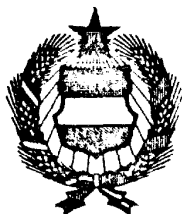


(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLmányi
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

198950 B

(51) Int Cl⁴

C 07 H 19/167
A 61 K 31/70

(22) Bejelentés napja: 1987.12.04. (21) 5452/87.

(30) Bejelentés elsőbbsége: (P 36 42 748.9, P 37 29 768.6)

86.12.15., 87.09.05. DE

(40) Közzététel napja: 1989.03.28.

(45) Megjelent: 1990.04.07.

(72) Feltalálók:

dr. Gadiant Fulvio, Birsfelden,
dr. Vogel Arnold, Riehen, CH

(73) Szabadalmaz:

Sandoz AG., Bazel, CH

(54) Eljárás új furanuronsav-származékok, valamint ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új 1'-deoxi-1'-(6-amino-9-purinil)- β -D-ribofuranuronsav-tioamid-származékok és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. Az (I) képletben

R₁ jelentése hidrogénatom; adott esetben hidroxilcsoporttal vagy -NR₄R₅ általános képletű csoporttal monoszubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport; 3-5 szénatomos alkenilcsoport; 3-5 szénatomos alkinilcsoport; 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport; (3-5 szénatomos cikloalkil)-(1-3 szénatomos alkil)-csoport; adott esetben 9-35 atomszámú halogénatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal, hidroxilcsoporttal, -S-(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal vagy -SO₂-(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal vagy -SO₂-NR₄R₅ általános képletű csoporttal mono-, di- vagy triszubsztituált fenilcsoport; adott esetben a benzolgyűrűn 9-35 atomszámú halogénatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal, hidroxilcsoporttal, -S-(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal, vagy -SO₂-NR₄R₅ általános képletű csoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport; vagy fenil-(3-5 szénatomos alkenil)-csoport;

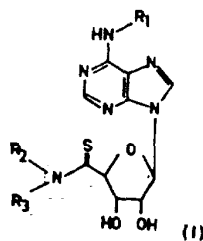
R₂ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos

alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R₄ és R₅ azonosak vagy különbözők lehetnek, és jelentésük hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek erősen kötődnek az agykéregben elhelyezkedő A1 és A2 adenosin-receptorokhoz; magas vérnyomás kezelésére alkalmazhatók, továbbá koszorúérágító és a vér lipidszintjét csökkentő hatásuk van.



A leírás terjedelme: 5 oldal, 1 ábra

HU 198950 B

A találmány tárgya eljárás 1'-dezoxi-1'-(6-amino-9-purinil)- β -D-ribofuranuronsav-tioamid-származékok és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. Ezek a vegyületek a magas vérnyomás csökkentésére alkalmazhatók.

A β -D-ribofuranuronsav β -D-riburonsav néven is ismert.

Kívánt esetben e vegyületek például a szabad aminocsoportokon szubsztituálva lehetnek.

Közelebbről a találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű 1'-dezoxi-1'-(6-amino-9-purinil)- β -D-ribofuranuronsav-tioamid-származékok előállítására, ahol az (I) képletben

R_1 jelentése hidrogénatom; adott esetben hidroxilcsoporttal vagy $-NR_4R_5$ általános képletű csoporttal monoszubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport; 3-5 szénatomos alkenilcsoport; 3-5 szénatomos alkinilcsoport; 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport; (3-5 szénatomos cikloalkil)-(1-3 szénatomos alkil)-csoport; adott esetben 9-35 atomszámú halogénatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal, hidroxilcsoporttal, -S-(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal vagy $-SO_2$ -(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal vagy $-SO_2-NR_4R_5$ általános képletű csoporttal mono-, di- vagy triszubsztituált fenilcsoport; adott esetben a benzolgyűrűn 9-35 atomszámú halogénatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal, hidroxilcsoporttal, -S-(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal, vagy $-SO_2-NR_4R_5$ általános képletű csoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport; vagy fenil-(3-5 szénatomos alkenil)-csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport;

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R_4 és R_5 azonos vagy különböző lehetnek, és jelentésük hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületeket a továbbiakban találmány szerinti vegyületeknek is nevezzük.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok az (Ia) általános képletű vegyületek, ahol

R_1^a jelentése: 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport; adott esetben a benzolgyűrűn 9-35 atomszámú halogénnel, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, -S-(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal vagy $-SO_2-NR_4R_5$ általános képletű csoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, adott esetben 9-35 atomszámú halogénnel, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, -S-(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal, $-SO_2$ -(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal vagy $-SO_2-NR_4R_5$ általános képletű csoporttal mono- vagy diszubsztituált fenilcsoport;

R_2^a jelentése: hidrogénatom; 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport; és

R_3^a jelentése: hidrogénatom; 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek azok az (Ib) általános képletű vegyületek, ahol

R_1^b jelentése: 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport; adott esetben a benzolgyűrűn 9-35 atomszámú halogénnel, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, -S-(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal, $-SO_2$ -(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal vagy $-SO_2-NR_4R_5$ általános képletű csoporttal mono- vagy diszubsztituált fenilcsoport;

R_2^b jelentése: 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport; és

R_3^b jelentése hidrogénatom.

Az (I) általános képletben: a 9-35 atomszámú halogén fluor-, klór- vagy brómatomot, előnyösen fluor- vagy klóratomot jelent; az 1-4 szénatomos alkilcsoport jelentése metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, izobutyl-, terc-butylcsoport; az 1-6 szénatomos alkilcsoport jelentése az előbbieken kívül például n-pentil-, izopentil-, n-hexil- vagy izohexilcsoport is lehet, különösen metilcsoport; az 1-4 szénatomos alkoxycsoport jelentése metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, izobutoxi- vagy terc-butoxi-csoport lehet, különösen metoxycsoport; a 3-5 szénatomos alkenilcsoport jelentése például metallil-, butenil- vagy pentenilcsoport, amelyekben a szénlánc egyenes vagy elágazó lehet, és a kettős kötés különböző helyzetekben lehet, előnyösen azonban nem a nitrogénnel szomszédos szénatomról indul ki; a 3-5 szénatomos alkinilcsoport jelentése propinil-, butinil- vagy pentinilcsoport, amelyekben a szénlánc egyenes vagy elágazó lehet, és a hármas kötés különböző helyzetekben lehet, előnyösen azonban nem a nitrogénnel szomszédos szénatomról indul ki. A 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport jelentése ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptilcsoport. Ha a fenilcsoport szubsztituált, akkor a szubsztituensek o-, m- vagy p-helyzetben lehetnek, diszubsztitúció esetében előnyösen o-, o'-helyzetben, monoszubsztitúció esetén előnyösen p-helyzetben kapcsolódnak. Így például a (3-5 szénatomos cikloalkil)-(1-3 szénatomos alkil)-csoport a fentiekben meghatározott cikloalkil- és alkilcsoportokat foglalhatja magában, amelyekhez a fentiekben meghatározott szubsztituensek kötődhetnek. A benzolgyűrű szubsztituensei o-, m- vagy p-helyzetben kapcsolódhatnak; ha diszubsztituáltak, akkor a szubsztituensek előnyösen az m- és p-helyzetben kötődnek, ha monoszubsztituáltak, akkor előnyösen p-helyzetben kapcsolódnak. A cikloalkil- és fenil-alkil-csoportokban az alkilcsoportok jelentése a fentiekben meghatározott. Ha a benzolgyűrű diszubsztituált, akkor a szubsztituensek előnyösen m- és p-helyzetben kapcsolódnak, ha monoszubsztituált, akkor a szubsztituens előnyösen p-helyzetben kötődik. Az alkilcsoport egyenes vagy elágazó lehet.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket például úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű 1'-deoxi-1'-(6-amino-9-purinil)-2',3'-izopropilidén- β -D-ribofuranuronsav-tioamidból — ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése a fentiekben meghatározott — az izopropilidén-csoportot lehasztjuk.

Ezt az eljárást célszerűen úgy hajtjuk végre, hogy a (II) általános képletű vegyületeket az izopropilidén-csoport eltávolítására alkalmas szerrel kezeljük. E célra különösen alkalmasnak bizonyult a trifluor-ecetsav; alkalmazhatunk azonban vizes sósav- vagy vizes hangyasavoldatot is.

A kiinduló anyagokként alkalmazott (II) általános képletű vegyületek a (III) általános képletű vegyületek — ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése a fentiekben meghatározott — kénezésével állíthatók elő. (Kénezésen itt azt értjük, hogy a savamid-csoport oxigénjét kénatomra cseréljük.)

A fenti kénezési eljárást célszerűen ismert kénbevivő szerekkel végezzük: e célra alkalmas a hidrogén-szulfid, foszfor-pentaszulfid vagy a Lawesson-reagens (p-metoxi-fenil-tio-foszfin-szulfid dimer). Előnyös az utóbbi reagens alkalmazása. A reakció ismert módon zajlik le. Ha például hidrogén-szulfidot alkalmazunk, akkor célszerű sósav katalitikus mennyiségben történő hozzáadása; a reakciót poláris oldószerben, például ecetsavban vagy etanolban játszhatjuk le. Ha a Lawesson-reagenst alkalmazzuk, akkor a reakciót célszerűen száraz oldószerben, például száraz toluolban vagy diklór-metánban végezzük.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek kielégítően bázisos csoportokat tartalmaznak — például amelyekben R_1 valamilyen $-NR_4R_5$ általános képletű csoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelent —, erős savakkal savaddíciós sókat képezhetnek. E sók közül előnyösek a hidrokloridok, a hidrobromidok és a fumarátok.

A találmány szerinti vegyületek ismert módszerekkel, például oszlopkromatográfiával vagy túlnyomásos kromatográfiával tisztíthatók.

Ha a kívánt kiinduló anyagok előállítását külön nem írjuk le, akkor ezek (például a WO 86/00310. számú nemzetközi szabadalmi bejelentésből) ismertek, vagy ismert eljárások segítségével, vagy az alábbiakban leírt eljárásokhoz hasonló módon, vagy ismert eljárásokhoz hasonló módon állíthatók elő.

A találmány szerinti eljárást az alábbi, nem korlátozó jellegű kiviteli példákban részletesen ismertetjük. Ezekben a példákban a hőmérséklet-értékeket Celsius-fokokban adjuk meg, és ezek az értékek nem korrigáltak. A példák szerinti vegyületeket 55% és 85% közötti kitermeléssel kaptuk.

1. példa

1'-Dezoxi-1'-(6-ciklopentil-amino-9-purinil)- β -D-ribofuranuronsav-(N-etil)-tioamid előállítása

1,3 g 1'-deoxi-1'-(6-ciklopentil-amino-9-purinil)-2',3'-izopropilidén- β -D-ribofuranuronsav-(N-etil)-tioamidot 0 °C hőmérsékleten 10 ml 90%-os trifluor-ecetsavban oldunk, és az oldatot 1 órán át állni hagyjuk, majd vákuumban teljesen bepároljuk, és a maradékot etil-acetát és híg vizes ammóniaoldat között megoszlatjuk. Elválasztás után a szerves fázist telített konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és szűrés után az oldatot szárazra pároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluáláshoz etil-acetátot használunk. A tiszta frakciókat összegyűjtjük, bepároljuk, és a maradékot porítjuk. A kapott termék 105–110 °C-on olvad, R_f értéke etil-acetáttal kifejtésze 0,4.

A kiinduló anyagként alkalmazott 1'-deoxi-1'-(6-ciklopentil-amino-9-purinil)-2',3'-izopropilidén- β -D-ribofuranuronsav-(N-etil)-tioamidot például a következőképpen állíthatjuk elő:

2 g 1'-deoxi-1'-(6-ciklopentil-amino-9-purinil)-2',3'-izopropilidén- β -D-ribofuranuronsav-(N-etil)-amidot (előállítását lásd a WO 86/00310. sz. nemzetközi szabadalmi bejelentésben) 0,97 g Lawesson-reagenssel 48 ml toluolban 100 °C hőmérsékletű olajfürdőben 30 percig keverünk, majd lehűtjük, a toluolos fázist vízzel mossuk, és nátrium-szulfáton megszáritjuk. A szűrés után kapott oldatot vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Eluálószerként etil-acetátot használunk. A tiszta frakciókat bepárolva színtelen, habszerű terméket kapunk, amelynek R_f -értéke etil-acetátos kifejtéssel 0,7.

Az 1. példában leírt eljárással állítottuk elő az alábbi (I) általános képletű vegyületeket.

A példa sorszáma	R_1	R_3	R_2	Op.: °C
2.	H	H	Et	137–140
3.	(R)-PhCH ₂ CH(CH ₃)-	H	Et	131–133
4.	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	H	Et	135–137
5.	Me-	H	Et	135–140
6.	4-HO-C ₆ H ₄ -	H	Et	191–194
7.	Ph-CH=CH ₂ -	H	Et	158–163
8.	Ciklopentil	Me	Me	107–111
9.	Ciklopentil	H	H	139–143
10.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	H	Et	267–272

A példa sorszáma	R ₁	R ₃	R ₂	Op.: °C
11.	4-Me-C ₆ H ₄	H	Et	126 – 130
12.	3,4,5-tri-MeO-C ₆ H ₂	H	Et	254 – 257
13.	Ciklopentil	H	ciklopropil	132 – 136
14.	CH ₂ CH ₂ OH	H	Et	214 – 218
15.	3-Pentil	H	Et	146 – 148
16.	Fenil-etil	H	Et	169 – 172
17.	3,4-Dimetoxi-fenil-etil	H	Et	125 – 130
18.	4-MeS-C ₆ H ₄	H	Et	210 – 214
19.	4-MeSO ₂ -C ₆ H ₄	H	Et	180 – 184
20.	4-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	H	Et	163 – 167
21.	Ciklopropil-metil	H	Et	117 – 122
22.	4-H ₂ NSO ₂ -fenil-etil	H	Et	135 – 140
23.	(R)-2-Butil	H	Et	159 – 161
24.	(S)-2-Butil	H	Et	181 – 183
25.	2-(Dimetil-amino)-etil	H	Et	fehér por ⁺
26.	Allil	H	Et	139 – 142
27.	Propargil	H	Et	197 – 199
28.	3-F-C ₆ H ₄	H	Et	194 – 196

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai hatást mutatnak, s így gyógyszerként alkalmazhatók. Közelebbről a találmány szerinti vegyületek vérnyomáscsökkentő hatásúak, s ez a sajátosságuk kitűnik az alábbi vizsgálatok eredményeiből.

A patkány agykérgében vagy a tengerimalac agykérgében elhelyezkedő A1 és A2 adenosin-receptorokhoz való kötődést R. F. Bruns és munkatársai módszerével mértük [Molec. Pharmacol. 29, 331 (1986)]. A találmány szerinti vegyületek az A1 receptorokhoz körülbelül 10⁻⁷ – 10⁻⁶ mólos koncentrációban kötődnek; az A2 receptorokhoz körülbelül 10⁻⁶ – 10⁻⁵ mólos koncentrációkban kötődnek. Ennek alapján az A1/A2 hányadossal kifejezett szelektivitás 210.

A vérnyomást, pulzusszámot, vizeletelválasztást és plazma-renin-aktivitást éber, konyhasóban szegény, normális vérnyomású (normotenzív) vagy genetikailag hipertóniás patkányokon mértük; az állatok hasi aortájába és nagyvérkőri vénájába katétert ültettünk. A találmány szerinti vegyületeket infúzió vagy bólusz alakjában intravénán vagy orálisan adagoljuk J. F. M. Smits és J. M. Brody módszere szerint [Am. J. Physiol. 247, R1 003 – R1 008 (1984)]. A találmány szerinti vegyületek intravénán körülbelül 10 µg/kg-tól körülbelül 100 µg/kg-ig terjedő mennyiségben adagolva, vagy orálisan 0,1 mg/kg-tól 1 mg/kg-ig terjedő mennyiségben adagolva vérnyomáscsökkentő hatást fejtettek ki.

A találmány szerinti vegyületeket továbbá izolált, perfúzióval átáramoltatott patkányvesén vizsgáltuk. Az alábbi paramétereket mértük:

- a renin-elválasztást;
- a vese hemodinamikai jellemzőit (értágulató); és
- noradrenalin veseidegekből elektromos stimulálás hatására végbemenő felszabadulásának a gátlását H. J. Schurek és munkatársai [Flüger's Arch. 354, 349 (1975)], valamint P. M. Vanhoutte és munkatársai [Hypertension 4, 251

(1982)] módszerével.

A fenti vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a találmány szerinti vegyületek vérnyomáscsökkentő hatásában mind a renin-elválasztás gátlása, mind a noradrenalin idegvégződésekből való felszabadulásának gátlása, mind a közvetlen értágító hatás közrejátszik. Mindezek alapján nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti vegyületek hasznos vérnyomáscsökkentő szerek, amelyek a koszorúereket is tágítják, és védik az érfa-endothéliumot egyrészt a trombocita-aggregáció és az aktivált leukociták hatása ellen, másrészt csökkentik a vér lipidszintjét, és javítják a glükóz-toleranciát.

A fenti indikációs területeken a találmány szerinti vegyületek közül a 15. példában leírt vegyület alkalmazása előnyös.

Ha a találmány szerinti vegyületeket a fentiekben részletezett indikációs területeken – különösen vérnyomáscsökkentés céljából – alkalmazzuk, akkor az adag pontos mennyisége természetesen az adott hatóanyagtól, a betegről, az adagolás módjától és a kívánt kezeléstől függ; általában azonban kielégítő eredményeket érhetünk el, ha naponta megközelítőleg 0,01 mg/testsúly-kg-tól körülbelül 10 mg/testsúly-kg-ig terjedő mennyiségben adagoljuk a találmány szerinti hatóanyagot. Ha szükséges, akkor az adagolást naponta 2–4 egyenlő részletben, vagy tartós felszabadulást biztosító formában végezhetjük. Nagyobb emlősök – például emberek – esetében a napi adag körülbelül 10–500 mg; például az orális vagy parenterális adagolás céljára alkalmas adagolási egységek általában körülbelül 5–250 mg találmány szerinti hatóanyagot tartalmaznak szilárd vagy folyékony vivőanyagokkal együtt.

A találmány szerinti vegyületek önmagukban vagy alkalmas adagolási formában alkalmazhatóak. A megfelelő gyógyszerformák – például tabletták vagy oldatok – ismert módon, vagy is-

mert eljárásokhoz hasonló módon állíthatók elő.

A különböző gyógyszerformákban a találmány szerinti vegyületeket gyógyászati szempontból alkalmas formában, például szabad alakban, vagy – ha a molekulában kielégítően bázisos csoport(ok) van(nak) jelen – gyógyászati szempontból alkalmas savaddíciós sóik alakjában alkalmazhatjuk.

A találmány azoknak a gyógyászati készítményeknek az előállítására is vonatkozik, amelyek egy találmány szerinti vegyületet szabad alakban, vagy gyógyászati szempontból alkalmas vivő-, hígító- vagy segédanyagokkal együtt tartalmazzák. Ezeket a gyógyászati készítményeket a találmány szerint ismert módon állítjuk elő úgy, hogy egy találmány szerinti vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból alkalmas sóját a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vivő- és segédanyagokkal összekeverjük.

A találmány révén lehetővé válik továbbá:

i) a találmány szerinti vegyületek alkalmazása magas vérnyomás kezelésére; és

ii) a találmány szerinti vegyületek alkalmazása a magas vérnyomás kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására – ahol az (I) képletben

R_1 jelentése hidrogénatom; adott esetben hidroxilcsoporttal vagy $-NR_4R_5$ általános képletű csoporttal monoszubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport; 3–5 szénatomos alkenilcsoport; 3–5 szénatomos alkinilcsoport; 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport; (3–5 szénatomos cikloalkil)-(1–3 szénatomos alkil)-csoport; adott esetben 9–35 atomszámú halogénatommal, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal, hidroxilcsoporttal, $-S-(1-4$ szénatomos alkil)-csoporttal vagy $-SO_2-(1-4$ szénatomos alkil)-csoporttal vagy $-SO_2-NR_4R_5$ általános képletű csoporttal mono-, di- vagy triszubsztituált fenilcsoport; adott esetben a benzolgyűrűn 9–35 atomszámú halogénatommal, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal, hidroxilcsoporttal, $-S-(1-4$ szénatomos alkil)-csoporttal, vagy $-SO_2-NR_4R_5$ általános képletű csoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport; vagy fenil-(3–5 szénatomos alkenil)-csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport;

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R_4 és R_5 azonosak vagy különbözők lehetnek, és jelentésük hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport –, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületből – ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése a fentiekben meghatározott – az izopropilidén-csoportot lehasítjuk.

(Elsőbbsége: 1987. 12. 04.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületeknek az előállítására, ahol az (I) képletben

R_1 jelentése hidrogénatom; adott esetben hidroxilcsoporttal vagy $-NR_4R_5$ általános képletű csoporttal monoszubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport; 3–5 szénatomos alkenilcsoport; 3–5 szénatomos alkinilcsoport; 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport; (3–5 szénatomos cikloalkil)-(1–3 szénatomos alkil)-csoport; adott esetben 9–35 atomszámú halogénatommal, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal, hidroxilcsoporttal, $-S-(1-4$ szénatomos alkil)-csoporttal vagy $-SO_2-(1-4$ szénatomos alkil)-csoporttal vagy $-SO_2-NR_4R_5$ általános képletű csoporttal mono- vagy diszubsztituált fenilcsoport; adott esetben a benzolgyűrűn 9–35 atomszámú halogénatommal, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal, hidroxilcsoporttal, $-S-(1-4$ szénatomos alkil)-csoporttal, vagy $-SO_2-NR_4R_5$ általános képletű csoporttal mono- vagy diszubsztituált fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport; vagy fenil-(3–5 szénatomos alkenil)-csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport;

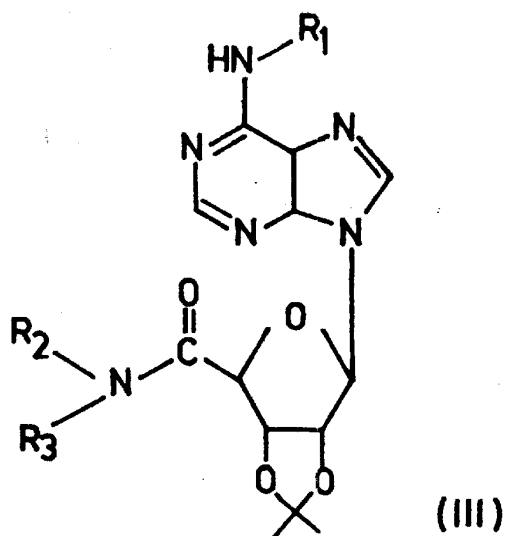
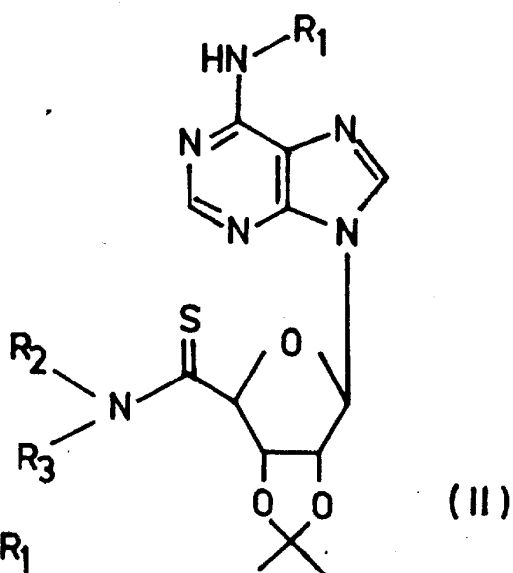
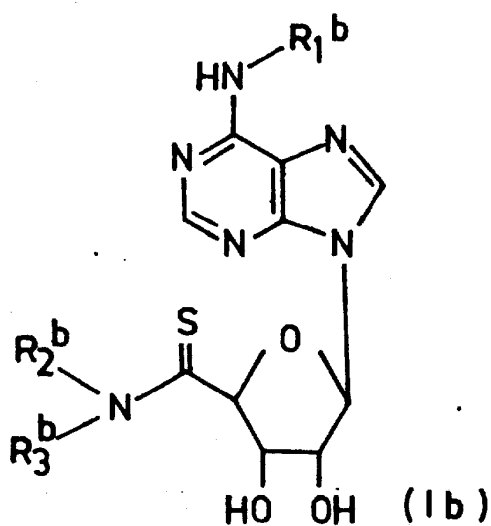
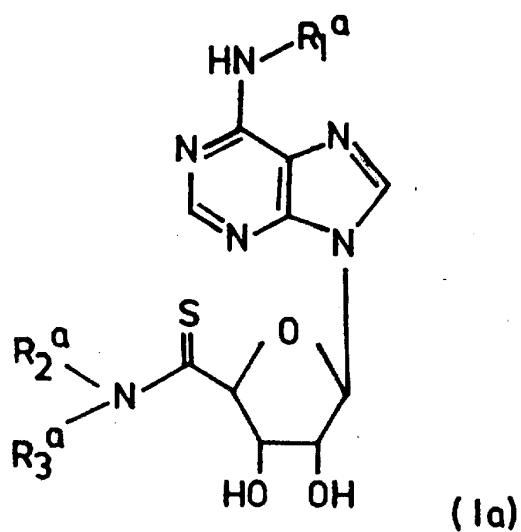
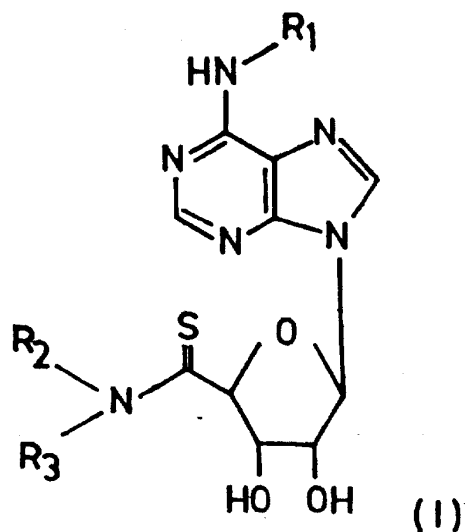
R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R_4 és R_5 azonosak vagy különbözők lehetnek, és jelentésük hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport –, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületből – ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése a tárgyi körben megadott – az izopropilidén-csoportot lehasítjuk.
(Elsőbbsége: 1986. 12. 15.)

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás 1'-dezoxi-1'[6-(3-pentil)-amino-9-purinil]- β -D-ribofuranuronsav-(N-etil)-tioamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 1'-dezoxi-1'[6-(3-pentil)-amino-9-purinil]-2',3'-izopropilidén- β -D-ribofuranuronsav-(N-etil)-tioamidból az izopropilidén védőcsoportot lehasítjuk.
(Elsőbbsége: 1987. 09. 05.)

4. Eljárás vérnyomáscsökkentő, koszorúértágító és a vér lipidszintjét csökkentő hatású gyógyászati készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vivő- és egyéb segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítunk.
(Elsőbbsége: 1987. 12. 04.)

5. A 4. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a 3. igénypont szerinti eljárással előállított 1'-dezoxi-1'[6-(3-pentil)-amino-9-purinil]- β -D-ribofuranuronsav-(N-etil)-tioamidot a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vivő- és egyéb segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítunk.
(Elsőbbsége: 1987. 12. 04.)



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
 Felelős kiadó: Hímer Zoltán osztályvezető

UNITAS-KÓDEX