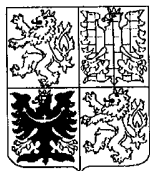


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 07.04.1998

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 15.04.1997

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1997/9701398

(33) Země priority: SE

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 12.04.2000
(Věstník č. 4/2000)

(86) PCT číslo: PCT/SE98/00640

(87) PCT číslo zveřejnění: WO98/46606

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 3605

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 487/04

A 61 K 31/505

A 61 K 31/415

A 61 P 19/02

//(C 07 D 487/04, C 07 D 239:00, C 07 D 231:00)

(71) Přihlašovatel:

ASTRA PHARMACEUTICALS LTD.,
Herts, GB;

(72) Původce:

Cheshire David, Loughborough, GB;
Cooper Martin, Loughborough, GB;
Donald David, Loughborough, GB;
Thorne Philip, Loughborough, GB;

(74) Zástupce:

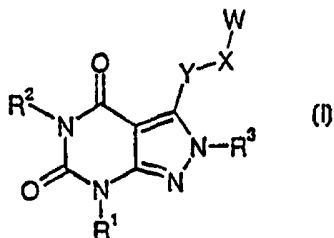
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
120 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové sloučeniny

(57) Anotace:

Farmaceuticky účinné pyrazolo[3,4-d]pyrimidindionové
sloučeniny obecného vzorce (I), způsob jejich přípravy,
farmaceutické prostředky, které je obsahují, a jejich použití
pro léčbu různých onemocnění.



Nové sloučeniny

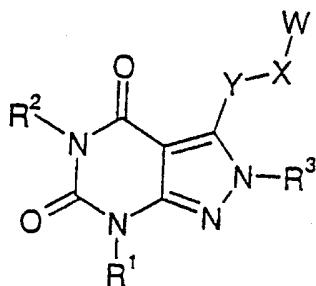
Oblast techniky

Tento vynález se týká farmaceuticky užitečných pyrazolo[3,4-d]pyrimidindionových sloučenin, způsobů jejich přípravy, farmaceutických prostředků, které je obsahují, a jejich použití pro léčbu různých onemocnění.

Podstata vynálezu

T-buňky hrají důležitou roli v imunitní odpovědi, avšak při autoimunitních onemocněních jsou T-buňky aktivovány proti určitým tkáním, zapříčiňují například zánět při revmatoidní artritidě. Interleukin-2 (IL-2) je základní autokrinní růstový faktor T-buněk, a proto je inhibice transkripce IL-2 přínosná pro ovlivňování autoimunního onemocnění. Tvorba transkripčního komplexu proteinového nukleárního (jaderného) faktoru aktivovaných T-buněk-1 (NFAT-1) na promotoru IL-2 je nezbytná pro transkripci IL-2. Transkripce zprostředkovaná NFAT-1 byla proto navržena jako vhodný molekulární cíl pro imunomodulaci, Y. Baine a kol., J. Immunol., 154, 3667 až 3677 (1995), W. F. Michne a kol., J. Med. Chem., 38, 2557 až 2569 (1995) popisují množství chinazolin-2,4-dionů a pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,4-dionů, které inhibují transkripci regulovanou vazbou regionu DNA NFAT-1 proteinem.

Podle tohoto vynálezu je poskytnuta sloučenina obecného vzorce (I)



(I)

kde

R^1 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylová skupina s 3 až 6 atomy uhlíku, nebo cykloalkylová skupina s 3 až 6 atomy uhlíku;

R^2 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylová skupina s 3 až 6 atomy uhlíku;

R^3 je 1- nebo 2-indanylová skupina, 1- nebo 2-(1,2,3,4-tetrahydronaftalenylová skupina), 9-fluorenylová skupina, acenaftylová skupina nebo $CHR^4(CH_2)_nAr$,
kde

n je 0 nebo 1,

R^4 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a

Ar je chinolylová skupina, naftalenylová skupina, benzodioxolinylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo více halogenovými atomy, nebo fenylová skupina popřípadě substituovaná jednou nebo více substituentovými skupinami vybranými z halogenu, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a fenylsulfonylmethylové skupiny;

W je atom vodíku, CH_2OH , CO_2H , CO_2 -alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, $CH_2NR^5R^6$, $CONR^5R^6$,

kde

R^5 a R^6 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo společně s atomem dusíku, na který jsou navázány tvoří tří- až osmičlenný heterocyklický kruh popřípadě dále obsahující atom kyslíku nebo skupinu NR^7 ,

kde

R^7 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo

W je pyridylová skupina nebo fenylová skupina, z nichž každá může být popřípadě substituována jednou nebo více substituujícími skupinami vybranými z halogenu, hydroxyskupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku;

X je vazba nebo alkylenová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku;

Y je $S(O)_p$, $C\equiv C$, $CH=CH$, CH_2CH_2 nebo $CH_2CH=CH$; a

p je 0, 1 nebo 2;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, za předpokladu, že:

- X není vazba, pokud W je atom vodíku, CH_2OH , CO_2H , CO_2 - alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, $CH_2NR^5R^6$ nebo $CONR^5R^6$ a Y je atom síry.

Alkylové a alkenylové skupiny, buď samy o sobě nebo jako součást jiné skupiny, mohou být přímé nebo rozvětvené. Jak je v tomto spisu definováno, alkenylové

skupiny jsou ty, ve kterých dvojná vazba nesousedí s heteroatomem.

R^1 je vhodně alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylová skupina s 3 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina s 3 až 6 atomy uhlíku. R^1 je s výhodou alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylová skupina s 3 až 4 atomy uhlíku, jako je methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, 2-methyl-1-propylová skupina, propenylová skupina, butenylová skupina nebo 2-methyl-2-propenylová skupina.

R^2 je vhodně alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, 2-methyl-1-propylová skupina, nebo alkenylová skupina s 3 až 6 atomy uhlíku, například propenylová skupina, butenylová skupina, pentenylová skupina, hexenylová skupina nebo 2-methyl-2-propenylová skupina. R^2 je s výhodou alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, nejvýhodněji methylová skupina.

R^3 je vhodně 1- nebo 2-indanylová skupina, 1- nebo 2-(1,2,3,4-tetrahydronaftalenylová skupina), 9-fluorenylová skupina, acenaftylová skupina nebo $CHR^4(CH_2)_nAr$, kde n je 0 nebo 1, R^4 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, pentylová skupina nebo hexylová skupina, a Ar je chinolylová skupina, naftalenylová skupina, benzodioxolinylová skupina popřípadě substituovaná jedním, dvěma nebo třemi halogenovými atomy, například atomem fluoru, chloru nebo bromu, nebo fenylová skupina popřípadě substituovaná jednou nebo více, například jednou až čtyřmi, s výhodou jednou nebo dvěmi, substituentovými skupinami vybranými z atomu halogenu, například

z fluoru, chloru, bromu, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, například methylové skupiny, ethylové skupiny, propylové skupiny, butylové skupiny, pentylové skupiny nebo hexylové skupiny, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, například methoxyskupiny, ethoxyskupiny, propoxyskupiny nebo butoxyskupiny, a fenylsulfonylmethylové skupiny.

R^3 je s výhodou $CHR^4(CH_2)_nAr$, kde n je 0, R^4 je atom uhlíku a Ar je chinolylová skupina, naftalenylová skupina, benzodioxolinylová skupina substituovaná jedním nebo více halogenovými atomy, nebo fenylová skupina substituovaná jednou nebo více substituentovými skupinami vybraných z halogenových atomů a fenylsulfonylmethylové skupiny.

W je vhodně atom vodíku, CH_2OH , CO_2H , CO_2 -alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, s výhodou CO_2 -alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, například CO_2CH_3 , $CO_2C_2H_5$, $CO_2C_3H_7$ nebo $CO_2C_4H_9$, $CH_2NR^5R^6$, $CONR^5R^6$, kde R^5 a R^6 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, pentylová skupina nebo hexylová skupina, nebo společně s atomem dusíku, na který jsou navázány, tvoří tří- až osmičlenný heterocyklický kruh, který popřípadě dále obsahuje atom kyslíku nebo skupinu NR^7 , kde R^7 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, pentylová skupina nebo hexylová skupina, nebo W je pyridylová nebo fenylová skupina, z nichž každá může být popřípadě substituovaná jednou nebo více, například jednou, dvěma nebo třemi substituentovými skupinami vybranými z atomu halogenu, například fluoru, chloru, bromu, hydroxyskupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, například methylové skupiny, ethylové skupiny, propylové

skupiny, butylové skupiny, pentylové nebo hexylové skupiny, a alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, například methoxy-skupiny, ethoxy skupiny, propoxy skupiny nebo butoxy skupiny.

Příklady skupin, kde R^5 a R^6 tvoří tří- až osmičlenný heterocyklický kruh zahrnují piperidinové, morfolinové a piperazinové kruhy.

W je s výhodou atom vodíku, CH_2OH , CO_2H , CO_2 -alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo pyridylová skupina.

X je vhodně vazba nebo alkylenová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku, s výhodou alkylenová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku.

Y je vhodně $S(O)_p$, kde p je 0, 1 nebo 2, $C\equiv C$, $CH=CH$, CH_2CH_2 nebo $CH_2CH=CH$. Y je s výhodou atom síry nebo CH_2CH_2 .

Výhodná podskupina sloučenin obecného vzorce (I) je ta, ve které R^1 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylová skupina s 3 až 4 atomy uhlíku; R^2 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku; R^3 je $CHR^4(CH_2)_nAr$, kde n je 0 nebo 1, R^4 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a Ar je chinolylová skupina, naftalenylová skupina, benzodioxolinylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo více atomy halogenu, nebo fenylová skupina popřípadě substituovaná jednou nebo více substituujícími skupinami vybranými z halogenu, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a fenylsulfonyl-methylové skupiny; W je atom vodíku, CH_2OH , CO_2H , CO_2 -alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo pyridylová skupina; X je vazba nebo alkylenová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku; a

Y je atom síry nebo CH_2CH_2 , za předpokladu, že

- X není vazba, pokud W je atom vodíku, CH_2OH , CO_2H nebo CO_2 -alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Y je síra.

Obzvláště výhodná podskupina sloučenin obecného vzorce (I) je ta, ve které R^1 je alkylová skupina se 4 atomy uhlíku nebo alkenylová skupina se 4 atomy uhlíku; R^2 je methylová skupina; R^3 je $\text{CHR}^4(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, kde n je 0, R^4 je atom vodíku a Ar je chinolylová skupina, naftalenylová skupina, benzodioxolinylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo více atomy chloru, nebo fenylová skupina popřípadě substituovaná jednou nebo více substituentovými skupinami vybranými z halogenu a fenylsulfonylmethylové skupiny; W je atom vodíku, CH_2OH , CO_2H , CO_2CH_3 nebo 2-pyridylová skupina; X je vazba nebo alkylenová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku; Y je atom síry nebo CH_2CH_2 , za předpokladu, že

- X není vazba, pokud W je atom vodíku, CH_2OH , CO_2H nebo CO_2 -alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a Y je síra.

Obzvláště výhodné sloučeniny podle přítomného vynálezu zahrnují:

3-[(3-hydroxypropyl)thio]-5-methyl-7-(2-methyl-2-propenyl)-
2-(1-naftalenylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-
4,6[5H,7H]dion,
5-methyl-7-(2-methyl-2-propenyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-3-
[(2-pyridyl)thio]-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion,

3-[(2-hydroxyethyl)thio]-5-methyl-7-(2-methyl-2-propenyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion,
3-(4-hydroxybutyl)-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion,
5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-3-propylthio-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion,
3-[(3-hydroxypropyl)thio]-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion,
kyselina methyl-4-[(4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-4,6-dioxo-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)thio]butanová,
kyselina 4-[(4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-4,6-dioxo-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)thio]butanová,
3-[(3-hydroxypropyl)thio]-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(2-(fenylsulfonylmethyl)fenylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion,
2-((5-chlorbenzo[1,3]dioxol-6-yl)methyl)-3-[(3-hydroxypropyl)thio]-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion,
2-(3-chlor-2-fluorfenylmethyl)-3-[(3-hydroxypropyl)thio]-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion a
3-[(3-hydroxypropyl)thio]-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(2-(chinolylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion
a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

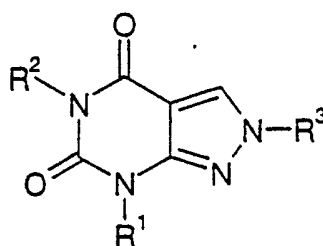
Sloučeniny podle přítomného vynálezu mohou vytvářet farmaceuticky přijatelné soli. Sloučeniny obecného vzorce

(I) mohou vytvářet adiční soli s kyselinami, jako jsou běžné farmaceuticky přijatelné kyseliny, například kyselina maleinová, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina octová, kyselina fumarová, kyselina salicylová, kyselina citrónová, kyselina mléčná, kyselina oxalová, kyselina mandlová, kyselina vinná a kyselina methansulfonová.

Určité sloučeniny obecného vzorce (I) mohou existovat ve stereoizomerních formách včetně enantiomerů a tento vynález se týká každé z těchto stereoizomerních forem a jejich směsí včetně racemátů. Jednotlivé stereoizomerní formy mohou být odděleny jedna od druhé běžnými způsoby nebo jakýkoliv daný izomer může být získán stereospecifickou nebo asymetrickou syntézou. Přítomný vynález se také týká tautomerních forem a jejich směsí.

Podle dalšího aspektu přítomného vynálezu je také poskytnut způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, který zahrnuje:

(a) reakci sloučeniny obecného vzorce (II)



(II)

kde

R^1 , R^2 a R^3 mají význam popsaný v obecném vzorci (I),

se sloučeninou obecného vzorce (III)



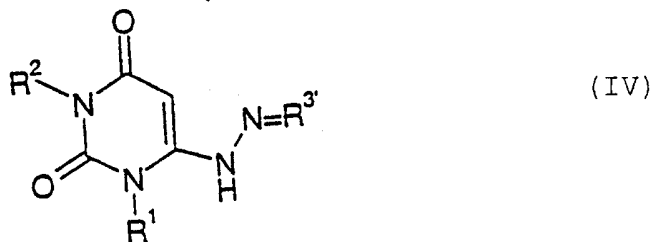
kde

L je odstupující skupina,

Y je atom síry, a

X a W jsou takové, jak je uvedeno v popisu obecného vzorce (I), nebo

(b) pokud Y je CH_2CH_2 nebo $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ a R^3 je $\text{CHR}^4(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$,
reakci sloučeniny obecného vzorce (IV)



kde

R^3 je prekurzor R^3 skupiny $\text{CHR}^4(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ a

R^1 a R^2 jsou, jak je uvedeno v obecném vzorci (I),

se sloučeninou obecného vzorce (V):

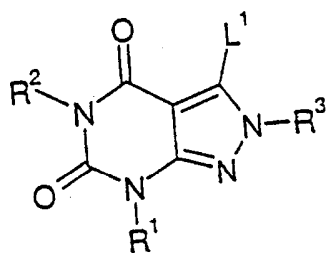


kde

Y je CH_2CH_2 nebo $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ a

W a X jsou takové, jak je uvedeno v popisu obecného vzorce (I), nebo

(c) pokud Y je $C\equiv C$, $CH=CH$ nebo $CH_2CH=CH$, reakci sloučeniny obecného vzorce (VI)



(VI)

kde

L^1 představuje odstupující skupinu a R^1 , R^2 a R^3 mají význam, jak je uvedeno v obecném vzorci (I), se sloučeninou obecného vzorce (VII) nebo (VIII)



kde v obecném vzorci (VII)

X^a je vazba nebo alkylenová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a W je takové, jak je uvedeno v obecném vzorci (I), a kde v obecném vzorci (VIII) jsou

W a X takové, jak je uvedeno v obecném vzorci (I) a potom popřípadě:

- konverzi sloučeniny obecného vzorce (I) na další sloučeninu obecného vzorce (I), a/nebo

- tvorbu farmaceuticky přijatelné soli.

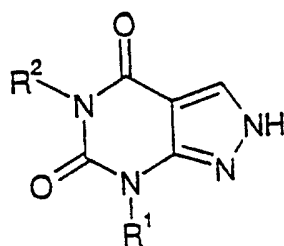
Reakce sloučenin obecných vzorců (II) a (III) se obvykle provede zpracováním sloučeniny obecného vzorce (II) s vhodnou bází v inertním rozpouštědle za snížené teploty. Vhodné báze zahrnují lithiumpyridylamid (LDA) v tetrahydrofuranu (THF) při teplotě $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ nebo nižší. Výhodné odstupující skupiny zahrnují sulfinatovou skupinu, tosylovou skupinu nebo tolylsulfinylovou skupinu. Alternativně, pokud Y je atom síry, může být samotná odstupující skupina sloučenina obecného vzorce Y-X-W, takže skupina obecného vzorce (III) je dimer obecného vzorce W-X-S-S-X-W.

Sloučeniny obecných vzorců (IV) a (V) vhodně reagují v inertním rozpouštědle, například v dimethylformamidu (DMF), za zvýšené teploty, například při zpětném toku. Skupina $\text{R}^{3'}$ je vhodným prekurzorem skupiny R^3 v těch sloučeninách obecného vzorce (I), kde $\text{R}^{3'}$ je alkylidinový prekurzor R^3 .

Sloučeniny obecného vzorce (I), kde Y znamená atom síry, mohou být konvertovány na další sloučeniny obecného vzorce (I), kde Y znamená SO nebo SO_2 , v oxidační reakci za použití například kyseliny 3-chlorperoxybenzoové nebo peroxymonosulfatu draselného (komerčně k dostání pod ochrannou známkou „OXONE“) jako oxidačního činidla.

Sloučeniny obecného vzorce (II) mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce (IX)

23.12.99



(IX)

kde

R^1 a R^2 jsou takové, jak je uvedeno v popisu obecného vzorce (I)

se sloučeninou obecného vzorce (X)



(X)

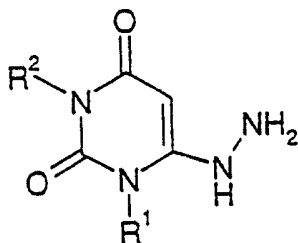
kde

L^2 je odstupující skupina a

R^3 je takové, jak je uvedeno v obecném vzorci (I).

Reakce sloučenin obecného vzorce (IX) a (X) se vhodně provede za přítomnosti báze, jako je uhličitán sodný nebo draselný, ve vhodném rozpouštědle, například v acetonu. Vhodné odstupující skupiny L^2 zahrnují halogen.

Sloučeniny obecného vzorce (IX) mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce (XI)



(XI)

kde

R^1 a R^2 jsou, jak je uvedeno v popisu obecného vzorce (I), s dimethylacetalem dimethylformamidu při zvýšené teplotě, například při asi 90 °C, nebo s oxychloridem fosforitým (POCl_3) v dimethylformamidu (DMF) při teplotě asi 0 °C.

Sloučeniny obecného vzorce (XI) mohou být připraveny za použití běžných způsobů v oboru známých, například zpracováním příslušného halogenidu s hydrazinhydratem.

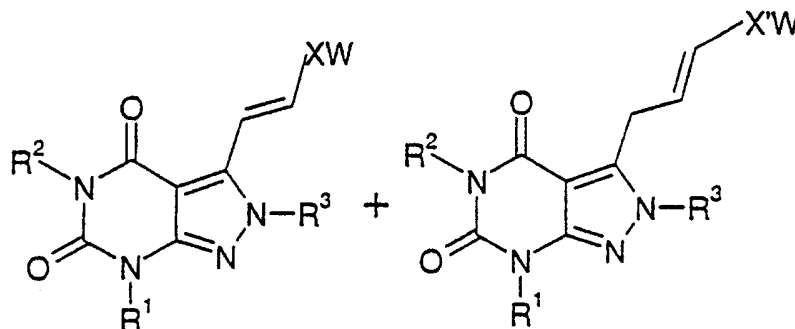
Sloučeniny obecného vzorce (IV) mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce (XI), jak je popsáno výše, se sloučeninou obecného vzorce (XII)



kde

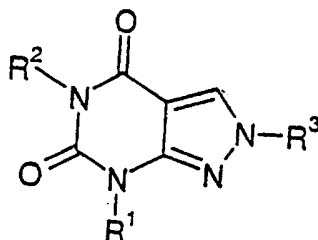
Ar , n a R^4 jsou takové, jak je uvedeno v obecném vzorci (I).

Reakce sloučenin obecného vzorce (VI) a (VII) může být provedena za přítomnosti $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{O-Tol})_3$ za přítomnosti báze, například triethylaminu, ve vhodném rozpouštědle, například acetonitrilu. Směs sloučenin obecného vzorce (I) se získá v případě, že X' je X , jak je uvedeno v obecném vzorci (I), minus jeden atom uhlíku:



Sloučeniny obecného vzorce (VI) a (VIII) mohou reagovat za přítomnosti palladiového katalyzátoru s jodidem mědi za přítomnosti báze, jako triethylaminu, ve vhodném rozpouštědle, jako je acetonitril. Výhodné katalyzátory zahrnují $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$.

Sloučeniny obecného vzorce (VI) mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce (XIII)



(XIII)

kde

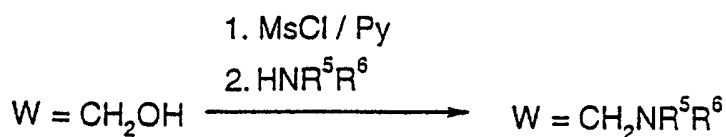
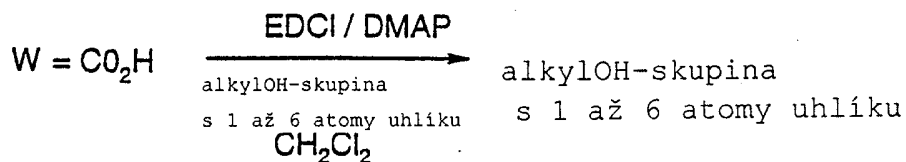
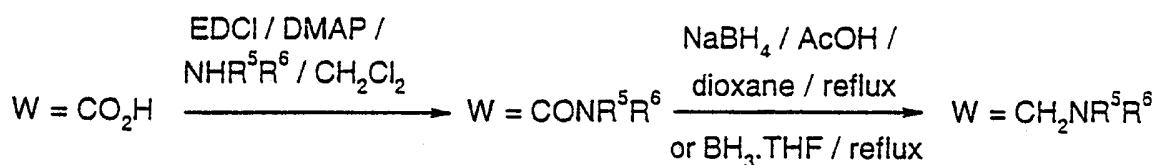
R^1 , R^2 a R^3 jsou takové, jak je uvedeno v popisu obecného vzorce (I), s bází a poté halogenem (například jodem), aby se staly skupinou L^1 . Sloučenina obecného vzorce (XIII) může být zpracována s organickou bází, jako je lithium-diizopropylamid (LDA), v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran (THF), za snížené teploty, například asi -70°C . Potom se přidá jod a reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti.

Sloučeniny obecného vzorce (I) mohou být konvertovány na další sloučeniny obecného vzorce (I) za použití způsobů v oboru známých. Například produkty reakce ze způsobu (c) mohou být hydrogenovány, aby se dostaly sloučeniny obecného

vzorce (I), ve kterých X/Y tvoří alkylenový řetězec.

Alternativně mohou být sloučeniny obecného vzorce (I), kde Y je $C\equiv C$, hydrogenovány za použití katalyzátoru lindlar na příslušné sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterých Y je $C=C$.

Skupina W může být také interkonvertována, například v případě, kdy W je CO_2H , mohou být sloučeniny obecného vzorce (I) konvertovány na sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterých W je CO_2 -alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, $CONR^5R^6$ nebo $CH_2NR^5R^6$. Pokud W je skupina CH_2OH , sloučeniny obecného vzorce (I), lze jí konvertovat na sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterých W je $CH_2NR^5R^6$. Vhodné postupy pro tyto konverze jsou uvedeny ve schématu dále:



Sloučeniny obecných vzorců (III), (V), (VII), (VIII), (X) a (XII) jsou buď komerčně dostupné a jsou v literatuře dobře známe nebo je lze snadno připravit za použití známých postupů.

Nové intermediární sloučeniny vytváří další aspekt přítomného vynálezu.

Odborník v oboru ocení, že v krocích postupu popsaného výše mohou funkční skupiny intermediárních sloučenin vyžadovat, aby byly chráněny chránicími skupinami. Ochrana funkčních skupin může být provedena před jakýmkoliv krokem postupu zde dříve popsaném. Chránicí skupiny mohou být sejmuty po provedení reakčního kroku nebo na konci reakčního postupu použitím způsobů, které jsou odborníkovi v oboru dobře známé. Použití chránících skupin je podrobně popsáno v publikaci J. W. F. McOmie, „Protective Groups in Organic Chemistry“, 2. vyd., vydavatel Plenum Press (1973) a T. W. Greene a P. G. M. Wuts, „Protective Groups in Organic Synthesis“, 2. vyd., vyd. Wiley-Interscience (1991).

Soli sloučenin obecného vzorce (I) mohou být připraveny reakcí volné kyseliny nebo její soli, nebo volné báze nebo její soli, s jedním nebo dvěma ekvivalenty příslušné báze nebo kyseliny. Reakce může být provedena v rozpouštědle nebo v prostředí, ve kterém je sůl nerozpustná nebo v rozpouštědle, ve kterém je sůl rozpustná, například v ethanolu, tetrahydrofuranu nebo diethyletheru, které mohou být odstraněny ve vakuu nebo vysoušením za mrazu. Reakce může také být metatetickou (výměnnou) reakcí nebo může být provedena na iontoměniči. Výhodné jsou netoxické fyziologicky přijatelné soli, ačkoliv lze použít i jiné soli, například pro izolaci nebo čištění produktu.

Sloučeniny podle přítomného vynálezu jsou výhodné, protože jsou farmakologicky účinné. Jsou proto indikovány jako farmaceutické prostředky pro použití k (profylaktické) léčbě autoimunních, zánětlivých, proliferativních a hyperproliferativních onemocnění a imunologicky zprostředkovaných

onemocnění, včetně rejekce transplantovaných orgánů nebo tkání a získaného syndromu imunodeficiencie (AIDS). Příklady těchto stavů zahrnují:

(1) Dýchací systém: reverzibilních obstrukční onemocnění dýchacích cest, včetně astmatu, jako bronchiální, alergické, intrinsické, extrinsické a prachové astma, obzvláště chronické a inveterátní astma (například pozdní astma a hyperreaktivita dýchacích cest); bronchitida; akutní rýma, alergická rýma, atrofická rýma a chronická rýma včetně kaseózní rýmy, hypertrofická rýma, purulentní rýma a rhinitis sicca, medikamentózní rýma, membranózní rýma včetně krupózní, fibrinózní a psudomembranózní rýmy, skrofulózní rýma, sezónní rýma včetně rhinitis nervosa (senné rýmy) a vazomotorické rýmy; sarkoidosa, farmářská plíce a příbuzné choroby, fibróza plic a idiopatická intersticiální pneumonie.

(2) Kost a klouby: revmatoidní artritida, séronegativní spondyloarthropatie (včetně ankylozující spondylitidy, psoriatické artritidy a Reiterova syndromu), Behcetova nemoc, Sjogrenův syndrom a systémová sklerosa.

(3) Kůže: psoriáza, atopická dermatitida, kontaktní dermatitida a jiné ekzematosní dermatitidy, seborhoická dermatitida, lichen planus, pemfigus, bulosní pemfigus, epidermolysis bulosa, urtikárie, angioedém, vaskulitidy, erythemy, kutánní eosinofilie, uveitis, alopecia areata a vernální konjunktivitis.

(4) Gastrointestinální trakt: coeliakie, proktitida, eosinofilní gastroenteritida, mastocytoza, Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, potravinové alergie, které se

symptomaticky manifestují mimo trávicí trakt, například migréna, rýma a ekzém.

(5) Jiné tkáně a systémová onemocnění: roztroušená sklerosa, atherosklerosa, získaný syndrom imunodeficiency (AIDS), lupus erythematoses, systémový lupus erythematoses, Hashimotova thyreoiditis, myasthenia gravis, diabetes mellitus typ I, nefrotický syndrom, eosinofilní fasciitis, hyper IgE syndrom, lepromatosní forma lepry, Cézaryho syndrom a idiopatická trombocytopenická purpura.

(6) Rejekce štěpu (allograftu): akutní a chronická, například po transplantaci ledviny, srdce, jater, plic, kostní dřeně, kůže a rohovky; a chronická graft versus host reakce.

Sloučeniny podle přítomného vynálezu jsou také indikovány pro použití jako antimikrobiální prostředky, a proto mohou být použity k léčbě onemocnění způsobených patogenními mikroorganismy.

Následně přítomný vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce I, nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, jak zde bylo popsáno dříve, pro použití v terapii.

Z dalšího aspektu přítomný vynález poskytuje použití sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, jak zde bylo popsáno dříve, pro výrobu léčiva pro použití v terapii.

Přítomný vynález obzvláště poskytuje použití sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, jak zde bylo popsáno dříve, pro výrobu imunosupresivního farmaceutického prostředku. Sloučeniny

podle přítomného vynálezu mohou být podávány v kombinaci s jinými imunosupresivy známými v oboru, jako jsou FK506 nebo cyklosporin.

Podle dalšího aspektu přítomného vynálezu je poskytnuto použití sloučeniny obecného vzorce (I), jak je popsáno výše, nebo její farmaceuticky přijatelné soli, pro výrobu léčiva k léčbě reverzibilního obstrukčního onemocnění dýchacích cest.

Pro výše uvedená léčebná použití se podávaná dávka bude samozřejmě lišit v závislosti na použité sloučenině, způsobu podávání, požadované léčbě a indikovaném onemocnění.

Podle přítomného vynálezu je dále poskytnut farmaceutický prostředek, který obsahuje s výhodou 0,05 až 99 % procent hmotnostních, například méně než 80 % hmotnostních, a výhodněji 0,1 až 70 % hmotnostních, například méně než 50 % hmotnostních, sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, jak je popsáno výše, v kombinaci s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

Přítomný vynález dále poskytuje způsob přípravy farmaceutického prostředku podle přítomného vynálezu, který zahrnuje smísení sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, jak je popsáno výše, s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

Farmaceutický prostředek podle tohoto vynálezu může být podán topicky (například do plic a/nebo dýchacích cest nebo na kůži) ve formě roztoků, suspenzí, heptafluoralkanových aerosolů a přípravků ve formě suchého prášku; nebo systémově, například perorálně ve formě tablet, kapslí,

sirupů, prášků nebo granulí, nebo parenterální cestou ve formě roztoků nebo suspenzí, nebo subkutánní cestou, nebo rektálně ve formě čípků, nebo transdermálně.

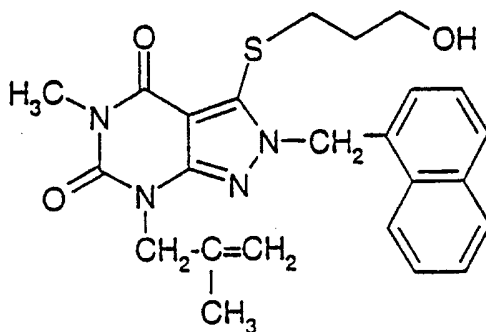
Podle dalšího aspektu přítomného vynálezu je poskytnut způsob ovlivňování imunosuprese, který zahrnuje podání pacientovi terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, jak zde bylo popsáno dříve.

Tento vynález je ilustrován následujícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

3-[(3-Hydroxypropyl)thio]-5-methyl-7-(2-methyl-2-propenyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion



a) Kyselina 1-methylbarbiturová

17 ml anhydridu kyseliny octové se přidá do roztoku 10 g kyseliny malonové a 6,25 g methylmočoviny ve 23 ml kyseliny octové při teplotě 65 °C. Směs se zahřívá na teplotu 90 až 95 °C po dobu 3 hodin a pak se ochladí na

teplotu místnosti. Výsledný roztok se odpaří za sníženého tlaku a odparek se opět rozpustí v 50 ml ethanolu. Přidá se 5 ml etheru a směs se nechá stát po dobu 16 hodin při teplotě místnosti před tím, než se chladí po dobu 4 hodin při teplotě 4 °C. Vysrážená pevná látka se přefiltruje a promyje etherem. Pevná látka se opět rozpustí v 50 ml teplé vody a roztok se odpařuje za sníženého tlaku, až se začne srážet pevná látka. Směs se ochladí na teplotu místnosti a vzniklá pevná látka se sebere a vysuší ve vakuu, aby se dostalo 3,34 g sloučeniny pojmenované v podtitulku jako pevné látky.

Teplota tání 130 až 131 °C.

MS (EI) 142 (M^+).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,05 (3H, s); 3,58 (2H, s); 11,33 (1H, široký s).

b) 6-Chlor-3-methylpyrimidin-2,4[1H,3H]dion

10 g kyseliny 1-methylbarbiturové se suspenduje v 70 ml oxychloridu fosforitého. Přidá se 2 ml vody a směs se zahřívá při zpětném toku po dobu 40 minut. Reakční směs se nechá ochladit a pak se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vlije do 200 ml směsi ledu a vody. Až led roztaje, vysrážená pevná látka se odebere, promyje vodou a vysuší ve vakuu při teplotě 50 °C, aby se dostalo 6,86 g sloučeniny pojmenované v podtitulku jako pevné látky žluté barvy.

MS (EI) 160/162 (M^+).

^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) δ 3,24 (3H, s); 5,74 (1H, s); 12,18 (1H, široký s).

c) 6-Hydrazino-3-methyl-1-(2-methyl-2-propenyl)pyrimidin-2,4[1H,3H]dion

1,65 ml 3-brom-2-methylpropenu a 4,00 g uhličitanu draselného se přidá do roztoku 2,00 g 6-chlor-3-methylpyrimidin-2,4[1H,3H]dionu v 50 ml acetonu. Směs se zahřívá při zpětném toku po dobu 24 hodin a pak se ochladí na teplotu místnosti. Roztok se přefiltruje a pevná látka se promyje 2 x 25 ml acetonu. Spojený filtrát se odpaří za sníženého tlaku, aby se dostalo 1,25 g pevné látky žluté barvy. Ta se opět rozpustí v 15 ml ethanolu a přidá se 5 ml hydrazinhydratu. Směs se zahřívá při zpětném toku po dobu 15 minut, nechá se ochladit na teplotu místnosti a pak se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se odpaří za sníženého tlaku společně s 2 x 20 ml ethanolu a potom opět krystalizuje z ethanolu, aby se dostalo 0,75 g sloučeniny pojmenované v podtitulku.

Teplota tání: 186 až 188 °C.

MS (EI) 210 (M^+).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,70 (3H, s); 3,10 (3H, s); 4,36 (4H, široký s); 4,44 (1H, s); 4,74 (1H, s); 5,12 (1H, s); 7,88 (1H, široký s).

(d) 5-Methyl-7-(2-methyl-2-propenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion

Směs 0,575 g 6-hydrazino-3-methyl-1-(2-methyl-2-propenyl)pyrimidin-2,4[1H,3H]dionu a 0,73 ml dimethylacetalu

dimethylformamidu se zahřívá na teplotu 90 °C po dobu 20 minut. Směs se nechá ochladit a ihned se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí ethylacetatu a hexanu v poměru 2:1 a pak znova krystalizuje ze směsi ethylacetatu a hexanu, aby se dostalo 0,063 g sloučeniny pojmenované v podtitulku.

Teplota tání 232 až 233 °C.

MS (EI) 220 (M^+).

^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) δ 1,80 (3H, s); 3,39 (3H, s); 4,60 (2H, s); 4,75 (1H, s); 4,89 (1H, s); 8,04 (1H, s); 13,04 (1H, široký s).

(e) 5-Methyl-7-(2-methyl-2-propenyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion

0,214 ml 1-(chlormethyl)naftalenu a 0,60 g uhličitanu draselného se přidá k suspenzi 0,215 g 5-methyl-7-(2-methyl-2-propenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dionu v 10 ml acetonu. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin a pak se zahřívá při zpětném toku po dobu 2 hodin. Směs se přefiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí ethylacetatu a hexanu v poměru 2:1, což je následováno rekrystalizací ze směsi ethylacetatu a hexanu, aby se dostalo 0,062 g sloučeniny pojmenované v podtitulku.

Teplota tání 187 až 189 °C.

MS (EI) 360 (M^+).



^1H NMR (CDCl_3) δ 1,85 (3H, s); 3,35 (3H, s); 4,62 (2H, s); 4,81 (1H, s); 4,95 (1H, s); 5,73 (2H, d); 7,55 až 7,43 (4H, m); 7,59 (1H, s); 7,85 (1H, d); 7,94 až 7,92 (2H, m).

(f) 3-[(3-Hydroxypropyl)thio]-5-methyl-7-(2-methyl-2-propenyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion

Roztok 1,12 mmol lithiumdiizopropylamidu v 6 ml tetrahydrofuranu se po kapkách přidá do míchaného roztoku 0,20 g 5-methyl-7-(2-methyl-2-propenyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dionu a 0,262 g 3-[(dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]propyl-4-methylfenylthiosulfonatu (J. Med. Chem., 38, 2557 (1995)) ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu při teplotě -70°C . Roztok se během další hodiny míchá při teplotě -70°C a pak se nechá ohřát na teplotu místnosti. Přidá se 10 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a směs se extrahuje ethylacetatem. Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Získaný olej se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí acetonu a hexanu v poměru 1:5. Produkt se rozpustí v 5 ml acetonitrilu a zpracuje se 1 ml 40% vodné kyseliny fluorovodíkové. Po 5 minutách se roztok neutralizuje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a směs se extrahuje ethylacetatem. Organické extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí acetonu a hexanu v poměru 1:5, potom 1:3, což je následováno rekrystalizací ze směsi diethyletheru a hexanu, aby se dostalo 0,11 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

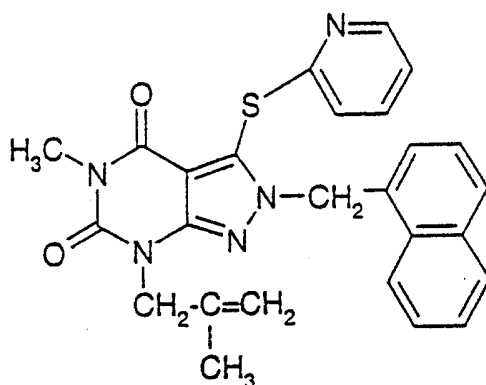
Teplota tání 138 až 139 °C.

MS (FAB) 451 ((M + H)⁺).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,60 (3H, s); 1,75 až 1,80 (2H, m); 2,66 (1H, široký s); 3,29 (2H, t); 3,42 (3H, s); 3,72 až 3,78 (2H, m); 4,58 (2H, s); 4,83 (1H, s); 4,93 (1H, s); 5,98 (2H, s); 7,05 (1H, d); 7,42 (1H, t); 7,52 až 7,60 (2H, m); 7,85 (1H, d); 7,90 (1H, dd); 8,24 (1H, d).

Příklad 2

5-Methyl-7-(2-methyl-2-propenyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-3-[(2-pyridyl)thio]-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion



Roztok 2,24 mmol lithiumdiizopropylamidu v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu se po kapkách přidá do míchaného roztoku 0,20 g 5-methyl-7-(2-methyl-2-propenyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]-dionu (příklad 1e)) a 0,246 g 2,2'-dipyridyldisulfitu v 15 ml bezvodého tetrahydrofuranu při teplotě -78 °C. Roztok se míchá během další půl hodiny při teplotě -78 °C a pak se nechá ohřát na teplotu místnosti. Přidá se 10 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a směs se extrahuje ethylacetatem. Organické extrakty se vysuší

bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí diethyletheru a hexanu v poměru 1:1, potom 2:1, což je následováno rekrystalizací ze směsi diethyletheru a hexanu, aby se dostalo 0,08 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

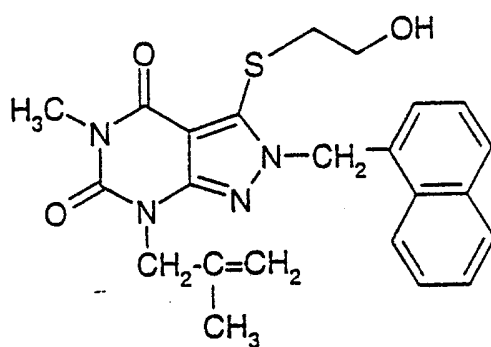
Teplota tání 118 až 120 °C.

MS (FAB) 470 ((M + H)⁺).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,77 (3H, s); 3,34 (3H, s); 4,58 (2H, s); 4,82 (1H, s); 4,90 (1H, s); 5,96 (2H, s); 7,00 až 7,04 (2H, m); 7,15 (1H, d); 7,31 (1H, t); 7,38 až 7,55 (3H, m); 7,75 (1H, d); 7,81 až 7,84 (1H, m); 8,16 až 8,21 (1H, m); 8,28 až 8,32 (1H, m).

Příklad 3

3-[(2-Hydroxyethyl)thio]-5-methyl-7-(2-methyl-2-propenyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion



(a) Bis-2-[(dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]ethyl-disulfid

K míchanému roztoku 2 g 2-hydroxyethyl-disulfidu a 5,3 g imidazolu ve 100 ml dichlormethanu se přidá 5,86 g dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silylchloridu. Roztok se míchá přes noc a pak se zředí diethyletherem, promyje se postupně zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přefiltruje a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí hexanu a diethyletheru v poměru 20:1, aby se dostalo 3,75 g sloučeniny pojmenované v podtitulku jako čirého oleje.

MS (EI) 382 ($M + CH_3$)⁺.

(b) 3-[(2-Hydroxyethyl)thio]-5-methyl-7-(2-methyl-2-propenyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion

Roztok 3,36 mmol lithiumdiizopropylamidu v 25 ml bezvodého tetrahydrofuranu se po kapkách přidá do míchaného roztoku 0,30 g 5-methyl-7-(2-methyl-2-propenyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dionu (příklad 1e) a 0,642 g bis-2-[(dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]ethyl-disulfidu ve 30 ml bezvodého tetrahydrofuranu při teplotě -70 °C. Roztok se míchá po dobu další půl hodiny při teplotě -78 °C a pak se nechá ohřát na teplotu místnosti. Přidá se 10 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a roztok se extrahuje ethylacetatem. Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí hexanu a diethyletheru v poměru 2:1. Produkt se rozpustí v 10 ml acetonitrilu a zpracuje se s 1 ml 40% vodné kyseliny fluorovodíkové. Roztok se míchá přes noc při

23.12.99

teplotě místnosti, potom se neutralizuje vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a extrahuje se ethylacetatem. Organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování ethylacetatem, aby se dostalo 0,29 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako pevné látky bílé barvy.

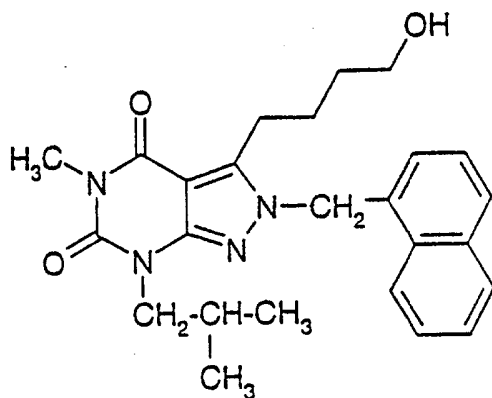
Teplota tání 135 až 137 °C.

MS (FAB) 437 ((M + H)⁺).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,78 (3H, s); 2,82 (2H, t); 3,42 (3H, s); 3,50 až 3,59 (2H, m); 3,79 (1H, t); 4,58 (2H, s); 4,81 (1H, s); 4,92 (1H, s); 6,02 (2H, s); 7,07 (1H, d); 7,40 (1H, t); 7,52 až 7,60 (2H, m); 7,83 (1H, d); 7,90 (1H, d); 8,24 (1H, d).

Příklad 4

3-(4-Hydroxybutyl)-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion



a) 6-Chlor-3-methyl-1-(2-methylpropyl)pyrimidin-2,4[1H,3H]dion

3,0 ml 3-jod-2-methylpropanu a 3,5 g uhličitanu sodného se přidá do roztoku 4,02 g 6-chlor-3-methylpyrimidin-2,4[1H,3H]dionu (příklad 1b)) v 50 ml dimethylformamidu. Směs se zahřívá na teplotu 90 °C po dobu 24 hodin a potom se ochladí na teplotu místnosti. Roztok se zředí 2,5M kyselinou chlorovodíkovou a dvakrát se extrahuje diethyletherem. Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí izohexanu a ethylacetátu v poměru 1:1, aby se dostalo 2,75 g sloučeniny pojmenované v podtitulku jako pevné látky.

MS (ESI) 217/219 ((M + H)⁺).

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,96 (6H, d); 2,10 až 2,22 (1H, m); 3,34 (3H, s); 3,90 (2H, d); 5,90 (1H, s).

b) 6-Hydrazino-3-methyl-1-(2-methylpropyl)pyrimidin-2,4[1H,3H]dion

6,5 ml hydrazinhydratu se přidá do roztoku 10,0 g 6-chlor-3-methyl-1-(2-methylpropyl)pyrimidin-2,4[1H,3H]dionu ve 40 ml ethanolu. Směs se zahřívá při zpětném toku po dobu 5 hodin, ochladí na teplotu místnosti a potom se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rekrystalizuje z ethanolu, aby se dostalo 8,8 g sloučeniny pojmenované v podtitulku.

MS (APCI) 213 ((M + H)⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,80 (6H, d); 1,92 až 2,07 (1H, m); 3,10 (3H, s); 3,70 (2H, d); 4,37 (2H, široký s); 5,11 (1H, s); 8,04 (1H, široký s).

c) 1-Naftaldehyd-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4[1H,3H]-
dioxypyrimidin-6-hydrazon

2,5 g 6-hydrazino-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-
pyrimidin-2,4[1H,3H]dionu se rozpustí ve 100 ml teplého
methanolu a zpracuje se s 1,7 ml 1-naftaldehydu. Po jedné
hodině se vysrážená pevná látka přefiltruje a znova
krystalizuje z toluenu, aby se dostalo 1,34 g sloučeniny
pojmenované v podtitulku.

MS (APCI) 351 ((M + H)⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,90 (6H, d); 2,03 až 2,19 (1H, m); 3,17
(3H, s); 3,92 (2H, d); 5,78 (1H, s); 7,61 (2H, t); 7,70 (1H,
t); 8,00 (1H, d); 8,04 (2H, d); 8,67 (1H, d); 9,07 (1H, s);
10,44 (1H, široký s).

(d) 3-(4-Hydroxybutyl)-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(1-
naftalenylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion

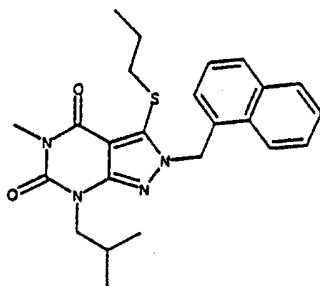
0,65 ml 5-hydroxypentanalů se přidá do roztoku 250 mg
1-naftaldehyd-3-methyl-1-(2-methylpropyl)-2,4[1H,3H]-dioxo-
pyrimidin-6-hydrazonu v 5 ml dimethylformamidu. Roztok se
zahřívá při zpětném toku po dobu 14 hodin, ochladí na teplo-
tu místnosti a odpaří se za sníženého tlaku. Odparek se
rozpustí v ethylacetatu a dvakrát se promyje zředěnou
kyselinou chlorovodíkovou, dvakrát nasyceným vodným roztokem
hydrogenuhličitanu sodného a potom roztokem chloridu sodné-
ho. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým,
přefiltruje a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí
sloupcovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování
směsí izohexanu a ethylacetatu v poměru 1:1 a potom
ethylacetatem, aby se dostalo 116 mg sloučeniny pojmenované
v nadpisu jako pěny.

MS (APCI) 435 ((M + H)⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,85 (6H, d); 1,32 až 1,48 (4H, m); 2,12 až 2,26 (1H, m); 2,93 (2H, t); 3,20 až 3,30 (5H, m); 3,73 (2H, d); 4,31 (1H, t); 5,91 (2H, s); 6,90 (1H, d); 7,43 (1H, t); 7,58 až 7,62 (2H, m); 7,89 (1H, d); 7,97 až 8,00 (1H, m); 8,22 až 8,30 (1H, m).

Příklad 5

5-Methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-3-propylthio-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion



(a) 5-Methyl-7-(2-methylpropyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion

V souladu s údaji z německého patentu č. 63 381 se po kapkách přidají 4 ml oxychloridu fosforitého k ledově chlazenému roztoku 4,7 g 6-hydrazino-3-methyl-1-(2-methylpropyl)pyrimidin-2,4[1H,3H]dionu v 15 ml dimethylformamidu. Po jedné hodině se reakce přeruší tak, že se reakční směs vlije do vody. Vysrážená pevná látka se zachytí filtrací a vysuší ve vakuu, aby se dostalo 3,4 g sloučeniny pojmenované v podtitulku.

Teplota tání: 200 °C.

MS (-ve APCI) $((M - H)^-)$ 221.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,87 (6H, d); 2,22 (1H, m); 3,22 (3H, s); 3,77 (2H, d); 8,47 (1H, široký s); 13,46 (1H, široký s).

(b) 5-Methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion

V souladu s údaji z německého patentu č. 63 381 se 2,2 g 1-(chlormethyl)naftalenu, 1,6 g uhličitanu draselného a 2,5 g 5-methyl-7-(2-methylpropyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dionu uvede do styku se 40 ml acetonu, vše se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu tří hodin a pak se ochladí na teplotu místnosti. Přidá se 200 ml vody a vysrážená pevná látka se zachytí filtrací. Pevná látka se rozetře s izohexanen a potom se vysuší ve vakuu, aby se dostalo 3,64 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Teplota tání: 178 °C.

MS (+ve APCI) $((M + H)^+)$ 363.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,83 (6H, d); 2,14 (1H, m); 3,19 (3H, s); 3,72 (2H, d); 5,88 (2H, s); 7,28 (1H, d); 7,48 (1H, t); 7,55 až 7,65 (2H, m); 7,93 (1H, d); 8,00 (1H, d); 8,22 (1H, d); 8,55 (1H, s).

(c) 5-Methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-3-propylthio-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion

1,4 ml 1,5M N-butyllithia se přidá do roztoku 200 mg 5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-2H-pyrazol-[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dionu a 0,175 ml dipropyl-

disulfidu v 10 ml tetrahydrofuranu chlazeného na teplotu -78°C . Po jedné hodině se reakční směs ohřeje na teplotu místnosti a po další hodině se reakce přeruší vodou. Reakční směs se zředí etherem, třikrát se promyje 2M roztokem hydroxidu sodného a jednou roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, odpaří ve vakuu a čistí se chromatografií na silikagelu za eluování směsí izohexanu a ethylacetatu v poměru 9:1 až 4:1, což je následováno rekrystalizací z izohexanu, aby se dostalo 24 mg sloučeniny pojmenované v nadpisu.

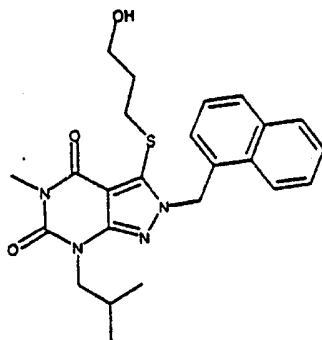
Teplota tání: 105°C .

MS (+ve APCI) $((M + H)^+)$ 437.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,8 až 0,9 (9H, m); 1,4 až 1,5 (2H, m); 2,17 (1H, m); 3,16 (2H, t); 3,23 (3H, s); 3,72 (2H, d); 5,99 (2H, s); 6,89 (1H, d); 7,43 (1H, t); 7,55 až 7,65 (2H, m); 7,89 (1H, d); 7,98 (1H, d); 8,30 (1H, d).

Příklad 6

3-[(3-Hydroxypropyl)thio]-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion



3,3 mmol lithiumpdiizopropylamidu se přidá do roztoku 600 mg 5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-

23.12.99

2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dionu a 720 mg 3-[(dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]propyl-4-methylfenylthio-sulfonatu (J. Med. Chem., 38, 2557 (1995)) ve 20 ml tetrahydrofuranu ochlazeného na teplotu -78°C . Po dvou hodinách se směs ohřeje na teplotu místnosti a za další hodinu se reakce přeruší přidáním vody. Reakční směs se zředí ethylacetatem a dvakrát se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, dvakrát nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, jednou roztokem chloridu sodného a potom se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přefiltruje a odpaří. Odparek se rozpustí ve 20 ml tetrahydrofuranu a přidá se 2 ml 1M tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu. Po 18 hodinách se reakce přeruší nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a extrahuje se etherem. Etherový extrakt se jednou promyje vodou a jednou roztokem chloridu sodného, potom se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přefiltruje a odpaří. Chromatografií odparku na silikagelu za eluováním směsí izohexanu a ethylacetatu v poměru 1:1 až 1:2, následovanou preparativní HPLC s reverzní fází a rekrytalizací ze směsi izohexanu a ethylacetatu se dostane 156 mg sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Teplota tání 135°C .

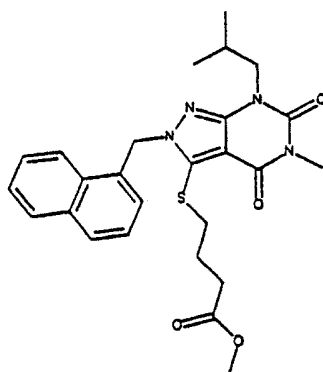
MS (+ve APCI) $((M + H)^+)$ 453.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,83 (6H, d); 1,5 až 1,6 (2H, m); 2,19 (1H, m); 3,23 (3H, s; 2H, t); 3,32 (2H, q); 3,73 (2H, d); 4,48 (1H, t); 5,99 (2H, s); 6,89 (1H, d); 7,43 (1H, t); 7,55 až 7,65 (2H, m); 7,89 (1H, d); 7,98 (1H, dd); 8,30 (1H, dd).

Příklad 7

23.12.99

Kyselina methyl-4-[(4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-4,6-dioxo-2H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-3-yl)thio]butanová



(a) 4,4,4-Trimethoxybutyl-para-toluenthiosulfonat

Směs 24 mmol draselné soli kyseliny para-toluenthiosulfonové, 22 mmol trimethyl-4-brom-ortho-butyrate a 30 ml hexamethylfosforamidu se míchá při teplotě místnosti po dobu 48 hodin a potom se vlije do 500 ml směsi hexanu a diethyletheru v poměru 10:1. Směs se vydatně protřepává, potom se promyje 2 x 200 ml vody a pak roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří do sucha ve vakuu, aby se dostalo 5,3 g esteru pojmenovaného v podtitulku jako oleje.

^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-[(4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-4,6-dioxo-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)thio]butanoat

2,8 mmol lithiumdiizopropylamidu se přidá do roztoku 500 mg 5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-

2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dionu v 20 ml tetrahydrofuranu ochlazeného na teplotu -78°C . Po 10 minutách se do reakční směsi přidá 1,2 g 4,4,4-trimethoxybutyl-para-toluensulfonatu. Po dvou hodinách se reakční směs ohřeje na teplotu místnosti a po další hodině se reakce přeruší zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Reakční směs se zředí ethylacetatem a dvakrát se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, dvakrát nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, jednou roztokem chloridu sodného a potom se vysuší síranem hořečnatým. Organická fáze se odpaří ve vakuu a odparek se chromatografuje na silikagelu za eluování směsí izohexanu a ethylacetatu v poměru 3:1 až 2:1 a potom se rozetře s izohexanem, aby se dostalo 340 mg sloučeniny pojmenované v nadpisu.

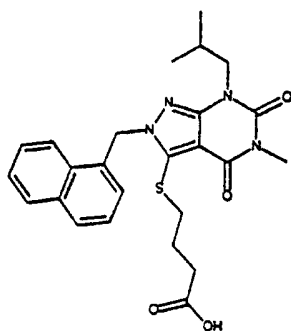
Teplota tání 100°C .

MS (+ve APCI) 495 $((\text{M} + \text{H})^+)$.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,84 (6H, d); 1,65 (2H, kvintet); 2,19 (1H, m); 2,28 (2H, t); 3,20 až 3,25 (5H, m); 3,52 (3H, s); 3,74 (2H, d); 5,99 (2H, s); 6,89 (1H, d); 7,43 (1H, t); 7,55 až 7,65 (2H, m); 7,89 (1H, d); 8,00 (1H, dd), 8,30 (1H, dd).

Příklad 8

Kyselina 4-[(4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-4,6-dioxo-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)thio]butanová



23.12.99

80 mg monohydrátu hydroxidu lithného se přidá do roztoku 250 mg kyseliny methyl-4-[(4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-4,6-dioxo-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)thio]butanové ve 20 ml tetra-hydrofuranu a potom se přidá voda, aby se dostal homogenní roztok. Po 18 hodinách se reakční směs rozdělí mezi ether a 2M hydroxid sodný. Vodná fáze se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, extrahuje ethylacetatem a pak se vysuší síranem hořečnatým. Organická fáze se odpaří ve vakuu a rekrystaluje ze směsi cyklohexanu a ethylacetatu, aby se dostalo 130 mg sloučeniny pojmenované v nadpisu.

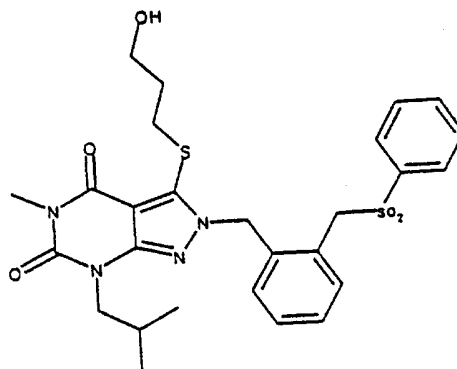
Teplota tání 149 °C.

MS (+ve APCI) 481 ((M + H)⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,84 (6H, d); 1,65 (2H, kvintet); 2,10 až 2,25 (3H, m); 3,20 až 3,25 (5H, m); 3,74 (2H, d); 5,99 (2H, s); 6,90 (1H, d); 7,45 (1H, t); 7,55 až 7,65 (2H, m); 7,89 (1H, d); 7,98 (1H, dd), 8,29 (1H, dd).

Příklad 9

3-[(3-Hydroxypropyl)thio]-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2-[2-(fenylsulfonylmethyl)fenylmethyl]-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion



(a) 3-[(3-Hydroxypropyl)thio]-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion

10,7 mmol lithiumdiizopropylamidu se přidá do roztoku 1,83 g 2-(4-methoxyfenylmethyl)-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dionu a 3,0 g 3-[(dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]propyl-4-methyl-fenylthiosulfonatu (J. Med. Chem., 38, 2557 (1995)) ve 30 ml tetrahydrofuranu při teplotě -78 °C. Po 1,5 hodině se směs ohřeje na teplotu místnosti a po dalších 2 hodinách se přidá voda. Reakční směs se zředí ethylacetatem a dvakrát se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, dvakrát nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, jednou roztokem chloridu sodného a potom se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí v 10 ml kyseliny trifluoroctové a zahřívá se na teplotu 100 °C po dobu 4 hodin. Směs se nechá ochladit a potom se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí ve 30 ml methanolu, přidá se 1,1 g nasyceného hydrogenuhličitanu sodného, směs se míchá při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny a potom se odpaří za sníženého tlaku. Získaný odparek se rozpustí v ethylacetatu, promyje se jednou nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, dvakrát roztokem chloridu sodného, potom se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Chromatografií na silikagelu za eluováním směsí izohexanu a ethylacetatu v poměru 1:2 se dostane 1,0 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

Teplota tání 103 až 109 °C.

MS (+ve APCI) 313 ((M + H)⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,87 (6H, d); 1,70 (2H, velmi široký s); 2,20 (1H, velmi široký s); 3,18 (5H, s); 3,47 (2H, t); 3,70 (2H, d).

(b) 3-[(3-Hydroxypropyl)thio]-5-methyl-7-(2-methyl-propyl)-2-[2-(fenylsulfonylmethyl)fenylmethyl]-2H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion

94 mg 3-[(3-hydroxypropyl)thio]-5-methyl-7-(2-methyl-propyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dionu, 90 mg uhličitane draselného a 105 mg 2-(fenylsulfonylmethyl)-benzylbromidu se uvede do styku s 11 ml dimethylsulfoxidu. Po 5 hodinách při teplotě místnosti reakční směs zředí ethyl-acetatem a třikrát se promyje vodou, dvakrát zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, jednou roztokem chloridu sodného, poté se vysuší síranem hořečnatým a potom se odpaří ve vakuu. Chromatografií na silikagelu za eluování směsí izohexanu a izopropanolu v poměru 4:1 se dostane 70 mg sloučeniny pojmenované v nadpisu.

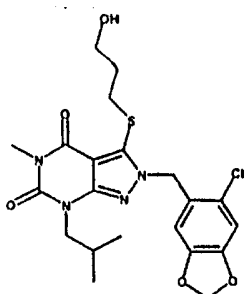
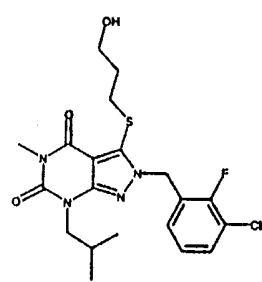
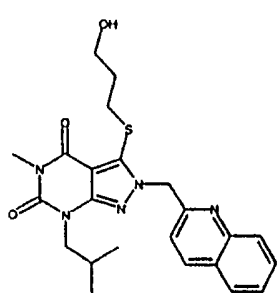
Teplota tání 50 °C (pěna).

MS (+ve APCI) 557 ((M + H)⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,81 (6H, d); 1,54 (2H, kvintet); 2,12 (1H, m); 3,19 (2H, t); 3,22 (3H, s); 3,37 (2H, q); 3,68 (2H, d); 4,48 (1H, t); 5,00 (2H, s); 5,61 (2H, s); 6,70 (1H, d); 7,13 (1H, d); 7,2 až 7,3 (2H, m); 7,65 (2H, t); 7,78 (1H, t); 7,82 (2H, d).

23.12.99

Následující sloučeniny se připraví podle způsobu z příkladu 9(b), za použití 3-[(3-hydroxypropyl)-thio]-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dionu a příslušného halogenidu.

Příklad	Název	t tání (°C)	MS	¹ H NMR
	2-[(5-chlorobenzo- [1,3]-dioxol-6-yl)- methyl]-3-[(3-hydro- xypropyl)thio]-5- methyl-7-(2-methyl- propyl)-2H-pyrazolo- [3,4-d]-pyrimidin- 4,6-[5H,7H]dion	144		(CDCl ₃) δ 0,93 (6H, d); 1,80 (2H, kvintet); 2,30 (1H, m); 2,60 (1H, široký t); 3,30 (2H, t); 3,40 (3H, s); 3,80 (2H, široký q); 3,85 (2H, d); 5,50 (2H, s); 6,00 (2H, s); 6,30 (1H, s); 6,90 (1H, s)
	2-(3-chlor-2- fluorfenylmethyl)-3- [(3-hydro- xypropyl)thio]-5- methyl-7-(2-methyl- propyl)-2H-pyrazolo- [3,4-d]pyrimidin- 4,6[5H,7H]dion	76 až 79	455/ 457	(CDCl ₃) δ 0,90 (6H, d); 1,84 (2H, kvintet); 2,22 (1H, m); 2,65 (1H, široký t); 3,18 (2H, t); 3,40 (3H, s); 3,62 (2H, široký q); 4,00 (2H, d); 5,55 (2H, s); 6,86 (1H, dt); 7,02 (1H, dt); 7,33 (1H, dt)
	3-[(3-hydroxypro- pyl)thio]-5-methyl- 7-(2-methylpropyl)- 2-(2-chinolyl- methyl)-2H-pyrazolo- [3,4-d]pyrimidin- 4,6[5H,7H]dion	131	454	(DMSO-d ₆) δ 0,83 (6H, d); 1,60 (2H, kvintet); 2,21 (1H, m); 3,20 (2H, t); 3,24 (3H, s); 3,30 (2H, q); 3,72 (2H, d); 4,54 (1H, t); 5,80 (2H, s); 7,28 (1H, d); 7,60 (1H, dt); 7,74 (1H, dt); 7,88 (1H, d); 8,00 (1H, d); 8,37 (1H, d)

Farmakologické údaje

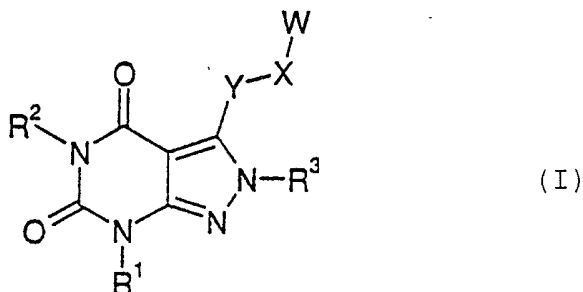
Inhibice reakce lidských smíšených lymfocytů (MLR, Mixed Lymphocyte Reaction)

MLR test se provede v mikrotitračních plotnách s plochým dnem o 96 jamkách. Sloučeniny se připraví jako 10mM zásobní roztok v dimethylsulfoxidu. Připraví se 50-násobné zředění tohoto roztoku v RPMI. Z tohoto roztoku se připraví sériová ředění. 10 μ l 50-krát zředěného zásobního roztoku nebo jeho ředění se přidá do jamky tak, aby se dostaly koncentrace stanovení začínající na 9,5 μ M, postupující směrem dolů. Do každé jamky se umístí $1,5 \times 10^5$ buněk od každého ze dvou odpovídajících dárců, v celkovém objemu 0,2 ml RPMI 1640 média obohaceného 10% lidským sérem, 2 mM L-glutaminu a penicilinu/streptomycinu. Buňky se inkubují při teplotě 37 °C ve zvlhčované atmosféře s 5% oxidem uhličitým po dobu 120 hodin. Pro posledních 6 hodin inkubace se přidá 18,5 kBq ^3H -thymidinu. Stanoví se úroveň radioaktivity inkorporované buňkami, a to jako míra proliferace T-buněk.

Bylo nalezeno, že sloučeniny z příkladů 1 až 12 exhibují při výše uvedeném testu hodnotu IA_{50} o méně než 1×10^{-6} M.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce I



kde

R^1 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylová skupina s 3 až 6 atomy uhlíku, nebo cykloalkylová skupina s 3 až 6 atomy uhlíku;

R^2 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylová skupina s 3 až 6 atomy uhlíku;

R^3 je 1- nebo 2-indanylová skupina, 1- nebo 2-(1,2,3,4-tetrahydronaftalenylová skupina), 9-fluorenylová skupina, acenaftylová skupina nebo $CHR^4(CH_2)_nAr$,
kde

n je 0 nebo 1,

R^4 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a

Ar je chinolylová skupina, naftalenylová skupina, benzodioxolinylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo více halogenovými atomy, nebo fenylová skupina popřípadě substituovaná jednou nebo více substituentovými skupinami vybranými z halogenu, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny

s 1 až 6 atomy uhlíku a fenylsulfonylmethylové skupiny;

W je atom vodíku, CH_2OH , CO_2H , CO_2 -alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, $\text{CH}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, CONR^5R^6 , kde

R^5 a R^6 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo společně s atomem dusíku, na který jsou navázány tvoří tři- až osmičlenný heterocyklický kruh popřípadě dále obsahující atom kyslíku nebo skupinu NR^7 ,

kde

R^7 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo

W je pyridylová skupina nebo fenylová skupina, z nichž každá může být popřípadě substituována jednou nebo více substituujícími skupinami vybranými z halogenu, hydroxyskupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku;

X je vazba nebo alkylenová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku;

Y je S(O)_p , $\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{CH}=\text{CH}$, CH_2CH_2 nebo $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$; a

p je 0, 1 nebo 2;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, za předpokladu, že:

- X není vazba, pokud W je atom vodíku, CH_2OH , CO_2H , CO_2 -alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, $\text{CH}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ nebo CONR^5R^6 a Y je atom síry.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylová skupina s 3 až 4 atomy uhlíku.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, kde R^2 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku.

4. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, kde R^3 je $CHR^4(CH_2)_nAr$, kde n je 0, R^4 je atom vodíku a Ar je chinolylová skupina, naftalenylová skupina, benzodioxo-linylová skupina substituovaná jedním nebo více atomy halogenů, nebo fenylová skupina substituovaná jednou nebo více substituentovými skupinami vybranými z atomů halogenů a fenylsulfonylmethylové skupiny.

5. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, kde Y je atom síry nebo CH_2CH_2 .

6. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, kde X je alkylenová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku.

7. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, kde W je atom vodíku, CH_2OH , CO_2H , CO_2 -alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo pyridylová skupina.

8. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, kterou je:

3-[(3-hydroxypropyl)thio]-5-methyl-7-(2-methyl-2-propenyl)-
2-(1-naftalenylnmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-
4,6[5H,7H]dion, nebo

5-methyl-7-(2-methyl-2-propenyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-3-
[(2-pyridyl)thio]-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion,
nebo

3-[(2-hydroxyethyl)thio]-5-methyl-7-(2-methyl-2-propenyl)-2-
(1-naftalenylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-
4,6[5H,7H]dion, nebo

3-(4-hydroxybutyl)-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(1-nafta-
lenylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion, nebo
5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-3-propyl-
thio-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion, nebo

3-[(3-hydroxypropyl)thio]-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(1-
naftalenylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion,
nebo

kyselina methyl-4-[(4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-7-(2-methyl-
propyl)-2-(1-naftalenylmethyl)-4,6-dioxo-2H-pyrazolo[3,4-
d]pyrimidin-3-yl)thio]butanová, nebo

kyselina 4-[(4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-
2-(1-naftalenylmethyl)-4,6-dioxo-2H-pyrazolo[3,4-
d]pyrimidin-3-yl)thio]butanová, nebo

3-[(3-hydroxypropyl)thio]-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(2-
(fenylsulfonylmethyl)fenylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimi-
din-4,6[5H,7H]dion, nebo

2-((5-chlorbenzo[1,3]dioxol-6-yl)methyl)-3-[(3-hydroxy-
propyl)thio]-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2H-pyrazolo[3,4-
d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion, nebo

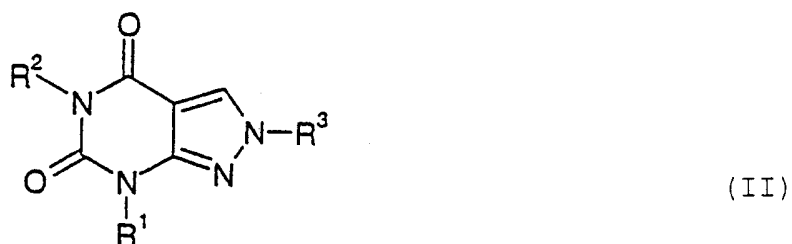
2-(3-chlor-2-fluorfenylmethyl)-3-[(3-hydroxypropyl)thio]-5-
methyl-7-(2-methylpropyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-
4,6[5H,7H]dion nebo

3-[(3-hydroxypropyl)thio]-5-methyl-7-(2-methylpropyl)-2-(2-
(chinolylmethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6[5H,7H]dion

nebo farmaceuticky přijatelná sůl jakékoliv z výše uvedených sloučenin.

9. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje:

(a) reakci sloučeniny obecného vzorce (II)



kde

R^1 , R^2 a R^3 mají význam popsáný v obecném vzorci (I),

se sloučeninou obecného vzorce (III)



kde

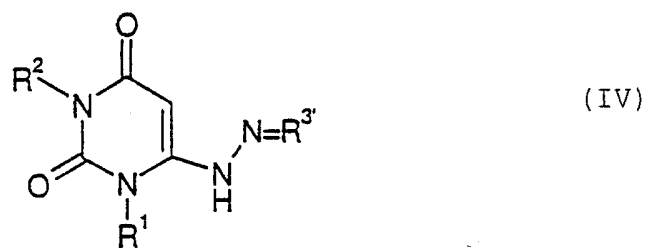
L je odstupující skupina,

Y je atom síry, a

X a W jsou takové, jak je uvedeno v popisu obecného vzorce (I), nebo

(b) pokud Y je CH_2CH_2 nebo $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ a R^3 je $\text{CHR}^4(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$,
reakci sloučeniny obecného vzorce (IV)

23.12.99



kde

R^3 je prekurzor R^3 skupiny $CHR^4(CH_2)_nAr$ a
 R^1 a R^2 jsou, jak je uvedeno v obecném vzorci (I),
 se sloučeninou obecného vzorce (V):

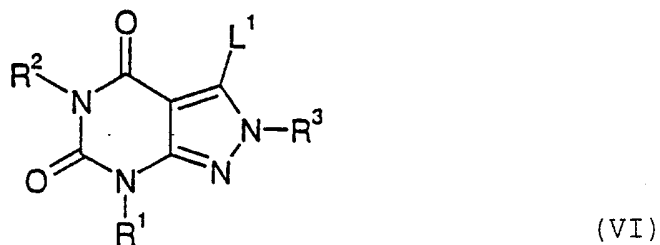


kde

Y je CH_2CH_2 nebo $CH_2CH=CH$ a

W a X jsou takové, jak je uvedeno v popisu obecného vzorce
 (I), nebo

(c) pokud Y je $C\equiv C$, $CH=CH$ nebo $CH_2CH=CH$, reakci sloučeniny
 obecného vzorce (VI)



kde

L^1 představuje odstupující skupinu a R^1 , R^2 a R^3 mají význam, jak je uvedeno v obecném vzorci (I), se sloučeninou obecného vzorce (VII) nebo (VIII)



kde v obecném vzorci (VII)

X^a je vazba nebo alkylenová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a

W je takové, jak je uvedeno v obecném vzorci (I), a kde v obecném vzorci (VIII) jsou

W a X takové, jak je uvedeno v obecném vzorci (I) a potom popřípadě:

- konverzi sloučeniny obecného vzorce (I) na další sloučeninu obecného vzorce (I), a/nebo
- přípravu farmaceuticky přijatelné soli.

10. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8 společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

11. Způsob přípravy farmaceutického prostředku podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje smísení sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8 s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

12. Sloučenina obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelná sůl podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8 pro použití v terapii.

13. Použití sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8 pro výrobu léčiva pro použití v terapii.

14. Způsob ovlivňování imunosuprese, v y z n a č u - j í c í s e t í m, že zahrnuje podání pacientovi terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8.