

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 941876 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **941876**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07H 19/167

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **21.10.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **22.04.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **22.06.1994**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **21.10.1992** PCT/DK1992/000307
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

24.10.1991 WO PCT/DK91/00324

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Novo Nordisk A/S, Novo Alle, 2880 Bagsvaerd, TANSKA, (DK)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Knutsen, Lars Jacob Stray, Danmark, TANSKA, (DK)

2 • Lau, Jesper, Danmark, TANSKA, (DK)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uusia 2,6-disubstituoituja puriinijohdannaisia

Nya, 2,6-disubstituerade purinderivat

Uudet 2,6-disubstituoidut puriini johdannaiset - Nya
2,6-disubstituerade purinderivat

- 5 Tämä keksintö koskee modifioituja 6-hydratsino-9-(β -D-ribo-
furanosyyli)-(9H)-puriineja, jotka on edelleen substituoitu
2-asemaan, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä additio-
suoloja, joilla on määrättyjä hyvin toivottavia keskusher-
mosto-ominaisuuksia, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja
10 niiden farmaseuttisia koostumuksia, samoin kuin menetelmiä
kuvattujen yhdisteiden ja koostumusten käyttämiseksi.

Keksinnön tausta

- Adenosiinia voidaan pitää hormonina, jolla on osoitettu
15 olevan joukko merkittäviä vaikutuksia nisäkkään keskusher-
mostossa (CNS) [katso esimerkiksi Adenosine in the Nervous
System (sarjassa Neuroscience Perspectives, sarjan toimitta-
ja Jenner, P.) Stone, T.W., Ed., Academic Press Ltd., Lon-
too, 1991, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1988, 23,
20 39-48; International Review of Neurobiology (Smythies, J.R.
ja Bradley, R.J., toimittajat) Academic Press Inc., 1985,
27, 63-139], erityisesti neuronaalisen stressin olosuhteis-
sa, joissa yhdiste tuntuu vaikuttavan endogeenisenä hermos-
toa suojaavana aineena (Progress in Neurobiology, 1988, 31,
25 85-108, Trends in Pharmacological Sciences, 1988, 9, 193-
194). Adenosiinikonsentraation on esimerkiksi osoitettu
kohoavan huomattavasti aivojen määrätyillä alueilla epilep-
siakohtausten tai hermoiskemia/-haponpuutetilojen jälkeen
(Brain Research 1990, 516, 248-256).

30

- Muutaman vuoden ajan on ollut tunnettua, että sentraalisesti
vaikuttavat adenosiinireseptoriagonisteilla tai yhdisteillä,
jotka kohottavat solunulkoisia adenosiinitasoja, voi olla
aktiivisuutta, jota kutsutaan neuromodulaattoriaktiivisuu-
35 deksi. Tällaiset aineet vaikuttavat neurotransmitterien
vapautumiseen keskushermoston alueilla (Annual Review of
Neuroscience, 1985, 8, 103-124; Trends in Neurosciences,

1984, 164-168), erityisin estovaikutuksin kiihottavan glutamiinihappo-aminohapon (glutamaatin) vapautumiseen (Nature, 1985, 316, 148-150, Journal of Neurochemistry, 1992, 58, 1683-169).

5

On useita keskushermostosairauksia, joissa tällä adenosini-reseptorivälitteisellä neuromodulaattoriaktiivisuudella voi olla selvää terapeuttista etua. Esimerkijä näistä olisivat mm. kouristushäiriöiden hoito (European Journal of Pharmacology, 1991, 195, 261-265; Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1982, 220, 70-76), hermosaton rappeu-

10 tumisen ennaltaesto aivojen hapenpuute/iskemia-tiloissa (Neuroscience, 1989, 30, 451-462; Neuroscience Letters, 1987, 83, 287-293; Medical Hypotheses, 1990, 32, 45-49,

15 Pharmacology of Cerebral Ischaemia 1990 (Kriegelstein, J. ja Oberpichler, H., toimittajat, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH: Stuttgart, 1990, s. 439-448) tai puriner-gisen aineen käyttö kivun hoidossa (European Journal of Pharmacology, 1989, 162, 365-369; Neuroscience Letters,

20 1991, 121, 267-270). Adenosiinin ja adenosiniagonistien osallisuudesta kaikilla näillä sairausaloilla on esitetty hiljattain katsaus teoksessa Adenosine and Adenine Nucleotides as Regulators of Cellular Function (Phyllis, J.W., toimittaja, CRC Press Inc: Boca Raton, Florida, 1991, s. 319-
25 400).

Adenosiinireseptorit edustavat purinoreseptoreina tunnettujen puriininukleotidi- ja nukleosidireseptorien alaluokkaa (P_1). Tämä alaluokka on luokiteltu edelleen kahdeksi erilliseksi reseptorityypiksi, jotka ovat tulleet tunnetuiksi

30 A1:nä ja A2:na. On suoritettu laajaa tutkimusta yritettäessä tunnistaa selektiivisiä ligandeja näissä paikoissa [katso esimerkiksi teosta Comprehensive Medicinal Chemistry, vol. 3, (Hansch, C., Sammes, P.G. ja Taylor, J.B., Pergamon Press
35 PLC, 1990, 601-642)].

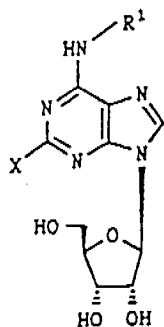
- A1- ja A2-adenosiinireseptoreille on olemassa selektiivisiä ligandeja, ja erilaisten vertaililigandien rakenne/aktiivisuus-suhteet on esitetty katsauksena (Biochemical Pharmacology, 1986, 35, 2467-2481) yhdessä niiden terapeuttisen potentiaalin kanssa (Journal of Medicinal Chemistry, 1992, 35, 407-422). Tunnetuista adenosiniinireseptoriagonisteista selektiivisimpiä A1-reseptorin suhteen A2-reseptoriin verrattuna ovat esimerkit, joissa adeniiniydin on substituoitu sykloalkyyli-ryhmällä aminofunktiossa, esimerkiksi N-syklopentyyliadenosiini ja N-sykloheksyyliadenosiini (Journal of Medicinal Chemistry, 1985, 28, 1383-1384) tai 2-kloori-N-syklopentyyliadenosiini (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1988, 337, 687-689).
- 15 Esimerkkejä kemiallisen kirjallisuuden adensiini johdannaisista, joissa on tyyppi liittynyt suoraan 6-aminosubstituenttiin, on lukumääräisesti vähän, ja ne esitetään alla yhteen vetona.
- 20 Mukaan luetaan N-aminoadenosiini, N-[(N-metyyli-N-fenyyli)-amino]adenosiini (Journal of Medicinal Chemistry, 1985, 28, 1636-1643); N-(metyyliamino)adenosiini ja N-[(N-hydroksi-N-metyyli)amino]adenosiini (Journal of Medicinal Chemistry, 1968, 11, 521-523); 2-amino-N-aminoadenosiini (Chemical ja
 25 Pharmaceutical Bulletin, 1969, 17, 2373-2376); 2-fluori-N-aminoadenosiini (Journal of Medicinal Chemistry, 1970, 13, 427-430) ja 2-fluori-N-metoksi-adenosiini (Journal of Medicinal Chemistry, 1971, 14, 816-819). Lopuksi, on vain yksi
 30 esimerkki, joka sisältää syklisen amiinin, nimittäin 2-amino-N-piperidinyyliadenosiini (Arzneimittel-Forschung, 1970, 20, 1749-1751).
- Edellä olevissa tieteellisissä julkaisuissa ei mainita yhdisteiden mitään keskushermostoon kohdistuvia farmakologisista vaikutuksista.

- US-patenttijulkaisussa 3819613 kuvataan hypotensiivisinä aineina substituoidut adenosiinianalogit, joissa on hydratsonijohdannaisia 6-aminofunktiossa. GB-julkaisussa 1351501 kuvataan sepelvaltimoa laajentavina aineina ja verihiutaleiden aggregoitumisen estäjinä adensiini- ja 2-aminoadenosiinijohdannaiset, joissa on 6-aminofunktioon liitetty ryhmä -NH-R₂. EP-patenttijulkaisussa 152944A kuvataan sarja 2-, 6- ja 8-substituoituja adensiinijohdannaisia, joilla on aktiivisuutta antiallergia-aineina. EP-patenttijulkaisussa 253962A kuvataan adensiini- ja 2-halogeeniadenosiinianalogit, joissa on alkyyl-, sykloalkyyli- tai aralkyyli-ryhmä kiinnittyneenä 6-aminofunktioon, ja joilla on aktiivisuutta dementianvastaisina aineina.
- 15 Julkaisussa EP 402,752A kuvataan adensiinijohdannaiset, joissa ei substituutiota 2-asemassa, ja joissa on 6-aminoryhmään kiinnitetty substituoitu heteroaromaattinen 1-pyrrolyyli-ryhmä. PCT-julkaisussa WO 91/04032, kuvataan menetelmiä hermokudosvaurion estämiseksi hermoja rappeuttavissa sairauksissa adensiinin solunulkoisia konsentraatioita kohottamalla. Esitetään esimerkkejä AICA-ribosidin esilääke-esteistä, joiden väitetään olevan sentraalisesti vaikuttavia hermoja suojaavia aineita. PCT-julkaisussa WO 92/02214 kuvataan AICA-ribosidianalogit, jotka kohottavat solunulkoisia adensiinitasoja, ja joilla väitetään olevan edullisia vaikutuksia perifeeraalisessa ja keskushermoston iskemiassa. PCT-julkaissa WO 90/05526 kuvataan 2-(alkyyli-alkynyyli)adenosiinijohdannaiset sydämen ja aivojen iskemiasairauden hoitoon. EP-julkaisussa 0 423 777 A2 kuvataan menetelmä ruoansulatuskanavan motiliteettihäiriöiden hoitamiseksi käyttämällä N(6)-(substituoitu aminoalkyyli)adenosiinijohdannaisia. EP-julkaisussa 0 490 818 A1 kuvataan 2'-O-metyyliadenosiinijohdannaisten uusi käyttö joukkoon sairauksia, mukaan lukien hermostorappeumahäiriöihin.
- 35 Keksintö koskee uusia adensiinianalogeja, joilla on huomattavan voimakas sitoutuminen in vitro adensiini-A1-resepto-

riin ja joilla on samanaikaisesti selektiivisyyttä A1-reseptoriin sitoutumiseen in vitro A2-reseptorialatyyppiin verrattuna. Lisäksi keksinnön sisältämällä yhdisteillä on suhteellisen suuri lipofiilisyyys, erityisesti verrattuna adenosiinianalogeihin, joita ei ole substituoitu 6-aminoryhmään tai puriini-2-asemaan. Tämä viimeksi mainittu ominaisuus tekee nämä yhdisteet sopiviksi aivo/veri-esteen läpi kulkemiseen, ja tukee ehdotusta, että yhdisteet voivat olla ehdokkaita tässä keksinnössä mainittujen keskushermostosairauksien lääkkeiksi.

Mahdollisuus, että jotkin yhdisteistä voivat olla nukleosidispesifisten aktiivisten kuljetusjärjestelmien substraatteja veriesteen läpi, ei kuitenkaan ole pois suljettu. Nämä käyttökelpoiset ominaisuudet tukevat ehdotusta, että yhdisteet voivat olla ehdokkaita edellä mainittujen keskushermostosairauksien lääkkeiksi ihmisillä. Ei ole tapauksia, joissa olisi osoitettu, että perifeerisesti aktiivisen adenosiinireseptoriantagonistin anto yhdessä voi alentaa odotettuja kardiovaskulaarisen järjestelmän sivuvaikutuksia kun adenosiniagonistia käytetään hermoja suojaavana aineena eläinmalleissa (Journal of Molecular Neuroscience, 1990, 2, 53-59). Tätä menetelmää sivuvaikutusten vähentämiseksi voidaan soveltaa myös keksinnön mukaisten adenosiinireseptoriantagonistien terapeuttisen käytön aikana.

Keksinnön mukaiset uudet yhdisteet ovat kaavan I mukaisia puriini johdannaisia tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa:

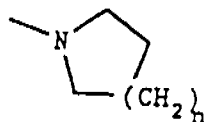


(I)

jossa

X on halogeeni, perhalogeenimetyyli, syaani, C₁₋₆-alkoksi, C₁₋₆-alkyyliitio tai C₁₋₆-alkyyliamino;

5 R¹ on ryhmä

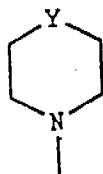


a

10

jossa n on 1 - 3 ja jolloin ryhmä a voi mahdollisesti olla substituoitu yhdellä tai kahdella C₁₋₆-alkyyli-ryhmällä, C₂₋₆-alkenyylillä, C₂₋₆-alkynyylillä, fenoksilla, fenyyli-sulfonylilla, fenyyliitiolla, hydroksilla, fenyyllillä, C₁₋₆-alkoksilla tai C₁₋₆-alkoksi-C₁₋₆-alkyyllillä, fenyyliitioalkyyllillä, tai

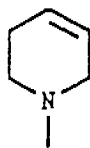
20



b

25 jossa Y on O, S tai NZ, jossa Z on H, C₁₋₆-alkyyli tai fenyyli, ja jolloin ryhmä b voi mahdollisesti olla substituoitu C₁₋₆-alkyyllillä, C₂₋₆-alkenyylillä, C₂₋₆-alkynyylillä, fenoksilla, fenyyllillä, C₁₋₆-alkoksilla tai C₁₋₆-alkoksi-C₁₋₆-alkyyllillä, tai

30



c

35

joka voi mahdollisesti olla substituoitu C_{1-6} -alkyyylillä, C_{2-6} -alkenyylillä, C_{2-6} -alkynyylillä, fenoksilla, fenyyliitiolilla, fenyyylillä, C_{1-6} -alkoksilla tai C_{1-6} -alkoksi- C_{1-6} -alkyyylillä.

5

Määrätyissä esimerkeissä ryhmä R^1 voi sisältää yhden tai useita asymmetrisiä hiiliatomeja molekyylissä jo läsnä olevien asymmetristen keskusten lisäksi. Esimerkeissä, joissa näin on, tämä keksintö sisältää kaikki tulokseksi saatavat stereoisomeerit ja näiden seokset.

10

Voidaan valmistaa erilaisia kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloja, joita voidaan pitää fysiologisesti hyväksyttävinä. Näitä ovat mm. additiosuolat, jotka on johdettu epäorgaanisista tai orgaanisista hapoista, esimerkiksi asetaatit, fumaratit, glutaraatit, glutakonaatit, laktaatit, maleaattit, metaanisulfonaatit, fosfaatit, salisylaatit, sukkinatit, sulfaatit, sulfamaatit, tartraatit ja paratolueenisulfonaatit. Joissain tapauksissa voidaan eristää joko vapaiden nukleosidien tai happoadditiosuolojen solvaatteja, ja nämä solvaatit voivat olla esimerkiksi hydraatteja tai alkoholaatteja.

15

20

Kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka toimivat adenosiniinireseptoriagonisteina, havaitaan käyttökelpoisiksi hoidettaessa keskushermostotiloja kuten ahdistus, hermojen iskemia/hapenpuute, kouristuksia aiheuttavat häiriöt (epilepsia) ja hermojen rappeutuminen (mukaan lukien Parkinsonin tauti). Tähän luetaan mukaan häiriöt, joissa verivirtaus aivoihin on keskeytynyt, esimerkiksi traumaattisen päävamman, sydämen pysähtymisen ja halvauskohtauksen aikana.

25

30

Lisäksi kaavan I mukaisten yhdisteiden havaitaan olevan käyttökelpoisia analgeettisiva aineina, plasman FFA-tasojen alentamisessa tai kardiovaskulaarisina aineina.

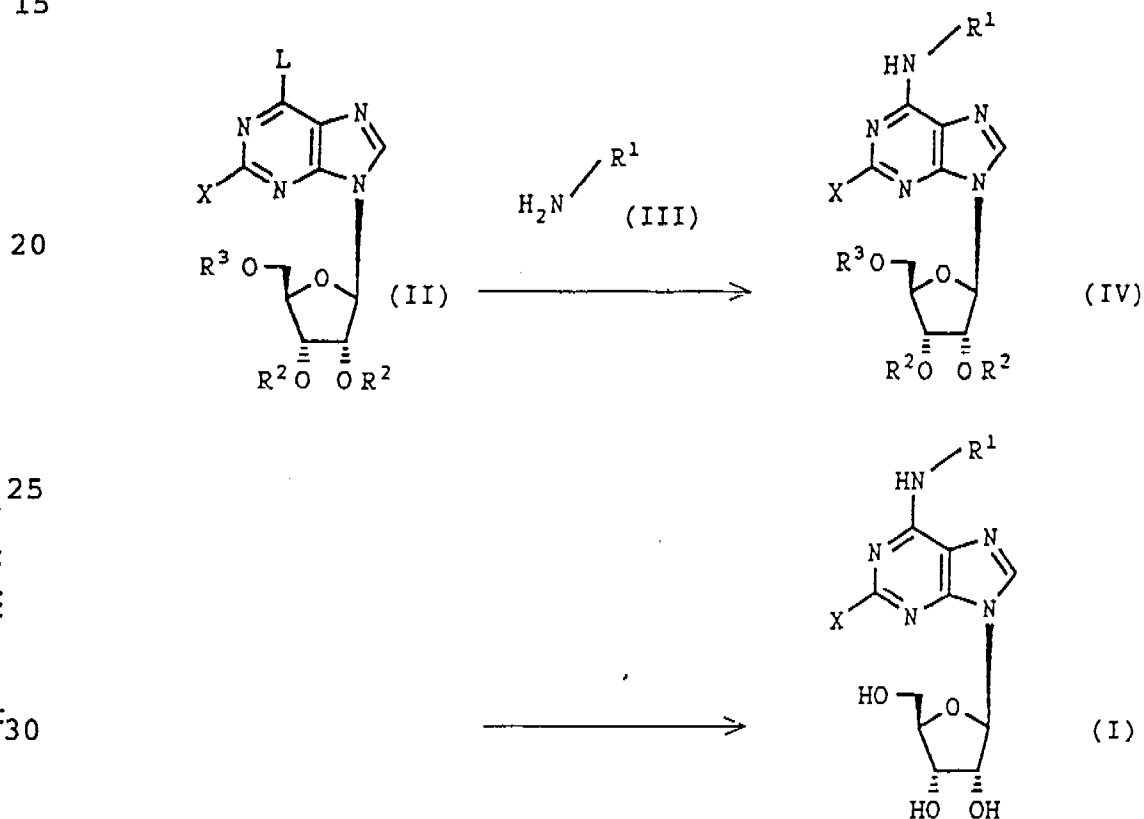
35

Keksintö koskee myös menetelmiä edellä mainittujen yhdisteiden valmistamiseksi. Nämä menetelmät ovat:

Menetelmä A

- 5 Kaavan I mukainen yhdiste voidaan valmistaa siten, että kaavan II mukainen yhdiste, jossa L on poistuva ryhmä kuten halogeeniatomi (esimerkiksi kloori- tai bromiatomi) tai trimetyylisilyylioksi-ryhmä, R² ja R³ ovat keskenään samat tai erilaisia ja ovat vety tai suojaryhmä kuten bentsoyyli-,
 10 p-toluoyyli-, alempi alkanoyyli- (esimerkiksi asetyyli-), a 2,3-O-(1-metyyli)etylideeniryhmä tai substituoitu silyyli-ryhmä (esimerkiksi trimetyylisilyyli- tai t-butyylidimetyylisilyyliryhmä) saatetaan reagoimaan yleisen kaavan III mukaisen hydratsiinijohdannaisen kanssa

15

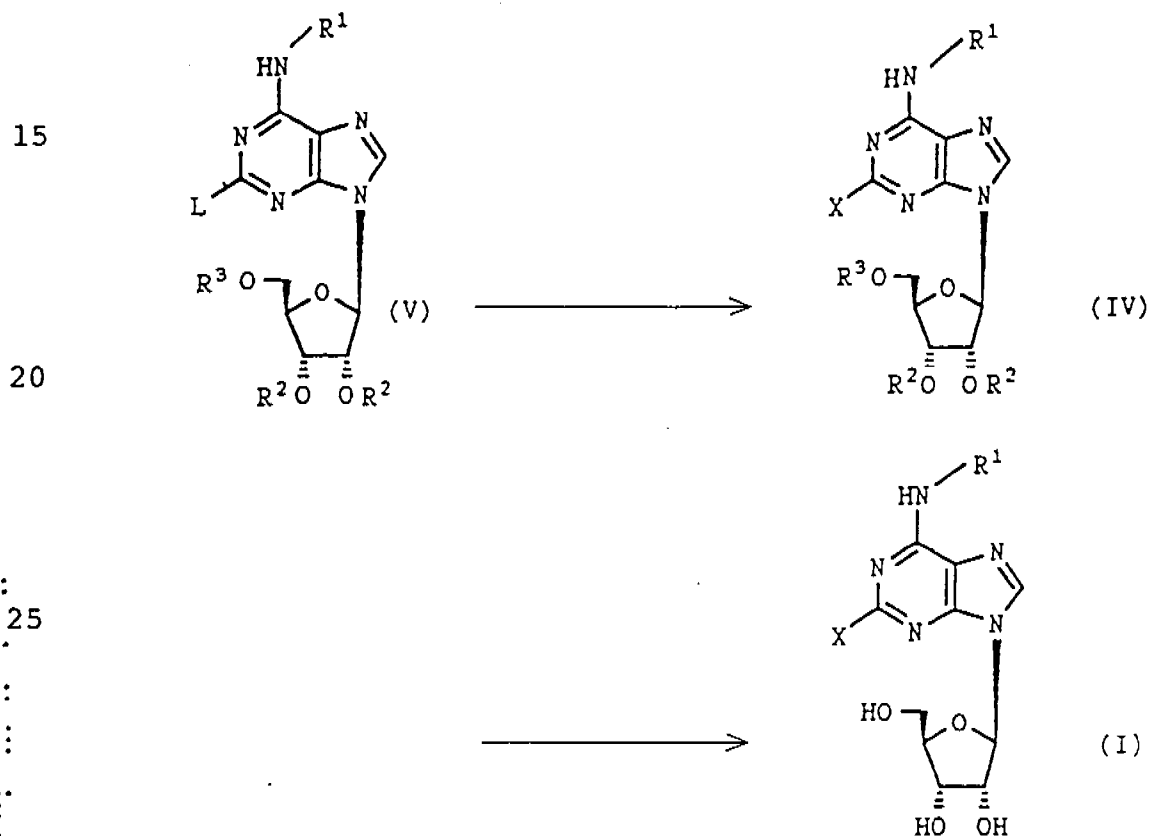


jolloin reaktiotuotteena saadaan kaavan IV mukainen yhdiste. Tapauksissa, joissa R² ja R³ eivät ole vety, vaaditaan lisä-
 35 vaihe suojaryhmien poistamiseksi kaavan IV mukaisesta yhdisteestä; tapauksissa, joissa ryhmät R² ja R³ ovat esimerkiksi asetyyli tai bentsoyyli, sopivia olosuhteita suojauksenpois-

tolle ovat mm. metanolinen ammoniakki, alkalimetallikarbo-
naatti metanolissa, alkalimetallialkoksidi vastaavassa alko-
holissa. Kun suojaryhmät ovat esimerkiksi alkyylipii- tai
aryylipiijohdannaisia, sopivia suojauksenpoistomenetelmiä
5 ovat esimerkiksi käsittely tetra-alkyyliammoniumfluorideilla
tai vesihydrolyysi hapon tai emäksen läsnä ollessa.

Menetelmä B

Kaavan I mukainen yhdiste (jossa X on $-\text{NH}-\text{R}^4$ tai $-\text{O}-\text{R}^4$, jos-
sa R^4 on C_{1-6} -alkyyli) voidaan valmistaa siten, että yleisen
10 kaavan V mukaista ainetta

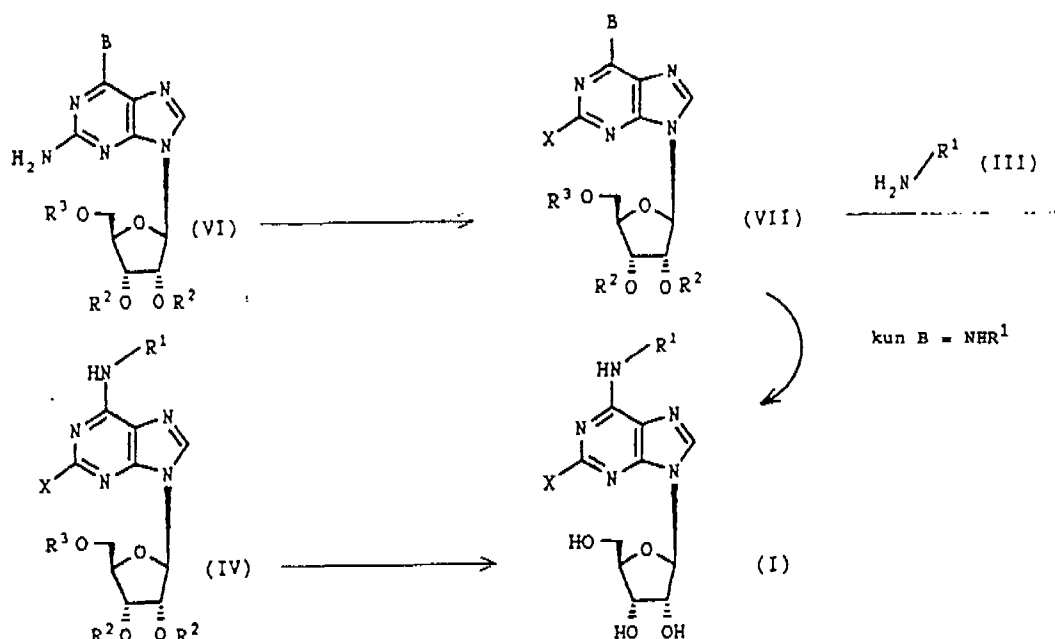


(jossa L on menetelmässä A määritelty poistuva ryhmä) saate-
taan reagoimaan nukleofiilin, esimerkiksi C_{1-6} -alkyyliaminon
(mahdollisesti sopivan emäksen läsnä ollessa) tai anionin
(C_{1-6} -alkoksidin tai C_{1-6} -tioalkoksidin) kanssa, jolloin saa-
35 daan kaavan IV mukainen tuote. Tapauksissa, joissa R^2 ja R^3
ovat vety, kaavan I mukainen yhdiste voidaan saada suoraan.
Tapauksissa, joissa R^2 ja R^3 eivät ole vety, on kuitenkin

lisävaihe suojaryhmien poistamiseksi kaavan IV mukaisesta yhdisteestä; esimerkkejä olosuhteista suojaryhmien poistamiseksi esitetään menetelmässä A. Joissain reaktioissa, joihin ottaa osaa kaavan V mukainen yhdiste anionin (C_{1-6} -alkoksidin tai C_{1-6} -tioalkoksidin) kanssa, jolloin R^2 ja R^3 ovat esimerkiksi asetyyli tai bentsoyyli, voi tapahtua osittainen tai täydellinen suojauksenpoisto. Tapauksissa, joissa on tapahtunut vain osittainen suojauksenpoisto, suojauksenpoistoa voidaan täydentää olosuhteissa, joista esitetään esimerkkejä menetelmässä A.

Menetelmä C

Kaavan I mukainen yhdiste voidaan valmistaa siten, että yleisen kaavan VI mukainen aine (jossa B on $-NH-R^1$ tai L, jotka on määritelty aikaisemmin) saatetaan reagoimaan diatsotointireagenssin (kuten esimerkiksi 3-metyyli-*isobutyyli*-nitriitin) kanssa, jolloin muodostuu välituotelaji, joka voidaan saattaa reagoimaan edelleen erilaisten substraattien kanssa, joista esitetään esimerkkejä alla, ryhmän $-X$ lisäämiseksi kaavan VII mukaiseen tuotteeseen.



Tapauksessa, jossa B on poistuva ryhmä L, vaaditaan lisäkor-
 vausreaktiota esimerkiksi kaavan II mukaisen yhdisteen kans-
 sa, jotta saataisiin kaavan IV mukainen tuote. Tapauksissa,
 joissa ryhmät R^2 ja R^3 eivät ole vety, tai eivät kaikki ole
 5 vety, vaaditaan toinen vaihe suojaryhmien poistamiseksi kaa-
 van IV mukaisesta yhdisteestä; olosuhteet suojaryhmien pois-
 tamiseksi kuvataan menetelmässä A.

Menetelmät adenosiniinireseptorin sitoutumisen määrittämiseksi
 10 in vitro on esitelty katsauksessa [Adenosiini Receptors,
 (Cooper, D.M.F. ja Londos, C., toimittajat) Alan R. Liss,
 Inc., New York, 1988, 43-62].

Näiden yhdisteiden arviointi vakiintuneissa eläinmalleissa
 15 on osoittanut, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on
 toivottavia keskushermosto-ominaisuuksia. Ne toimivat esi-
 merkiksi kouristuksenvastaisina aineina, ovat tehokkaita
 kivun eläinmalleissa, ja niillä on aivoja suojaavia ominai-
 suuksia laboratoriodoke-eläimissä, jotka on alistettu simu-
 20 loidulle aivoiskemialle. Lisäksi yhdisteillä voi olla tehoa
 hermoja suojaavina aineina aivoödeeman ja traumaattisen
 päävamman tapauksessa.

Adenosiini A1- ja A2-reseptoreihin sitoutumisen arviointi in
 vitro
 25

Tässä keksinnössä kuvattujen uusien yhdisteiden affiniteetti
 adenosini A1-reseptoria kohtaan määritettiin oleellisesti
 kirjallisuudessa kuvatulla tavalla käyttäen [^3H]-L-PIA:ta
 radioligandina (Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology,
 1980, 313, 179-187). Affiniteetti A2-reseptoria koh-
 taan mitattiin käyttämällä radioligandia [^3H]-CGS 21680 (Eu-
 30 ropean Journal of Pharmacology, 1989, 168, 243-246), ja ar-
 vot edustaville yhdisteille esitetään alla olevassa taulu-
 kossa. Vertailustandardeille CPA [N-(syklopentyyli)adenosiini]
 ja L-PIA [N-(1-fenyyli-2-propyyli)adenosiini] saadut
 in vitro-reseptoriinsitoutumisarvot on liitetty mukaan ver-

tailun vuoksi.

DMCM-indusoidut kohtaukset hiirillä, vatsaonteonsisäisesti 30 min.

5 Menetelmäkuvaus

DMCM, 15 mg/kg, vatsaontelonsisäisesti, nykivät kouristukset

Perussy

- DMCM on käänteinen agonisti bentsodiatsepiinireseptorilla, joka tuottaa kohtauksia oletettavasti alentamalla GABA-reseptori/bentsodiatsepiinireseptori/kloridi-ionofori-kompleksin eston tehoa (1).

Menetelmät

- 15 15 mg/kg DMCM:ää liuotettuna 0,02 N HCl:ään (1 mg/ml) annetaan vatsaontelonsisäisesti tilavuudessa 300 μ l koiraspuolisille NMRI-hiirille painoltaan 20 ± 2 g. Tämä indusoi kaksi erilaista vastetta: a) joissain eläimissä ilmenee lyhytaikainen oikaisurefleksien menetys, tai ne ottavat pystysuoran asennon, jossa niillä on yläraajojen lievää lyhyttä nykimistä, b) toisilla eläimillä ilmenee kaikkien raajojen intensiivisiä nykiviä ja jännittyneitä lihaskouristuksia, joita usein seuraa kuolema. DMCM annetaan 30 min testiyhdisteen vatsaontelonsisäisen injektion jälkeen. Viiveaika intensiivisten nykivien ja jännittyneiden kouristusten esiintymisen ja kuoleman välillä merkitään muistiin 15 minuuttiin asti DMCM:n annon jälkeen. Testataan ainakin 5 annosta kutakin testiyhdistettä 8 hiirellä/annos.

30 Tulokset

Kouristukseneston ED₅₀-arvo määritellään annokseksi (mg/kg), joka suojaa 50 % eläimistä nykiviltä kouristuksilta. Tämä menetelmä kuvataan yksityiskohtaisemmin julkaisussa Eur. J. Pharmacol. 94, 117-124, 1983.

35

Keksinnön mukaiset yhdisteet testaamalla saadut tulokset esitetään seuraavassa taulukossa I.

Taulukko I

5	Testattu adeno- siini- agonisti	A1-resep- toriin si- toutuminen (K _i , nM)	A2-resep- toriin si- toutuminen (K _i , nM)	A2/A1- suhde	DMCM-indu- soidut kohtauk- set, ED ₅₀ , mg/kg
	Esim. 5	4	691	173	0,1
	Esim. 9	4	1143	289	0,7
	Esim. 16	11	1733	158	1,0
	Esim. 17	1,4	1200	857	0,9
10	CPA	1,6	173	108	0,2
	L-PIA	2	134	67	0,1

15 Keksinnön mukaiset yhdisteet, yhdessä tavanomaisen apuai-
neen, väliaineen tai laimennusaineen kanssa, ja haluttaessa
farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojensa muo-
dossa, voidaan saattaa farmaseuttisten koostumusten ja nii-
den annosyksikköjen muotoon, ja voidaan käyttää sellaisessa
muodossa käyttää kiinteinä, kuten täytettyjen kapselien
20 tabletit, tai nesteet kuten liuokset, suspensiot, emulsiot,
eliksiirit tai näillä täytetyt kapselit, jotka ovat kaikki
oraaliseen käyttöön, peräpuikkojen muodossa rektaaliseen
antoon; tai steriilien injisoitavien liuosten muodossa pa-
renteraaliseen käyttöön (mukaan lukien ihonalaiseen antoon
ja infuusioon). Tällaiset farmaseuttinen koostumukset ja
25 niiden annosyksikkömuodot voivat sisältää tavanomaisia val-
mistusaineita tavanomaisissa suhteissa, muiden aktiivisten
yhdisteiden tai lääkkeenvalmistusaineiden kanssa tai ilman,
ja sellaiset annosyksikkömuodot voivat sisältää adenosini-
reseptoriagonistin minkä hyvänsä sopivan tehokkaan määrän,
30 joka on oikeassa suhteessa käytettävän aiotun päivittäisan-
nosalueen kanssa. Niinpä tabletit, jotka sisältävät 10 mg
aktiivista valmistusainetta, tai laajemmin, 10 - 100 mg,

tablettia kohden, ovat sopivia edustavia annosyksikkömuotoja.

5 Siten keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää formulaa-
loitaessa farmaseuttista valmistetta, esimerkiksi oraaliseen
ja parenteraaliseen antoon nisäkkäille, mukaan lukien ihmi-
sille, galeenisen farmasian tavanomaisten menetelmien mu-
kaan.

10 Tavanomaisia täyteaineita ovat sellaiset farmaseuttisesti
hyväksyttävät orgaaniset tai epäorgaaniset väliaineet, jotka
soveltuvat parenteraaliseen tai enteraaliseen käyttöön, ja
jotka eivät reagoi aktiivisten yhdisteiden kanssa haitalli-
sesti.

15 Esimerkkejä sellaisista väliaineista ovat vesi, suolaliuok-
set, alkoholit, polyetyleeniglykolit, polyhydroksietoksyloi-
tu risiiniöljy, gelatiini, laktoosi, amyloosi, magnesiums-
tearaatti, talkki, piihappo, rasvahappomonoglyseridit ja
20 -diglyseridit, pentaerytritolirasvahappoesterit, hydroksime-
tyyliselluloosa ja polyvinyylipyrrolidoni.

25 Farmaseuttiset valmisteet voidaan steriloida ja sekoittaa,
haluttaessa, apuaineiden, emulgoimisaineiden, osmoottiseen
paineeseen vaikuttavan suolan, puskureiden ja/tai väriainei-
den ja vastaavien kanssa, jotka eivät reagoi aktiivisten
yhdisteiden kanssa haitallisesti.

30 Parenteraaliseen käyttöön erityisen sopivia ovat injisoita-
vat liuokset tai suspensiot, edullisesti vesiliuokset, jois-
sa aktiivinen yhdiste on liuotettuna polyhydroksyloituun
risiiniöljyyn.

35 Ampullit ovat mukavia annosyksikkömuotoja.

Tabletit, rakeet tai kapselit, joissa on talkki- ja/tai
hiilihydraattiväliainetta tai -sideainetta tai vastaavia,

- jolloin väliaine on edullisesti laktoosia ja/tai maissitärkkelystä ja/tai perunatärkkelystä, ovat erityisen sopivia oraaliseen käyttöön. Siirappia, eliksiiriä tai vastaavaa voidaan käyttää tapauksissa, joissa voidaan käyttää ma-
- 5 keutettua väliainetta.

Yleensä keksinnön mukaiset yhdisteet valmistetaan ja jaellaan yksikkömuodossa, joka sisältää 0,05 - 100 mg farmaseut-

10 tisesti hyväksyttävässä väliaineessa annosyksikköä kohden.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden annos on 0,1 - 300 mg/päivä, edullisesti 10 - 100 mg/päivä, annettaessa lääkkeenä potilaille, esimerkiksi ihmiselle.

- 15 Eräs tyypillinen tabletti, joka voidaan valmistaa tavanomaisilla tabletointitekniikoilla, sisältää:

	Aktiivinen yhdiste	5,0 mg
	Laktoosi Ph.Eur.	67,0 mg
20	Avicel™	31,4 mg
	Amberlite™IP 88	1,0 mg
	Magnesiunstearaatti Ph.Eur.	0,25 mg

- 25 Tuloksena aktiivisuudesta kipua tai kouristushäiriöitä ja hermon rappeutumisen estostaan hapenpuute/iskemia-olosuhteissa keksinnön mukaiset yhdisteet ovat äärimmäisen käyttökelpoisia hoitamaan niihin liittyviä oireita nisäkkäillä, kun niitä annetaan määrä, joka on keksinnön mukaisten yhdisteiden agonistiaktiivisuutta varten tehokas. Niinpä keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa kohteelle, esimerkiksi elävälle eläinkehölle, mukaan lukien ihmiselle, joka tarvitsee adenosiniinireseptoriagonistia, ja haluttaessa farmaseut-
- 30 tisesti hyväksyttävän happoadditiosuolansa muodossa (kuten hydrobromidin, hydrokloridin tai sulfaatin, joka on joka tapauksessa valmistettu tavallisella tai tavanomaisella tavalla, esimerkiksi haihduttamalla vapaan emäksen liuoksen kuiviin yhdessä hapon kanssa), tavallisesti samanaikaisesti,

simultaanisesti, tai yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän väliaineen tai laimennusaineen kanssa, erityisesti ja edullisesti farmaseuttisen koostumuksensa muodossa, riippumatta siitä, onko reitti oraalinen, rektaalinen vai parenteraalinen (mukaan lukien ihonalainen), adenosiniinireseptoriagonistin tehokkaan määrän, ja joka tapauksessa määrän, joka on tehokas hapenpuutteen, traumaattisen vaurion, iskemian, migreenin tai muiden kipuoireiden, epilepsian tai hermoa rappeuttavien sairauksien hoitoon adenosiniinireseptoriagonistiaktiivisuudesta johtuen. Sopivia annosalueita ovat 1 - 200 mg päivässä, 10 - 100 mg päivässä, ja erityisesti 30 - 70 mg päivässä, riippuen kuten tavallista täsmällisestä antotavasta, muodosta, jossa annetaan, hoidonsyystä, jota vastaan anto on kohdistettu, hoidettavasta kohteesta ja hoidettavan kohteen kehonpainosta, ja vastuussa olevan lääkärin tai eläinlääkärin mieltymyksestä ja kokemuksesta.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistus ja niitä sisältäviä valmisteita kuvataan edelleen seuraavissa esimerkeissä.

20

Tämän jälkeen TLC on olutlevykyromatografia, THF on tetrahydrofuraani, TFA on trifluorietikkahappo ja sp. on sulamispiste. Kun sulamispisteet esitetään, ne ovat korjaamattomia. Yhdisteiden rakenteet varmistetaan määrittämällä NMR-spektrit (joista edustavat huiput mainitaan) ja mikroanalyysillä mikäli sopivaa. Lähtöaineina käytetyt yhdisteet ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai yhdisteitä, jotka voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä. Pylväskromatografia suoritettiin käyttämällä tekniikkaa, joka on kuvattu julkaisussa: Still, W.C. et al.; Journal of Organic Chemistry, 1978, 43, 2923, Merck 60-silikageelillä (Art 9385). HPLC suoritettiin Waters malli 510-kromatografilla, joka oli liitetty järjestelmämoduulin kautta Waters 490-multiaallonpituusdetektoriin käänteisfaasi- C_{18} -kolonniin (250 x 4 mm, 5 μ m, 1×10^{-8} m; eluentin virtausnopeus 1 ml/min 35 °C:ssa). Retentioajat esitetään yksikössä minuuttia.

Esimerkki 1 (Menetelmä A)

2-kloori-N-(4-morfolinyyli)adenosiini

- 2,6-dikloori-9(H)-puriinia (5,8 g, 30,7 mmol) ja 1-O-asetyyli-2,3,5-tri-O-bentsoyyli-D-ribofuranosia (16,26 g, 32,2 mmol) sekoitettiin läpikotaisin ja sulatettiin yhteen 145 - 150 °C:ssa öljypumpputyhjössä. Tulokseksi saatua kumimaista seosta sekoitettiin varovasti 0,75 tunnin ajan (minkä aikana etikkahapposivutuote haihtui), jäähdytettiin noin 50 °C:seen ja liuotettiin dikloorimetaaniin (100 ml) sekoittaen. Tämä liuos lisättiin suoraan silikageelikolonniin (6 x 22 cm) ja eluoitiin aluksi sykloheksaani/dikloorimetaanilla (1/1), sitten dikloorimetaanilla ja lopulta sykloheksaani/etyyliasetaatilla (1/1), jolloin saatiin 2,6-dikloori-2,3,5-tri-O-bentsoyyli-β-D-ribofuranosyyli-(9H)-puriini (16,6 g, 87 %) värittömänä vaahtona, TLC r_f 0,50 [SiO_2 , sykloheksaani/etyyliasetaatilla (1/1)]. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4,72 (1H, dd, H-5'a), 4,88 (1H, q, H-4'), 4,93 (1H, dd, H-5'b), 6,15 (2H, m, H-2' & H-3'), 6,50 (1H, d, H-1'), 7,34-7,65 (9H, m, m- & p-ArH), 7,90-8,13 (6H, m, o-ArH), 8,28 (1H, s, H-8). (Tämä valmistusmenetelmä on samanlainen kuin menetelmä, joka on kuvattu julkaisussa: Imai, K-i. et al., Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1966, 14, 1377-1381, mutta katalyysaattoria käyttämättä).
- Edellä olevaa 2,6-dikloori-2,3,5-tri-O-bentsoyyli-β-D-ribofuranosyyli-(9H)-puriinia (1,26 g, 2 mmol) ja 4-amino-morfoliinia (0,89 g, 8,8 mmol) liuotettiin dioksaanin (30 ml) ja tolueenin (15 ml) seokseen. Liuosta kuumennettiin 20 tuntia 50 °C:ssa, minkä jälkeen varmistettiin, että lähtöaine oli kulunut ja havaittiin uusi tuote TLC:llä, r_f 0,20 [SiO_2 , etyyliasetaatilla/dikloorimetaani (4/1)]. Jäähdytetty reaktioseos haihdutettiin kumiksi ja haihdutettiin yhdessä metanolin (20 ml) kanssa. Lisättiin kuivattua kaliumkarbonaattia (0,55 g, 4 mmol) ja metanolia, ja sekoitusta jatkettiin 20 tunnin ajan, minkä jälkeen lisättiin etikkahappoa (1,0 ml). Reaktioseos haihdutettiin, ja jäännös haihdutettiin

yhdessä tolueenin (30 ml) kanssa ennen kuin puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä (2,5 x 20 cm). Eluoi-
ttiin aluksi dikloorimetaanilla, lisäten eluentin poolisuutta
vähitellen seokseksi, jossa oli dikloorimetaani/etanoli/25-
5 % ammoniakkin vesiliuosta (100/10/1), jolloin saatiin otsik-
koyhdiste (0,43 g, 55 %) puolikiinteänä vaahtona, TLC r_f
0,24 [SiO_2 , dikloorimetaani/etanoli/25-% ammoniakkin vesili-
uos (60/10/1), $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$) δ 3,56 (1H, m, H-
5'_a), 3,67 (1H, m, H-5'_b), 3,95 (1H, q, H-4'), 4,14 (1H, m,
10 H-3'), 4,51 (1H, q, H-2'), 5,84 (1H, d, H-1'), 8,43 (1H, s,
H-8). Tämä nukleosidi voitiin uudelleenkiteyttää etyyliase-
taatista ja pienestä määrästä etanolia, jolloin saatiin ana-
lyyttinen näyte (0,3 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp.
160 - 161 °C (tyhjössä kuivaamisen jälkeen).

15

Alkuaineanalyysi $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{ClO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$:lle:

Laskettu: C, 41,5; H, 5,2; N, 20,75; Cl, 8,75 %.

Saatu: C, 41,7; H, 5,35; N, 20,3; Cl, 8,6 %.

20 Esimerkki 2

2-kloori-N-[1-(2,3,4,5,6,7-heksahydro)atsepinyyli]adenosiini

Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkissä 1 kuvatun menetel-
män A mukaan ja saatiin vaahtona (0,12 g, 62 % 2,6-dikloori-
25 2,3,5-tri-O-bentsoyyli- β -D-ribofuranosyyli-(9H)-puriinista);
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$) δ 3,55 (2H, 2m, H-5'_a ja H-5'_b),
3,95 (1H, q, H-4'), 4,12 (1H, m, H-3'), 4,50 (1H, q, H-2'),
5,82 (1H, d, H-1'), 8,38 (1H, s, H-8). HPLC-retentioaika
18,39 (gradienttieluutio, 15 - 35 % asetonitriili/0,1 M pH
30 3,3 ammoniumsulfaattipuskuri: 214 nm detektori); puhtaus
99,9 %.

Esimerkki 3

2-kloori-N-(2,6-dimetyyli-1-piperidinyyli)adenosiini

35

Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkissä 1 kuvatun menetel-
män A mukaan ja saatiin vaahtona (diastereoisomeerien seos)

(0,63 g, 61 % 2,6-dikloori-2,3,5-tri-O-bentsoyyli- β -D-ribofuranosyyli-(9H)-puriinista); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ 3,55 (1H, m, H-5'_a), 3,65 (1H, m, H-5'_b), 3,95 (1H, m, H-4'), 4,12 (1H, m, H-3'), 4,55 (1H, q, H-2'), 5,82 (1H, 2d, H-1'), 8,35, 8,40 (1H, 2s, H-8). HPLC-retentioaika 19,61 (gradienttieluutio, 15 - 35 % asetonitriili/0,1 M pH 3,3 ammoniumsulfaattipuskuri: 214 nm detektori).

Esimerkki 4

10 2-kloori-N-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)adenosiini

Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkissä 1 kuvatun menetelmän A mukaan ja saatiin vaahtona (0,2 g, 14 % 2,6-dikloori-2,3,5-tri-O-bentsoyyli- β -D-ribofuranosyyli-(9H)-puriinista); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ 3,56 (1H, m, H-5'_a), 3,67 (1H, m, H-5'_b), 3,96 (1H, m, H-4'), 4,13 (1H, m, H-3'), 4,50 (1H, m, H-2'), 5,84 (1H, d, H-1'), 8,40 (1H, s, H-8). HPLC-retentioaika 10,00 (gradienttieluutio, 15 - 35 % asetonitriili/0,1 M pH 3,3 ammoniumsulfaattipuskuri: 214 nm detektori).

20

Esimerkki 5

2-kloori-N-(1-piperidinyyli)adenosiini

2,6-dikloori-2,3,5-tri-O-bentsoyyli- β -D-ribofuranosyyli-(9H)-puriinia (20,0 g, 31,7 mmol) (valmistettu esimerkissä 1 kuvatulla tavalla), 1-aminopiperidiiniä (6,35 g, 63,4 mmol) ja N,N-di-isopropyylietyyliamiinia (8,20 g, 63,4 mmol) liuotettiin dioksaaniin (300 ml), ja 2,5 tunnin kuluttua TLC ilmaisi, että lähtöaine oli kulunut. Lisättiin dikloorimetania (500 ml), ja pestiin vedellä (2 x 150 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin vaahtoa. Vaahto käsiteltiin metanolilla (120 ml) (aiheutti kiteytymisen) ja astiaa pidettiin 1 tunti -10 °C:ssa. Tuote, 2',3',5'-tri-O-bentsoyyli-2-kloori-N-(1-piperidinyyli)adenosiini, kerättiin valkoisina kiteinä (19,4 g, 88 %), sp. 110 - 112 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ 4,68 (1H, dd, H-5'_a), 4,80 (1H, dd, H-5'_b), 4,88 (1H, q, H-4'),

6,20 (1H, t, H-3'), 6,50 (1H, d, H-1'), 6,85 (1H, t, H-2'),
8,45 (1H, s, H-8).

Alkuaineanalyysi $C_{36}H_{33}N_6ClO_7 \cdot H_2O$:lle:

5 Laskettu: C, 60,45; H, 4,9; N, 11,75 %.

Saatu: C, 60,45; H, 4,8; N, 11,3 %.

Yllä oleva 2',3',5'-tri-O-bentsoyyli-2-kloori-N-(1-piperi-
dinyyli)adenosiini (19,2 g, 27,5 mmol) liuotettiin metanoli-
10 seen ammoniakkiin (150 ml) (kyllästetty aikaisemmin -10
°C:ssa) ja sekoitettu huoneenlämpötilassa 18 tunnin ajan.
Saostunut bentsamidi poistettiin suodattamalla, ja suodos
haihdutettiin, jolloin muodostui kellertävänruskeaa öljyä,
joka trituroitiin dietyylieetterillä, jolloin saatiin ot-
15 sikkoyhdiste (6,0 g, 57 %) valkoisena vaahtona, 1H -NMR (400
MHz, Me_2SO-d_6) δ 3,55 (1H, m, H-5'_a), 3,66 (1H, m, H-5'_b),
3,94 (1H, q, H-4'), 4,12 (1H, m, H-3'), 4,50 (1H, q, H-2'),
5,82 (1H, d, H-1'), 8,40 (1H, s, H-8); HPLC-retentiaika
26,57 (gradienttiseluutio, 5-25 % asetonitriili/0,1 M pH 3,3
20 ammoniumsulfaattipuskuri: 214 nm detektori); puhtaus 99 %.

Esimerkki 6

2-kloori-N-(2-fenylyli-1-piperidinyyli)adenosiini

25 Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkissä 1 kuvatun menetel-
män A mukaan saatiin kiinteänä aineena (0,25 g, 26 %) 1-
amino-2-fenyylipiperidiinin (Overberger, C.G. ja Herin, L.P.
Journal of Organic Chemistry, 1962, 27, 417) reaktiolla 9-
(2',3',5'-tri-O-bentsoyyli- β -D-ribofuranosyyli)-2,6-dikloo-
30 ri-9H-puriinin kanssa, minkä jälkeen seurasi suojauksenpois-
to (esimerkissä 5 kuvatulla tavalla), jolloin saatiin otsik-
konukleosidi (noin 60:40-seos diastereoisomeereistä): sp.
186 - 210 °C; 1H -NMR (400 MHz, Me_2SO-d_6) δ 3,47-3,20 (2H, m,
5'-CH₂), 3,82 3,97, 4,04 4,14 (2H, 2m, H-3' ja H-4'), 4,46-
35 4,56 (1H, 2q, H-2'), 5,33, 5,73 (1H, 2d, H-1'), 8,26, 8,48
(1H, 2s, H-8).

Esimerkki 7

(R)-2-kloori-N-[2-(metoksimetyyli)-1-pyrrolidinyyli]-adenosiini

- 5 Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkissä 5 kuvatulla tavalla, ja saatiin puolikiinteänä vaahtona (0,49 g, 37 % 9-(2',3',5'-tri-O-bentsoyyli-β-D-ribofuranosyyli)-2,6-dikloori-9H-puriinia); ¹H-NMR (400 MHz, Me₂SO-d₆) δ 3,56 (1H, m, H-5'_a), 3,67 (1H, m, H-5'_b), 3,95 (1H, q, H-4'), 4,13 (1H, l, H-3'), 4,53 (1H, q, H-2'), 5,82 (1H, d, H-1'), 8,40 (1H, s, H-8); HPLC-retentioaika 5,6 (gradienttieluutio, 20-80 % asetonitriili/vesi (sisältäen 0,1 % TFA): 250 nm detektori); puhtaus 99 %.

15 Esimerkki 8

(S)-2-kloori-N-[2-(metoksimetyyli)-1-pyrrolidinyyli]-adenosiini

- 20 Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkissä 5 kuvatulla tavalla ja saatiin vaahtona (0,66 g, 50 % 9-(2',3',5'-tri-O-bentsoyyli-β-D-ribofuranosyyli)-2,6-dikloori-9H-puriinista); ¹H-NMR (400 MHz, Me₂SO-d₆) δ 3,56 (1H, m, H-5'_a), 3,67 (1H, m, H-5'_b), 3,95 (1H, q, H-4'), 4,13 (1H, q, H-3'), 4,53 (1H, q, H-2'), 5,82 (1H, d, H-1'), 8,40 (1H, s, H-8); HPLC-retentio-
25 aika 5,6 (gradienttieluutio, 20 - 80 % asetonitriili/vesi (sisältäen 0,1 % TFA): 250 nm detektori); puhtaus 98 %.

Esimerkki 9 (Menetelmä C)

2-fluori-N-(1-piperidinyyli)adenosiini

30

- 9-(2',3',5'-tri-O-asetyyli-β-D-ribofuranosyyli)-2-amino-6-kloori-(9H)-puriinia (6,0 g, 14 mmol) (valmistettu tavalla, joka kuvataan teoksessa Robins, M.J. ja Uznanski, B., Nucleic Acid Chemistry (Townsend, L.B. ja Tipson, R.S., toimittajat) John Wiley ja Sons, Inc., 1986, 3, 144) liuotettiin dioksaaniin (100 ml). Lisättiin 1-aminopiperidiiniä (1,83 ml, 16,95 mmol) ja sitten trietyyliamiinia (2,33 ml,

18,5 mmol), ja liuosta sekoitettiin 190 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos suodatettiin, haihdutettiin, ja tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä eluoiden etyyliasetaatti/sykloheksaanilla (3/1), jolloin saatiin 2',3',5'-tri-O-asetyyli-2-amino-N-(1-piperidinyyli)adenosiinia (4,88 g, 71 %) vaahtona, joka kiinteytyi haihdutettaessa yhdessä metanolin kanssa: sp. 77 - 79 °C. ¹H-NMR (400 MHz, Me₂SO-d₆) δ 2,04 (6H, s, 2, ja 3'-O-asetyyli-CH₃), 2,13 (3H, s, 5'-O-asetyyli-CH₃), 4,30 (2H, m, H-5, ja H-4'), 4,40 (1H, dd, H-5'_b), 6,03 (1H, d, H-1').

Yllä oleva 2',3',5'-tri-O-asetyyli-N-(1-piperidinyyli)adenosiini (1,33 g, 2,7 mmol) liuotettiin THF:ään (50 ml), ja liuoksen lämpötila pidettiin välillä -10 ja -20 °C. Lisättiin fluoriboorihappoa (48-%, 100 ml), minkä jälkeen lisättiin natriumnitriitin vesiliuosta (0,75 g/ml, 1,5 ml). Jatkettiin kolmen identtisen natriumnitraattimäärän lisäystä 0,3 tunnin välein, minkä jälkeen TLC-tutkimus (neutraloidulla näytteellä) osoitti, että lähtöaine oli kulutettu [*r_f* 0,47 (SiO₂, etyyliasetaatti/metanoli (90/10))]. Reaktioseoksen pH säädettiin 50-%:isella natriumhydroksidilla pH-arvoon noin 6 jäähdyttäen alle 0 °C:seen, ja nyt punainen reaktioseos laimennettiin vedellä (250 ml). Liuos uutettiin kloroformilla (2 x 100 ml), ja yhdistetyt uutteen kuivattiin (MgSO₄). Jäännös haihdutuksen jälkeen (joka sisälsi 2',3',5'-tri-O-asetyyli-2-fluori-N-(1-piperidinyyli)adenosiinia käsiteltiin metanolisella ammoniakilla (150 ml) (kylästetty aikaisemmin -10 °C:ssa) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 72 tunnin ajan. Reaktioseos haihdutettiin, ja tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä eluoiden dikloorimetaani/metanolilla (0 - 10 %), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,093 g) valkoisena kiinteänä aineena, etyyliasetaatilla pesemisen jälkeen. Sp. 197 - 199 °C; ¹H-NMR (400 MHz, Me₂SO-d₆) δ 3,57, 3,65 (2H, ABX, H-5'_a ja H-5'_b), 3,92 (1H, q, H-4'), 4,12 (1H, m, H-3'), 4,50 (1H, q, H-2'), 5,80 (1H, d, H-1'), 8,35 (1H, s, H-

8). HPLC-retentioaika 10,12 (gradienttieluutio, 5 - 25 % asetonitriili/0,1 M pH 3,3 ammoniumsulfaattipuskuri: 214 nm detektori): puhtaus 100 %.

5 Alkuaineanalyysi $C_{15}H_{21}FN_6O_4 \cdot 0,2EtOAc$:lle:

Laskettu: C, 49,2; H, 5,9; N, 21,8%.

Saatu: C, 49,2; H, 5,9; N, 21,75%.

Esimerkki 10 (Menetelmä C)

10 2-bromi-N-(1-piperidinyyli)adenosiini

9-(2',3',5'-tri-O-asetyyli-β-D-ribofuranosyyli)-2-amino-6-kloori-9H-puriini (2,2 g, 5,13 mmol) (valmistettiin esimerkiksi 9 kuvatulla tavalla) liuotettiin asetonitriiliin (40
15 ml).

Lisättiin bromoformia (5,5 ml, 62,9 mmol) (kuivattiin ajamalla alumiinioksidikolonnin läpi) ja 3-metyyliibutyryylinitriittiä (6,1 ml, 45,6 mmol), ja reaktioseos kyllästettiin
20 typellä ennen kuin kuumennettiin 45 °C:ssa 18 tunnin ajan, ja annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan; tuotteen r_f oli 0,47 (SiO_2 , etyyliasetatti). Reaktioseos haihdutettiin tyhjössä ja puhdistettiin flash-kromatografialla silikageelillä; eluoitiin aluksi dikloorimetaanilla, minkä jälkeen di-
25 kloorimetaani/metanolilla (50:1), jolloin saatiin tuote, joka liuotettiin dikloorimetaanin (2 ml) ja etanolin (30 ml) seokseen. Dikloorimetaani poistettiin tyhjössä, ja 9-(2',3',5'-tri-O-asetyyli-β-D-ribofuranosyyli)-2-bromi-6-kloori-9H-puriini kiteytyi kiinteänä aineena (2,11 g, 42 %):
30 sp. 160 - 162 °C.

Näytteeseen, jossa oli 9-(2',3',5'-tri-O-asetyyli-β-D-ribofuranosyyli)-2-bromi-6-kloori-9H-puriinia (1,0 g, 2,03 mmol) dioksaanissa (20 ml), lisättiin 1-aminopiperidiiniä (0,24
35 ml, 2,23 mmol), minkä jälkeen lisättiin trietyyliamiinia (2,33 ml, 18,5 mmol), ja liuosta sekoitettiin 20 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos suodatettiin, haihdutet-

tiin, ja tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin flash-kromatografialla silikageelillä. Eluoitiin aluksi dikloorimetaanilla ja sitten dikloorimetaani/metanolilla (100:1), jolloin saatiin epäpuhdasta 2',3',5'-tri-O-asetyyli-2-bromi-N-(1-piperidinyyli)adenosiinia, joka puhdistettiin uudelleen flash-kromatografialla sykloheksaani/etyyliasetaatissa (1:1), jolloin saatiin puhdas tuote vaahtona (0,86 g, 76 %).

Yllä oleva 2',3',5'-tri-O-asetyyli-2-bromi-N-(1-piperidinyyli)adenosiini käsiteltiin metanolisella ammoniakilla (10 ml) (kyllästetty aikaisemmin -10 °C:ssa) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 tuntia, minkä jälkeen TLC-tutkimus osoitti, että lähtöaine oli kulunut ja uusi tuote oli läsnä [r_f 0,24 (SiO_2 , etyyliasetaatit/metanolit (90/10))]. Reaktioseos haihdutettiin, ja tulokseksi saatu jäännös käsiteltiin vedellä (25 ml), ja suspensio uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 25 ml). Yhdistetyt uutteen kuivatettiin (MgSO_4) ja haihdutettiin yhdessä dikloorimetaanin kanssa; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ 3,54, 3,65 (2H, ABX, H-5'_a ja H-5'_b), 3,94 (1H, q, H-4'), 4,12 (1H, m, H-3'), 4,50 (1H, m, H-2'), 5,82 (1H, d, H-1'), 8,38 (1H, s, H-8). HPLC-retentioaika 14,25 (gradienttieluutio, 5 - 25 % asetonitriili/0,1 M pH 3,3 ammoniumsulfaattipuskuri: 214 nm detektori).

...

25 Alkuaineanalyysi $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrN}_6\text{O}_4 \cdot 0,33\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$:lle:

Laskettu: C, 40,1; H, 5,1; N, 18,3 %.

Saatu: C, 40,5; H, 5,2; N, 17,8 %.

...

Esimerkki 11 (Menetelmä C)

30

2-jodi-N-(1-pyrrolidinyyli)adenosiini

...

35

9-(2',3',5'-tri-O-asetyyli- β -D-ribofuranosyyli)-2-amino-6-kloori-9H-puriinia (2,2 g, 5,13 mmol) (valmistettu esimerkiksi 9 kuvatusalla tavalla) (0,54 g, 1,0 mmol) liuotettiin dioksaaniin (5 ml). Lisättiin 1-aminopyrrolidiinihydrokloridia (0,135 g, 1,1 mmol), minkä jälkeen lisättiin trietyyliamiinia (0,312 ml, 2,3 mmol), ja liuosta sekoitettiin 72

...

...

...

tuntia huoneenlämpötilassa. Lisättiin vielä 1-aminopyrroliidiinihydrokloridia (0,405 g, 3,3 mmol) ja trietyyliamiinia (0,935 ml, 3,45 mmol), ja sekoittamista jatkettiin huoneenlämpötilassa 24 tunnin ajan. Lisättiin etanolia (1 ml), ja liuosta kuumennettiin 50 °C:ssa 2 tunnin ajan. Reaktioseos haihdutettiin ja puhdistettiin pylväskromatografialla sili-kageelillä eluoiden aluksi n-heptaani/THF:llä (4/1) ja myöhemmin n-heptaani/THF:llä (1/1), jolloin saatiin 9-(2',3',5'-tri-O-asetyyli-β-D-ribofuranosyyli)-2-jodi-6-(1-pyrrolidinyyli)-(9H)-puriini (0,14 g, 23 %) kiinteänä aineena, joka uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 0,08 g (14 %);

¹H-NMR (400 MHz, Me₂SO-d₆) δ 2,04, 2,07 (6H, s, 2'- ja 3'-O-asetyyli-CH₃), 2,13 (3H, s, 5'-O-asetyyli-CH₃), 4,28 (1H, m, H-5'_a), 4,35-4,43 (2H, m, H-5'_b ja H-4'), 6,15 (1H, d, H-1'), 8,29 (1H, s, H-8).

Yllä olevaa 9-(2',3',5'-tri-O-asetyyli-β-D-ribofuranosyyli)-2-jodi-6-(1-pyrrolidinyyli)-(9H)-puriinia (0,063 g, 0,107 mmol) suspendoitiin metanoliin (1 ml), ja lisättiin kuivatua kaliumkarbonaattia (0,030 g, 0,22 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 24 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, ja lisättiin vielä metanolieriä (10 ml) ja kuivattua kaliumkarbonaattia (0,030 g, 0,22 mmol). Edelleen 24 tunnin kuluttua liuos käsiteltiin jääetikalla (0,1 ml) ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin veden (20 ml) ja metanolin (10 ml) seokseen, ja metanoli poistettiin atseotrooppisella tislauksella, mikä aiheutti tuotteen kiteytymisen. Otsikkoyhdiste saatiin valkoisina kiteinä, sp. 216 - 217 °C; ¹H-NMR (400 MHz, Me₂SO-d₆) δ 3,94 (1H, q, H-4'), 4,12 (1H, q, H-3'), 4,50 (1H, q, H-2'), 5,83 (1H, d, H-1'), 8,28 (1H, s, H-8); HPLC-retentioaika 13,70 (gradienttieluutio, 25 - 45 % asetonitriili/0,1 M Ph 3,3 ammoniumsulfaattipuskuri: 214 nm detektori): puhtaus 97,5 %.

Esimerkki 12 (Menetelmä B)

N-(1-piperidinyyli)-2-(1-propoksi)adenosiini

- 2-kloori-N-(1-piperidinyyli)adenosiinia (0,50 g, 1,3 mmol)
 5 (Esimerkki 5) liuotettiin liuokseen, jossa oli natriumhydroksidia (0,51 g, 1,3 mmol) 1-propanolissa (15 ml), ja liuosta kuumennettiin refluksoiden 4,5 tunnin ajan, minkä jälkeen TLC-tutkimus osoitti, että lähtöaine oli kulunut. Reaktioseos haihdutettiin, ja tulokseksi saatu jäännös liuotettiin veteen. Liuos säädettiin neutraaliin pH-arvoon 4 N suolahapon vesiliuoksella ja uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 50 ml). Yhdistetyt uutteet kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin öljyksi, joka trituroitiin dietyylieetterillä, jolloin saatiin kellertävänruskeaa vaahtoa. Tämä vaahto puhdistettiin pylväskromatografiolla silikageelillä (2 x 20 cm);
 10 eluoiden dikloorimetaani/etanoli/25 % ammoniakkin vesiliuosseoksella (60/10/1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,20 g, 37 %) puolikiinteänä vaahtona; ¹H-NMR (400 MHz, Me₂SO-d₆) δ 3,54, 3,65 (2H, ABX, H-5'_a ja H-5'_b), 3,92 (1H, q, H-4'),
 15 4,15 (1H, q, H-3'), 4,60 (1H, q, H-2'), 5,80 (1H, d, H-1'),
 20 8,16 (1H, s, H-8).

Esimerkki 13

2-kloori-N-(4-fenyyli-1-piperatsinyyli)adenosiini

- Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkissä 6 kuvatulla menetelmällä A saattamalla 1-amino-4-fenyylipiperatsiinihydrokloridia (myös valmistettu menetelmällä, joka kuvataan julkaisussa: Overberger, C.G. ja Herin, L.P.; Journal of Organic Chemistry, 1962, 27, 417) (0,77 g, 3,0 mmol) reagoimaan 9-(2',3',5'-tri-O-bentsoyyli-β-D-ribofuranosyyli)-2,6-dikloori-9H-puriinin (1,90 g, 3,0 mmol) kanssa, minkä jälkeen puhdistettu tuote debentsoyloitiin ammoniakkin metanoli-
 30 liuosta käyttäen. Tämä tuotti otsikkoyhdiste 2-kloori-N-(4-fenyyli-1-piperatsinyyli)adenosiinin (0,81 g, 60 %) (pylväskromatografian jälkeen) vaahtona, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3,53 - 3,60 (1H, m, H-5'_a), 3,63 - 3,70 (1H, m, H-5'_b), 3,95 (1H,

q, H-4'), 4,13 (1H, q, H-3'), 4,51 (1H, q, H-2'), 5,07 (1H, t, 5'-OH), 5,22, 5,50 (2H, 2d, 2'- ja 3'-OH), 5,85 (1H, d, H-1'), 6,77 - 7,26 (5H, 3m, Ar-H), 8,44 (1H, s, H-8), 9,50 (1H, s, N-H).

5

Alkuaineanalyysi $C_{20}H_{24}ClN_7O_4 \cdot H_2O$:lle:

Laskettu: C, 50,1; H, 5,3; N, 20,4 %.

Saatu: C, 50,2; H, 5,4; N, 20,0 %.

10 Esimerkki 14

2-kloori-N-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridinyyli)-adenosiini

Otsikkoyhdiste valmistettiin yllä kuvatun menetelmän A mukaan saattamalla raakaa 1-amino-4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiiniä (valmistettu esimerkissä 6 esitetyllä tavalla) (1,25 g) reagoimaan 9-(2',3',5'-tri-O-bentsoyyli-β-D-ribofuranosyyli)-2,6-dikloori-9H-puriinin (2,50 g, 3,9 mmol) kanssa, minkä jälkeen puhdistettu tuote debentsoyloitiin ammoniakkin metanoliliuosta käyttäen, jolloin saatiin otsikkoyhdiste 2-kloori-N-(4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridinyyli)adenosiini (0,20 g, 12 %) (pylväskromatografian jälkeen) vaahtona, 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 3,53 - 3,70 (4H, m, H-5'_a, H-5'_b ja -CH₂-), 3,94 (1H, q, H-4'), 4,14 (1H, q, H-3'), 4,52 (1H, q, H-2'), 5,07 (1H, t, 5'-OH), 5,22, 5,50 (2H, 2d, 2'- ja 3'-OH), 5,85 (1H, d, H-1'), 6,15 (1H, br s, vinyylin C-H), 7,24 - 7,51 (5H, m, Ar-H), 8,43 (1H, s, H-8), 9,55 (1H, s, N-H).

30 Alkuaineanalyysi $C_{21}H_{23}ClN_6O_4 \cdot 1,25H_2O$:lle:

Laskettu: C, 52,4; H, 5,3; N, 17,5 %.

Saatu: C, 52,6; H, 5,0; N, 17,1 %.

Esimerkki 15

35 2-kloori-N-(4-fenyyli-1-piperidinyyli)adenosiini

Otsikkoyhdiste valmistettiin yllä kuvatun menetelmän A mu-

kaan saattamalla 1-amino-4-fenyylipiperidiiniä (valmistettu esimerkissä 6 kuvatulla tavalla) (0,77 g, 3,6 mmol) reagoimaan 9-(2',3',5'-tri-O-bentsoyyli-β-D-ribofuranosyyli)-2,6-dikloori-9H-puriinin (1,90 g, 3,0 mmol) kanssa, minkä jälkeen puhdistettu tuote debentsoyloitiin ammoniakkin metanoli-
 5 liuosta käyttämällä. Tämä tuotti otsikkoyhdiste 2-kloori-N-(4-fenyyl-1-piperidinyyli)adenosiinin (0,49 g, 37 %) kiinteänä aineena, joka saostui pylväskromatografiafraktioita haihdutettaessa, sp. 142 - 149 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3,53 -
 10 3,60 (1H, m, H-5'_a), 3,63 - 3,70 (1H, m, H-5'_b), 3,95 (1H, q, H-4'), 4,13 (1H, q, H-3'), 4,51 (1H, q, H-2'), 5,07 (1H, t, 5'-OH), 5,22, 5,50 (2H, 2d, 2'- ja 3'-OH), 5,84 (1H, d, H-1'), 7,18-7,35 (5H, 2m, Ar-H), 8,43 (1H, s, H-8), 9,45 (1H, s, N-H).

15

Alkuaineanalyysi C₂₁H₂₅ClN₆O₄:lle:

Laskettu: C, 54,6; H, 5,8; N, 17,4 %.

Saatu: C, 54,4; H, 5,8; N, 17,0 %.

20

Esimerkki 16

2-kloori-N-(3-fenoksi-1-piperidinyyli)adenosiini

1-(1,1-dimetyylietoksikarbonyyli)-3-hydroksipiperidiini
 3-hydroksipiperidiiniä (10,1 g, 0,1 mol) liuotettiin tetra-
 25 hydrofuraaniin (50 ml), ja lisättiin 1 N natriumhydroksidin vesiliuosta (95 ml). Liuos jäähdytettiin 0 °C:seen, ja lisättiin 1 tunnin aikana liuos, jossa oli di-tert-butyylidikarbonaattia (24,0 g, 0,11 mol) tetrahydrofuraanissa. Reak-
 tioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 18 tunnin
 30 ajan, ja haihdutettiin vesipohjaiseksi suspensioksi. Lisät-
 tiin vettä (100 ml), ja seos uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt uutteet kuivatettiin (MgSO₄), haihdutet-
 tiin, ja jäännös uudelleenkiteytettiin n-heptaanista, jol-
 35 loin saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena (15,71 g, 78 %), sp. 67 - 69 °C.

3-fenoksipiperidiini

- 1-(1,1-dimetyylietoksikarbonyyli)-3-hydroksipiperidiiniä (6,0 g, 30 mmol) liuotettiin tolueeniin (75 ml), ja lisät-
 tiin fenolia (2,82 g, 30 mmol) ja sen jälkeen trifenyylifos-
 5 fiinia (11,8 g, 45 mmol). Tähän seokseen lisättiin tipoit-
 tain liuos, jossa oli dietyyliatsodikarboksylaattia (7,84 g,
 45 mmol) tolueenissa (75 ml), ja reaktioseosta sekoitettiin
 18 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa, minkä aikana tri-
 fenyyllifosfiinioksidi saostui. Reaktioseos suodatettiin,
 10 pestiin 0,1 N natriumhydroksidiliuoksella (55 ml), 0,5 N
 natriumbikarbonaatilla (100 ml) ja seoksella, jossa oli
 kylläistä suolaliuosta (25 ml) ja vettä (25 ml). Kuivattu
 tolueeniliuos haihdutettiin, jäännös liuotettiin etyyliase-
 taattiin (10 ml), ja lisättiin sykloheksaania (200 ml).
 15 Kiinteä sakka poistettiin, ja jäännös haihdutuksesta puhdis-
 tettiin flash-kromatografialla silikageelillä (7,5 x 15 cm).
 Eluoitiin heptaani/etyyliasetaatilla (9/1), jolloin saatiin
 fenyylietteri öljynä (4,01 g, 40 %), joka sisälsi halutun
 välituotteen samoin kuin noin 20 % fenolia. Tämä öljy liuo-
 20 tettiin dikloorimetaaniin (15 ml), ja lisättiin trifluori-
 etikkahappoa (3 ml). Liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilas-
 sa 6 tunnin ajan ja -18 °C:ssa 72 tunnin ajan. Reaktioseok-
 seen lisättiin kylläistä natriumbikarbonaattiliuosta, kunnes
 pH-arvo oli lähes neutraalilla alueella, minkä jälkeen uu-
 25 tettiin dikloorimetaanilla (6 x 30 ml). Yhdistetyt uutteet
 kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljyä,
 joka liuotettiin tolueeniin (200 ml), joka sisälsi metanolia
 (1,26 ml, 30 mmol). Lisättiin klooritrimetyylisilaania (1,82
 ml, 15 mmol), ja kun kiteytymistä ei tapahtunut, liuos haih-
 30 dutettiin öljyksi, joka käsiteltiin dietyylieetterillä.
 Muodostunut kiinteä aine kuivattiin tyhjiössä, jolloin saa-
 tiin otsikkoyhdiste (1,90 g, 27 %), sp. 156 - 159 °C.

Tämä 3-fenoksipiperidiini N-aminoitiin esimerkissä 6 kuvat-
 35 tua menetelmää käyttäen.

2-kloori-N-(3-fenoksi-1-piperidinyyli)adenosiini valmistettiin esimerkissä 6 kuvatulla menetelmällä A saattamalla 1-amino-3-fenoksipiperidiiniä (0,60 g, 3,4 mmol) reagoimaan 9-(2'-3',5'-tri-O-bentsoyyli-β-D-ribofuranosyyli)-2,6-dikloori-9H-puriinin (2,0 g, 3,2 mmol) kanssa, minkä jälkeen puhdistettu tuote debentsoyloitiin ammoniakkin metanoliliuosta käyttäen. Tällöin saatiin haluttu yhdiste (0,65 g, 43 %) (pylväskromatografian jälkeen) vaahtona, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3,53 - 3,60 (1H, m, H-5'_a), 3,64 - 3,72 (1H, m, H-5'_b), 3,96 (1H, q, H-4'), 4,14 (1H, q, H-3'), 4,50 - 4,59 (1H, m, H-2' ja -C-H), 5,07 (1H, t, 5'-OH), 5,23, 5,50 (2H, 2d, 2'- ja 3'-OH), 5,84 (1H, d, H-1'), 6,79 - 7,32 (5H, 3m, Ar-H), 8,45 (1H, s, H-8), 9,55 (1H, s, N-H).

15 Alkuaineanalyysi C₂₁H₂₅ClN₆O₅·0,5H₂O:lle:
Laskettu: C, 51,9; H, 5,4; N, 17,3 %.
Saatu: C, 51,9; H, 5,5; N, 17,1 %.

Esimerkki 17

20 2-kloori-N-[4-fenoksi-1-piperidinyyli]adenosiini

Tämä yhdiste valmistettiin 4-hydroksipiperidiinistä esimerkissä 16 kuvattua tapaa käyttäen. 1-amino-4-fenoksipiperidiiniä (0,96 g, 5,0 mmol) saatettiin reagoimaan 9-(2',3',5'-tri-O-bentsoyyli-β-D-ribofuranosyyli)-2,6-dikloori-9H-puriinin (2,50 g, 4 mmol) kanssa, minkä jälkeen puhdistettu tuote debentsoyloitiin ammoniakkin metanoliliuosta käyttäen. Tällöin saatiin otsikkoyhdiste 2-kloori-N-(4-fenoksi-1-piperidinyyli)-adenosiini (1,07 g, 57 %) vaahtona, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3,52 - 3,60 (1H, m, H-5'_a), 3,63 - 3,70 (1H, m, H-5'_b), 3,95 (1H, q, H-4'), 4,14 (1H, q, H-3'), 4,43 - 4,54 (2H, m, H-2' ja -C-H), 5,07 (1H, t, 5'-OH), 5,22, 5,50 (2H, 2d, 2'- ja 3'-OH), 5,84 (1H, d, H-1'), 6,90 - 7,33 (5H, 2m, Ar-H), 8,42 (1H, s, H-8), 9,49 (1H, s, N-H).

Alkuaineanalyysi $C_{21}H_{25}ClN_6O_4 \cdot H_2O$:lle:

Laskettu: C, 51,0; H, 5,5; N, 17,0 %.

Saatu: C, 50,9; H, 5,2; N, 16,6 %.

5 Esimerkki 18

2-kloori-N-(3-fenyyilitio-1-piperidinyyli)adenosiini

- 3-fenyyilitiopiperidiini valmistettiin 1-(1,1-dimetyylietoksikarboxyyli)-3-hydroksipiperidiinistä menetelmällä, joka kuvataan julkaisussa: Kotsuki et al.; Tetrahedron Letters, 1991, 32, 4155-4158; muuten synteesi eteni esimerkissä 16 kuvatulla tavalla. 1-amino-3-fenyyilitiopiperidiini (0,98 g, 4,0 mmol) saatettiin reagoimaan 9-(2',3',5'-tri-O-bentsoyyli-β-D-ribofuranosyyli)-2,6-dikloori-9H-puriinin (2,11 g, 3,3 mmol) kanssa, minkä jälkeen puhdistettu tuote debentsoyloitiin ammoniakkin metanoliliuosta käyttäen. Täten saatiin otsikkoyhdiste 2-kloori-N-(3-fenyyilitio-1-piperidinyyli)adenosiini (0,89 g, 55 %) vaahtona, 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 3,52 - 3,59 (1H, m, H-5'_a), 3,63 - 3,71 (1H, m, H-5'_b), 3,95 (1H, q, H-4'), 4,13 (1H, q, H-3'), 4,46 - 4,54 (1H, q, H-2'), 5,07 (1H, t, 5'-OH), 5,22, 5,49 (2H, 2d, 2'- ja 3'-OH), 5,84 (1H, d, H-1'), 7,20 - 7,50 (5H, 2m, Ar-H), 8,43 (1H, s, H-8), 9,50 (1H, s, N-H).

Alkuaineanalyysi $C_{21}H_{25}ClN_6O_4 \cdot 0,5H_2O$:lle:

Laskettu: C, 50,2; H, 5,2; N, 16,7 %.

Saatu: C, 50,0; H, 5,3; N, 16,6 %.

Esimerkki 19

30 2-kloori-N-(4-fenyyilitio-1-piperidinyyli)adenosiini

Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkissä 18 kuvatulla tavalla.

35 1-amino-4-fenyyilitiopiperidiiniä (1,10 g, 6,7 mmol) saatettiin reagoimaan 9-(2',3',5'-tri-O-bentsoyyli-β-D-ribofuranosyyli)-2,6-dikloori-9H-puriinin (2,5 g, 4 mmol) kanssa,

minkä jälkeen puhdistettu tuote debentsoyloitiin ammoniakkin metanoliliuosta käyttäen. Tällöin saatiin otsikkoyhdiste 2-kloori-N-(4-fenyyilitio-1-piperidinyyli)adenosiini (1,25 g, 65 %) vaahtona, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 3,51 - 3,60 (1H, m, H-5'_a), 3,62 - 3,68 (1H, m, H-5'_b), 3,95 (1H, q, H-4'), 4,14 (1H, q, H-3'), 4,50 (1H, q, H-2'), 5,08 (1H, t, 5'-OH), 5,21, 5,50 (2H, 2d, 2'- ja 3'-OH), 5,83 (1H, d, H-1'), 7,24 - 7,45 (5H, 2m, Ar-H), 8,41 (1H, s, H-8), 9,44 (1H, s, N-H).

10

Alkuaineanalyysi $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S} \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$:lle:

Laskettu: C, 49,8; H, 5,3; N, 16,6 %.

Saatu: C, 49,6; H, 5,2; N, 16,5 %.

15 Esimerkki 20

2-kloori-N-[2-(fenyyilitiometyyli)-1-piperidinyyli]adenosiini

2-(fenyyilitiometyyli)piperidiini valmistettiin 2-(hydroksimetyyli)piperidiinistä menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa: Kotsuki et al.; Tetrahedron Letters, 1991, 32, 4155-4158; muuten synteesi eteni esimerkissä 16 kuvatulla tavalla. 1-amino-2-(fenyyilitiometyyli)piperidiini (1,4 g, 6,5 mmol) saatettiin reagoimaan 9-(2',3',5'-tri-O-bentsoyli- β -D-ribofuranosyyli)-2,6-dikloori-9H-puriinin (2,0 g, 3,25 mmol) kanssa, minkä jälkeen puhdistettu tuote debentsoyloitiin ammoniakkin metanoliliuosta käyttäen. Tällöin saatiin otsikkoyhdiste 2-kloori-N-[2-(fenyyilitiometyyli)-1-piperidinyyli]adenosiini (0,17 g, 10 %) vaahtona (diastereoisomeerien seos); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 3,51 - 3,59 (1H, m, H-5'_a), 3,62 - 3,70 (1H, m, H-5'_b), 3,95 (1H, q, H-4'), 4,13 (1H, q, H-3'), 4,47 - 4,56 (1H, m, H-2'), 5,06 (1H, t, 5'-OH), 5,22, 5,50 (2H, 2d, 2'- ja 3'-OH), 5,82 - 5,87 (1H, 2d, H-1'), 7,16 - 7,54 (5H, 2m, Ar-H), 8,41, 8,46 (1H, 2s, H-8), 9,40 (1H, s, N-H).

35

Esimerkki 21

2-kloori-N-(3-hydroksipiperidinyyli)adenosiini

Otsikkoyhdiste valmistettiin yllä kuvatun menetelmän A mukaan saattamalla 1-amino-3-hydroksipiperidiiniä (valmistettu 3-hydroksipiperidiinistä esimerkissä 6 esitetyllä tavalla) (0,60 g, 5,9 mmol) reagoimaan 9-(2',3',5'-tri-O-bentsoyyli-β-D-ribofuranosyyli)-2,6-dikloori-9H-puriinin (2,50 g, 3,94 mmol) kanssa, minkä jälkeen puhdistettu tuote debentsoyloitiin ammoniakkin metanoliliuosta käyttäen, jolloin saatiin otsikkoyhdiste 2-kloori-N-(3-hydroksipiperidinyyli)adenosiini (0,12 g, 8 %) (pylväskromatografian jälkeen) vaahtona (diastereoisomeerien seos); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3,52 - 3,60 (1H, m, H-5'_a), 3,63 - 3,70 (1H, m, H-5'_b), 3,95 (1H, q, H-4'), 4,14 (1H, m, H-3'), 4,52 (1H, m, H-2'), 5,08 (1H, t, 5'-OH), 5,22, 5,50 (2H, 2d, 2'- ja 3'-OH), 5,84 (1H, d, H-1'), 8,43 (1H, br s, H-8), 9,45 (1H, 2 br s, N-H).

Esimerkki 22

20 2-kloori-N-(4-fenyyylisulfonyyli-1-piperidinyyli)adenosiini

2-kloori-N-(4-fenyyylitio-1-piperidinyyli)adenosiinia (esimerkki 19) (0,25 g, 0,5 mmol) liuotettiin metanoliin (2 ml), ja lisättiin 0 °C:ssa liuos, jossa oli kaliumvetypersulfaattia ("Oxone") (Trost, B.M. ja Curran, D.P., Tetrahedron Letters, 1981, 22, 1287-1290) (0,47 g, 0,76 mmol) vedessä (2 ml). Kellertävää reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 4 tuntia, ja lisättiin kylläistä natriumbikarbonaattia (10 ml). Suspensiota uutettiin dikloorimetaanilla (2 x 50 ml), ja vesifaasissa nähtiin ilmestyvän keltaista kumiä. Tämä keltainen kumi liuotettiin metanoliin (20 ml), lisättiin kuivatut dikloorimetaaniuutteet, ja seos haihdutettiin, jolloin saatiin jäännös. Puhdistettiin flash-kromatografialla eluoiden aluksi dikloorimetaanilla edeten dikloorimetaani/metanoliin (9/1), jolloin saatiin nukleosidi-otsikkoyhdiste vaahtona (0,04 g, 15 %), ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3,50 - 3,60 (1H, m, H-5'_a), 3,62 - 3,68 (1H, m, H-5'_b), 3,93

(1H, br q, H-4'), 4,12 (1H, m, H-3'), 4,50 (1H, m, H-2'), 5,05 (1H, t, 5'-OH), 5,21, 5,48 (2H, 2d, 2'- ja 3'-OH), 5,82 (1H, d, H-1'), 7,66 - 7,94 (5H, 2m, Ar-H), 8,41 (1H, s, H-8), 9,49 (1H, s, N-H).

5

Esimerkki 23 (Menetelmä C)

2-metyyllitio-N-(1-piperidinyyli)adenosiini

9-(2',3',5'-tri-O-asetyyli-β-D-ribofuranosyyli)-6-kloori-2-metyyllitio-9H-puriini

9-(2',3',5'-tri-O-asetyyli-β-D-ribofuranosyyli)-2-amino-6-kloori-9H-puriinia (katso esimerkkiä 9) (4,0 g, 9,3 mmol) liuotettiin asetonitriiliin (100 ml). Lisättiin isoamyyli-nitriittiä (10,84 g, 93 mmol) ja sen jälkeen metyylidisulfidia (4,14 ml, 46 mmol), ja reaktioseosta kuumennettiin 2 tunnin ajan öljyhaudelämpötilassa 100 °C. Kehittynyt kaasu poistettiin hypokloriittikaasunpesulaitteen kautta. Reaktioseos jäähdytettiin, haihdutettiin ja puhdistettiin flash-kromatografialla silikageelillä. Eluoitiin aluksi dikloorimetaanilla, ja sen jälkeen dikloorimetaani/metanolilla

(100/1), jolloin saatiin 9-(2',3',5'-tri-O-asetyyli-β-D-ribofuranosyyli)-6-kloori-2-metyyllitio-9H-puriini (3,1 g, 72 %) vaahtona, ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,12, 2,14, 2,18 (9H, 3s, 2', 3' ja 5'-O-asetyyli-CH₃), 2,66 (3H, s, -SCH₃), 4,28 - 4,51 (3H, m, H-5'_a, H-5'_b ja H-4'), 5,66 (1H, t, H-3'), 6,0 (1H, t, H-2'), 6,13 (1H, d, H-1'), 8,11 (1H, s, H-8).

Yllä oleva 9-(2',3',5'-tri-O-asetyyli-β-D-ribofuranosyyli)-6-kloori-2-metyyllitio-9H-puriini (1,83 g, 3,9 mmol) liuotettiin dioksaaniin (40 ml), minkä jälkeen lisättiin 1-aminopiperidiiniä (0,59 g, 5,85 mmol) ja trietyyliamiinia (1,63 ml, 11,7 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 18 tuntia ympäristön lämpötilassa, haihdutettiin ja puhdistettiin flash-kromatografialla silikageelillä. Eluoitiin aluksi dikloorimetaanilla ja sen jälkeen dikloorimetaani/metanolilla (100/1), jolloin saatiin 9-(2',3',5'-tri-O-asetyyli-β-D-ribofuranosyyli)-2-metyyllitio-6-(1-piperidinyyli)-9H-puriinia (1,24 g, 59

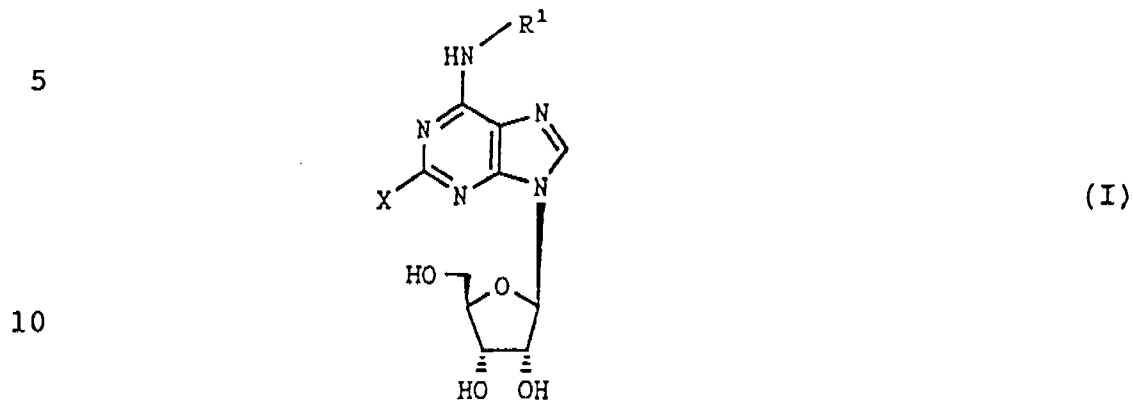
*) vaahtona. Tämä yhdiste liuotettiin ammoniakkin metanoliliuokseen (10 ml), ja liuosta sekoitettiin 18 tuntia huoneenlämpötilassa, haihdutettiin ja puhdistettiin flash-kromatografialla silikageelillä. Eluointiin aluksi dikloorimetaanilla ja sen jälkeen dikloorimetaani/metanolilla (19/1), jolloin saatiin 2-metyylitio-N-(1-piperidinyyli)adenosiinia (0,67 g, 55 %) vaahtona, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2,51 (3H, s, -SCH₃), 3,50 - 3,56 (1H, m, H-5'_a), 3,62 - 3,68 (1H, m, H-5'_b), 3,92 (1H, q, H-4'), 4,15 (1H, q, H-3'), 4,50 (1H, q, H-2'), 5,03 (1H, t, 5'-OH), 5,18, 5,44 (2H, 2d, 2'- ja 3'-OH), 5,84 (1H, d, H-1'), 8,24 (1H, s, H-8), 8,84 (1H, s, N-H).

Alkuaineanalyysi $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$:lle:

15 Laskettu: C, 46,4; H, 6,3; N, 20,3 %.
 Saatu: C, 46,1; H, 6,0; N, 19,8 %.

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, jolla on kaava:



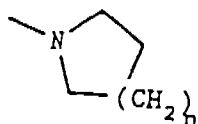
15 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,

jossa

X on halogeeni, perhalogeenimetyyli, syaani, C₁₋₆-alkoksi, C₁₋₆-alkyyllitio tai C₁₋₆-alkyyliamino;

20 R¹ on ryhmä

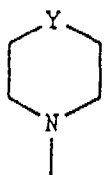
20



25

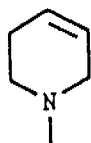
jossa n on 1 - 3 ja jolloin ryhmä (a) voi mahdollisesti olla substituoitu yhdellä tai kahdella C₁₋₆-alkyyli-ryhmällä, C₂₋₆-alkenyylillä, C₂₋₆-alkynyylillä, fenoksilla, fenyyli-sulfonylilla, fenyyli-tiolla, hydroksilla, fenyyllillä, C₁₋₆-alkoksilla, C₁₋₆-alkoksi-C₁₋₆-alkyyllillä tai fenyyli-tioalkyyllillä, tai

30



35

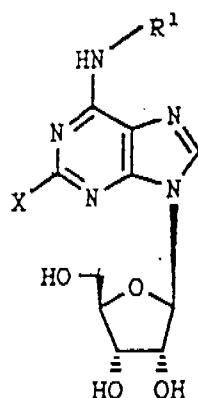
jossa Y on O, S tai NZ, jossa Z on H, C₁₋₆-alkyyli tai fenyyli, ja jolloin ryhmä (b) voi mahdollisesti olla substituoitu C₁₋₆-alkyyylillä, C₁₋₆-alkenyylillä, C₂₋₆-alkynyylillä, fenoksilla, fenyyylillä, C₁₋₆-alkoksilla tai C₁₋₆-alkoksi-C₁₋₆-alkyyylillä, tai



(c)

joka voi mahdollisesti olla substituoitu C₁₋₆-alkyyylillä, C₂₋₆-alkenyylillä, C₂₋₆-alkynyylillä, fenoksilla, fenyyylitiolilla, fenyyylillä, C₁₋₆-alkoksilla tai C₁₋₆-alkoksi-C₁₋₆-alkyyylillä.

2. Yhdiste, jolla on kaava:

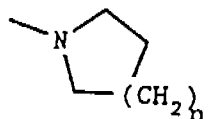


(I)

30 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa

X on halogeeni, perhalogeenimetyyli, syaani, C₁₋₆-alkoksi, C₁₋₆-alkyyylitio tai C₁₋₆-alkyyliamino;

R¹ on



(a)

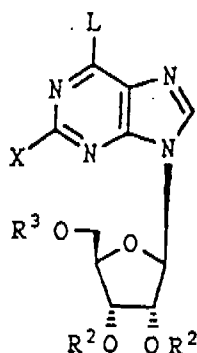
5

jossa n on 1 - 3 ja jossa ryhmä (a) voi mahdollisesti olla substituoitu yhdellä tai kahdella C₁₋₆-alkyyli-ryhmällä, C₂₋₆-alkenyylillä, C₂₋₆-alkynyylillä, fenoksilla, fenyyli-sulfonylilla, fenyyli-tiolla, hydroksilla, fenyyli-lillä, C₁₋₆-alkoksil-la, C₁₋₆-alkoksi-C₁₋₆-alkyyli-lillä tai fenyyli-tioalkyyli-lillä.

3. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on 2-kloori-N-(1-piperidinyyli)-adenosiini, 2-kloori-N-(4-fenyyli-1-piperatsinyyli)adenosiini, 2-kloori-N-(3-fenoksi-1-piperidinyyli)adenosiini, 2-kloori-N-[4-fenoksi-1-piperidinyyli]adenosiini, 2-kloori-N-(4-fenyyli-1-piperidinyyli)adenosiini, 2-kloori-N-(4-fenyyli-tio-1-piperidinyyli)adenosiini, 2-kloori-N-(4-fenyyli-sulfonyyli-1-piperidinyyli)adenosiini, 2-fluori-N-(piperidinyyli)adenosiini, tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

4. Menetelmä kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että:

a) yhdiste, jolla on kaava



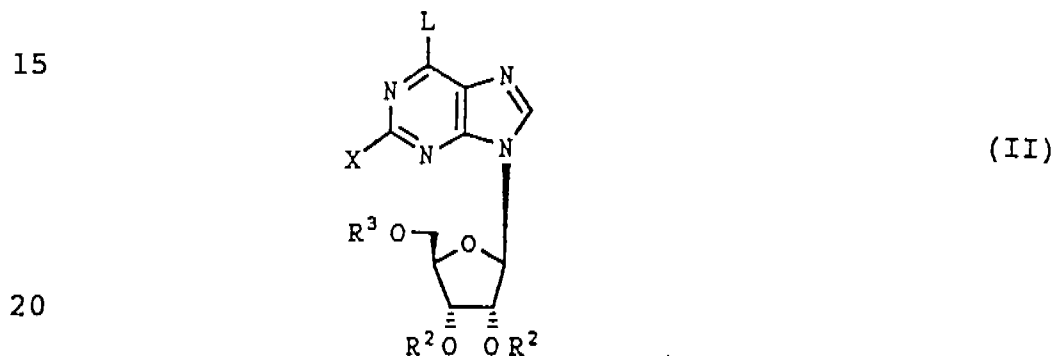
(II)

jossa X on edellä esitetty, jolloin L on poistuva ryhmä ja jolloin R² ja R³ ovat samat tai erilaisia ja ovat vety tai bentsoyyli-, p-toluoyyli-, C₁₋₄-alkanoyyli, trimetyylisilyyli tai t-butyldimetyylisilyyli, saatetaan reagoimaan hydratsiini johdannaisen kanssa, jolla on yleinen kaava



jossa R¹ on edellä esitetty, jolloin muodostuu keksinnön mukainen yhdiste, tai

b) yhdiste, jolla on kaava

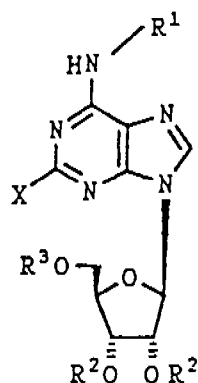


25 jossa X on edellä esitetty, jolloin L on poistuva ryhmä ja jolloin R² ja R³ ovat samat tai erilaisia ja ovat vety tai bentsoyyli-, p-toluoyyli-, C₁₋₄-alkanoyyli, trimetyylisilyyli tai t-butyylidimetyylisilyyli, saatetaan reagoimaan hydratsiini johdannaisen kanssa, jolla on yleinen kaava



jossa R¹ on edellä esitetty, jolloin muodostuu yhdiste, jolla on kaava

5



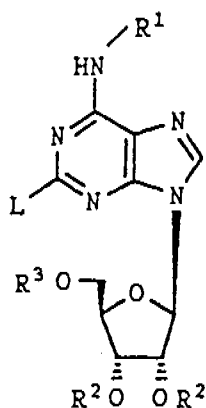
(IV)

10

jossa X, R¹, R² ja R³ ovat edellä esitetyt, ja saatetaan kaa-
 van (IV) mukainen yhdiste reagoimaan sopivien suojauksen-
 15 poistoreagenssien kuten ammoniakkin metanoliliuoksen, alkoho-
 lissa olevan alkalimetallikarbonaatin tai tetra-alkyyliammo-
 niumfluoridin kanssa, jolloin muodostuu keksinnön mukainen
 yhdiste, tai

20 c) yhdiste, jolla on kaava

25



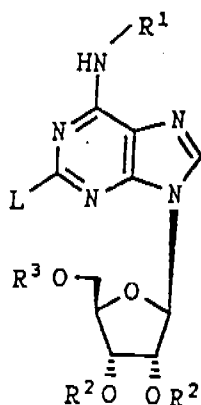
(V)

30

jossa L, R¹, R² ja R³ ovat edellä esitetyt, saatetaan reagoi-
 maan nukleofiilin XH kanssa, jossa X on C₁₋₆-alkyyliamino tai
 C₁₋₆-alkoksi, jolloin muodostuu keksinnön mukainen yhdiste,
 35 tai

d) yhdiste, jolla on kaava

5

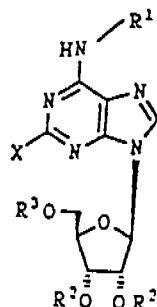


(V)

10

jossa L, R¹, R² ja R³ ovat edellä esitetyt, saatetaan reagoi-
maan nukleofiilin XH kanssa, jossa X on C₁₋₆-alkyyliamino tai
15 C₁₋₆-alkoksi, jolloin muodostuu yhdiste, jolla on kaava

20



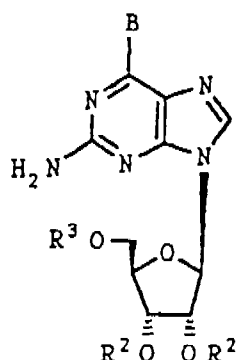
(IV)

25

jossa R¹, R² ja R³ ovat edellä esitetyt, ja jossa X on C₁₋₆-
alkyyliamino tai C₁₋₆-alkoksi, ja saatetaan kaavan (IV) mu-
kainen yhdiste reagoimaan sopivien suojauspoistoreagens-
sien kuten ammoniakin metanoliliuoksen, alkjoholissa olevan
30 alkalimetallikarbonaatin tai tetra-alkyyliammoniumfluoridin
kanssa, jolloin muodostuu keksinnön mukainen yhdiste, tai

e) yhdiste, jolla on kaava

5



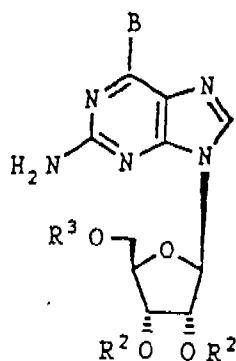
(VI)

10

jossa B on -NH-R¹, jossa R¹ on edellä esitetty, ja jossa R² ja R³ ovat edellä esitetyt, esaatetaan reagoimaan diatsotointireagenssin kuten 3-metyyliibutyylinitriitin kanssa, jolloin muodostuu välituote, joka voidaan saattaa reagoimaan edelleen erilaisten substraattien kanssa ryhmän -X liittämiseksi keksinnön mukaiseen yhdisteeseen, tai

20 f) yhdiste, jolla on kaava

25



(VI)

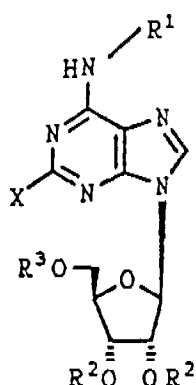
30

jossa B on -NH-R¹, jossa R¹ on edellä esitetty, ja jossa R² ja R³ ovat edellä esitetyt, saatetaan reagoimaan diatsotointireagenssin kuten 3-metyyliibutyylinitriitin kanssa, jolloin muodostuu yhdiste, jolla on kaava

35

5

10



(IV)

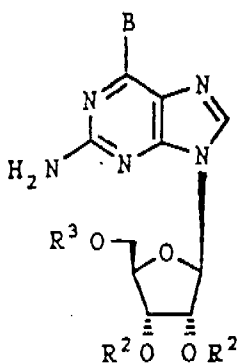
jossa X, R¹, R² ja R³ ovat edellä esitetyt, ja saatetaan kaa-
 15 van (IV) mukainen yhdiste reagoimaan sopivien suojauksen-
 poistoreagenssien kuten ammoniakkin metanoliliuoksen, alkoho-
 lissa olevan alkalimetallikarbonaatin tai tetra-alkyyliam-
 moniumfluoridin kanssa, jolloin muodostuu keksinnön mukainen
 yhdiste, tai

20

g) yhdiste, jolla on kaava

25

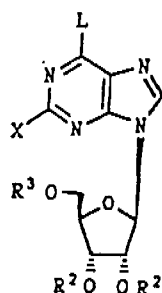
30



(VI)

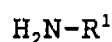
jossa B on poistuva ryhmä L, jolla on edellä esitetyt merki-
 tykset, ja jossa R² ja R³ ovat edellä esitetyt, saatetaan
 35 reagoimaan diatsotointireagenssin kuten 3-metyyli-butyylim-
 nitriitin kanssa, jolloin muodostuu välituote, joka voidaan
 saattaa reagoimaan edelleen erilaisten substraattien kanssa

ryhmän -X liittämiseksi yhdisteeseen, jolla on kaava



(II)

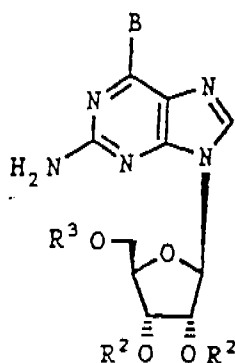
jossa X, L, R² ja R³ ovat edellä esitetyt, ja saatetaan kaavan (II) mukainen yhdiste reagoimaan hydratsiinijohdannaisen kanssa, jolla on yleinen kaava



(III)

jossa R¹ on edellä esitetty, jolloin muodostuu keksinnön mukainen yhdiste, tai

h) yhdiste, jolla on kaava

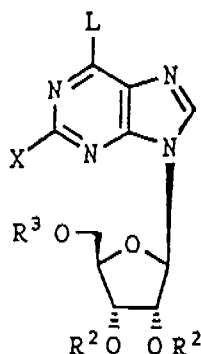


(VI)

jossa B on poistuva ryhmä L, jonka merkitys esitetään edellä, ja jossa R² ja R³ ovat edellä esitetyt, saatetaan reagoimaan diatsotointireagenssin kuten 3-metyyli-butyylinitriitin kanssa, jolloin muodostuu välituote, joka voidaan

saattaa reagoimaan edelleen erilaisten substraattien kanssa ryhmän -X liittämiseksi yhdisteeseen, jolla on kaava

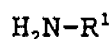
5



(II)

10

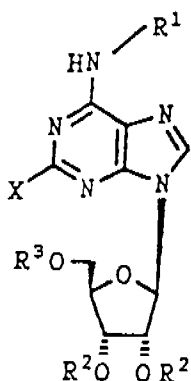
jossa X, L, R² ja R³ ovat edellä esitetyt, ja saatetaan kaavan (II) mukainen yhdiste reagoimaan hydratsiinijohdannaisen kanssa, jolla on yleinen kaava



(III)

jossa R¹ on edellä esitetty, jolloin muodostuu yhdiste, jolla on kaava

25



(IV)

30

jossa X, R¹, R² ja R³ ovat edellä esitetyt, ja saatetaan kaavan (IV) mukainen yhdiste reagoimaan sopivien suojauksenpoistoreagenssien kuten ammoniakkin metanoliliuoksen, alkoholissa olevan alkalimetallikarbonaatin, tai tetra-alkyyliammoniumfluoridin kanssa, jolloin muodostuu keksinnön mukainen

yhdiste.

5. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää aktiivisena komponenttina patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, ja farmaseuttisesti hyväksyttävää väliainetta.

6. Farmaseuttinen koostumus, joka soveltuu keskushermoston sairauden hoidossa käyttöön, t u n n e t t u siitä, että se käsittää aktiivisena komponenttina patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, ja farmaseuttisesti hyväksyttävää väliainetta.

7. Patenttivaatimuksen 5 tai 6 mukainen farmaseuttinen koostumus oraalisen yksikköannoksen muodossa, joka sisältää noin 1 - 200 mg aktiivista yhdistettä.

8. Menetelmä keskushermoston sairauden hoitamiseksi sellaista hoitoa tarvitsevalle henkilölle, t u n n e t t u siitä, että mainitulle henkilölle annetaan patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen määrä, joka on sellaisen sairauden lievittämiseen tehokas.

9. Menetelmä keskushermostosairauden hoitamiseksi sellaista hoitoa tarvitsevalle henkilölle, t u n n e t t u siitä, että se käsittää vaiheen, jossa mainitulle yhdisteelle annetaan patenttivaatimuksen 1 mukaisen sellaisen sairauden lievitykseen tehokas yhdisteen määrä farmaseuttisen koostumuksensa muodossa, jossa se on läsnä yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän väliaineen tai laimennusaineen kanssa.