244, US**

(74) Patentinis patikėtinis:
Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
9-Deazahipoksantinal, pasižymintys purino nukleozido fosforilazės aktyvumo inhibicija

(57) Referatas:

Junginys, kurio formulė



LT 3337 B

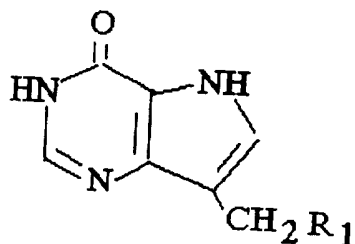
kurioje R_1 yra C_{5-9} cikloalkilas, fenilas, kurie gali turėti vieną arba du pakaitus, atrinktus iš grupės halogeno, C_1 - C_3 -alkilo, C_1 - C_3 -alkoksilo, benziloksilo, hidroksilo ir trifluormetilo, 2- ar 3-tienilo, 2- arba 3-furanilo, 2-, 3- ar 4-piridilo, arba jo druska ar solvatas.

Šis išradimas susijęs su 9-deazahipoksantinais (3H, 5H-pirololo[3,2-d]pirimidin-4-onais), kurie yra naudojami kaip purino nukleozido fosforilazės (PNF) inhibitoriai.

5 Purino nukleozido fosforilazė (PNF) katalizuoja fosforolizę purino nukleozidų grįžtamoje reakcijoje. Individai, kuriems trūksta PNF, pasižymi susilpnėjusiu T-ląstelės vystymusi, kuris pasireiškia sumažintu ląsteliniu imunitetu, bet normaliu B-ląstelės vystymusi, sąlygojančiu normalų humoralinį imunitetą. Todėl specifiniai PNF inhibitoriai, kurie selektyviai inhibuoja T-ląstelės vystymąsi, nedarydami žalos humoraliniam imunitetui, potencialiai galėtų būti efektyvūs prieš sutrikimus, charakterizuojamus patogeninių aktyvuotų T-ląstelių buvimu.

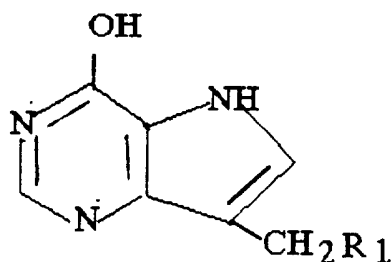
15 JAV patentas Nr. 4,923,872 bendrais bruožais aprašo pirololo[3,2-d]-pirimidinus, kurie gali būti panaudoti kaip PNF inhibitoriai. Aprašyti specifiniai junginiai yra 8-amino, 9-benzil, 9-tienilmetil ar 9-furanilmetil 9-deazaguaninai. Konkrečiai hipoksantino dariniai nebuvo aprašyti. Daugeliu atvejų tyrinėtojai netgi nesistengė studijuoti hipoksantino darinių, kaip PHF inhibitorių, dėl manyto guanino darinių pranašumo. PST tarptautinė publikacija WO 90/10631 aprašo 8-nepakeistus, 9-pakeistus-9-deazaguaninus.

Netikėtai buvo nustatyta, kad 9-deazahipoksantinai yra potencialūs PNF inhibitoriai, kaip ir atitinkami 9-deazaguaninai. Todėl šiame išradime pateikiami junginiai, kurių formulė:



kurioje R_1 yra C_{5-9} cikloalkilas, fenilas, kurie gali turėti vieną ar du pakaitus, atrinktus iš grupės, susidedančios iš halogeno, C_1-C_3 -alkilo, C_1-C_3 -alkoksilo, benziloksilo, hidroksilo ir trifluormetilo, 2- ar 3- tienilo, 2- ar 3- furanilo, 2-,3- ar 4-piridilo, arba jų druskos arba solvatai. Šiame išradime taip pat pateiktas jų gamybos būdas ir farmaciškai priimtinos kompozicijos, į kurias įeina šiame išradime aprašomas junginys, purino nukleozido fosforilazės inhibicijos būdas ir gydymo būdas žinduoliams, kurie yra jautrūs purino nukleozido fosforilazės inhibicijai, besiskiriantis tuo, kad žinduoliui, jeigu reikalinga, įvedamas šiame išradime aprašomas junginys.

Geriausiai tinkami šiam išradimui junginiai yra 8-nepakeisti-9-deazahipoksantinai. Tai 9-benzil-9-deaza-hipoksantinas, 9-(3-chlorbenzil)-9-deazahipoksantinas, 9-(piridin-3-il)metil-9-deazahipo-ksantinas, 9-ciklo-pentil-metil-9-deazahipoksantinas, 9-(2-tienilmetil)-9-deazahipoksantinas, 9-(3-tienilmetil)-9-deazahipoksantinas, 9-(3-benziloksibenzil)-9-deazahipoksantinas, 9-(2-furanil-metil)-9-deazahipoksantinas ir 9-(3-furanil-metil)-9-deazahipoksantinas. Taip pat geriau, kai R_1 yra trifluormetilu pakeistas fenilas, fenilo grupėje nėra daugiau pakaitų arba yra C_1-C_3 alkilas. Kaip anksčiau minėta, aprašomos ir šio išradimo junginių tautomerinės formos, kurių formulė:



Pagal aprašymą šiame išradime tinkamos C_1-C_3 alkilo grupės yra metilas, etilas ir propilas, geriau - metilas. Taip pat tinkamos alkoksigrupės yra metoksilas, etoksilas ir propoksilas, geriau metoksilas. Tinkami halogeno atomai yra fluoro, chloro,

bromo ir jodo atomai, geriau fluoro ir chloro, ir dar geriau - chloro. Tinkamos C₅₋₉ cikloalkilo grupės yra monociklinės, biciklinės ir turinčios tiltelių struktūros, būtent ciklopentilas, cikloheptilas, ciklo-
 5 oktilas, ciklononilas ir adamantilas, daugiažiedžiai cikloparafinai, būtent 1- ir 2-adamantilas, 1-norbornanilas, 2-egzonorbornanilas, 2-endonorbornanilas, 1- ir 2-biciklo[2.2.2]oktanilas, 1-, 2-, 3-, 6- ir 8-biciklo[3.2.1]oktanil ir 1-, 2- ir 3-biciklo[3,3,1]
 10 nonanilas ir cikloolefinai, būtent 1- ir 2-norbornenilas. Labiau tinkami junginiai yra: 7-(2-adamantilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-onas, 7-(1-adamantilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-onas, 7-(1-ciklopentilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-
 15 onas, 7-(1-cikloheksilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-onas, 7-(1-cikloheptilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-onas, 7-(1-norbornanilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-onas, 7-(2-egzo-norbornanilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-onas, 7-(2-endo-norbornanilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-onas, 7-(1-norbornenilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-onas, 7-(2-norbornenilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-
 20 onas, 7-(1-biciklo[2.2.2]-oktanilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-onas, 7-(1-biciklo[3.2.1]-oktanilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-onas, 7-(1-biciklo[3.3.1]-nonanilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-onas ir 7-(1-noradamantilmetil)-3H,5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-onas. Fenilo grupėje pakaitai gali būti orto, meta arba para padėtyse, geriau meta arba
 25 para padėtyse.
 30 para padėtyse.

Be to, šiame išradime yra pateiktas selektyvaus žinduolių T-ląstelės funkcijos slopinimo būdas, nemažinantis humoralinio imuniteto, į kuri įeina junginio (I) įvedimas žinduoliui, kai
 35 minėtas junginys inhibuoja purino nukleozido fosforilazę ir to sąlygotą T-ląstelės formavimąsi.

Dar daugiau, šiame išradime yra pateikta farmacinė kompozicija selektyviam žinduolių ląstelės funkcijos nuslopinimui, nemažinant humoralinio imuniteto, į kurią įeina efektyvus junginio kiekis ir jam farmaciškai priimtinas skiediklis.

5

Išradimas susijęs ir su vaistinėmis kompozicijomis, tinkamomis enteraliniam, būtent oraliniam arba rektaliniam, lokaliniam, transdermaliniam ir paranteraliniam įvedimui žinduoliams, taip pat ir žmonėms, ir 10 kurios yra naudingos purino nukleozido fosforilazės aktyvumo inhibavimui bei dėl to kylančių sutrikimų gydymui, naudojant efektyvų kiekį farmakologiškai aktyvaus šio išradimo junginio - vieno ar mišinyje su farmaciškai priimtiniais nešikliais.

15

Farmaciškai priimtinos kompozicijos yra tabletės ir želatinos kapsulės, kuriose yra aktyvus ingredientas kartu su a) skiedikliais, pvz., laktoze, dekstroze, sacharoze, manitoliu, sorbitoliu ir/arba celiulioze; b) priedai trinties 20 sumažinimui, pvz., silicio dioksidu, talku, stearino rūgštimi, jos magnio arba kalcio druskomis ir/arba polietilenglikoliu; tabletėms taip pat c) surišikliais, pvz., magnio-aliuminio silikatu, krakmolo pasta, želatina, tragakantais, metilceliulioze, natrio karboksimetilceliulioze 25 ir/arba polivinilpirolidonu; jeigu reikia d) desintegrantais, pvz., krakmolais, agaru, alginato rūgštimi arba jos natrio druska arba putojančiais mišiniais; ir/arba adsorbentais, dažančiomis medžiagomis, kvapniomis medžiagomis ir pasaldintojais. Injekcinės kompozicijos, geriau vadeniniai 30 tirpalai ar suspensijos, ir žvakutės yra iš anksto paruošiami iš riebalų emulsijų ar suspensijų. Minėtos kompozicijos gali būti sterilizuotos ir/arba turėti kitų veikimą stiprinančių preparatų, būtent konservuojančių, stabilizuojančių, drėkinančių ar emulguojančių agentų, tirpumo gerintojų, 35 druskų, skirtų osmotinio slėgio reguliavimui, ir/arba buferių. Be to, gali būti kitų terapiniu požiūriu vertingų medžiagų. Minėtos kompozicijos paruoštos,

naudojant atitinkamus įprastinius maišymo, granuliavimo ar apvilkimo būdus, ir turi apytikriai 0.1 iki 75%, geriau apytikriai 1 iki 50% aktyvaus ingrediento.

5 Transdermaliniam naudojimui tinkamuose junginiuose yra efektyvus kiekis šio išradimo junginio ir nešiklio. Pažangiausiuose nešikliuose yra farmakologiškai priimtini tirpikliai, skirti pagerinti praėjimui per žarnų sienes. Dažniausiai, transdermalinės priemonės
10 yra tvarstis, turintis atbulinę eigą, rezervuaras su junginiu ir nebūtinai nešikliais, pasirinktinai greitį kontroliuojantis barjeras junginio patekimui į žarnos sienelę kontroliuojamu ir nustatytu greičiu per prailgintą laiko tarpą ir priemonės apsaugoti priemonę,
15 garantuojančią patekimą į sienelę.

Šiame išradime pateikti junginiai yra skirti purino nukleozido fosforilazės aktyvumo inhibicijai žinduoliuose ir susirgimų bei sąlygų, juos sukeliančių, gydymui, pvz., autoimuniniai sutrikimai, transplantantų atmetimas ar psoriazė, kai įvedamas žinduoliui efektyvus jam reikalingo šiame išradime aprašomo junginio kiekis arba jo farmacinės kompozicijos, turinčios vieną ar daugiau farmaciškai priimtinių
25 nešiklių.

Vienas iš išradimo aspektų susiję su fosforolizės inhibicijos būdu ir metabolitiniu antivirusinio ar antiauglinio purino nukleozidų nutraukimu žinduoliuose.
30 Į šį būdą įeina kartu įvedimas žinduoliui reikalingo, kartu ar atskirai, efektyviai purino nukleozido fosforilazę inhibuojančio kiekio šiame išradime aprašyto junginio arba minėto junginio su vienu ar daugiau farmaciškai priimtinių nešėjų. Dar daugiau, tai
35 susiję su fosforolizės inhibicijos būdu ir metabolitiniu nutraukimu žinomų purino nukleozidų,

pvz., 2'-deoksiguanozino, 2', 3'-dideoksiinozino, 2',3'-dideoksiguanozino arba 2',3'-dideoksiadenozino.

Be to, šis išradimas susijęs su būdu, potencialiai
 5 įgalinančiu 2'- ar 3'-monodeoksipurinų nukleozidų ar
 2', 3'-dideoksipurino nukleozidų žinduoliuose anti-
 virusinį ar antiauglinį efektus; į šį būdą įeina
 įvedimas kartu žinduoliui reikalingų minėtų medžiagų,
 arba atskirai ar kombinacijoje su minėtu nukleozidu,
 10 efektyviu purino nukleozido fosforilazę inhibuojančiu
 šiame išradime aprašyto junginio kiekiu, geriau
 kombinacijoje su vienu ar daugiau farmaciškai priimtinių
 nešiklių. Dar daugiau, tai susiję su būdais padidavimo
 ar darymo galimu efekto žinomų 2',3'-dideoksipurino
 15 nukleozidų, pvz., 2',3'-deoksiinozino, 2',3'-dideoksi-
 guanozino arba 2',3'-dideoksiadenozino retrovirusinių
 infekcijų gydymui, pvz., ŽIV-retroviruso infekcijų
 (įgytas imunodeficitas sindromas, ŽIV). 2',3'-
 Dideoksipurino nukleozidai yra žinomi ŽIV retroviruso
 20 infektyvumo inhibitoriai ir gali būti metabolitiniu
 būdu suskaldyti su PNF, pvz., kaip aprašyta Biochemical
 Pharmacology 22, 3797 (1987). Naudojama farmaciniu
 požiūriu priimtina dozė, kuri efektyviai inhibuoja ŽIV-
 retroviruso injekcijas. Geriausia naudoti žemiausias
 25 galimai efektyvias dozes.

Šiame išradime aprašyto junginio farmaciškai priimtinos
 efektyvios įvedamos dozės priklauso nuo šiltakraujo
 gyvūno (žinduolio) rūšies, kūno svorio, amžiaus ir
 30 individo būklės ir įvedimo būdo.

Vaistinė kompozicija gali būti oralinė, lokalinė,
 parenteralinė, žvakutės ar kitos formos, kuriomis
 naudojamos perduodant junginį į kraują ar nurodytą
 35 gydomo žinduolio organą. Oralinėje formoje suaugusiam
 (50 iki 70 kg) yra apytikriai 1 mg iki apytikriai
 150 mg junginio, kuris sumaišytas kartu su farmaciškai

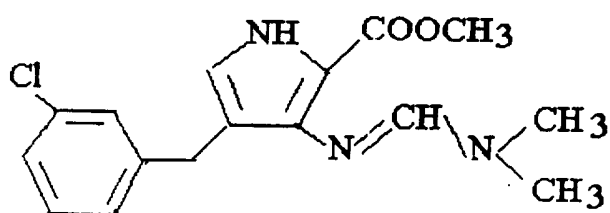
priimtinais skiedikliais, tokiais kaip laktozė. Įprastinėje kapsulėje yra 25 mg junginio, sumaišyto kartu su 192 mg laktozės, 80 mg modifikuoto krakmolo ir 3 mg magnio stearato. Įvedimui taip pat yra ruošiamos
5 junginio injekcijų formos.

Šis išradimas taip pat yra naudingas su kitais terapiniais agentais. Žmogui, sveriančiam 50 iki 70 kg, dienos dozė 1-50 mg/kg inhibuoja metabolinę destruktiją
10 neabejotinų antivėžinių agentų, tokių kaip beta-2'-deoksi-6-tioguanozinas ir antivirusinių agentų, tokių kaip 2',3'-dideoksiinozino, anti-ŽIV vaisto. Šio tipo agentai žinomi kaip jautrūs skilimui. Po skilimo, agentai praranda efektyvumą. Šio išradimo junginiai
15 gali sumažinti tokių skilimą. Taigi, minėta apsauga padidina kitų chemoterapinių agentų efektyvumą.

Toliau seka pavyzdžiai, skirti gilesniam šio išradimo aprašymui, kurie jo nesiaurina, bet pilniau paaiškina.

20

1 PAVYZDYS

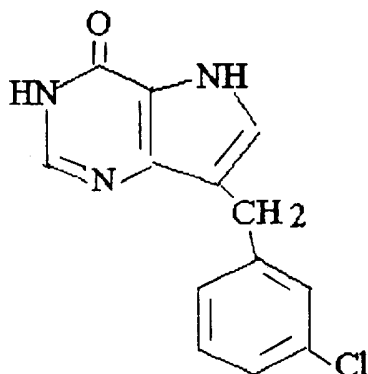


Šiame pavyzdyje aprašytas formulėje atvaizduoto dimetilaminopirolo darinio pagaminimas. Aminopirolas pagamintas Montgomery et al., J. Med. Chem., 1993, 36,
25 55-69 (71 junginys) aprašytu būdu. Aminopirolą (5 g, 16.5 mmolio) veikia N,N-dimetilformamido dimetil-acetaliu (50 ml) azoto atmosferoje ir kaitina 24 val. 60-70°C. Po to reakcijos mišinį išgarina iki sausumo, liekaną ištirpina 50 ml CH₂Cl₂, nufiltruoja ir

praskiedžia petrolio eteriu (P.E.) iki susidrumstimo. Mišinį maišo pagremžiant, kad prasidėtų kristalizacija, ir pamažu praskiedžia papildomais 400 ml P.E. Produkta nufiltruoja, praplauna P.E. ir išdžiovina.

5

2 PAVYZDYS



Šiame pavyzdyje aprašytas formulėje atvaizduoto 3H,5H-piolo[3,2-d]pirimidin-4-ono pagaminimas. Pirmame pavyzdyje aprašyto dimetilaminopiolo darinio (5 g, 14.0 mmol) tirpalą 200 ml metanolinio amonio kaitina nerūdijančio plieno "bomboje" 24 val. Reakcijos mišinį išgarina iki gelsvos kietos masės. Nešvarų produktą perkristalina ir gauna reikiamą hipoksantino analogą.

15 3 PAVYZDYS

Šiame pavyzdyje aprašytas 7-benzil-3H,5H-piolo[3,2-d]pirimidin-4-ono pagaminimas. Mišinį 7-benzil-2-metiltio-4-okso-3H,5H-piolo[3,2-d]pirimidino (pagamintas kaip aprašyta Montgomery et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 55-69 (10d junginys) (140 mg), hidrazin-hidrato (300 µl) ir 20% Pd(OH)₂ ant anglies (80 mg) etanolyje (40 ml) virina su grįžtamu šaldytuvu 48 val. Deda daugiau hidrazinhidrato (150 µl) ir 20% Pd(OH)₂ ant anglies (50 mg) kas trečia diena. Mišinį virina su grįžtamu šaldytuvu viso 7 dienas, po to

filtruoja per Celitą, o filtratą išgarina iki sausumo. Liekaną maišo su metanolio (10 ml) ir nuosėdas nufiltruoja. Nuosėdas perkristalina iš etanolio ir gauna švarų produktą. MS (FAB): 225 (M⁺)

5

BMR (DMSO-d₆), m.d. 3.95 (2H), 7.80 (1H), 7.05-7.30 (6H). Apskaičiuota: C₁₃H₁₁N₃O: C, 69.33; H, 4.92, N, 18.66. Rasta: C, 68.52; H, 4.88, N, 18.10.

10 4 PAVYZDYS

Šiame pavyzdyje aprašytas 7-(3-piridilmetil)-3H,5H-pirollo[3,2-d]pirimidin-4-ono pagaminimas. Mišinį 2-metiltio-7-(3-piridilmetil)-4-okso-3H,5H-pirollo[3,2-d]pirimidino (pagaminto kaip aprašyta Montgomery et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 55-69 (10w junginys)) (400 mg), hidrazinhidrato (500 µl) ir 20% Pd(OH)₂ ant anglies (400 mg) etanolyje (75 ml) virina su grįžtamu šaldytuvu 24 val. Deda daugiau hidrazinhidrato (300 µl) ir 20% Pd(OH)₂ ant anglies (200 mg) tris dienas iš eilės, virinant su grįžtamu šaldytuvu viso 5 dienas. Po to filtruoja per Celitą, o filtratą išgarina iki sausumo. Liekaną maišo su metanolio (10 ml) ir nuosėdas nufiltruoja. Filtratą sukonzentruoja ir leidžia per silikagelio kolonėlę, eliuuodami EtOAc ir MeOH (3:1 su 1:1). Gauna švarų produktą. MS (FAB): 226 (M⁺);

BMR (DMSO-d₆, m.d.); 3.96 (2H), 7.26 (2H), 7.65 (1H), 7.79 (1H), 8.35 (1H), 8.52 (1H). Apskaičiuota C₁₂H₁₀N₄O: C, 63.71; H, 4.42, N, 24.77. Rasta: C, 62.70, H, 4.23, N, 24.23.

5 PAVYZDYS

Šiame pavyzdyje aprašytas 7-ciklopentilmetil-3H,5H-pirollo[3,2-d]pirimidin-4-ono pagaminimas. Mišinį 7-ciklopentilmetil-2-metiltio-4-okso-3H,5H-pirollo[3,2-

d] pirimidino (pagaminto naudojant 1-8 pavyzdžių būdus, JAV Pat. Nr. 4,985,433) (220 mg), hidrazinhidrato (500 µl) ir 20% Pd(OH)₂ ant anglies (300 mg) etanolyje (70 ml) virina su grįžtamu šaldytuvu 48 val. Deda
5 daugiau hidrazinhidrato (300 µl) ir 20% Pd(OH)₂ ant anglies (150 mg) keturias dienas iš eilės. Po to filtruoja per Celitą, o filtratą išgarina iki sausumo. Liekaną maišo su metanoliu (10 ml) ir nuosėdas nufiltruoja, perkristalina iš etanolio. Gauna švarų
10 produktą. MS (FAB): 217(M⁺);

BMR (DMSO-d₆), m.d.: 1.14-1.70 (8H), 2.20 (1H), 2.55 (2H), 7.15 (1H), 7.75 (1H). Apskaičiuota C₁₂H₁₃N₃O: C, 66.36, H, 6.91, N, 19.35. Rasta: C, 65.17; H, 7.01, N,
15 18.54.

6 PAVYZDYS

Šiame pavyzdyje aprašytas 7-(3-tienilmetil)-3H,5H-pirololo[3,2-d]pirimidin-4-ono pagaminimas. Mišini 2-metiltio-7-(3-tienilmetil)-4-okso-3H,5H-pirololo[3,2-d]
20 pirimidino (pagaminto kaip aprašyta Montgomery et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 55-69 (10c junginys)) (243 mg), hidrazinhidrato (500 µl) ir 20% Pd(OH)₂ ant
25 anglies (300 mg) etanolyje (75 ml) virina su grįžtamu šaldytuvu 48 val. Deda daugiau hidrazinhidrato (300 µl) ir 20% Pd(OH)₂ ant anglies (150 mg) keturias dienas iš eilės. Mišini iš viso virina su grįžtamu šaldytuvu 7 dienas. Po to filtruoja per Celitą TM, o filtratą
30 išgarina iki sausumo. Liekaną maišo su metanoliu (10 ml), nuosėdas nufiltruoja ir perkristalina iš etanolio. Gauna švarų produktą. MS (FAB): 231 (M⁺)

BMR (DMSO-d₆), m.d.: 3.95 (2H), 7.04 (1H), 7.12 (1H),
35 7.18 (1H), 7.40 (1H), 7.79 (1H). Apskaičiuota C₁₁H₉N₃OS: C, 57.15, H, 3.89, N, 18.18. Rasta: C, 56.82, H, 3.90, N, 17.74.

7 PAVYZDYS

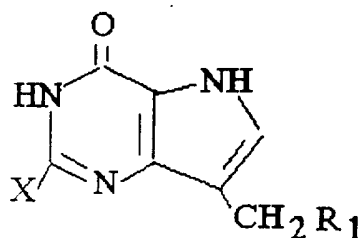
Šiame pavyzdyje aprašytas 7-(3-benziloksibenzil)-3H,5H-pirololo[3,2-d]pirimidin-4-ono pagaminimas. Mišinį 7-(3-benziloksibenzil)-2-metiltio-4-okso-3H,5H-pirololo[3,2-d]pirimidino (pagaminto kaip aprašyta Montgomery et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 55-69 (10f junginys)) (500 mg), hidrazinhidrato (500 µl) ir 20% Pd(OH)₂ ant anglies (500 mg) etanolyje (75 ml) virina su grįžtamu šaldytuvu 24 val. Deda daugiau hidrazinhidrato (300 µl) ir 20% Pd(OH)₂ ant anglies (200 mg) penkias dienas iš eilės. Mišinį iš viso virina su grįžtamu šaldytuvu 7 dienas. Po to filtruoja per Celitą, o filtratą išgarina iki sausumo. Liekaną maišo su metanolio (10 ml), nuosėdas nufiltruoja ir perkristalina iš etanolio. Gauna švarų produktą. MS (FAB): 331 (M⁺);

BMR (DMSO-d₆), m.d.: 3.90 (2H), 5.03 (2H), 6.78 (1H), 6.84 (1H), 6.92 (1H), 7.12-7.20 (2H), 7.28-7.43 (5H), 7.78 (1H). Apskaičiuota C₂₀H₁₉N₃O₃: C, 72.50; H, 5.13, N, 12.68. rasta: C, 71.46; H, 5.09, N, 12.26.

8 PAVYZDYS

Šiame išradime aprašyti junginiai buvo išbandyti ir palyginti su atitinkamais guanino dariniais. Atitinkami guanino dariniai (X=NH₂) buvo pagaminti PCT tarptautinėje publikacijoje WO 90/10631 aprašytu būdu. Atlikti purino nukleozido fosforilazės (PNF) fermentinio aktyvumo matavimai, PNF aktyvumas (IC₅₀) nustatytas kiekvienam junginiui. Naudotas radiocheminis aktyvumo matavimo būdas, pagrįstas nustatymu [¹⁴C]-hipoksantino susidarymo iš [¹⁴C]-inozino (žiūr. Biomedicine, 1980, 33, 39). Naudotas veršio blužnies fermentas. Duomenys, naudojant 1 mM fosfatą, pateikti sekančioje lentelėje.

1 LENTELĖ

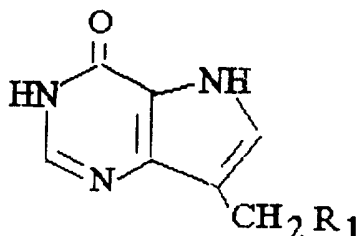


5	IC ₅₀ (μM)			
	Pavyzdys	R ₁	X=NH ₂	X=H
	3	Fenilas	0,035	0,035
	4	Piridin-3-ilas	0,027	0,040
	5	Ciklopentilas	0,029	0,029
	6	3-Tienilas	0,020	0,028
	7	3-Benziloksifenilas	0,15	0,19

10 Iš lentelės duomenų matyti, kad 9-deazahipoksantinai mažių mažiausiai yra tokie pat potencialūs PNF inhibitoriai kaip ir atitinkami 9-deazaguaninai, o tai prieštarauja publikuojamiems duomenims apie įvairius hipoksantino darinius ir guaninus bei suteikia duomenims apie šio išradimo junginius nelauktą reikšmę.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio formulė:



5 kurioje R_1 yra C_{5-9} cikloalkilas, fenilas, kurie gali turėti vieną ar du pakaitus, atrinktus iš grupės, susidedančios iš halogeno, C_1-C_3 -alkilo, C_1-C_3 -alkoksilo, benziloksilo, hidroksilo ir trifluormetilo, 2- ar 3-tienilo, 2- ar 3-furanilo, 2-, 3- ar 4-piridilo, arba jo druska arba solvatas, pasižymintys purino nukleozido fosforilazės aktyvumo inhibicija.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_1 yra C_{5-9} - cikloalkilas.

15 3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_1 yra ciklopentilas.

4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_1 yra fenilas.

20 5. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_1 yra 2-, 3- arba 4-chlorfenilas.

25 6. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_1 yra 2- arba 3-tienilas.

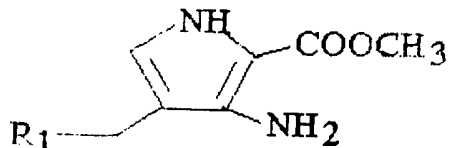
7. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_1 yra 2- arba 3-furanilas.

8. Žinduolių T-ląstelės funkcijos selektyvaus slopinimo būdas, nesumažinant humoralinio imuniteto, b e s i s - k i r i a n t i s tuo, kad subjektui įveda efektyvų kiekį junginio pagal 1 punktą.

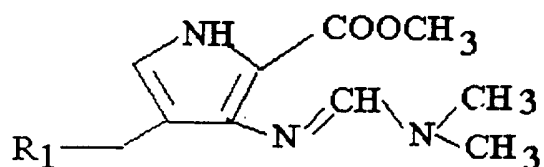
9. Farmacinė kompozicija selektyvaus žinduolių T-ląstelės funkcijos slopinimui, nesumažinant humoralinio imuniteto, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad susideda iš efektyvaus kiekio junginio pagal 1 punktą ir farmaciškai priimtino nešiklio arba skiediklio.

10. Junginio pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s - k i r i a n t i s tuo, kad jį sudaro šios stadijos:

a) reakcija junginio, kurio formulė

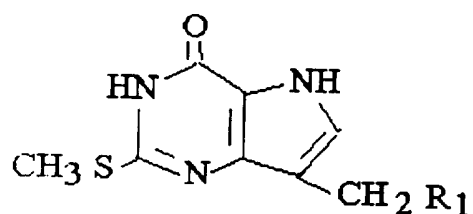


kurioje R_1 yra C_{5-9} cikloalkilas, fenilas, kurie gali turėti vieną ar du pakaitus, atrinktus iš grupės, susidedančios iš halogeno, C_1-C_3 -alkilo, C_1-C_3 -alkoksilo, benziloksilo, hidroksilo ir trifluormetilo, 2- arba 3-tienilo, 2- arba 3-furanilo, 2-, 3- ar 4-piridilo su N,N-dimetilformamido dimetilacetaliu, siekiant pagaminti tarpinį junginį, kurio formulė



b) tarpinio junginio reakcija su metanoliniu amoniū.

11. Junginio pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s -
k i r i a n t i s tuo, kad vykdo junginio, kurio
5 formulė:



kurioje R_1 yra C_{5-9} cikloalkilas, fenilas, kurie gali
turėti vieną ar du pakaitus, atrinktus iš grupės,
susidedančios iš halogeno, C_1-C_3 -alkilo, C_1-C_3 -alkoksilo,
benziloksilo, hidroksilo ir trifluormetilo, 2- arba 3-
10 tienilo, 2- arba 3-furanilo, 2-, 3- arba 4-piridilo,
redukcija hidrazinhidratu, esant tauriojo metalo
katalizatoriui.

12. Būdas pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
15 tuo, kad katalizatorius yra 20 % $Pd(OH)_2$, užneštas ant
anglies.