

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 2204

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.12.1997**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.12.1996**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1996/9626643**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.02.2000**
(Věstník č. 2/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/SE97/02157**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/28301**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 487/04

C 07 D 207/00

A 61 K 31/505

A 61 K 31/40

//(A 61 P 31/00, C 07 D 487/04, C 07 D 239:00)

(71) Přihlašovatel:

ASTRA PHARMACEUTICALS LTD.,
Kings Langley, GB;

(72) Původce:

Cooper Martin, Loughborough, GB;
Cheshire David, Loughborough, GB;
Donald David, Loughborough, GB;
Furber Mark, Loughborough, GB;
Perry Matthew, Loughborough, GB;
Harrison Richard, Loughborough, GB;
Tomkinson Nicholas, Loughborough, GB;

(74) Zástupce:

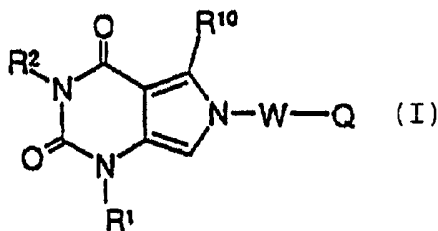
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
120 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Derivát[pyrrolo 3,4-d]pyrimidinonu a jeho
použití jako léčiva**

(57) Anotace:

Vynález poskytuje určité nové 5-substituované pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4-diony obecného vzorce (I), způsoby jejich přípravy, farmaceutické prostředky, které je obsahují, způsoby přípravy těchto farmaceutických prostředků a způsoby léčby, spočívající v jejich použití.



Derivát pyrrolo[3,4-d]pyrimidinonu a jeho použití jako léčiva

Oblast techniky

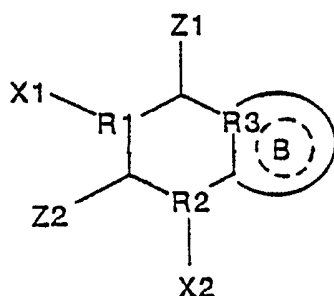
Zde uvedený vynález poskytuje určité nové deriváty 5-substituovaných pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4-dionů, způsob jejich přípravy, farmaceutické prostředky, které je obsahují, způsob přípravy těchto farmaceutických prostředků a způsoby léčby zahrnující jejich použití.

Dosavadní stav techniky

T-buňky hrají důležitou roli v imunitní odpovědi, avšak u autoimunitních onemocnění jsou T-buňky aktivovány proti jednotlivým tkáním a jsou například příčinou zánětu spojeného s revmatoidní artritidou. Interleukin-2 (IL-2) je základním autokrinním růstovým faktorem pro T-buňky, a proto inhibice transkripce IL-2 je užitečná v modulaci autoimunitních onemocnění. Vytvoření transkripčního komplexu proteinového jaderného faktoru aktivovaných T-buněk-1 (NFAT-1) na promotoru IL-2 je nezbytné pro transkripci IL-2. NFAT-1 zprostředkovaná transkripce byla proto navržena jako vhodný molekulární terč pro imunomodulaci Baine Y. a kol., J. Immunol. 154, 3667 - 3677 (1995).

W.F. Michne a kol. v J. Med. Chem. 38, 2557 - 2569 (1995) našli větší počet chinazolin-2,4-dionů a pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4-dionů, které inhibují transkripci regulovanou DNA regionem vázaným proteinem NFAT-1.

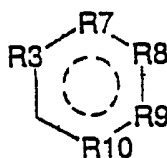
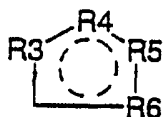
WO 96/17610 popisuje použití sloučenin následujícího obecného vzorce a jejich soli jako antiischemických agens,



ve kterém R1, R2 a R3, které mohou být stejné nebo různé, značí atom dusíku nebo CH skupinu;

X1 a X2, které mohou být stejné nebo různé, značí atom vodíku, hydroxyskupinu popřípadě substituovanou alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, cykloalkylovou, arylovou nebo heterocyklovou skupinu; a

Z1 a Z2, které mohou být stejné nebo různé, značí atom vodíku, hydroxyskupinu, ketoskupinu popřípadě substituovanou alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, cykloalkylovou, arylovou nebo heterocyklickou skupinu nebo jeden z Z1 a X1 a Z2 a X2 vytváří druhou vazbu dvojně vazby v 1,6 nebo 2,3 pozici, s výhradou, že alespoň jedno ze seskupení R1Z1X1, R2Z2X2 a R1X1Z2 tvoří hydroxamátovou skupinu (-N(OH)C(=O)-), ve které R1 a/nebo R2 značí atom dusíku, Z1 a/nebo Z2 značí =O a X1 a/nebo X2 značí OH skupinu nebo R1 značí atom dusíku, Z2 značí =O a X1 značí OH skupinu a B značí pěti- nebo šestičlenný kruh obecného vzorce

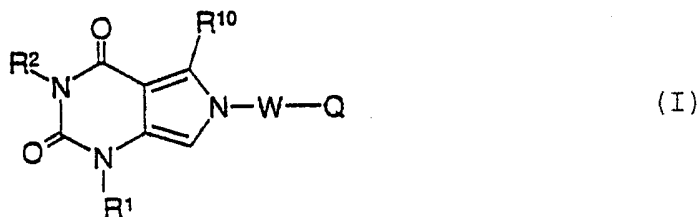


ve kterém R4, R5, R6, R7, R8, R9 a R10, které mohou být stejné

nebo různé, značí skupinu CH nebo atom dusíku s výhradou, že kruh B nemůže obsahovat více než tři kruhové členy, kterými jsou atomy dusíku a kruh B může být volitelně substituován jednou nebo více hydroxyskupinou, ketoskupinou a volitelně substituovanou alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, cykloalkylovou, arylovou nebo heterocyklickou skupinou. Preferované sloučeniny z WO 96/17610 zahrnují takové sloučeniny, ve kterých kruh B neobsahuje substituční skupiny.

Podstata vynálezu

V souladu se zde uvedeným vynálezem je zde poskytnuta sloučenina odpovídající obecnému vzorci (I)



ve kterém

W značí skupinu $-\text{CH}_2-$ nebo vazbu;

Q značí Ar^1 nebo Ar^2 ;

v případě, že W značí skupinu $-\text{CH}_2-$, Q značí arylovou skupinu Ar^1 , kde Ar^1 značí naftyl, fenyl, chinolyl, isochinolyl, indolyl, benzofuranyl nebo benzothienyl;

v případě, že W značí vazbu, Q značí arylovou skupinu Ar^2 , kde Ar^2 značí acenaftenyl, fluorenyl nebo indanyl;

ve kterých kruhové systémy, které představují Ar^1 a Ar^2 , mohou být všechny volitelně substituovány jedním nebo více substituenty vybranými z alkylové skupiny 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, atomu halogenu nebo trifluoromethylu;

R^{10} značí $X-(A)_p-Y$;

X značí $S(O)_n$, $C\equiv C$, $(CH_2)_2$, $CH=CH$ nebo $CH_2CH=CH$;

n je 0, 1 nebo 2;

A značí alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

p je 0 nebo 1;

Y značí CN , OR^{11} , CO_2R^{12} , $CONR^{13}R^{14}$, $NR^{15}R^{16}$, $NHSO_2R^{17}$, $NHCOR^{18}$

popřípadě substituovanou arylovou nebo heteroarylovou skupinu,

za předpokladu, že když X značí $S(O)_n$ a Y má jiný význam než

volitelně substituovanou arylovou nebo heteroarylovou skupinu,

potom p je 1, a rovněž za předpokladu, že když X značí $S(O)_n$, p

je 1 a Y značí OH skupinu, potom n není 0;

R^{13} a R^{14} nezávisle značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až

5 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, přičemž fenylová skupina

může být substituována jedním nebo více substituenty vybranými

z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až

4 atomy uhlíku, atomu halogenu nebo CO_2R^{21} ; a

R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} a R^{21} nezávisle značí atom

vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

nebo její farmaceuticky přijatelný derivát.

V zde uvedeném popisu, jestliže není uvedeno jinak, alkylový substituent nebo alkylová část v alkoxy skupině, alkoxykarbonylové, alkylsulfonamidové, (di)alkylamidové, (di)alkylaminové nebo acylaminové substituční skupině může být přímý nebo rozvětvený.

Pokud W v obecném vzorci (I) značí $-CH_2-$, pak Q značí arylovou skupinu Ar^1 , kde Ar^1 přednostně značí naftylovou nebo fenylovou skupinu, zvláště naftylovou skupinu, jejíž arylová skupina může být volitelně substituována jedním nebo více, přednostně 1 až 4, zvláště 1 nebo 2 substituenty vybranými z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, například metylu nebo ethylu, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, například

methoxyskupiny nebo ethoxyskupiny, atomu halogenu, například fluoru, chloru nebo bromu, nebo trifluoromethylu. Ar^1 je přednostně nesubstituovaná naftylová skupina.

Pokud W v obecném vzorci (I) značí vazbu, pak Q značí arylovou skupinu Ar^2 , kde Ar^2 značí indanylovou skupinu, která může být volitelně substituována jedním nebo více, přednostně 1 až 4, zvláště 1 nebo 2 substituenty vybranými z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylu nebo ethylu, alkokyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, například methoxyskupiny nebo ethoxyskupiny, atomu halogenu, například fluoru, chloru nebo bromu, nebo trifluoromethylu. Ar^2 je přednostně nesubstituovaná indanylová skupina.

Přednostně X značí $S(O)_n$, kde n je 0, 1 nebo 2, $C=C$, $(CH_2)_2$, nebo $CH_2CH=CH$. Obzvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce (I) jsou takové, ve kterých X značí $S(O)_n$, kde n je 0, 1 nebo 2.

Pokud p je 1, A přednostně značí alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména CH_2 , $(CH_2)_2$ nebo $(CH_2)_3$.

Každá ze skupin R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} a R^{21} přednostně značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku. R^1 značí nejlépe cyklickou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku, například 1-methylethylovou skupinu nebo 2-methylpropylovou skupinu, R^2 značí nejlépe methylovou skupinu.

Každá ze skupin R^{13} a R^{14} značí přednostně atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, přičemž tato fenylová skupina může být substituována jedním nebo více, například 1 až 4, substituenty vybranými z

alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, například metylu nebo ethylu, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, například methoxy skupiny nebo ethoxy skupiny, atomu halogenu, například fluoru, chloru nebo bromu, nebo CO_2R^{21} .

Lépe je, když každá ze skupin R^{13} a R^{14} značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, přičemž tato fenylová skupina může být substituována jedním nebo dvěma substituenty vybranými z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, atomu halogenu nebo CO_2R^{21} .

Nejlépe je, když každá ze skupin R^{13} a R^{14} značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenyl, ale obzvláště atom vodíku.

Skupina Y může značit volitelně substituovanou arylovou nebo heteroarylovou skupinu. Když Y značí volitelně substituovanou arylovou nebo heteroarylovou skupinu je přednostně 0. Příklady arylových a heteroarylových skupin zahrnují fenylovou, furylovou, imidazolylovou, pyrazinylovou, pyrazolylovou, pyridazinylovou, pyridylovou, pyrimidinylovou, pyrrolylovou, tetrazolylovou a thienylovou skupinu. Nejvíce preferovány jsou skupiny fenylová, 2-pyridylová, 4-pyridylová a 5-tetrazolylová. Příklady substituentů, které mohou být přítomny v arylové nebo heteroarylové skupině zahrnují alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například metyl nebo ethyl, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například methoxy skupinu nebo ethoxy skupinu, atom halogenu, například fluor, chlor nebo brom, nebo trifluoromethyl. Může být přítomna jedna nebo více substitučních skupin, například 1, 2, 3 nebo 4, ale přednostně je přítomna pouze jedna substituční skupina.

Preferovaná podskupina ze sloučenin obecného vzorce (I) je taková, kde W značí $-\text{CH}_2-$ nebo vazbu; Q značí Ar^1 nebo Ar^2 ; v případě, že W značí skupinu $-\text{CH}_2-$, Q značí arylovou skupinu Ar^1 , kde Ar^1 značí naftyl nebo fenyl; v případě, že W značí vazbu, Q značí arylovou skupinu Ar^2 , kde Ar^2 značí indanyl; ve kterých kruhové systémy, které značí Ar^1 a Ar^2 , mohou být všechny volitelně substituovány jedním nebo více substituenty, například 1, 2, 3 nebo 4, vybranými z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, atomu halogenu nebo trifluoromethylu; R^{10} značí $\text{X}-(\text{A}_p)-\text{Y}$; X značí $\text{S}(\text{O})_n$, $\text{C}\equiv\text{C}$, $(\text{CH}_2)_2$, nebo $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$; n je 0, 1 nebo 2; A značí alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; p je 0 nebo 1; Y značí CN , OR^{11} , CO_2R^{12} , $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ popřípadě substituovanou fenylovou, pyridylovou nebo tetrazolylovou skupinu, za předpokladu, že když X značí $\text{S}(\text{O})_n$ a Y má jiný význam než volitelně substituovanou arylovou nebo heteroarylovou skupinu, potom p je 1, a rovněž za předpokladu, že když X značí $\text{S}(\text{O})_n$, p je 1 a Y značí OH skupinu, potom n není 0; R^{13} a R^{14} nezávisle značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, přičemž tato fenylová skupina může být substituována jedním nebo více substituenty, například 1, 2, 3 nebo 4, vybranými z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, atomu halogenu nebo CO_2R^{21} ; R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{15} , R^{16} , a R^{21} nezávisle značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku.

Zvláště preferovaná podskupina ze sloučenin vzorce (I) je taková, kde W značí $-\text{CH}_2-$ nebo vazbu; Q značí Ar^1 nebo Ar^2 ; v případě, že W značí skupinu $-\text{CH}_2-$, Q značí arylovou skupinu Ar^1 , kde Ar^1 značí naftyl; v případě, že W značí vazbu, Q značí arylovou skupinu Ar^2 , kde Ar^2 značí indanyl; R^{10} značí $\text{X}-(\text{A})_p-\text{Y}$; X značí $\text{S}(\text{O})_n$, $\text{C}\equiv\text{C}$, $(\text{CH}_2)_2$ nebo $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$; n je

0, 1 nebo 2; A značí alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku; p je 0 nebo 1; Y značí CN, OR¹¹, CO₂R¹², CONR¹³R¹⁴, NR¹⁵R¹⁶ nebo fenylovou, pyridylovou nebo tetrazolylovou skupinu, volitelně substituovanou hydroxylovou skupinou nebo methoxyskupinou, za předpokladu, že když X značí S(O)_n, p je 1 a Y má jiný význam než volitelně substituovanou arylovou nebo heteroarylovou skupinu, potom p je 1, a rovněž za předpokladu, že když X značí S(O)_n, p je 1 a Y značí OH skupinu, potom n není 0; R¹³ a R¹⁴ nezávisle značí atom vodíku; R¹, R², R¹¹, R¹², R¹⁵ a R¹⁶ nezávisle značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Specifické příklady preferovaných sloučenin obecného vzorce (I) jsou:

(i) 5-[(3-hydroxypropyl) sulfinyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;

(ii) 5-[(3-hydroxypropyl) sulfonyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;

(iii) methyl-4-[(2,3,4,6-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanoát;

(iv) 5-[(3-methoxypropyl) thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;

(v) 5-[(2-hydroxyethyl) sulfinyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;

(vi) 4-[(2,3,4,6-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanová kyselina;

(vii) sodná sůl 4-[(2,3,4,6-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanové kyseliny;

(viii) 5-[(2-dimethylaminoethyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;

(ix) 6-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-5-[(3-hydroxypropyl)sulfinyl]-3-methyl-1-(1-methylethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;

(x) 6-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-5-[(3-hydroxypropyl)sulfonyl]-3-methyl-1-(1-methylethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;

(xi) 5-[(3-hydroxypropyl)sulfinyl]-3-methyl-1-(1-methylethyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;

(xii) 4-[(2,3,4,6-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanamid;

(xiii) 5-(2,3,4,6-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)pent-3-enová kyselina;

(xiv) 5-(5-hydroxypent-1-ynyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;

(xv) 5-(5-hydroxypentyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;

(xvi) 5-(4-hydroxybut-1-ynyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;

(xvii) 5-(4-hydroxybutyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;

(xviii) 5-(2,3,4,6-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)pentanová kyselina;

(xix) 4-[(2,3,4,6-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)thio]butannitril;

(xx) 5-[(3-{1H-tetrazol-5-yl}propyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;

(xxi) 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(2-pyridyl)thio]-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;

(xxii) 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(2-pyridyl)sulfinyl]-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;

(xxiii) 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(4-pyridyl)thio]-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;

(xxiv) 5-[(3-methoxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;

(xxv) 5-[(3-hydroxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;

(xxvi) 5-[(4-methoxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;

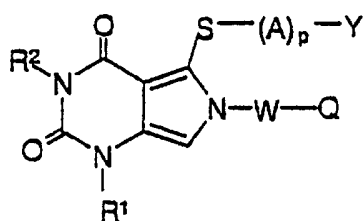
(xxvii) 5-[(4-hydroxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;

(xxviii) 5-[(2-methoxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion; a

(xxix) 5-[(2-hydroxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion.

V souladu se zde uvedeným vynálezem je zde rovněž poskytnut způsob přípravy sloučeniny vzorce I, který zahrnuje:

- (a) když X značí $S(O)_n$ a n je 1 nebo 2, oxidaci sloučeniny obecného vzorce (II)



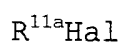
(II)

ve kterém

R^1 , R^2 , A, p, Y, W a Q jsou takové, jak byly definovány výše, včetně podmínek,

v přítomnosti odpovídajícího množství vhodného oxidačního činidla (například 3-chlorperoxybenzoové kyseliny nebo peroxymonosulfátu draslíku (komerčně prodáváného pod ochrannou známkou "OXONE") a odpovídajícího organického rozpouštědla (například dichlormethanu) za podmínek, které jsou dobře známy pracovníkům vyškoleným v oboru;

(b) když Y značí OR^{11} a R^{11} značí alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém Y značí skupinu OH, s alkylhalogenidem obecného vzorce (III)

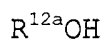


(III)

ve kterém

R^{11a} značí alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a Hal značí atom halogenu, jako je například brom nebo jod, například při teplotě 25 °C v přítomnosti vhodné báze (například hydridu sodíku) a vhodného organického rozpouštědla (například tetrahydrofuranu);

(c) když Y značí CO_2R^{12} a R^{12} značí alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, esterifikací odpovídající sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém Y značí CO_2H , s alkoholem obecného vzorce (IV)

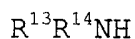


(IV)

ve kterém

R^{12a} značí alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, za podmínek, které jsou dobře známy pracovníkům vyškoleným v oboru;

(d) když Y značí $CONR^{13}R^{14}$, reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém Y značí CO_2H , s aminem obecného vzorce (V)



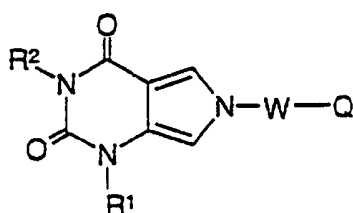
(V)

ve kterém

R^{13} a R^{14} jsou takové, jak byly definovány výše, například při teplotě 25 °C v přítomnosti vhodného peptidového syntetizujícího činidla (například diizopropylkarbodiimidu a N,N-dimethylaminopyridinu nebo alternativně ethyl-chlorformiátu a triethylaminu) a vhodného organického rozpouštědla (například dichlormethanu);

(e) když Y značí CO_2H , hydrolýzu odpovídající sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém Y značí CO_2R^{12} a R^{12} značí alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, za použití vhodné báze (například hydroxidu sodného nebo lithného) ve vhodném rozpouštědle (například vodném tetrahydrofuranu) při teplotě v rozmezí od 0 °C do 80 °C;

(f) když X značí atom síry, A značí alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, Y značí CO_2R^{12} a R^{12} značí alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, reakci sloučeniny obecného vzorce (VI)



(VI)

ve kterém

R^1 , R^2 , W a Q jsou takové, jak byly definovány výše, se sloučeninou obecného vzorce (VII)

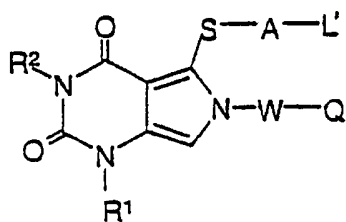


ve kterém

L je vhodná odštěpující se skupina, například para-toluensulfinát a A a R^{12} jsou takové, jak byly definovány výše, v přítomnosti vhodné báze, například lithiumdiozopropylamidu, ve vhodném rozpouštědle, například tetrahydrofuranu, při teplotě v rozmezí od -78°C do teploty místnosti, následně hydrolýzou výsledného ortho-esteru;

(g) když X značí atom síry, A značí alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, Y značí $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ a R^{15} a R^{16} jsou takové, jak byly definovány výše, redukcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce (II) definované výše, ve které A značí alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, Y značí $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ a R^{13} a R^{14} jsou navzájem stejné jako R^{15} a R^{16} , vhodným redukčním činidlem, například diboranem, ve vhodném rozpouštědle, například tetrahydrofuranu;

(h) když X značí atom síry, A značí alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, Y značí $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ a R^{15} a R^{16} jsou tak, jak byly definovány výše, reakcí odpovídající sloučeniny vzorce (VIII)

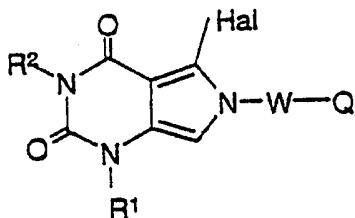


(VIII)

ve kterém

L' značí odštěpující se skupinu, jako například para-toluensulfonát, a R¹, R², A, W a Q jsou tak, jak byly definovány výše, se sloučeninou obecného vzorce (V), ve které R¹³ a R¹⁴ jsou navzájem stejné jako R¹⁵ a R¹⁶, typicky ve vhodném rozpouštědle, například dimethylformamidu, v přítomnosti vhodné báze, například triethylaminu;

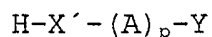
(j) když X značí C≡C, CH=CH nebo CH₂CH=CH, reakci sloučeniny obecného vzorce (IX)



(IX)

ve kterém

Hal značí atom halogenu, například brom nebo jod, a R¹, R², W a Q jsou takové, jak byly definovány dříve, se sloučeninou obecného vzorce (X)



(X)

ve kterém

X' značí C≡C, CH=CH nebo CH=CHCH₂ a A, p a Y jsou

tak, jak byly definovány dříve, v přítomnosti palladiového katalyzátoru (například bis-triethylfosfinpalladium(II)-chloridu) a volitelnou hydrogenaci získané sloučeniny obecného vzorce (I), ve které X značí $C\equiv C$ nebo $CH=CH$, v přítomnosti palladia na uhlí jako katalyzátoru, k přípravě jiné sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém X značí $(CH_2)_2$;

(k) když X značí atom síry, A značí alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a Y značí CN, reakci sloučeniny obecného vzorce (VIII) takové, jak byla definována výše, s kyanidem sodným (NaCN);

(l) když X značí atom síry, A značí alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a Y značí $NHSO_2R^{17}$, reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce (I), ve které Y značí skupinu NH_2 , se sloučeninou obecného vzorce (XI)



ve kterém

R^{17} je takové, jak bylo definováno výše;

(m) když X značí atom síry, A značí alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a Y značí $NHOCR^{18}$, reakci odpovídající sloučeniny vzorce (I), ve které Y značí skupinu NH_2 , se sloučeninou obecného vzorce (XII)



ve kterém

R^{18} je takové, jak bylo definováno výše;

(n) když X značí atom síry a Y značí volitelně substituovanou

arylovou nebo heteroarylovou skupinu, reakci sloučeniny obecného vzorce (VI) definované výše se sloučeninou obecného vzorce (XIII)



ve kterém

Y' značí volitelně substituovanou arylovou nebo heteroarylovou skupinu a p a A jsou takové, jak byly definovány výše;

(p) když X značí atom síry, A značí alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a Y značí tetrazolylovou skupinu, reakci sloučeniny obecného vzorce (I), ve které X značí atom síry, A značí alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a Y značí CN, s trialkylcínazidem (například trimethylcínazidem), obvykle v rozpouštědle, jako je například toluen, za podmínek refluxu; a popřípadě vytvoření farmaceuticky přijatelného derivátu takové sloučeniny.

Sloučeniny obecného vzorce (II), ve kterém Y značí skupinu OH, mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce (VI) definované výše se sloučeninou obecného vzorce (XIV)



ve kterém

L'' značí vhodnou odštěpující se skupinu, například para-toluensulfinát, A je takové, jak bylo definováno výše a R²² značí atom vodíku nebo vhodnou chránící skupinu, například terc.-butyldimethylsilyl, v přítomnosti vhodné báze, například lithiumdiizopropylamidu, ve vhodném rozpouštědle, například tetrahydrofuranu, při teplotě okolo -70 °C.

Sloučeniny obecného vzorce (II), ve kterém Y značí OR^{11} , CO_2R^{12} , $CONR^{13}R^{14}$, $NHSO_2R^{17}$ nebo $NHCOR^{18}$ a ve kterém R^{11} a R^{12} značí vhodnou alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a R^{13} a R^{14} nebo R^{17} nebo R^{18} jsou takové, jak byly definovány výše, mohou být připraveny z příslušných sloučenin obecného vzorce (II), ve kterém Y značí skupinu OH, CO_2H nebo NH_2 , jak je vhodné v souladu s metodami popsány výše v bodech (b) až (d), (l) a (m).

Sloučeniny obecného vzorce (VI) jsou známy z J. Med. Chem. 38, 2557 (1995) nebo mohou být připraveny analogicky podle tam uvedených metod.

Sloučeniny obecného vzorce (VIII) mohou být připraveny ze sloučenin obecného vzorce (II), ve kterém Y značí OH skupinu, pomocí technik, které jsou známy pracovníkům vyškoleným v oboru.

Sloučeniny obecného vzorce (IX) mohou být připraveny reakcí sloučeniny vzorce (VI) s lithiundiizopropylamidem při teplotě $-78\text{ }^\circ\text{C}$, následovanou adicí halogenu.

Ostatní sloučeniny obecného vzorce (II), (III), (IV), (V), (VII), (X), (XI), (XII), (XIII) a (XIV) jsou buď dostupné komerčně a jsou dobře známé v literatuře nebo mohou být jednoduše připraveny použitím známých technik.

Pracovníci vyškolení v oboru chápou, že ve výše uvedených procesech může být zapotřebí funkční skupiny (například hydroxylové skupiny nebo aminoskupiny) intermediárních sloučenin chránit chránícími skupinami. Poslední krok v přípravě sloučenin obecného vzorce (I) může zahrnovat odstranění jedné nebo více chránících skupin.

Ochrana a odstranění funkčních skupin jsou úplně popsány v "Protective Groups in Organic Chemistry", vyd. J.W. McOmie, Plenum Press (1973) a v "Protective Groups in Organic Synthesis", 2. vydání, T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Farmaceuticky přijatelné deriváty sloučenin obecného vzorce (I) zahrnují solváty a soli.

Soli sloučenin obecného vzorce (I) mohou být vytvořeny reakcí volné kyseliny nebo její soli, nebo mohou být vytvořeny reakcí volné báze nebo její soli nebo jejího derivátu s jedním nebo více ekvivalenty příslušné báze nebo kyseliny. Reakce se může uskutečnit v rozpouštědle nebo v médiu, ve kterém je sůl nerozpustná nebo v rozpouštědle, ve kterém sůl je rozpustná, například v ethanolu, tetrahydrofuranu nebo diethyletheru. Ty mohou být potom odstraněny ve vakuu nebo sušeny vymražením. Reakce může rovněž probíhat jako výměnný proces nebo se může uskutečnit na iontoměničové pryskyřici. Jsou upřednostňovány netoxické fyziologicky přijatelné soli, ačkoli i jiné soli mohou být užitečné, například při izolaci nebo purifikaci produktu.

Jednotlivé soli, které mohou být zmíněny zahrnují sodík, draslík, hydrochlorid, hydrobromid, sulfonát, tosylát a methansulfonát.

Sloučeniny obecného vzorce (I) mohou vykazovat tautomerizmus. Všechny tautomerní formy a jejich směsi jsou zahrnuty do rozsahu tohoto vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce (I) mají mnoho center chiralit a mohou existovat v různých stereoizomerech. Vynález poskytuje

všechny optické izomery a stereoizomery a rovněž tak i racemické směsi. Izomery mohou být rozštěpeny nebo separovány pomocí konvenčních technik, například chromatografií nebo frakční krystalizací. Enantiomery mohou být izolovány pomocí separace racemických nebo jiných směsí sloučenin použitím konvenčních technik, například chirální HPLC. Alternativně mohou být požadované optické izomery připraveny reakcí příslušných opticky aktivních výchozích materiálů za podmínek, které nezpůsobí racemizaci, nebo derivatizací, například s homochirální kyselinou, následnou separací diastereomerních derivátů za použití konvenčních prostředků (například HPLC, chromatografie na oxidu křemičitém) nebo mohou být připraveny z achirálních výchozích materiálů a chirálních reagensů. Všechny stereoizomery jsou zahrnuty v rozsahu tohoto vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce (I) mohou být izolovány ze svých reakčních směsí použitím konvenčních technik.

Sloučeniny obecného vzorce (I) jsou užitečné, protože mají farmakologickou účinnost u člověka a nehumánních živočichů. Proto jsou indikovány jako farmaka. Zejména jsou užitečné, protože mají imunopresivní účinek, jak je například doloženo na testech popsaných níže.

Sloučeniny jsou tedy indikovány pro použití v léčbě nebo prevenci rezistence k transplantovaným orgánům nebo tkáním, jako jsou například ledviny, srdce, plíce, kostní dřeň, kůže a rohovka; dále pro použití u autoimunitních, zánětlivých, proliferativních a hyperproliferativních onemocnění včetně nádorových, a kožních manifestací imunologicky podmíněných onemocnění: jako je například revmatoidní artritida, lupus erytematodes, systémový lupus erytematodes, Hashimotova thyroitida, roztroušená skleróza, myastenia gravis, diabetes

typu 1, uveitida, nefrotický syndrom, psoriáza, atopická dermatitida, kontaktní dermatitida a další ekzematické dermatitidy, seborhoická dermatitida, lichen planus, pemfigus, bulózní pemfigoid, epidermolysis bullosa, urtikárie, vaskulitidy, erytémy, kožní eosinofilie, alopecia areata, eosinofilní fasciitida a ateroskleróza.

Sloučeniny obecného vzorce (I) jsou rovněž indikovány k léčbě onemocnění respiračního traktu, například sarkoidózy, farmářské plíce a příbuzných onemocnění, fibroidní plíce, idiopatické intersticiální pneumonie a reverzibilních obstrukčních onemocněních dýchacích cest, přičemž ty dále zahrnují stavy jako je například astma (například astma bronchiale, alergické astma, intrinsické astma, extrinsické astma a prachové astma), zvláště chronické nebo zastaralé astma (například pozdní astma a zvýšená reaktivita dýchacích cest) a bronchitidy.

Dále jsou sloučeniny obecného vzorce (I) indikovány k léčbě intestinálních zánětlivě/alergických onemocnění jako je například coeliakie, proktitida, eosinofilní gastroenteritida, mastocytóza, Crohnova choroba a ulcerózní kolitida; v léčbě onemocnění způsobených potravinovou alergií, jejíž manifestace symptomů je vzdálená od gastrointestinálního traktu, například migréna, rinitida a ekzém.

Pro výše zmíněné terapeutické použití se podávané dávky samozřejmě odlišují podle použití sloučeniny, podle způsobu podávání, podle požadované léčby a podle onemocnění.

Sloučeniny obecného vzorce (I) a jejich farmaceuticky přijatelné deriváty mohou být použity samy o sobě, ale obecně budou podávány ve formě farmaceutických směsí, ve kterých je

sloučenina nebo derivát (účinná složka) ve směsi s farmaceuticky přijatelným adjuvans, ředidlem nebo nosičem. Farmaceutická směs bude přednostně obsahovat 0,05 až 80 % hmotnostních, lépe 0,10 až 50 % hmotnostních, účinné složky a 20 až 99,5 % hmotnostních, lépe 50 až 99,9 % hmotnostních farmaceuticky přijatelného adjuvans, ředidla nebo nosiče.

Zde uvedený vynález tedy rovněž poskytuje farmaceutickou směs, která obsahuje sloučeninu obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelný derivát a farmaceuticky přijatelné adjuvans, ředidlo nebo nosič.

Vynález dále poskytuje způsob přípravy farmaceutické směsi v souladu s tímto vynálezem, který zahrnuje přimísení sloučeniny obecného vzorce (I) nebo jejího farmaceuticky přijatelného derivátu k farmaceuticky přijatelnému adjuvans, ředidlu nebo nosiči.

V souladu s dalšími aspekty vynálezu je zde rovněž poskytnut způsob účinné imunosuprese, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I) nebo jejího farmaceuticky přijatelného derivátu pacientovi.

Vynález rovněž poskytuje způsob léčby nebo snižování rizika u pacientů trpících reverzibilní obstrukční chorobou dýchacích cest, které zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I) nebo jejího farmaceuticky přijatelného derivátu pacientovi.

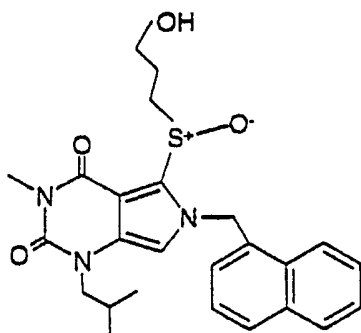
Vynález je dále ilustrován odkazy na následující příklady, ve kterých Hs je zkratka pro hmotnostní spektrometrii a NMR je zkratka pro nukleární magnetickou rezonanci.

Příklady provedení vynálezu

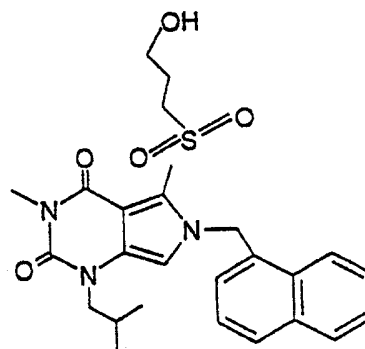
Příklad 1

5-[(3-Hydroxypropyl) sulfinyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion

(1) a 5-[(3-hydroxypropyl) sulfonyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion (2)



(1)



(2)

K míchanému roztoku 5-[(3-hydroxypropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-pyrrolo-[3,4-d]pyrimidin-2,4-dionu (0,39 g; 0,864 mmol; J. Med. Chem. 38, 2557 (1995)) v dichlormethanu (20 ml) se přidá kyselina 3-chlor-peroxybenzoová (55 až 60%; 0,526 g). Po 30 minutách se reakční směs zředí dichlormethanem (80 ml) a promyje se roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml), který obsahuje disiřičitan sodný (1 g). Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým (MgSO₄), odpaří se ve vakuu a chromatografuje se na oxidu křemičitém eluováním hexanem/acetone (3 : 2), čímž jednotlivě vzniknou dvě sloučeniny z názvu, které se každá postupně rekrystalují z hexanu/ethylacetátu (1 : 2).

Titulní sloučenina (1)

Teplota tání: 204 až 206 °C

Elementární analýza (v %):

Teorie: C 64,22; H 6,25; N 8,99; S 6,86

Nalezeno: C 64,10; H 6,51; N 9,22; S 6,53

Hs (FAB) 468 (M + H)⁺

Titulní sloučenina (2)

Teplota tání: 201 až 202 °C

Elementární analýza (v %):

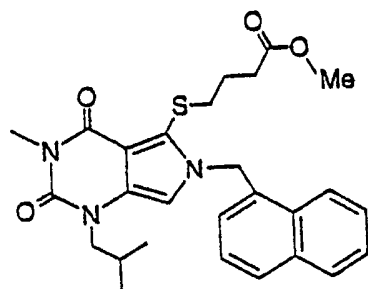
Teorie: C 62,09; H 6,04; N 8,69; S 6,63

Nalezeno: C 61,84; H 6,21; N 8,62; S 6,22

Hs (FAB) 484 (M + H)⁺.

Příklad 2

Methyl-4-[(2,3,4,6-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanoát



a) 4,4,4-Trimethoxybutyl-para-toluenthiosulfonát

Směs draselné soli kyseliny para-toluensulfonové (24 mmol), trimethyl-4-brom-ortho-butyrát (22 mmol) a hexamethylfosforamid (30 ml) se při teplotě místnosti míchá po dobu 48 hodin, potom se vlije do hexanu/diethyletheru (10 : 1; 500 ml) a intenzivně se protřepe. Směs se promývá vodou (2 x 200 ml) a potom solným roztokem. Organická fáze se sebere a suší se síranem hořečnatým (MgSO₄) a odpaří se do sucha ve vakuu za poskytnutí esteru sloučeniny z názvu ve formě oleje (5,3 g), který obsahuje asi 7 % 4,4,4-trimethoxybutyl-para-

toluen (dithioperoxy) thiosulfonátu.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,95 (2H, m); 2,37 (2H, t); 2,44 (3H, s); 3,02 (2H, t); 3,16 (9H, s) 7,33 (2H, d); 7,80 (2H, d).

b) Methyl-4-[(2,3,4,6-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl) - 6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanoát

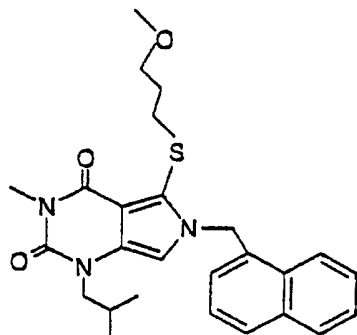
K roztoku 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenyl-methyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4 (3H, 6H) dionu (1,4 mmol) v tetrahydrofuranu (4 ml) se při teplotě -78°C pod dusíkem přidá čerstvě připravený 1-molární roztok lithiiumdi-izopropylamidu (8,5 mmol) v tetrahydrofuranu a následně se přidá 4,4,4-trimethoxybutyl-para-toluenthiosulfonát (2,3 mmol). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a poté se ochladí přidáním nasyceného vodného chloridu amonného (NH_4Cl) a solným roztokem. Směs se extrahuje do diethyletheru, který se sebere, vysuší síranem hořečnatým (MgSO_4) a odpaří se do sucha ve vakuu. Zbýlý olej se znovu rozpustí v methanolu/vodě a půl hodiny se upravuje ledovou kyselinou octovou. Reakční směs se potom alkalizuje přidáním tuhého hydrogenuhličitanu sodného. Směs se potom extrahuje do diethyletheru, promývá se solným roztokem, vysuší se síranem hořečnatým (MgSO_4) a odpaří se do sucha a ve vakuu. Výsledný olej se dvakrát chromatografuje na oxidu křemičitém eluováním hexanem/diethyletherem (1 : 3) za poskytnutí sloučeniny z názvu ve formě oleje (133 mg).

Hs (APCI + ve) 464 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 (6H, d); 1,85 (2H, m); 2,12 (1H, m); 2,40 (2H, m); 3,04 (2H, m); 3,42 (3H, s); 3,55 (2H, d); 3,62 (3H, s); 5,84 (2H, s); 6,35 (1H, s); 6,80 (1H, d); 7,39 (1H, t); 7,57 (2H, m); 7,82 (1H, d); 7,91 (2H, m).

Příklad 3

5-[(3-Methoxypropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion



K 60% disperzi hydridu sodného v minerálním oleji (0,035 g; 0,886 mmol) pod dusíkem se přidá roztok 5-[(3-hydroxypropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dionu (0,20 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (10 ml). Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut, potom se přidá jodmethan (0,055 ml) a pokračuje se s mícháním po dobu 18 hodin. Směs se přidá k nasycenému roztoku hydrogenuhličitanu sodného (20 ml) a extrahuje se ethylacetátem (20 ml). Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtrují a odpaří se při sníženém tlaku. Zbytek se purifikuje na chromatografické koloně na oxidu křemičitém eluováním hexanem/diethylacetátem (4 : 1) a potom na chromatografické koloně na oxidu křemičitém eluováním hexanem/diethylacetátem (2 : 1). Výsledný olej krystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu za vzniku sloučeniny z názvu (95 mg).

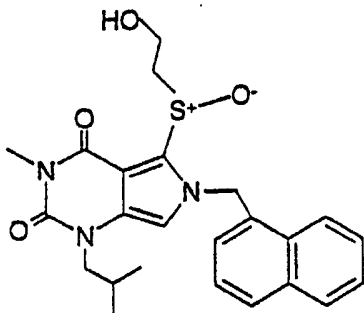
Teplota tání: 92 až 94 °C

HS (FAB) 466 (M + H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,87 (6H, d); 1,81 (2H, kv.); 2,12 (1H, m); 3,07 (2H, t); 3,25 (3H, s); 3,38 (2H, t); 3,43 (3H, s); 3,54 (2H, d); 5,84 (2H, s); 6,34 (1H, s); 6,82 (1H, d); 7,39 (1H, t); 7,53-7,59 (2H, m); 7,83 (1H, d); 7,91-7,93 (2H, m).

Příklad 4

5-[(2-Hydroxyethyl)sulfinyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion



a) Bis-[dimethyl(1,1-dimethyl)silyloxyethyl]disulfid

K míchanému roztoku 2-hydroxyethylsulfidu (2 g) a imidazolu (5,3 g) v dichlormethanu (100 ml) se přidá dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silylchlorid. Roztok se míchá přes noc a potom se zředí diethyletherem. Směs se promývá zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, potom roztokem hydrogenuhličitanu sodného a poté se vysuší síranem hořečnatým. Odpařením se ve vakuu, následovaným chromatografií na silikagelu (eluent: hexan/diethylether; 20 : 1) se dostane sloučenina z názvu jako čirý olej (3,75 g).

HS (EI) 382 ((M-CH₃)⁺).

b) 5-[(2-Hydroxyethyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion

K míchanému roztoku 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-dionu (J. Med. Chem. 38, 2557 (1995)) (0,50 g) a bis-[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyloxyethyl]disulfidu (1,06 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (15 ml) o teplotě -78 °C se po kapkách přidá roztok lithiundiizopropylamidu (2,78 mmol) v tetrahydrofuranu

(5 ml). Roztok se míchá další půl hodiny při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom se nechá ohřát na teplotu místnosti. Potom se přidá nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (10 ml) a roztok se extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Zbytek se znovu rozpustí v acetonitrilu (10 ml) a upraví se 40% vodnou kyselinou fluorovodíkovou při teplotě místnosti. Potom se roztok 1 hodinu míchá, neutralizuje se vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Chromatografií na silikagelu (diethylether) se dostane sloučenina z názvu jako pevná bílá látka (0,47 g).

Teplota tání: $138\text{ až }141\text{ }^{\circ}\text{C}$

HS (FAB) 353 ((M + H)⁺).

c) 5-[(2-Hydroxyethyl)sulfinyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion

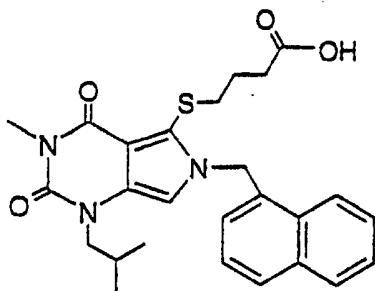
K míchanému roztoku 5-(2-hydroxyethyl)thio-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dionu (100 mg) v methanolu (20 ml) se přidá peroxymonosulfát draslíku (komerčně prodávaný pod ochrannou známkou "OXONE") (300 mg) ve vodě (10 ml). Po 10 minutách míchání se reakční směs zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organické extrakty se suší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Chromatografií na silikagelu (ethylacetát) se dostane sloučenina z názvu (70 mg) jako bílá pěna.

HS (FAB) 454 ((M + H)⁺).

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,85 (3H, d); 0,87 (3H, d); 2,05-2,13 (1H, m); 3,21-3,33 (1H, m); 3,36 (3H, s); 3,49-3,61 (2H, m); 3,65-3,73 (1H, m); 3,84-4,05 (2H, m); 6,17-6,27 (2H, m); 6,42 (1H, s); 6,95 (1H, d); 7,44 (1H, t); 7,54-7,66 (2H, m); 7,87-7,98 (3H, m).

Příklad 5

4-[(2,3,4,6-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanová kyselina



Sloučenina z příkladu 2, methyl-4-[(2,3,4,6-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanoát (400 mg) se zředí tetrahydrofuranem/methanolem/1-molárním hydroxidem lithným (3 : 1 : 1) a míchá se po dobu 1,5 hodiny, potom se acidifikuje koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (HCl), která se přidává po kapkách. Potom se směs extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se potom promývá solným roztokem, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se do sucha ve vakuu. Výsledný žlutý olej se chromatografuje na oxidu křemičitém s eluováním dichlormethanem/methanolem/ledovou kyselinou octovou (200 : 10 : 1). Výsledný červený olej se rozpustí v toluenu a potom se odpaří, potom podobně s trichlormethanem a vznikne růžová pěna. Pěna potom rekrystaluje z ethylacetátu/hexanu a poskytne 129 mg sloučeniny z názvu.

HS (APCi + ve) (M + H)⁺ 480

Elementární analýza (v %):

Teorie: C 65,11; H 6,10; N 8,76; S 6,69

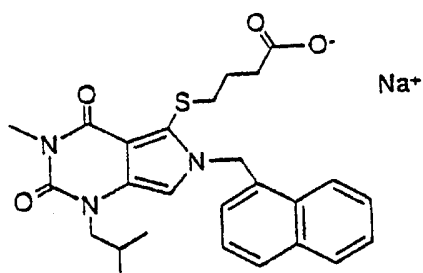
Nalezeno: C 65,15; H 6,24; N 8,83; S 6,70

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (6H, d); 1,85 (2H, kv.); 2,10 (1H, m); 2,47 (2H, t); 3,02 (2H, t); 3,42 (3H, s); 3,55 (2H, d); 5,84

(2H, s); 6,37 (1H, s); 6,79 (1H, d); 7,38 (1H, t); 7,56 (2H, m); 7,82 (1H, d); 7,91 (2H, m).

Příklad 6

Sodná sůl 4-[(2,3,4,6-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanové kyseliny



Sloučenina z příkladu 5, 4-[(2,3,4,6-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanová kyselina (200 mg) se rozpustí v dioxanu (5 ml) a přidá se roztok hydroxidu sodného (2,5-molární) (0,163 ml). Rozpouštědlo se odpařením odstraní a vysuší se mrazem za zisku sloučeniny z názvu jako směsi s uhličitánem sodným v poměru 1 : 1.

Elementární analýza pro $C_{27}H_{28}N_3Na_3O_7S$ (v %):

Teorie: C 53,37; H 4,65; N 6,92, S 5,28

Nalezeno: C 53,51; H 5,15; N 6,65, S 5,07

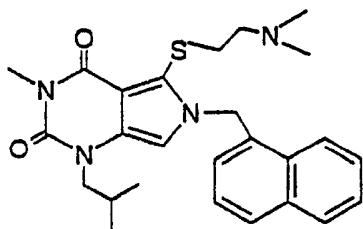
Teplota tání: >163 °C pomalé tání

HS (APCI) 480 (M + H)⁺

¹H NMR(DMSO) δ 0,85 (6H, d); 1,4-1,6 (2H, m); 1,8 (2H, t); 2,0-2,2 (1H, m); 2,88 (2H, t); 3,57 (2H, d); 5,89 (2H, s); 6,57 (1H, d); 7,12 (1H, s); 7,41 (1H, t); 7,5-7,7 (2H, m); 7,86 (1H, d); 7,99 (1H, d); 8,18 (1H, d).

Příklad 7

5-[(2-Dimethylaminoethyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion



3-Methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion (J. Med. Chem. 38, 2557 (1995)) (473 mg) a bis(2-dimethylaminoethyl)disulfid (0,6 ml) se rozpustí v tetrahydrofuranu (10 ml) a ochladí se na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po kapkách se přidá lithiumdiizopropylamid v tetrahydrofuranu (2,5 ekvivalentu) a výsledný tmavě červený roztok se při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ míchá po dobu 75 minut. Potom se odstraní chladicí lázeň a roztok se míchá dalších 60 minut. Přidá se vodný hydrogenuhličitan sodný, následně ether a separují se fáze. Vodná fáze se dvakrát extrahuje etherem. Organické fáze se spojí a dvakrát se promývají solným roztokem, suší se, filtrují a odpaří. Výsledný olej se purifikuje pomocí kolonové chromatografie (eluent: dichlormethan/methanol/triethylamin 450 : 50 : 0,2) a rekrystaluje z ether/izohexanu za zisku sloučeniny z názvu (230 mg).

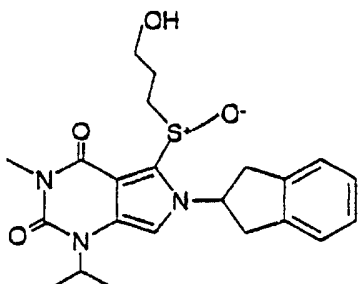
Teplota tání: $140\text{ až }144\text{ }^{\circ}\text{C}$

HS (APCI + ve) 465 (M + H)⁺

¹H NMR(DMSO d₆) δ 0,87 (6H, d); 2,01 (6H, s); 2,10-2,16 (1H, m); 2,25 (1H, t); 2,99 (2H, t); 3,25 (3H, s); 3,59 (2H, d); 5,92 (2H, s); 6,54 (1H, d); 7,18 (1H, s); 7,41 (1H, t); 7,58-7,67 (2H, m); 7,86 (1H, d); 7,99 (1H, d); 8,17 (1H, d).

Příklad 8

6-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)-5-[(3-hydroxypropyl) sulfinyl]-3-methyl-1-(1-methylethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion



a) 6-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)-3-methyl-1-(1-methylethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion

3,6-Dimethyl-5-formyl-1-(1-methylethyl)pyrimidin-2,4-dion (J. Med. Chem. 38, 2557 (1995)) (1,70 g) se rozpustí v chloroformu (25 ml) a roztok se zahřeje na teplotu 50 °C. Roztok bromu (0,413 ml) v chloroformu (20 ml) se po kapkách přidává do roztoku aldehydu po dobu více než 24 minut. Reakční směs se udržuje při teplotě 50 °C dalších 15 minut, potom se nechá ochladit na teplotu místnosti. Reakční směs se zředí dichlormethanem a následně se promývá vodou, zředěným roztokem thiosíranu sodného (dvakrát) a solným roztokem. Výsledný roztok se suší, filtruje a odpaří na surový olej, který se rozpustí v ethanolu (50 ml). Do roztoku se přidá triethylamin (3,38 ml), následně se přidá 2-aminoindan (1,49 g) a směs se pod dusíkem míchá přes noc. Reakční směs se filtruje, sebere se pevná bílá látka a promývá se malým množstvím ethanolu a filtrát se odpaří za vzniku hnědého oleje. K oleji se přidá ethylacetát, výsledný precipitát se sebere filtrací a promývá se malým množstvím ethylacetátu. Potom se filtrát promývá kyselinou chlorovodíkovou (2,5-molární) a poté solným roztokem. Výsledná

ethylacetátová fáze se vysuší, filtruje a odpaří za vzniku oleje. Olej se purifikuje pomocí chromatografie eluováním izohexanem/acetone (3 : 1) za zisku pevné látky, která se trituruje s horkým ethylacetátem/izohexanem za vzniku sloučeniny z názvu (0,50 g).

Teplota tání: 158 až 160 °C

HS (APCI + ve) 3,24 (M + H)⁺.

b) 6-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)-5-[(3-hydroxypropyl)thio]-3-methyl-1-(1-methylethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion

6-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)-3-methyl-1-(1-methylethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion (165 mg) a S-[3-(1,1-dimethylethyl)-dimethylsilyloxypropyl]toluenthiosulfonát (J. Med. Chem. 38, 2557 (1995)) (362 mg) se rozpustí v tetrahydrofuranu (6 ml) a výsledný roztok se ochladí na teplotu -78 °C. Potom se do chladného roztoku po kapkách přidává lithiumdiizopropylamid v tetrahydrofuranu (3 ekvivalenty) a výsledný roztok se míchá při teplotě -78 °C po dobu 75 minut a potom se chladicí lázeň odstraní. Roztok se míchá dalších 75 minut a potom se přidá vodný hydrogenuhličitan sodný. Reakční směs se třikrát extrahuje etherem. Organické fáze se spojí, dvakrát se promývají solným roztokem a potom se suší, filtrují a odpaří. Výsledný olej se purifikuje pomocí kolonové chromatografie (eluent: izohexan/ethylacetát 7 : 2).

Produkt se potom rozpustí v acetonitrilu (10 ml) a přidá se kyselina fluorovodíková (40%, 6 kapek). Roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut a potom se přidá vodný hydrogenuhličitan sodný. Do reakční směsi se přidá směs etheru a ethylacetátu (1 : 1) a separují se fáze. Vodná fáze se dvakrát extrahuje směsí etheru a ethylacetátu. Organické fáze

se sloučí a dvakrát se promývají solným roztokem, potom se suší, filtrují a odpaří. Krystalizací z etheru a cyklohexanu se získá sloučenina z názvu (141 mg).

Teplota tání: 123 až 125 °C

HS (APCI + ve) 414 (M + H)⁺.

c) 6-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)-5-[(3-hydroxypropyl)-sulfinyl]-3-methyl-1-(1-methylethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]-pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion

6-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)-5-[(3-hydroxypropyl)thio]-3-methyl-1-(1-methylethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion (100 mg) se rozpustí v methanolu (40 ml). Přidá se voda (10 ml) a peroxymonosulfát draselný (komerčně prodáváný pod ochrannou známkou "OXONE") (185 mg) a roztok se míchá po dobu 15 minut. Potom se reakční směs zředí vodou a třikrát se extrahuje ethylacetátem. Extrakty se spojí, promývají se solným roztokem, suší se, filtrují a rozpouštědlo se odpaří. Výsledný olej se trituruje s izohexanem, potom rekrystaluje ze směsi ethylacetátu a izohexanu za vzniku sloučeniny z názvu (15 mg).

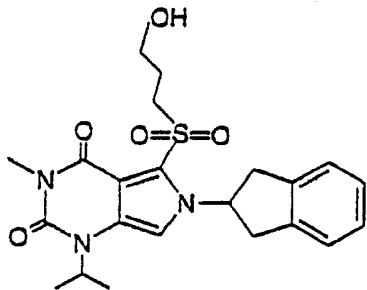
Teplota tání: 164 až 165 °C

HS (APCI + ve) 430 (M + H)⁺

¹H NMR(DMSO d₆) δ 1,35 (6H, d); 1,73 (2H, kv.); 3,19 (3H, s); 3,26-3,56 (8H, m); 4,65 (1H, t); 4,71 (1H, sept.); 6,08-6,12 (1H, m); 7,22-7,32 (4H, m); 7,50 (1H, s).

Příklad 9

6-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)-5-[(3-hydroxypropyl)sulfonyl]-3-methyl-1-(1-methylethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion



Sloučenina z příkladu 8, 6-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-5-[(3-hydroxypropyl)sulfinyl]-3-methyl-1-(1-methylethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion (80 mg) se rozpustí v dichlormethanu (5 ml) a přidá se kyselina 3-chloroperoxybenzoová (57 až 85%) (50 mg). Reakční směs se míchá po dobu 75 minut, potom se přidá voda a disiřičitan sodný (45 mg) a směs se míchá po dobu 5 minut. Separují se fáze a organická fáze se promývá vodným hydrogenuhličitanem sodným, suší se, filtruje a odpaří se. Výsledná pěna rekrystaluje ze směsi izohexanu, ethylacetátu a etheru, čímž se dostane sloučenina z názvu (15 mg).

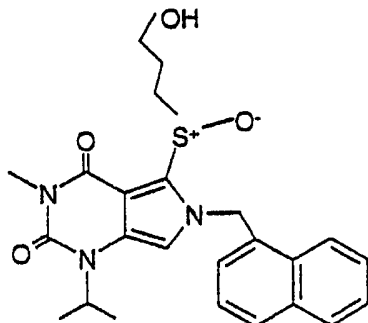
Teplota tání: 171 až 172 °C

HS (APCI + ve) 446 (M + H)⁺

¹H NMR (DMSO d₆) δ 1,34 (6H, d); 1,73-1,83 (2H, m); 3,22 (3H, s); 3,39-3,50 (6H, m); 3,77-3,83 (2H, m); 4,66 (1H, t); 4,64-4,72 (1H, m); 6,24 (1H, kv.); 7,22-7,32 (4H, m); 7,54 (1H, s).

Příklad 10

5-[(3-Hydroxypropyl) sulfinyl]-3-methyl-1-(1-methylethyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion



Sloučenina z názvu se připraví z 5-[(3-hydroxypropyl)-thio]-3-methyl-1-(1-methylethyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dionu (J. Med. Chem. 38, 2557 (1995)) způsobem analogickým metodě z příkladu 8 c), která je uvedena výše.

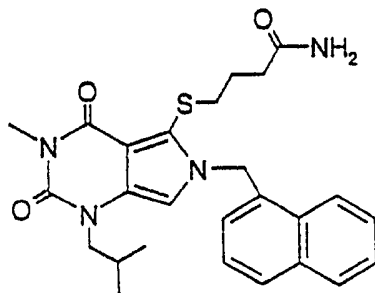
Teplota tání: 184 až 185 °C

HS (APCI + ve) (M + H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,35 (3H, d); 1,37 (3H, d); 1,97-2,07 (2H, m); 2,60 (1H, t); 3,24-3,51 (2H, m); 3,72-3,86 (2H, m); 4,68-4,70 (1H, m); 6,23 (2H, s); 6,48 (1H, s); 7,00 (1H, d); 7,44 (1H, t); 7,53-7,62 (2H, m); 7,86-7,94 (2H, m); 7,99-8,02 (1H, m).

Příklad 11

4-[(2,3,4,6-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanamid



Sloučenina z příkladu 5, 4-[(2,3,4,6-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanová kyselina (100 mg) se rozpustí v tetrahydrofuranu (3 ml) a roztok se ochladí v ledu. Potom se přidá triethylamin (3 μ l) a následně se přidá ethylchlorformiát (21 μ l); ledová lázeň se odstraní a roztok se míchá po dobu 15 minut a potom se znovu ochladí v ledu. Přidá se vodný amoniak (specifická hmotnost 0,88 g/ml; 1 ml) a směs se míchá 3 dny. Směs se nalije do vody a třikrát se extrahuje dichlormethanem. Organické extrakty se spojí, promývají se solným roztokem, suší se, filtrují a odpaří se za získání oleje, který se purifikuje pomocí chromatografie eluováním nejprve ethylacetátem/izohexanem/kyselinou octovou (75 : 25 : 1) a potom ethylacetátem/kyselinou octovou (199 : 1) za vzniku sloučeniny z názvu (70 mg).

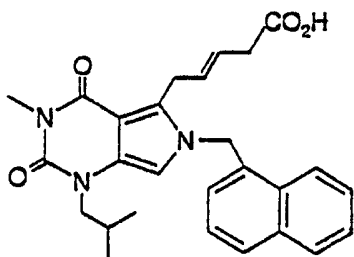
Teplota tání: 162 až 165 °C

HS (APCI + ve) 479 (M + H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,94 (6H, d); 1,86 (2H, kv.); 2,12-2,16 (1H, m); 2,45 (2H, t); 2,90 (2H, t); 3,41 (2H, t); 3,56 (2H, d); 5,30 (1H, široký signál); 5,86 (2H, s); 6,08 (1H, široký signál); 6,39 (1H, s); 6,81 (1H, d); 7,40 (1H, dd); 7,58 (2H, m); 7,84 (1H, d); 7,91 (2H, m).

Příklad 12

5-(2,3,4,6-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)pent-3-enová kyselina



a) 5-Jod-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion

3-Methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion (J. Med. Chem. 38, 2557 (1995)) (500 mg) se rozpustí v tetrahydrofuranu (15 ml) a ochladí se na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po kapkách se přidá roztok lithiumdiizopropylamidu (2 ekvivalenty) v tetrahydrofuranu (5 ml) za míchání při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přidá se jod (350 mg) a reakční směs se míchá při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 1 hodiny a potom se nechá ohřát na teplotu místnosti. Potom se směs nalije do nasyceného roztoku chloridu amonného a dvakrát se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické fáze se promývají roztokem thiosíranu sodného a solným roztokem, potom se suší a odpaří. Výsledná pěna se chromatografuje použitím izohexanu/diethyl-etheru (1 : 3) za zisku pěny, která rekrystaluje z diethyletheru/izohexanu, aby se dostala sloučenina z názvu jako světle žlutá pevná látka (350 mg).

Teplota tání: $140\text{ až }142\text{ }^{\circ}\text{C}$

HS (APCI + ve) 488 (M + H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,85 (d, 6H); 2,09 (m, 1H); 3,41 (s, 3H); 3,53 (d, 2H); 5,65 (s, 2H); 6,51 (s, 1H); 6,85 (d, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,58 (m, 2H); 7,84-7,95 (m, 3H).

b) trans-5-(2,3,4,6-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)pent-3-enová kyselina

5-Jod-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion (100 mg), kyselina 4-pentenová (0,042 ml), octan palladnatý (5 mg) a tri(o-tolyl)-fosfin (13 mg) se rozpustí v triethylaminu (1 ml) a acetonitrilu (5 ml) a zahřívá se po dobu 3 hodin na teplotu $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ v

uzavřené tlakové trubici. Reakční směs se potom nechá ochladit na teplotu místnosti a potom se odpaří za zisku odparku, který se chromatografuje za použití ethylacetátu, který obsahuje 1 % kyseliny octové za zisku oleje (160 mg). Rekrystalováním z diethyletheru/izohexanu se dostane sloučenina z názvu jako světle hnědá pevná látka (48 mg).

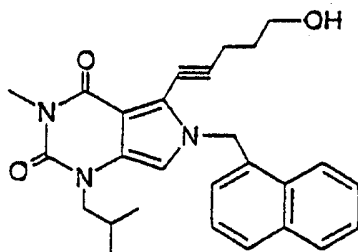
Teplota tání: 176 až 180 °C

HS (APCI + ve) 460 (M + H)⁺; (APCI - ve) 458 (M - H)⁻

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,89 (d, 6H); 2,14 (m, 1H); 2,98 (d, 2H); 3,40 (s, 3H); 3,56 (d, 2H); 3,82 (d, 2H); 5,50 (dt, [J = 15 Hz, 6Hz]1H), 5,57 (s, 2H); 5,65 (dt, [J = 15 Hz, 7 Hz]1H); 6,17 (s, 1H); 6,69 (d, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,80-7,93 (m, 3H).

Příklad 13

5-(5-Hydroxypent-1-ynyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion



5-Jod-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion (100 mg), 4-pentin-1-ol (0,08, ml), bistrifenylfosfinpalladium(II) chlorid (3 mg) a jodid mědný (1 mg) se rozpustí v triethylaminu (3 ml) a acetonitrilu (1 ml) a zahřívá se po dobu 3 hodin na teplotu 90 °C v uzavřené tlakové trubici. Reakční směs se potom nechá ochladit na teplotu místnosti a potom se odpaří za zisku odparku, který se rekrystaluje z ethylacetátu. Výsledná hnědá

pevná látka se chromatografuje eluováním ethylacetátem za zisku bílé pevné látky, která se trituruje ethylacetátem a dostane se sloučenina z názvu (45 mg).

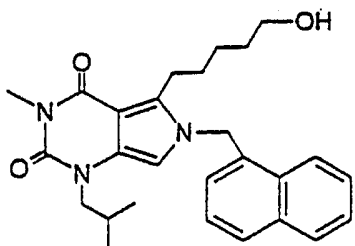
Teplota tání: 176 až 177 °C

HS (APCI + ve) 444 (M + H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,84 (d, 6H); 1,82 (m, 2H); 2,8 (m, 1H); 2,36 (t, 1H); 2,65 (t, 2H); 3,40 (s, 3H); 3,50 (d, 2H); 3,77 (q, 2H); 5,67 (s, 2H); 6,10 (s, 1H); 7,08 (d, 1H); 7,47 (dd, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,86-7,94 (m, 3H).

Příklad 14

5-(5-Hydroxypentyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion



Sloučenina z příkladu 13, 5-(5-hydroxypent-1-ynyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion (75 mg) se suspenduje v ethanolu (50 ml). Přidá se suspenze 10% palladia na uhlí (7 mg) v ethanolu (3 ml) a směs se hydrogenuje. Když se absorpce vodíku zastaví, reakční směs se filtruje a rozpouštědlo se odstraní rotačním odpařením. Surový produkt se purifikuje pomocí chromatografie na oxidu křemičitém eluováním ethylacetátem/izohexanem (3 : 1) za vzniku sloučeniny z názvu jako oleje (29 mg).

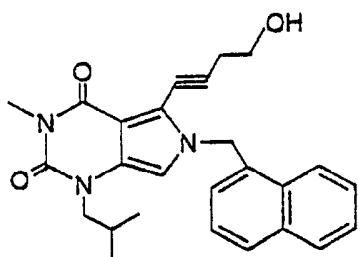
HS (APCI + ve) 448 (M + H)⁺; (APCI - ve) 446 (M - H)⁻

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,90 (6H, d); 1,3-1,65 (6H, m); 2,17 (1H, m);

3,01 (2H, t); 3,41 (3H, s); 3,55-3,58 (4H, m); 3,64 (1H, t);
5,57 (2H, s); 6,70 (1H, d); 7,39 (1H, t); 7,56-7,60 (2H, m);
7,85-7,95 (3H, m).

Příklad 15

5-(4-Hydroxybut-1-ynyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion



Sloučenina z názvu se připraví z 5-jod-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dionu a 3-butin-1-olu způsobem analogickým metodě z příkladu 13, který je uveden výše.

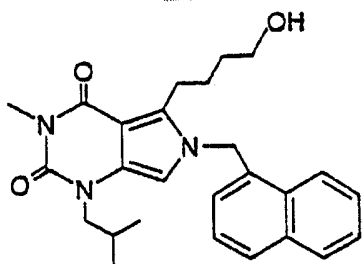
Teplota tání: 170 až 171 °C

HS (APCI + ve) 430 (M + H)⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,84 (d, 6H); 2,09 (m, 1H); 2,74 (t, 2H); 3,40 (s, 3H); 3,50 (d, 2H); 3,88 (m, 3H); 5,68 (s, 2H); 6,08 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,46 (t, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,87-7,94 (m, 3H).

Příklad 16

5-(4-Hydroxybutyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion



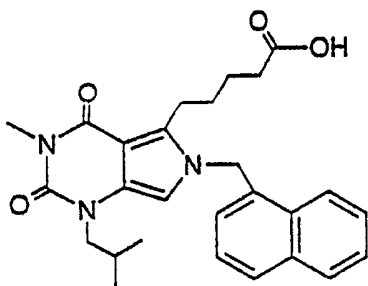
Sloučenina z názvu se připraví ze sloučeniny z příkladu 15, 5-(4-hydroxybut-1-ynyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dionu způsobem analogickým metodě z příkladu 14, který je uveden výše.

HS (APCI + ve) 434 (M + H)⁺; (APCI - ve) 432 (M - H)⁻

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (6H, d); 1,56-1,72 (4H, m); 2,18 (1H, m); 2,3 (1H, široký signál); 3,01 (2H, t); 3,41 (3H, s); 3,57 (2H, d); 3,65-3,70 (2H, m); 5,58 (2H, s); 6,69 (1H, d); 7,41 (1H, t); 7,56-7,62 (2H, m); 7,84 (1H, d); 7,88-7,95 (2H, m)

Příklad 17

5-(2,3,4,6-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)pentanová kyselina



a) 5-(2,3,4,6-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)pent-4-inová kyselina

Sloučenina z názvu se připraví z 5-jod-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dionu a kyseliny 4-pentinové za přítomnosti bistrimethylsilyltrifluoracetamidu způsobem analogickým metodě z příkladu 13, který je uveden výše.
HS (APCI + ve) 458 (M + H)⁺; (APCI - ve) 456 (M - H)⁻

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,85 (d, 6H); 2,07 (m, 1H); 2,61 (m, 2H); 2,80 (t, 2H); 3,39 (s, 3H); 3,48 (d, 2H); 5,65 (s, 2H); 6,09 (s, 1H); 7,11 (d, 1H); 7,44 (dd, 1H); 7,53 (m, 2H); 7,88-7,94 (m, 3H).

b) 5-(2,3,4,6-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)pentanová kyselina

Sloučenina z názvu se připraví z 5-(2,3,4,6-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)pent-4-inové kyseliny způsobem analogickým metodě z příkladu 14, který je uveden výše.

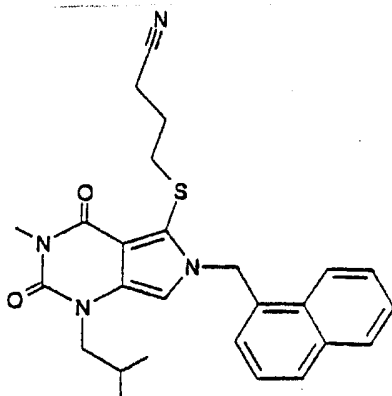
Teplota tání: 146 až 147 °C

HS (APCI + ve) 462 (M + H); HS (APCI - ve) 460 (M - H)

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,90 (d, 6H); 1,66 (m, 4H); 2,16 (m, 1H); 2,34 (t, 2H); 3,02 (t, 2H); 3,40 (s, 3H); 3,56 (d, 2H); 5,56 (s, 2H); 6,15 (s, 1H); 6,69 (d, 1H); 7,38 (t, 1H); 7,53-7,62 (m, 2H); 7,82-7,94 (m, 3H).

Příklad 18

4-[(2,3,4,6-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)thio]butannitril



a) 5-[(3-{Methansulfonyloxy}propyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion

5-[(3-Hydroxypropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion (J. Med. Chem. 38, 2557 (1995)) (260 mg), methansulfonylchlorid (54 μ l) a triethylamin (97 μ l) se rozpustí v dichlormethanu (15 ml) a směs se míchá přes noc. Reakční směs se nalije do vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát se extrahuje ethylacetátem. Extrakty se spojí, suší, filtrují a odpaří za získání sloučeniny z názvu jako gumy (391 mg).

HS (+ ve APCI) (M + H)⁺ 530.

b) 4-[(2,3,4,6-Tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)thio]butannitril

5-[(3-{Methansulfonyloxy}propyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion (391 mg) se rozpustí v diethylformamidu (15 ml) a přidá se kyanid sodný (254 mg). Směs se podrobí působení ultrazvuku a potom se nalije do vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Směs se třikrát extrahuje ethylacetátem, extrakty se spojí, dvakrát se promývají vodou a jednou solným roztokem, potom se suší, filtrují a odpaří. Výsledný olej se chromatografuje eluováním ethylacetátem/izohexanem (4 : 5) a potom se trituruje s cyklohexanemethylacetátem za získání sloučeniny z názvu (95 mg).

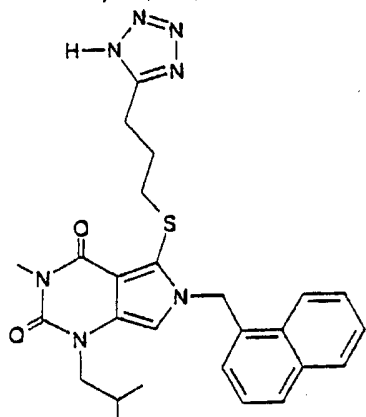
Teplota tání: 127 až 128 °C

HS (+ ve APCI) (M + H)⁺ 461

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,89 (6H, d); 1,86 (2H, kv.); 2,07-2,19 (1H, m); 2,48 (2H, t); 3,02 (2H, t); 3,42 (3H, s); 3,57 (2H, d); 5,85 (2H, s); 6,42 (1H, s); 6,77 (1H, d); 7,37 (1H, t); 7,56-7,63 (2H, m); 7,85 (1H, d); 7,91-7,95 (2H, m).

Příklad 19

5-[(3-{1H-Tetrazol-5-yl}propyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion



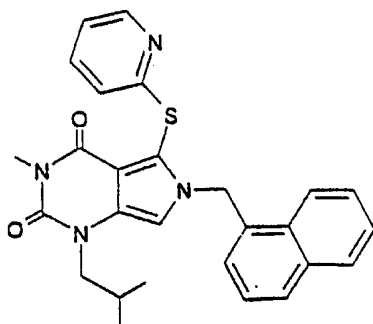
Sloučenina z příkladu 18, 4-[(2,3,4,6-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)thio]butannitril (98 mg) se rozpustí v toluenu (20 ml) a přidá se trimethylcínazid (100 mg). Roztok se zahřívá pod refluxem po dobu 110 hodin, potom se rozpouštědlo odpaří a odparek se chromatografuje eluováním ethanolem/dichlormethanem (1 : 19) za získání sloučeniny z názvu (30 mg).

HS (+ ve APCI) $(M + H)^+$ 504

$^1\text{H NMR}$ (DMSO d_6) δ 0,86 (6H, d); 1,79 (2H, kv.); 2,05-2,16 (1H, m); 2,87 (2H, t); 2,91 (2H, t); 3,23 (3H, s); 3,59 (2H, d); 5,90 (2H, s); 6,54 (1H, d); 7,19 (1H, s); 7,38 (1H, t); 7,57-7,66 (2H, m); 7,85 (1H, d); 7,99 (1H, d); 8,17 (1H, d).

Příklad 20

3-Methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(2-pyridyl)thio]-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion



Připraví se z 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dionu (J. Med. Chem. 38, 2557 (1995)) a 2,2'-pyridyldisulfidu podle způsobu uvedeného v příkladu 7.

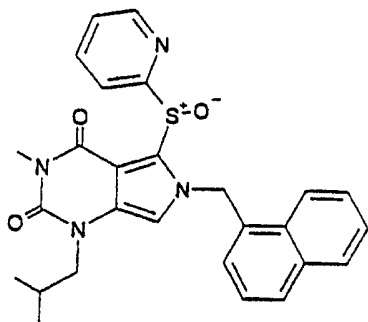
Teplota tání: 146 až 148 °C

HS (FAB) ((M + H)⁺) 471

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,85 (6H, d); 2,08 (1H, m); 3,38 (3H, s); 3,52 (2H, d); 5,78 (2H, s); 6,39 (1H, s); 7,03 (1H, m); 7,10 (2H, m); 7,44 (4H, m); 7,86 (3H, m); 8,38 (1H, d).

Příklad 21

3-Methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(2-pyridyl)sulfinyl]-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion



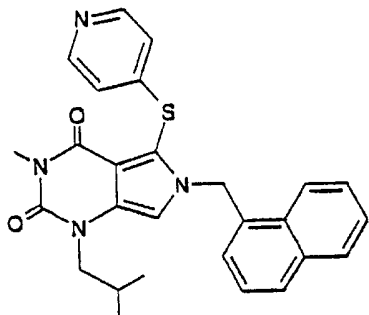
Připraví se ze sloučeniny z příkladu 20, 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(2-pyridyl)thio]-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dionu a peroxymonosulfátu draselného, (komerčně prodávaného pod ochrannou známkou "OXONE") podle způsobu uvedeného v příkladu 8 c).

HS (FAB) ((M + H)⁺) 487

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,81 (6H, d); 2,04 (1H, m); 3,43 (3H, s); 3,49 (2H, m); 5,83 (1H, d); 5,94 (1H, d); 6,24 (1H, s); 6,64 (1H, d); 7,07 (1H, m); 7,20 (1H, t); 7,47 (3H, m); 7,70 (2H, m); 7,84 (1H, d); 7,92 (1H, d); 8,48 (1H, d).

Příklad 22

3-Methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(4-pyridyl)thio]-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion



Připraví se z 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dionu (J. Med. Chem. 38, 2557 (1995)) a 4,4'-pyridyldisulfidu podle způsobu uvedeného v příkladu 7.

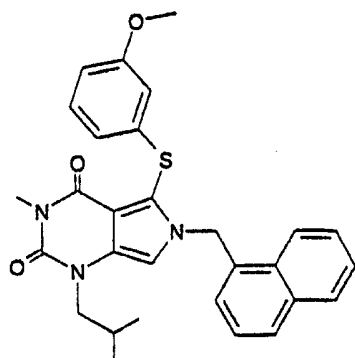
Teplota tání: 154 až 156 °C

HS (FAB) 471 ((M + H)⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,87 (6H, d); 2,11 (1H, m); 3,38 (3H, s); 3,56 (2H, d); 5,70 (2H, s); 6,51 (1H, s); 6,88 (2H, m); 6,92 (1H, d); 7,35 (1H, t); 7,48 (2H, m); 7,75 (1H, d); 7,81 (1H, d); 7,87 (1H, d); 8,34 (2H, d)

Příklad 23

5-[(3-Methoxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion



a) 3-Methoxyfenyldisulfid

4-Toluensulfonylchlorid (8 g) se po částech přidá do roztoku 3-methoxythiofenolu (5 ml) a triethylaminu (5,6 ml) v dichlormethanu (50 ml) při teplotě 0 °C. Po 3,5 hodinách se reakční směs zředí dichlormethanem a promývá se jednou vodou, dvakrát zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, dvakrát nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a jednou solným roztokem. Organická vrstva se suší síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se ve vakuu. Odparek se purifikuje chromatografickým na silikagelu (eluent: izohexan/ethylacetát (19 : 1)) za získání sloučeniny z názvu jako oleje (2,65 g).

HS (EI) (M^+) 278

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3,77 (6H, s); 6,75 (2H, dd); 7,06 (2H, s); 7,07 (2H, d); 7,21 (2H, t).

b) 5-[(3-Methoxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion

K míchanému roztoku 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dionu (0,50 g) (J. Med. Chem. 38, 2557 (1995)) a 3-methoxyfenyldisulfidu (0,77 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (20 ml) se při teplotě -70 °C po kapkách přidá roztok lithiundiizopropylamidu (2,79 mmol) v tetrahydrofuranu (7 ml). Roztok se míchá další 2 hodiny při teplotě -70 °C a potom se nechá ohřát na teplotu místnosti. Přidá se voda (10 ml) a roztok se extrahuje ethylacetátem. Oddělí se organická fáze, promývá se jednou vodou, dvakrát zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, dvakrát nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a jednou solným roztokem. Organická vrstva se suší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Potom se provede purifikace chromatografií na silikagelu eluováním izohexanem/ethylacetátem (4 : 1 až 2 : 1)

a následuje rekrystalování z izohexanu/ethylacetátu (4 : 1) za získání sloučeniny z názvu (430 mg).

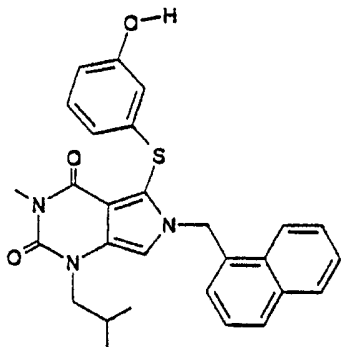
Teplota tání: 130 až 133 °C

HS (APCI) 500 ((M + H)⁺)

¹H NMR (DMSO) δ 0,86 (6H, d); 2,1-2,2 (1H, m); 3,22 (3H, s); 3,60 (3H, s); 3,62 (2H, d); 5,86 (2H, s); 6,55-6,65 (3H, m); 6,73 (1H, dd); 7,16 (1H, t); 7,33 (2H, t); 7,50-7,60 (2H, m); 7,83 (1H, d); 7,96 (1H, dd); 8,05 (1H, dd).

Příklad 24

5-([3-Hydroxyfenyl]thio)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion



Roztok bromidu boritého v dichlormethanu (1-molární, 3 ml) se přidá do roztoku 5-[(3-methoxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dionu (200 mg) (sloučenina z příkladu 23) v dichlormethanu 20 ml) při teplotě místnosti. Po 6 hodinách se opatrně přidá voda (10 ml) a reakční směs se rozdělí mezi dichlormethan a solný roztok. Organická fáze se suší síranem hořečnatým, filtruje a odpaří se ve vakuu. Potom se provede purifikace chromatografií na silikagelu eluováním izohexanem/ethylacetátem (2 : 1 až 1 : 1) a následuje rekrystalování z izohexanu/ethylacetátu (3 : 1) za získání sloučeniny z názvu (120 mg).

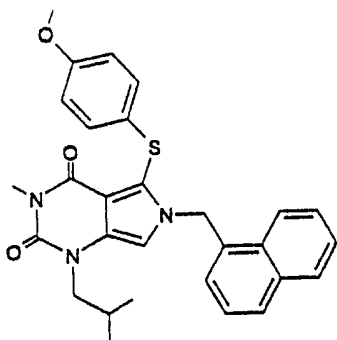
Teplota tání: 150 až 151 °C

HS (APCI) 486 ((M + H)⁺)

¹H NMR (DMSO) δ 0,86 (6H, d); 2,1-2,2 (1H, m); 3,23 (3H, s); 3,61 (2H, d); 5,83 (2H, s); 6,45 (1H, t); 6,53 (2H, dt); 6,63 (1H, d); 7,03 (1H, t); 7,30 (1H, s); 7,36 (1H, t); 7,50-7,60 (2H, m); 7,85 (1H, d); 7,96 (1H, dd); 8,05 (1H, dd); 9,51 (1H, široký s).

Příklad 25

5-[(4-Methoxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion



Připraví se z 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dionu (J. Med. Chem. 38, 2557 (1995)) (0,50 g) a 4-methoxyfenyldisulfidu podle způsobu uvedeného v příkladu 23.

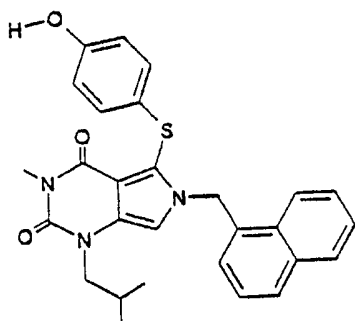
Teplota tání: 60 až 63 °C (pěna)

HS (APCI) 500 ((M + H)⁺)

¹H NMR (DMSO) δ 0,81 (6H, d); 2,1-2,2 (1H, m); 3,24 (3H, s); 3,58 (2H, d); 3,68 (3H, s); 5,91 (2H, s); 6,50 (1H, d); 6,80 (2H, d); 7,20 (3H, d); 7,31 (1H, t); 7,55-7,60 (2H, m); 7,83 (1H, d); 7,98 (1H, dd); 8,08 (1H, dd).

Příklad 26

5-[(4-Hydroxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftelenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion



Připraví se ze sloučeniny z příkladu 25 podle způsobu uvedeného v příkladu 24.

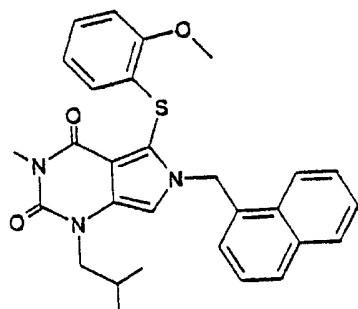
Teplota tání: 228 až 230 °C

HS (APCI) 486 ((M + H)⁺)

¹H NMR (DMSO) δ 0,83 (6H, d); 2,1-2,2 (1H, m); 3,24 (3H, s); 3,56 (2H, d); 5,91 (2H, s); 6,52 (1H, d); 6,63 (2H, d); 7,14-7,16 (3H, m); 7,35 (1H, t); 7,55-7,60 (2H, m); 7,84 (1H, d); 7,97 (1H, dd); 8,06 (1H, dd); 9,59 (1H, s).

Příklad 27

5-[(2-Methoxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftelenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion



Připraví se podle způsobu uvedeného v příkladu 23 použitím 3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo-

[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dionu (J. Med. Chem. 38, 2557 (1995)) (0,50 g) a 2-methoxyfenyldisulfidu.

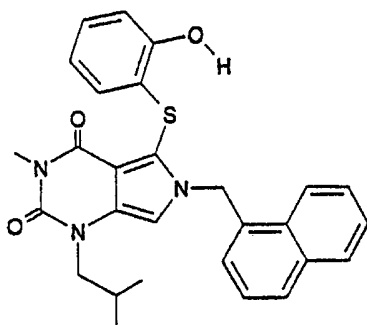
Teplota tání: 153 °C

HS (APCI) 500 ((M + H)⁺)

¹H NMR (DMSO) δ 0,87 (6H, d); 2,1-2,2 (1H, m); 3,21 (3H, s); 3,61 (2H, d); 3,69 (3H, s); 5,85 (2H, s); 6,59 (1H, d); 6,69 (1H, dd); 6,81 (1H, dt); 6,91 (1H, dd); 7,12 (1H, dt); 7,34 (2H, t); 7,55-7,60 (2H, m); 7,82 (1H, d); 7,96 (1H, dd); 8,05 (1H, dd).

Příklad 28

5-[(2-Hydroxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftelenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion



Připraví se ze sloučeniny z příkladu 27 podle způsobu uvedeného v příkladu 24.

Teplota tání: 190 až 192 °C

HS (APCI) 486 ((M + H)⁺)

¹H NMR (DMSO) δ 0,85 (6H, d); 2,1-2,2 (1H, m); 3,22 (3H, s); 3,59 (2H, d); 5,88 (2H, s); 6,63 (1H, d); 6,69 (1H, dd); 6,79 (2H, dt); 7,00 (1H, dt); 7,26 (1H, s); 7,37 (1H, t); 7,55-7,60 (2H, m); 7,85 (1H, d); 7,96 (1H, dd); 8,05 (1H, dd); 10,02 (1H, s).

Příklad 29

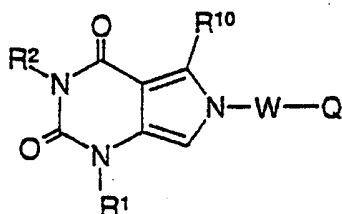
Inhibice humánní smíšené lymfocytární reakce (MLR = Mixed Lymphocyte Reaction)

Test smíšené lymfocytární reakce (MLR) se provede v 96-jamkových mikrotitračních destičkách s plochým dnem. Sloučeniny se připraví jako 10-milimolární zásobní roztok v dimethylsulfoxidu. Připraví se padesátinásobné zředění v roztoku buněčné kultury, která se získá od Roswell Park Memorial Institute (RPMI 1640 medium). Z tohoto roztoku se připraví sériové zředění. 10 μ l padesátinásobně zředěného zásobního roztoku nebo jeho zředění, se přidá do jamek za vzniku koncentrace v testu, která začíná na 9,5 μ m a klesá. Do každé jamky se umístí $1,5 \times 10^5$ buněk od každého ze dvou odpovídajících donorů v konečném objemu 0,2 ml média RPMI 1640 doplněného 10% humánním sérem, 2-milimolárním L-glutaminem a penicilinem/streptomycinem. Buňky se inkubují při teplotě 37 °C ve zvlhčené atmosféře s 5 % oxidu uhličitého po dobu 120 hodin. Na posledních 6 hodin inkubace se přidá ^3H -thymidin (0,5 μ Ci). Potom se určí hladina radioaktivity inkorporovaná buňkami, která je měřítkem T-buněčné proliferace.

Bylo nalezeno, že sloučeniny z názvů příkladů 1 až 28 vykazují ve výše uvedeném testu hodnotu IA_{50} menší než 1×10^{-6} -molární.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce (I)



(I)

ve kterém

W značí skupinu $-\text{CH}_2-$ nebo vazbu;

Q značí Ar^1 nebo Ar^2 ;

v případě, že W značí skupinu $-\text{CH}_2-$, Q značí arylovou skupinu Ar^1 , kde Ar^1 značí naftyl, fenyl, chinolyl, isochinolyl, indolyl, benzofuranyl nebo benzothienyl;

v případě, že W značí vazbu, Q značí arylovou skupinu Ar^2 , kde Ar^2 značí acenaftenyl, fluorenyl nebo indanyl; ve kterých kruhové systémy, které představují Ar^1 a Ar^2 , mohou být všechny volitelně substituovány jedním nebo více substituenty vybranými z alkylové skupiny 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, atomu halogenu nebo trifluoromethylu;

R^{10} značí $\text{X}-(\text{A})_p-\text{Y}$;

X značí $\text{S}(\text{O})_n$, $\text{C}\equiv\text{C}$, $(\text{CH}_2)_2$, $\text{CH}=\text{CH}$ nebo $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$;

n je 0, 1 nebo 2;

A značí alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

p je 0 nebo 1;

Y značí CN , OR^{11} , CO_2R^{12} , $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{NHSO}_2\text{R}^{17}$, NHCOR^{18} popřípadě substituovanou arylovou nebo heteroarylovou skupinu, za předpokladu, že když X značí $\text{S}(\text{O})_n$ a Y má jiný význam než volitelně substituovanou arylovou nebo heteroarylovou skupinu, potom p je 1, a rovněž za předpokladu, že když X značí $\text{S}(\text{O})_n$, p je 1 a Y značí OH skupinu, potom n není 0;

R^{13} a R^{14} nezávisle značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, přičemž fenylová skupina může být substituována jedním nebo více substituenty vybranými z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy-skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, atomu halogenu nebo CO_2R^{21} ; a R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} a R^{21} nezávisle značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku; nebo její farmaceuticky přijatelný derivát.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde ve vzorci (I) W značí $-CH_2-$ a Q značí arylovou skupinu Ar^1 , ve které Ar^1 značí naftylovou nebo fenylovou skupinu, kde každá z nich může být volitelně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, atomu halogenu nebo trifluormethylu.

3. Sloučenina podle nároku 1, kde ve vzorci (I) W značí vazbu a Q značí arylovou skupinu Ar^2 , ve které Ar^2 značí indanylovou skupinu, která může být volitelně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, atomu halogenu nebo trifluormethylu.

4. Sloučenina podle kteréhokoli nároku 1 až 3, kde ve vzorci (I) X značí $S(O)_n$, kde n je 0, 1 nebo 2, $C\equiv C$, $(CH_2)_2$ nebo $CH_2CH=CH$.

5. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, kde ve vzorci (I) X značí $S(O)_n$, kde n je 0, 1 nebo 2.

6. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, kde ve vzorci (I) A značí alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

7. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 6, kde ve vzorci (I) každá ze skupin R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} a R^{21} značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

8. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 7, kde ve vzorci (I) každá ze skupin R^{13} a R^{14} značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, přičemž tato fenylová skupina může být substituována jedním nebo více substituenty vybranými z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, atomu halogenu nebo CO_2R^{21} .

9. Sloučenina podle nároku 1, kde ve vzorci (I) W značí skupinu $-CH_2-$ nebo vazbu; Q značí Ar^1 nebo Ar^2 ; v případě, že W značí skupinu $-CH_2-$, Q značí arylovou skupinu Ar^1 , ve které Ar^1 značí naftyl nebo fenyl; v případě, že W značí vazbu, Q značí arylovou skupinu Ar^2 , ve které Ar^2 značí indanyl; ve kterých kruhové systémy, které představují Ar^1 a Ar^2 , mohou být všechny volitelně substituovány jedním nebo více, například jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi, substituenty vybranými z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, atomu halogenu nebo trifluormethylu; R^{10} značí $X-(A)_p-Y$; X značí $S(O)_n$, $C\equiv C$, $(CH_2)_2$ nebo $CH_2CH=CH$; n je 0, 1 nebo 2; A značí alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; p je 0 nebo 1; Y značí CN, OR^{11} , CO_2R^{12} , $CONR^{13}R^{14}$, $NR^{15}R^{16}$ popřípadě substituovanou fenylovou, pyridylovou nebo tetrazolylovou skupinu, za předpokladu, že když X značí $S(O)_n$ a Y má jiný význam než volitelně substituovanou arylovou nebo heteroarylovou skupinu, potom p je 1, a rovněž za předpokladu, že když X značí $S(O)_n$ a Y značí OH skupinu, potom n není 0; R^{13} a R^{14} nezávisle značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, přičemž tato fenylová

skupina může být substituována jedním nebo více substituenty vybranými z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, atomu halogenu nebo CO_2R^{21} ; R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{15} , R^{16} a R^{21} nezávisle značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku.

10. Sloučenina podle nároku 1, kde ve vzorci (I) W značí skupinu $-\text{CH}_2-$ nebo vazbu; Q značí Ar^1 nebo Ar^2 ; v případě, že W značí skupinu $-\text{CH}_2-$, Q značí arylovou skupinu Ar^1 , ve které Ar^1 značí naftyl; v případě, že W značí vazbu, Q značí arylovou skupinu Ar^2 , ve které Ar^2 značí indanyl; R^{10} značí $\text{X}-(\text{A})_p-\text{Y}$; X značí $\text{S}(\text{O})_n$, $\text{C}\equiv\text{C}$, $(\text{CH}_2)_2$ nebo $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$; n je 0, 1 nebo 2; A značí alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku; p je 0 nebo 1; Y značí CN , OR^{11} , CO_2R^{12} , $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ nebo fenylovou, pyridylovou nebo tetrazolylovou skupinu volitelně substituovanou hydroxylovou skupinou nebo methoxyskupinou, za předpokladu, že když X značí $\text{S}(\text{O})_n$ a Y má jiný význam než volitelně substituovanou arylovou nebo heteroarylovou skupinu, potom p je 1, a rovněž za předpokladu, že když X značí $\text{S}(\text{O})_n$, p je 1 a Y značí OH skupinu, potom n není 0; R^{13} a R^{14} nezávisle značí atom vodíku; R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{15} a R^{16} nezávisle značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

11. Sloučenina podle nároku 1, kterou je:

5-[(3-hydroxypropyl)sulfinyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion; nebo

5-[(3-hydroxypropyl)sulfonyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion; nebo

methyl-4-[(2,3,4,6-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanoát; nebo

5-[(3-methoxypropyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion; nebo

5-[(2-hydroxyethyl)sulfinyl]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion; nebo

4-[(2,3,4,6-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanová kyselina; nebo

sodná sůl 4-[(2,3,4,6-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanové kyseliny; nebo

5-[(2-dimethylaminoethyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion; nebo

6-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-5-[(3-hydroxypropyl)sulfinyl]-3-methyl-1-(1-methylethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion; nebo

6-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-5-[(3-hydroxypropyl)sulfonyl]-3-methyl-1-(1-methylethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion; nebo

5-[(3-hydroxypropyl)sulfinyl]-3-methyl-1-(1-methylethyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion; nebo

4-[(2,3,4,6-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)thio]butanamid; nebo

5-(2,3,4,6-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)pent-3-enová kyselina; nebo

5-(5-hydroxypent-1-ynyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion; nebo

5-(5-hydroxypentyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;
nebo

5-(4-hydroxybut-1-ynyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;
nebo

5-(4-hydroxybutyl)-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;
nebo

5-(2,3,4,6-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)pentanová kyselina; nebo

4-[(2,3,4,6-tetrahydro-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-2,4-dioxo-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-5-yl)thio]butannitril; nebo

5-[(3-{1H-tetrazol-5-yl}propyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion; nebo

3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(2-pyridyl)thio]-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion; nebo

3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(2-pyridyl)sulfinyl]-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;
nebo

3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-5-[(4-pyridyl)thio]-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion; nebo

5-[(3-methoxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;
nebo

5-[(3-hydroxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;
nebo

5-[(4-methoxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftalenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;
nebo

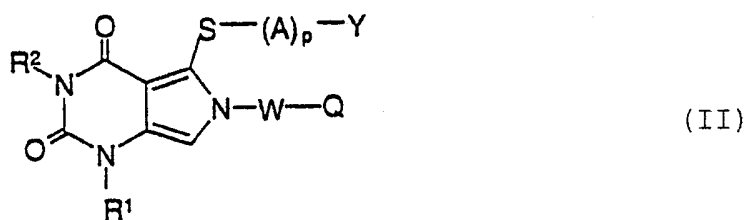
5-[(4-hydroxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftelenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;
nebo

5-[(2-methoxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftelenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion;
nebo

5-[(2-hydroxyfenyl)thio]-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-6-(1-naftelenylmethyl)-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4(3H,6H)-dion.

12. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároku 1 vyznačující se tím, že zahrnuje:

- (a) když X značí $S(O)_n$ a n je 1 nebo 2, oxidaci sloučeniny obecného vzorce (II)



ve kterém

R^1 , R^2 , A, p, Y, W a Q jsou takové, jak byly definovány v nároku 1, včetně předpokladů;

- (b) když Y značí OR^{11} a R^{11} značí alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, reakci odpovídající sloučeniny vzorce (I), ve kterém Y značí skupinu OH, s alkyhalogenidem obecného vzorce (III)



ve kterém

R^{11a} značí alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a Hal značí atom halogenu;

(c) když Y značí CO_2R^{12} a R^{12} značí alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, esterifikaci odpovídající sloučeniny vzorce (I), ve kterém Y značí CO_2H , s alkoholem obecného vzorce (IV)



ve kterém

R^{12a} značí alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku;

(d) když Y značí $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, reakci odpovídající sloučeniny vzorce (I), ve kterém Y značí CO_2H , s aminem obecného vzorce (V)

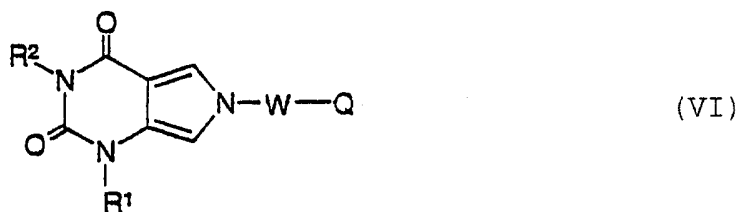


ve kterém

R^{13} a R^{14} jsou takové, jak byly definovány v nároku 1;

(e) když Y značí CO_2H , hydrolýzu odpovídající sloučeniny vzorce (I), ve kterém Y značí CO_2R^{12} a R^{12} značí alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku;

(f) když X značí atom síry, A značí alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, Y značí CO_2R^{12} a R^{12} značí alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, reakci sloučeniny obecného vzorce (VI)



ve kterém

R^1 , R^2 , W a Q jsou takové, jak byly definovány v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce (VII)

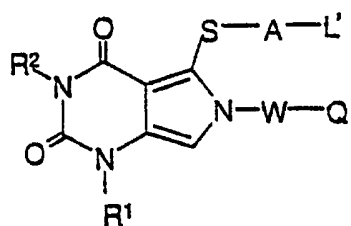


ve kterém

L je vhodná odštěpující se skupina a A a R^{12} jsou takové, jak byly definovány v nároku 1, s následnou hydrolýzou výsledného ortho-esteru;

(g) když X značí atom síry, A značí alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, Y značí $NR^{15}R^{16}$ a R^{15} a R^{16} jsou takové, jak byly definovány v nároku 1, redukcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce (II) definovaného výše, ve kterém A značí alkylenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, Y značí $CONR^{13}R^{14}$ a R^{13} a R^{14} jsou navzájem stejné jako R^{15} a R^{16} ;

(h) když X značí atom síry, A značí alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, Y značí $NR^{15}R^{16}$ a R^{15} a R^{16} jsou takové, jak byly definovány v nároku 1, reakcí odpovídající sloučeniny vzorce (VIII)

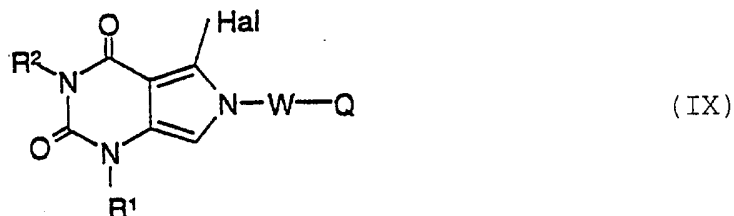


(VIII)

ve kterém

L' značí odštěpující se skupinu a R^1 , R^2 , A , W a Q jsou takové, jak byly definovány v nároku 1, se sloučeninou vzorce (V), ve kterém R^{13} a R^{14} jsou navzájem stejné jako R^{15} a R^{16} ;

(j) když X značí $C\equiv C$, $CH=CH$ nebo $CH_2CH=CH$, reakci sloučeniny obecného vzorce (IX)



ve kterém

Hal značí atom halogenu, R^1 , R^2 , W a Q jsou takové, jak byly definovány v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce (X)



ve kterém

X' značí $C\equiv C$, $CH=CH$ nebo $CH=CHCH_2$ a A, p a Y jsou takové, jak byly definovány v nároku 1, v přítomnosti palladiového katalyzátoru, a volitelnou hydrogenací získané sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém X značí $C\equiv C$ nebo $CH=CH$, v přítomnosti palladia na uhlí jako katalyzátoru, k přípravě další sloučeniny vzorce (I), ve kterém X značí $(CH_2)_2$;

(k) když X značí atom síry, A značí alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a Y značí CN, reakci sloučeniny obecného vzorce (VIII), tak jak byla definována výše, s kyanidem sodným;

(l) když X značí atom síry, A značí alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a Y značí $NHOCR^{17}$, reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce (I), ve které Y značí skupinu NH_2 , se sloučeninou obecného vzorce (XI)



ve kterém

R^{17} je takové, jak bylo definováno v nároku 1;

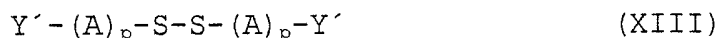
(m) když X značí atom síry, A značí alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a Y značí $NHOCR^{18}$, reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce (I), ve které Y značí skupinu NH_2 , se sloučeninou obecného vzorce (XII)



ve kterém

R^{18} je takové, jak bylo definováno v nároku 1;

(n) když X značí atom síry a Y značí volitelně substituovanou arylovou nebo heteroarylovou skupinu, reakci sloučeniny vzorce (VI) definované výše se sloučeninou obecného vzorce (XIII)



ve kterém

Y' značí volitelně substituovanou arylovou nebo heteroarylovou skupinu a p a A jsou takové, jak byly definovány v nároku 1; nebo

(p) když X značí atom síry, A značí alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a Y značí tetrazolylovou skupinu, reakci sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém X značí atom síry, A značí alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a Y značí CN, s trialkylcínazidem; a popřípadě vytvoření jejich farmaceuticky přijatelného derivátu.

13. Farmaceutická prostředek vyznačující se tím, že

obsahuje sloučeninu obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelný derivát takové, jak jsou definovány v nároku 1, ve směsi s farmaceuticky přijatelným adjuvans, ředidlem nebo nosičem.

14. Způsob přípravy farmaceutického prostředku podle nároku 13 vyznačující se tím, že zahrnuje mísení sloučeniny obecného vzorce (I) nebo jejího farmaceuticky přijatelného derivátu podle nároku 1, s farmaceuticky přijatelným adjuvans, ředidlem nebo nosičem.

15. Sloučenina obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelný derivát podle nároku 1, pro použití v terapii.

16. Použití sloučeniny obecného vzorce (I) nebo jejího farmaceuticky přijatelného derivátu podle nároku 1, pro výrobu léčiva k použití v terapii.

17. Způsob účinné imunosuprese vyznačující se tím, že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I) nebo jejího farmaceuticky přijatelného derivátu podle nároku 1, pacientovi.

18. Způsob terapie, odstranění nebo snižování rizika u pacientů trpících reverzibilní obstrukční chorobou dýchacích cest, vyznačující se tím, že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I) nebo jejího farmaceuticky přijatelného derivátu podle nároku 1, pacientovi.