



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20000894A A2

HR P20000894A A2

## (12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **C 07 H 19/167**  
**A 61 K 31/70**  
**C 07 H 15/04**

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 21.12.2000.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.12.2001.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP99/04269  
Datum podnošenja međunarodne prijave 23.06.1999.

(87) Broj međunarodne objave: WO 99/67265  
Datum međunarodne objave 29.12.1999.

(31) Broj prve prijave: 9813538.7  
9909482.3

(32) Datum podnošenja prve prijave: 23.06.1998.  
23.04.1999.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: GB  
GB

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelji:

**Glaxo Group Limited, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB**  
**David George Allen, Gunnels Wood Road, Stevenage, Herst. SG1 2NY, GB**  
**Chuen Chan, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, GB**  
**Richard Peter Charles Cousins, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, GB**

**Brian Cox, Gunnels Wood Road, Stevenage, Stevenage, Herts. SG1 2NY, GB**

**Joanna Victoria Geden, 10 Holt Court South, Aston Science Park, Birmingham, B7 4EJ, GB**

**Heather Hobbs, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, GB**

**Suzanne Elaine Keeling, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, GB**

**Alison Judith Redgrave, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, GB**

**Thomas Davis Roper, Five Moore Drive, Research Triangle Park, 27709 NC, US**

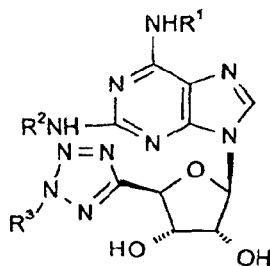
**Shiping Xie, Five Moore Drive, Research Triangle Park, 27709 NC, US**

(74) Punomoćnik:

Silvije HRASTE, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: DERIVATI 2-(PURIN-9-IL)-TETRAHIDROFURAN-3,4-DIOLA

(57) Sažetak:



Prema ovom izumu omogućeni su novi spojevi prikazani formulom (I), gdje su R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> definirani u tekstu, postupci za njihovu pripremu, formulacije koje ih sadrže i njihova upotreba u terapiji za tretman upalnih bolesti.

HR P20000894A A2

## OPIS IZUMA

Ovaj se izum odnosi na nove kemijske spojeve, postupke za njihovu pripremu, farmaceutske formulacije koje ih sadrže i na njihovu upotrebu u terapiji.

5

Upala je primarni odgovor na povredu tkiva ili invaziju mikroba i karakterizirana je prijanjanjem leukocita na endotel, dijapedezom i aktiviranjem unutar tkiva. Aktiviranje leukocita može rezultirati stvaranjem toksičnih tvari s kisikom (kao što su anioni superoksida), te oslobađanjem granularnih produkata (kao što su peroksidaze i proteaze). Cirkulirajući leukociti uključuju neutrofile, eozinofile, bazofile, monocite i limfocite. Različiti oblici upala uključuju različite tipove infiltrirajućih leukocita, određeni oblik je reguliran oblikom prijanjajuće molekule, te citokinim i kemotaktičkim faktorom ekspresije unutar tkiva.

10

Primarna funkcija leukocita je u obrani domaćina od napada organizama kao što su bakterije i paraziti. Kada je tkivo jednom ozlijeđeno ili inficirano dolazi do serije događaja koji uzrokuju usmjeravanje leukocita, koji kruže u okolini, k oštećenom tkivu. Nakupljanje leukocita je kontrolirano kako bi se omogućilo postepeno razaranje i fagocitoza stranih ili mrtvih stanica, praćena s popravcima oštećenog tkiva i oslobađanjem od nastale upale. Međutim, kod kroničnog stanja upale nakupljanje leukocita je često nedovoljna, uklanjanje upale nije adekvatno kontrolirano, te upalna reakcija dovodi do razaranja tkiva.

15

Postoje dokazi, dobiveni i iz *in vitro* i iz *in vivo* istraživanja, koji sugeriraju da spojevi s aktivnošću na A2a receptor adenzina posjeduju protuupalno djelovanje. Pregled tog područja je dao Cronstein (1994). Istraživanja na izoliranim neutrofilima su pokazala da A2 receptor posreduje u inhibiciji stvaranja superoksida, degranulaciji, agregaciji i prijanjanju (Cronstein i suradnici, 1983 i 1985; Burky i Webster, 1993; Richter, 1992; Skubitz i suradnici, 1988). U slučaju kad se umjesto A2b receptora koriste sredstva selektivna na A2a receptor (npr. CGS21680), javlja se oblik inhibicije konzistentan s djelovanjem podtipa A2a receptora (Dianzani i suradnici, 1994). Agonisti adenzina mogu također regulirati smanjenje drugih klasa leukocita (Elliot i Leonard, 1989; Peachell i suradnici, 1989). Istraživanja na svim životinjama su pokazale protuupalne efekte metotreksata posredovanog aktivacijom adenzina ili A2 receptora (Asako i suradnici, 1993; Cronstein i suradnici, 1993 i 1994). Sam adenzin, kao i spojevi koji povećavaju cirkulaciju adenzina, također pokazuju protuupalne efekte *in vivo* (Green i suradnici, 1991; Rosengren i suradnici, 1995). Pored toga, povećani nivoi cirkulirajućeg adenzina kod ljudi (kao rezultat nedostatka adenzin deaminaze) rezultira imunosupresijom (Hirschorn, 1993).

20

25

30

Određeni supstituirani 4'-karboksamido i 4'-tioamido adenzinski derivati, korisni kod tretmana upalnih bolesti, su opisani međunarodnim patentnim aplikacijama pod brojevima WO94/17090, WO96/02553, WO96/02543 (Glaxo Group). Supstituirani 4'-karboksamidoadenzinski derivati, korisni u tretmanu demencije, su opisani u AU 8771946 (Hoechst Japan). Supstituirani 4'-hidroksimetil-adenzinski derivati korisni u tretmanu poremećaja gastrointestinalnog motiliteta su opisani u EP-A-423776 i EP-A-423777 (Searle). Supstituirani 4'-hidroksimetil-adenzinski derivati korisni kao inhibitori agregacije krvnih pločica su opisani u BE-768925 (Takeda). 4'-hidroksimetil-adenzinski derivati i njihovi 4'-estri, koji se koriste kao antihipertenzivna sredstva ili posjeduju druge kardiovaskularne aktivnosti su opisani u US 4663313, EP 139358 i US 4767747 (Warner Lambert), US 4985409 (Nippon Zoki) i US 5043325 (Whitby Research). 4'-hidroksimetil-adenzinski derivati korisni u tretmanu autoimunoloških poremećaja su opisani u US 5106837 (Scripps Research Institute). 4'-hidroksimetil-adenzinski derivati korisni kao sredstva protiv alergije su opisani u US 4704381 (Boehringer Mannheim). Određeni 4'-tetrazolilalkil-adenzinski derivati korisni u tretmanu poremećaja srca i cirkulacije su generički opisani u DT-A-2621470 (Pharma-Waldhof). Drugi 4'-karboksamidoadenzinski derivati korisni u tretmanu kardiovaskularnih stanja su opisani u US 5219840, GB 2203149 i GB 2199036 (Sandoz), WO94/02497 (US Dept. Health), US 4968697 i EP 277917 (Ciba Geigy), US 5424297 (Univ. Virginia) i EP 232813 (Warner Lambert). Drugi 4'-karbokamidoadenzinski derivati, kojima je nedostajala supstitucija na položaju 2 purinskog prstena, su opisani u DT 2317770, DT 2213180, US 4167565, US 3864483 i US 3966917 (Abbott Labs), DT 2034785 (Boehringer Mannheim), JP 58174322 i JP 58167599 (Tanabe Seiyaku), WO92/05177 i US 5364862 (Rhône Poulenc Rorer), EP 66918 (Procter and Gamble), WO86/00310 (Nelson), EP 222330, US 4962194, WO88/03147 i WO88/03148 (Warner Lambert) i US 5219839, WO95/18817 i WO93/14102 (Lab UPSA). 4'-hidroksimetiladenzinski derivati koji nisu supstituirani na položaju 2 purinskog prstena su opisani u WO95/11904 (Univ Florida). 4'-supstituirani adenzinski derivati korisni kao inhibitori adenzin kinaze su opisani u WO94/18215 (Gensia). Drugi 4'-halometil, metil, tioalkilmetil ili alkoksimetil adenzinski derivati su opisani u EP 161128 i EP 181129 (Warner Lambert) i US 3983104 (Schering). Drugi 4'-karboksamidoadenzinski derivati su opisani u US 7577528 (NIH), WO91/13082 (Whitby Research) i WO95/02604 (US Dept Health).

35

40

45

50

55

Određene deoksinukleotide s tetrazolom, za koje je nađeno da im nedostaje protuupalne aktivnosti, su opisali Baker i suradnici (1974) u Tetrahedron 30, 2939-2942. Druge adenzinske derivate koji sadrže tetrazol i pokazuju aktivnost kao inhibitori agregacije krvnih pločica su opisali Master i Master (1972) Pathologie-Biologie, 20 (Suppl) 11-14. Određene derivati riboze koji sadrže nitril su opisali Schmidt i suradnici (1974) Liebig's. Ann. Chem. 1856-1863.

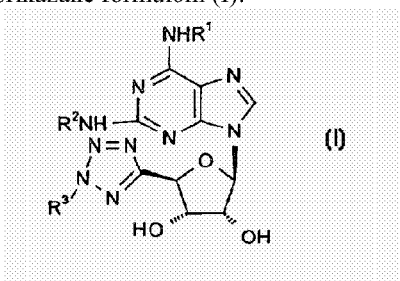
60

Druge publikacije uključuju: WO 98/16539 (Novo Nordisk A/S) koja opisuje adenzinske derivate za tretman miokardijalne i cerebralne ishemije i epilepsije; WO 98/01426 (Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Inc.) koji se odnosi na adenzinske derivate koji posjeduju antihipertenzivna, kardijoprotekcijska, antiishemijska i antilipolitička svojstva; i WO 98/01459 (Novo Nordisk A/S) koji opisuje N,9-disupstituirane adenzinske derivate, supstituirane na 4' položaju s nesupstituiranim oksazolilom ili izoksazolilom, te upotrebu takvih spojeva u tretmanu poremećaja kod ljudi povezanih s citokinima. WO 98/28319 (Glaxo Group Limited) je publiciran nakon najrenijeg prioritnog datuma ove aplikacije i opisuje 4'-supstituirane derivate tetrazol-2-(purin-9-il)-tetrahidrofuran-3,4-diola.

Pronašli smo novu skupinu spojeva s širokim protuupalnim svojstvima koji inhibiraju nakupljanje leukocita i njihovu aktivaciju, te koji su agonisti adenzinskih 2a receptora. Zbog toga su ti spojevi od potencijalne terapijske koristi u pružanju zaštite od leukocitima pobuđenih oštećenja tkiva kod bolesti u kojima se leukociti javljaju na mjestima upale. Spojevi iz izuma mogu također predstavljati sigurniju alternativu kortikosteroidima kod tretmana upalnih bolesti, čija upotreba može biti ograničena oblikom nuspojava.

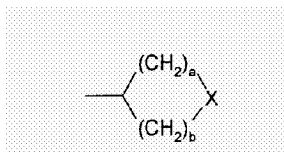
Određenije, spojevi iz ovog izuma mogu pokazati poboljšana svojstva u odnosu na poznate A2a selektivne agoniste, budući da im općenito manjkaju značajna agonistička aktivnost na ljudskom A3 receptoru. Ta svojstva se mogu smatrati korisnim jer su A3 receptori također nađeni na leukocitima (npr. kod eozinofila) i upalnim stanicama (na primjer stanice mastocita), te aktivacija tih receptora može imati učinke koji pogoduju upali (Kohn i suradnici, 1996).

Stoga, prema izumu mi dajemo spojeve prikazane formulom (I):



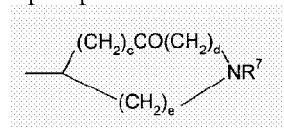
gdje R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> neovisno jedan od drugoga predstavljaju skupine odabrane između:

- (i) C<sub>3-8</sub>cikloalkil-;
- (ii) vodik;
- (iii) aril<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-;
- (iv) C<sub>3-8</sub>cikloalkilC<sub>1-6</sub>alkil-;
- (v) C<sub>1-8</sub>alkil-;
- (vi) arilC<sub>1-6</sub>alkil-;
- (vii) R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>N-C<sub>1-6</sub>alkil-;
- (viii) C<sub>1-6</sub>alkil-CH(CH<sub>2</sub>OH)-;
- (ix) arilC<sub>1-5</sub>alkil-CH(CH<sub>2</sub>OH)-;
- (x) arilC<sub>1-5</sub>alkil-C(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>-;
- (xi) C<sub>3-8</sub>cikloalkil neovisno supstituiran s jednom ili više (na primjer 1, 2 ili 3) -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>6</sup> skupina;
- (xii) H<sub>2</sub>NC(=NH)NHC<sub>1-6</sub>alkil-;
- (xiii) skupinom prikazanom formulom



ili takvu skupinu kod koje je jedan metilenski ugljikov atom susjedan s X, ili oba ako je moguće, supstituiran s metilom;

- (xiv) -C<sub>1-6</sub>alkil-OH; (xv) -C<sub>1-8</sub>haloalkil; (xvi) skupina prikazana formulom



- (xvii) aril; i
- (xviii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>SO<sub>2</sub>NHg(C<sub>1-4</sub>alkil)<sub>2-g</sub> ili -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>g</sub>(arilC<sub>1-4</sub>alkil)<sub>2-g</sub>;

R<sup>3</sup> predstavlja metil, etil, -CH=CH<sub>2</sub>, n-propil, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH<sub>3</sub>, izopropil, izopropenil, ciklopropil,

ciklopropenil, ciklopropilmetil, ciklopropenilmetil, ciklobutil, ciklobutenil,  $(\text{CH}_2)_q$ halogen,  $-(\text{CH}_2)_h\text{Y}(\text{CH}_2)_i\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_h\text{COOCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_h\text{OCOCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_h\text{CON}(\text{CH}_2)_m\text{H}((\text{CH}_2)_n\text{H})$ ,  $(\text{CH}_2)_h\text{CO}(\text{CH}_2)_o\text{H}$  ili  $-\text{CH}_2\text{C}((\text{CH}_2)_u\text{H})=\text{NO}(\text{CH}_2)_v\text{H}$ ;

- 5 Y predstavlja O, S ili  $\text{N}(\text{CH}_2)_j$ ;  
 a i b neovisno jedan od drugoga predstavljaju cijele brojeve od 0 do 4, pri čemu je  $a + b$  u rangu od 3 do 5;  
 c, d i e neovisno jedan od drugoga predstavljaju cijele brojeve od 0 do 3 pri čemu je  $c + d + e$  u rangu od 2 do 3;  
 f predstavlja brojeve 2 ili 3, a g predstavlja cijele brojeve od 0 do 2;  
 p predstavlja brojeve 0 ili 1;  
 10 q predstavlja brojeve 2 ili 3;  
 h predstavlja brojeve 2 ili 3;  
 i predstavlja cijele brojeve od 0 do 2 tako da je  $h + i$  u rangu od 2 do 4  
 j predstavlja cijele brojeve od 0 do 2 tako da je  $h + i + j$  u rangu od 2 do 4  
 m i n neovisno jedan od drugog predstavljaju cijele brojeve od 0 do 2 tako da je  $m+n$  u rangu od 0 do 2;  
 15 o predstavlja cijele brojeve od 0 do 2 tako da je  $h+o$  u rangu od 2 do 3;  
 u i v neovisno jedan od drugoga predstavljaju brojeve 0 ili 1 tako da je  $u+v$  u rangu od 0 do 1;

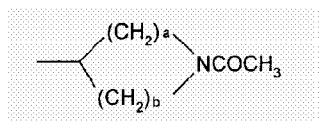
$\text{R}^4$  i  $\text{R}^5$  neovisno jedan od drugoga predstavljaju vodik,  $\text{C}_{1-6}$ alkil, aril, aril $\text{C}_{1-6}$ alkil- ili  $\text{NR}^4\text{R}^5$  zajedno mogu predstavljati pirolidinil, piperidinil, morfolinil, azetidil, azepinil, piperazinil ili N- $\text{C}_{1-6}$ alkilpiperazinil.

20  $\text{R}^6$  predstavlja OH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHCOCH}_3$  ili halogen;

$\text{R}^7$  predstavlja vodik,  $\text{C}_{1-6}$ alkil,  $\text{C}_{1-6}$ alkilaril ili  $-\text{COC}_{1-6}$ alkil;  
 X predstavlja  $\text{NR}^7$ , O, S, SO ili  $\text{SO}_2$ ;

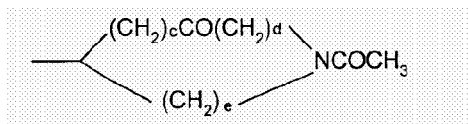
25 pod uvjetom da kada  $\text{R}^3$  predstavlja metil, etil ili izopropil tada  $\text{R}^1$  i/ili  $\text{R}^2$  neovisno jedan od drugoga moraju predstavljati:

- (a)  $-(\text{CH}_2)_f\text{SO}_2\text{NHg}(\text{C}_{1-4}\text{alkil})_{2-g}$  ili  $-(\text{CH}_2)_f\text{SO}_2\text{NHg}(\text{arilC}_{1-4}\text{alkil})_{2-g}$  gdje je f 2 ili 3, a g je cijeli broj od 0 do 2;  
 (b)  $\text{C}_{3-8}$ cikloalkil supstituiran neovisno jedan od drugoga s jednom ili više  $-(\text{CH}_2)_p\text{NHCOCH}_3$  skupina;  
 30 (c) skupina prikazana formulom



ili takvom skupinom kod koje je jedan metilenski ugljikov atom susjedan s X, ili oba ako je moguće, supstituiran s metilom;

- (d) skupina prikazana formulom



35 i njegove soli i solvati.

Pozivanje na  $\text{C}_{1-6}$ alkil uključuje pozivanje na alifatsku ugljikovodičnu skupinu s 1 do 6 ugljikovih atoma koja može biti u obliku ravnog lanca ili razgranata i može biti zasićena ili nezasićena, premda će preferirano biti zasićena. Pozivanje na  $\text{C}_{1-4}$ alkil,  $\text{C}_{1-5}$ alkil,  $\text{C}_{2-4}$ alkil i  $\text{C}_{1-8}$ alkil se može interpretirati na sličan način.

Pozivanje na aril uključuje pozivanje na mono i bicikličke karbocikličke aromatske prstenove (na primjer fenil, naftil) i heterocikličke aromatske prstenove koji sadrže od 1 do 3 hetero atoma odabranih između N, O i S (na primjer piridinil, pirimidinil, tiofenil, imidazol, kvinolinil, furanil, pirolil, oksazolil) od kojih svi mogu biti po volji supstituirani, na primjer sa skupinama:  $\text{C}_{1-6}$ alkil, halogen, hidroksi, nitro,  $\text{C}_{1-6}$ alkoksi, cijano, amino,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  ili  $-\text{CH}_2\text{OH}$ .

Primjeri  $\text{C}_{3-8}$ cikloalkila za  $\text{R}^1$  i  $\text{R}^2$  uključuju monocikličke alkilne skupine (na primjer ciklopentil, cikloheksil) i bicikličke alkilne skupine (na primjer norbornil kao što je ekso-norborn-2-il).

50 Primjeri  $(\text{aril})_2\text{CHCH}_2-$  za  $\text{R}^1$  i  $\text{R}^2$  uključuju  $\text{Ph}_2\text{CHCH}_2$  ili takve skupine kod kojih su jedna ili obje fenilne skupine supstituirane s na primjer halogenom ili  $\text{C}_{1-4}$ alkilom. Primjeri  $\text{C}_{3-8}$ cikloalkil $\text{C}_{1-6}$ alkil- za  $\text{R}^1$  i  $\text{R}^2$  uključuje etilcikloheksil. Primjeri  $\text{C}_{1-8}$ alkila za  $\text{R}^1$  i  $\text{R}^2$  uključuju  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})_3$ ,  $-\text{CH}(\text{Et})_2$  i  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

55 Primjeri aril $\text{C}_{1-6}$ alkil- za  $\text{R}^1$  i  $\text{R}^2$  uključuju  $-(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$  ili skupine u kojim je Ph supstituiran (jedan ili više puta) s halogenom (na primjer jodom), amino, metoksi, hidroksi,  $-\text{CH}_2\text{OH}$  ili  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ;  $(\text{CH}_2)_2$ piridinil (na primjer  $-(\text{CH}_2)_2$ piridin-2-il) po volji supstituiran s amino skupinom;  $(\text{CH}_2)_2$ imidazol ili je to skupina u kojoj je imidazol N-

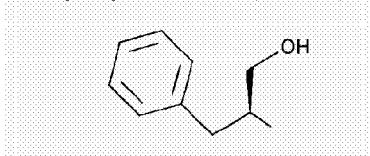
supstituiran s C<sub>1-6</sub>alkilom (posebno s metilom).

Primjeri R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>N-C<sub>1-6</sub>alkil- za R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> uključuju etil-piperidin-1-il, etil-pirolidin-1-il, etil-morfolin-1-il, -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH(piridin-2-il) i -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

5

Primjeri C<sub>1-6</sub>alkil-CH(CH<sub>2</sub>OH)- za R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> uključuju Me<sub>2</sub>CHCH(CH<sub>2</sub>OH)-.

Primjeri arilC<sub>1-5</sub>alkil-CH(CH<sub>2</sub>OH) za R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> uključuju PhCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>OH)-, a naročito

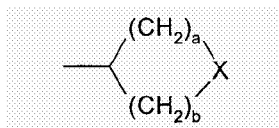


10 Primjeri aril C<sub>1-5</sub>alkil-C(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub> za R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> uključuju PhCH<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>.

Primjeri C<sub>3-8</sub>cikloalkila neovisno supstituiranog s jednom ili više -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>6</sup> skupina (na primjer s 1, 2 ili 3 takve skupine) za R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> uključuju 2-hidroksi-ciklopentil i 4-aminocikloheksil (naročito trans-4-amino-cikloheksil).

15 Primjeri H<sub>2</sub>NC(=NH)NHC<sub>1-6</sub>alkil za R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> uključuju H<sub>2</sub>NC(=NH)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-.

Primjeri skupina prikazanih formulom

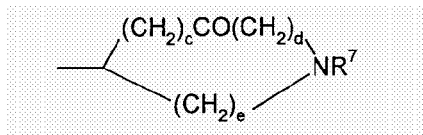


20 za R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> uključuju pirolidin-3-il, piperidin-3-il, piperidin-4-il ili derivate kod kojih je prsten s dušikom supstituiran s C<sub>1-6</sub>alkilom (na primjer metilom) ili benzilom, tetrahidro-1,1-dioksid-tiofen-3-il, tetrahidropiran-4-il, tetrahidrotiopiran-4-il i 1,1-dioksio-heksahidro-1.lamda.6-tiopiran-4-il.

Primjeri -C<sub>1-6</sub>alkil-OH skupina za R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> uključuju -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

25 Primjeri C<sub>1-8</sub>haloalkila za R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> uključuju -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl i (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>ClC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-.

Primjeri skupina prikazanih formulom



30 za R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> uključuju 2-oksopirolidin-4-il, 2-okso-pirolidin-5-il ili derivat kod kojeg je prsten s dušikom supstituiran s C<sub>1-6</sub>alkilom (na primjer s metilom) ili benzilom.

Primjeri arila za R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> uključuju fenil po volji supstituiran s halogenom (na primjer fluorom, naročito s 4-fluorom).

35 Primjeri C<sub>1-6</sub>alkila za R<sup>7</sup> uključuju metil, a C<sub>1-6</sub>alkilaril za R<sup>7</sup> uključuje benzil. Primjeri COC<sub>1-6</sub>alkila za R<sup>7</sup> uključuje -COOCH<sub>3</sub>.

40 Primjeri C<sub>1-5</sub>alkila za R<sup>3</sup> uključuju n-propil i alil. Primjer C<sub>3-4</sub> cikloalkila za R<sup>3</sup> uključuje ciklobutil. Primjer -(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>H za R<sup>3</sup> uključuje -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe. Primjeri C<sub>2-4</sub>alkila supstituiranih s halogenom ili hidroksi skupinom uključuje -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH i -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH.

Mi preferiramo da R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> ne predstavljaju istovremeno vodik.

Mi preferiramo da R<sup>1</sup> predstavlja aril<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-, C<sub>1-8</sub>alkil, vodik ili aril C<sub>1-6</sub>alkil-.

45 Mi naročito preferiramo da R<sup>1</sup> predstavlja Ph<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-, -CH(Et)<sub>2</sub>, vodik ili feniletil- posebno Ph<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-.

Mi preferiramo da R<sup>2</sup> predstavlja R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>N-C<sub>1-6</sub>alkil, arilC<sub>1-6</sub>alkil-, arilC<sub>1-5</sub>alkilCH(CH<sub>2</sub>OH)- aril C<sub>1-6</sub> alkil ili C<sub>1-6</sub> alkil -CH(CH<sub>2</sub>OH)-.

50 Mi naročito preferiramo da R<sup>2</sup> predstavlja (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(piperidin-1-il), 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil, 1S-hidroksimetil-2-feniletil, feniletil ili 1S-hidroksimetil-2-metil propil, osobito -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(piperidin-1-il).

Mi preferiramo da  $R^3$  predstavlja  $C_{1-3}$ alkil (uključujući n-propil i 2-propenil), ciklobutil, ciklopropilmetil,  $-(CH_2)_2OCOCH_3$ ,  $-(CH_2)_{2,3}OH$  ili  $-(CH_2)_2$ halogen. Još više preferirano  $R^3$  predstavlja n-propil, 2-propenil, ciklobutil, ciklopropilmetil,  $-(CH_2)_2OCOCH_3$  ili  $-(CH_2)_{2,3}OH$ .

Mi naročito preferiramo da  $R^3$  predstavlja  $-(CH_2)_2OCOCH_3$ ,  $-(CH_2)_2OH$  ili  $(CH_2)_3OH$ , osobito  $-(CH_2)_2OCOCH_3$  ili  $-(CH_2)_2OH$ , a najviše  $-(CH_2)_2OH$ .

Mi preferiramo da  $R^4$  i  $R^5$  neovisno jedan od drugoga predstavljaju vodik,  $C_{1-6}$ alkil ili aril ili  $NR^4R^5$  zajedno predstavljaju piroolidinil, piperidinil, morfolinil, azetidinil, azepinil, piperazinil ili N-metilpiperazinil;

Mi preferiramo da X predstavlja  $NR^7$ , O, S ili  $SO_2$ , naročito  $NR^7$  ili  $SO_2$ , a posebno  $NR^7$ .

Mi preferiramo da i a i b predstavljaju broj 2 ili da a predstavlja broj 1 dok b predstavlja broj 2.

Mi preferiramo da  $R^7$  predstavlja vodik.

Mi preferiramo da p predstavlja 0. Mi preferiramo da q predstavlja broj 2. Mi preferiramo da h predstavlja broj 2. Mi preferiramo da i predstavlja brojeve 0 ili 1, a posebno 0. Mi preferiramo da j predstavlja 1. Mi preferiramo da m i n predstavljaju 0 ili 1. Mi preferiramo da o predstavlja 1. Mi preferiramo da u i v predstavljaju 0.

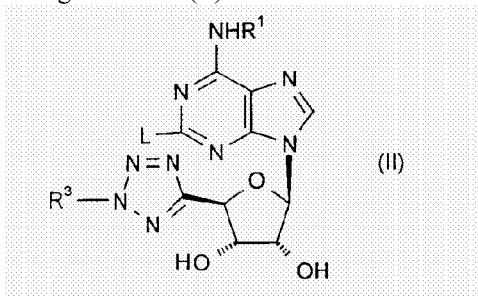
Mi preferiramo da  $R^6$  predstavlja OH ili  $NH_2$ , a osobito  $NH_2$ .

Mi preferiramo da c predstavlja 0, te da d predstavlja 2 i e predstavlja 0 ili da d predstavlja 1 i e predstavlja 1.

Predstavljanje formule (I) ukazuje na apsolutnu stereokemiju na položajima oko tetrahidrofuranskog prstena. Kada vanjski lanci posjeduju kiralne centre izum se proširuje na smjesu enantiomera (uključujući racemičnu smjesu) i diastereomere kao i na pojedinačne enantiomere. Općenito je preferirano korištenje spojeva prikazanih formulom (I) u obliku pročišćenih pojedinačnih enantiomera.

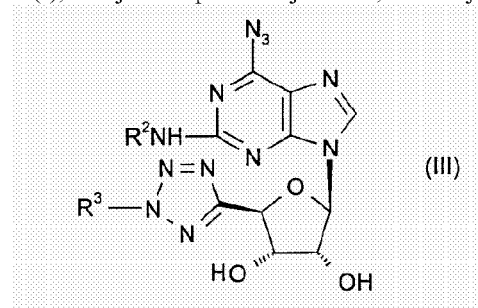
Mi također dajemo proces za pripremu spojeva prikazanih formulom (I) koji obuhvaća:

(a) reakciju odgovarajućeg spoja prikazanog formulom (II)



u kojem L predstavlja izlaznu skupinu ili njezin zaštićeni derivat sa spojem prikazanim formulom  $R^2NH_2$  ili njegovim zaštićenim derivatom;

(b) pripremu spoja prikazanog formulom (I), u kojem  $R^1$  predstavlja vodik, redukcijom spoja prikazanog formulom (III)



ili njegovog zaštićenog derivata; ili

(c) uklanjanje zaštite sa spoja prikazanog formulom (I) koji je zaštićen;

i gdje je to poželjno ili nužno prevodenjem spoja prikazanog formulom (I) ili njegove soli u neku njegovu drugu sol.

U procesu (a) L predstavlja izlaznu skupinu kao što je halogen, na primjer klor ili fluor. Reakcija iz procesa (a) će

općenito biti provedena grijanjem reagensa do temperature od 50 °C do 150 °C u prisutnosti otapala kao što je DMSO. Organska baza, na primjer trisupstituirani organski amini (kao što je diizopropiletilamin) je također preferirano prisutna u reakciji. Pod tim uvjetima mi naročito preferiramo da Hal predstavlja fluor (osobito kada R<sup>1</sup> predstavlja vodik) budući da reakcija ima tendenciju da naglog odvijanja uz visoku efikasnost.

5

U procesu (b) reduksijska reakcija se može provesti pomoću katalitičke hidrogenacije, na primjer preko Pd/C pod standardnim uvjetima.

10

U procesu (c) primjeri zaštitnih skupina i sredstva za njihovo uklanjanje se mogu naći u T. W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (J Wiley and Sons, 1991). Pogodne hidroksilne zaštitne skupine uključuju alkil (na primjer metil), acetal (na primjer acetonid) i acil (na primjer acetil ili benzoil) koji mogu biti uklonjeni hidrolizom, te arilalkil (na primjer benzil) koji može biti uklonjen katalitičkom hidrogenolizom. Pogodne aminske zaštitne skupine uključuju sulfonil (na primjer tosil), acil (na primjer benziloksikarbonil ili t-butoksikarbonil) i arilalkil (na primjer benzil) koji mogu biti uklonjeni hidrolizom ili, ako je pogodno, hidrogenolizom.

15

20

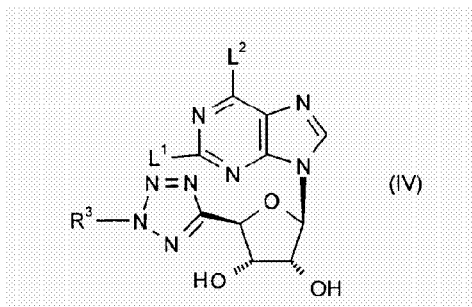
Pogodne soli spojeva prikazanih formulom (I) uključuju fiziološki prihvatljive soli kao što su soli dodane kiseline dobivene iz anorganskih ili organskih kiselina, na primjer hidrokloridi, hidrobromidi, 1-hidroksi-2-naftoati, mesilati, sulfati, fosfati, acetati, benzoati, citrati, sukcinati, laktati, tartrati, fumarati, maleati, te, ako je pogodno, soli anorganskih baza kao što su soli alkalijskih metala, na primjer natrijeve soli. Druge soli spojeva prikazanih formulom (I) uključuju soli koje mogu i ne biti fiziološki prihvatljive ali zato mogu biti korisne u pripravi spojeva prikazanih formulom (I) i njihovih fiziološki prihvatljivih soli. Primjeri takvih soli uključuju trifluoroacetate i formate.

Primjeri pogodnih solvata spojeva prikazanih formulom (I) uključuju hidrate.

25

Soli dodane kiseline spojeva prikazanih formulom (I) mogu se dobiti tretiranjem slobodne baze iz formule (I) s odgovarajućom kiselinom.

Spojevi prikazani formulom (II) ili njihovi zaštićeni derivati mogu biti pripremljeni reakcijom spoja prikazanog formulom (IV)

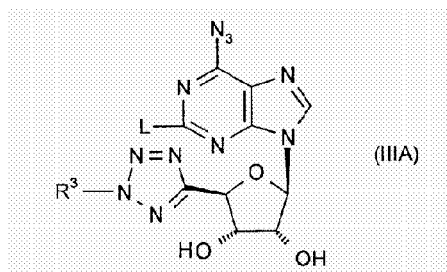


30

ili njegovog zaštićenog derivata sa spojem prikazanim formulom R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub>. L<sup>1</sup> i L<sup>2</sup> neovisno jedan od drugoga predstavljaju izlazne skupine kao što je halogen, na primjer klor ili fluor. Ta reakcija će preferirano biti provedena u prisutnosti baze, kao što su organske amino baze (na primjer diizopropil etilamin) u otapalu, kao što je alkohol (na primjer izopropanol) pri povišenoj temperaturi (na primjer temperaturi refluksa).

35

Spojevi prikazani formulom (III) ili njihovi zaštićeni derivati mogu se pripremiti reakcijom spoja prikazanog formulom (IIIA)

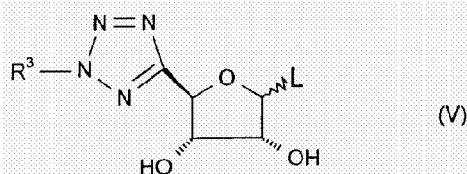


40

gdje L predstavlja izlaznu skupinu kao što je halogen, na primjer klor ili fluor, ili njezin zaštićeni derivat, sa spojem prikazanim formulom R<sup>3</sup>NH<sub>2</sub> pod uobičajenim uvjetima.

Spojevi prikazani formulom (IIIA), ili njihovi zaštićeni derivati, mogu se prirediti reakcijom spoja prikazanog formulom (IV), ili njegovog zaštićenog derivata, s azidom, na primjer natrijevim azidom pod uobičajenim uvjetima.

Spoj prikazan formulom (IV) ili njegov zaštićeni derivat može se pripraviti reakcijom spoja prikazanog formulom (V)

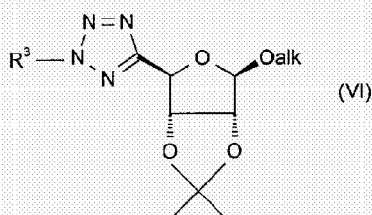


gdje L predstavlja izlaznu skupinu, ili njezin zaštićeni derivat, s 2,6-dihalopurinom, na primjer 2,6-dikloropurinom.

- 5 Mi preferiramo upotrebu spoja prikazanog formulom (V) kod kojeg su 2- i 3- hidroksi skupine riboze zaštićene, na primjer pomoću acetila. Izlazna skupina L može predstavljati OH, ali će preferirano predstavljati C<sub>1-6</sub>alkoksi (na primjer metoksi ili etoksi), esterska skupina (na primjer acetiloksi ili benzoiloksi) ili halogen. Preferirana skupina L je acetiloksi. Reakcija se može provesti spajanjem reaktanata u inernom otapalu kao što je MeCN u prisutnosti Lewisove kiseline (na primjer TMSOTf) i DBU-a, te zagrijavan do, recimo, 70 do 80 °C.

10

Spojovi prikazani formulom (V) mogu biti pripremljeni iz spoja prikazanog formulom (VI)



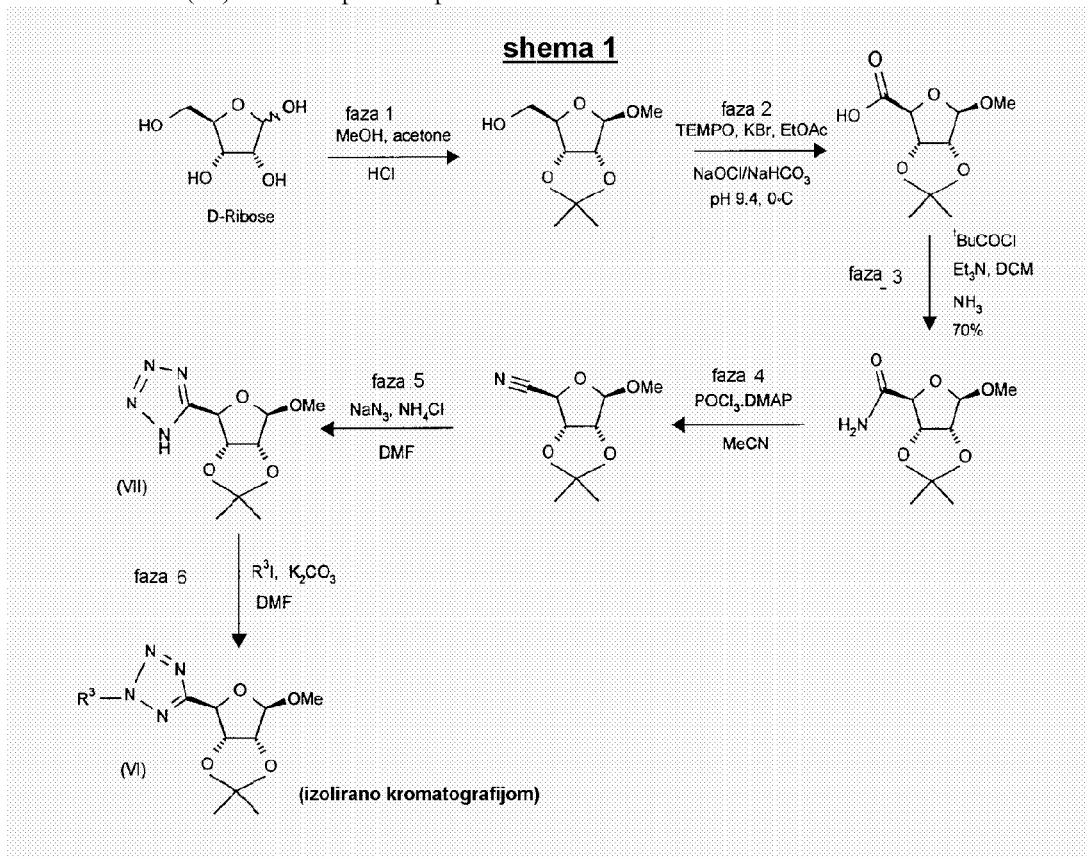
gdje alk predstavlja C<sub>1-6</sub> alkil, na primjer metil, njegovim tretiranjem s trifluoroctenom kiselinom u vodi praćenim s uklanjanjem zaštite, na primjer reakcijom s anhidridom octene kiseline u piridinu.

15

Spojovi prikazani formulom (V), kod kojih L predstavlja halogen, mogu biti priređeni iz odgovarajućih 1-alkohola ili 1-estera kao što je acetat. Reakcija će se općenito desiti tijekom tretmana s bezvodnim HCl-om ili HBr-om. 1-jodidi mogu biti pripremljeni direktno, tretmanom s trimetilsililjodidom, a 1-fluoridi mogu biti priređeni tretmanom s DAST-om. Inertna otapala, na primjer dietileter, DCM, THF ili CCl<sub>4</sub> će općenito biti pogodna.

20

Spoj prikazan formulom (VI) može biti priređen prema shemi 1:

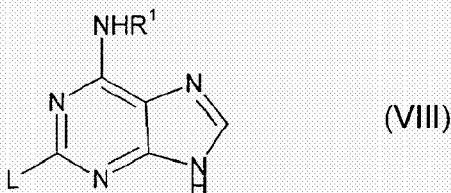




Opći uvjeti za etape 1 do 6 će biti poznati osobama vještim u struci. Također se podrazumijeva da su reagensi i uvjeti dani u shemi 1 dani kao primjer, te da alternativni reagensi i uvjeti za postizanje iste kemijske transformacije mogu biti poznati osobama vještim u struci. Za primjer alternativni alkohol, na primjer C<sub>1-6</sub>alkilni alkohol se može upotrijebiti u etapi 1 da bi se dobile različite C<sub>1-6</sub> alkiloksi izlazne skupine u spoju prikazanom formulom (VII) i (VI). Etapa 1 može također biti modificirana tako da se upotreba HCl-a zamijeni perkloratnom kiselinom (HClO<sub>4</sub>) i 2,2-dimetoksipropanom, ili alternativno acetil kloridom (koji ima prednost zbog visokog iskorištenja i izbjegavanja upotrebe perkloratnih soli). Alternativni reakcijski uvjeti se mogu upotrijebiti u etapi 3, u kojoj se mogu koristiti etilni acetat, tionil klorid i plinoviti amonijak (koji ima prednost zbog izbjegavanja kloriranih otapala i sinteze problematičnih amonijevih pivaloatnih nečistoća). Etapa 4 može također biti provedena upotrebom u reakcijskim uvjetima POCl<sub>3</sub>, TEA, DMF i etilnog acetata (čime se izbjegava upotreba opasnog DMAP-a). Spojevi prikazani formulom (VII) kod kojih je poželjna neka druga izlazna skupina umjesto OMe, mogu biti pripremljeni na način analogan s ranije opisanim postupkom za pripremu spojeva prikazanih formulom (V). Alternativne skupine se mogu koristiti u etapi 1 za zaštitu 2' i 3' hidroksi skupina na ribози. Mi smo također našli da je za provedbu etape 5 poželjno koristiti azidotrimetilsilan i dibutilkositar-oksidi u toluenu.

Nakon etape 6, nečist produkt se može pročititi upotrebom uobičajenih tehnika, a osobito upotrebom flash kromatografije pod tlakom dušika. Mi smo našli da zadovoljavajući uvjeti uključuju punjenje nečistog produkta u minimalnom volumenu diklormetana u Keisegel 60 (Merck 9385) kolonu i eluiranje uz upotrebu gradijentnog sustava otapala s etilnim acetatom (10 do 40%) u cikloheksanu.

Spojevi prikazani formulom (II) i njihovi zaštićeni derivati mogu također biti pripremljeni reakcijom spoja prikazanog formulom (V), ili njegovog zaštićenog derivata, sa spojem prikazanim formulom (VIII)



kod kojeg L predstavlja izlaznu skupinu kao što je halogen, na primjer klor ili fluor, po volji praćenom s uklanjanjem zaštite ili reakcijama uklanjanja i ponovne uspostave zaštite.

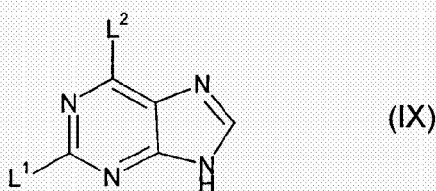
Mi preferiramo upotrebu spojeva prikazanih formulom (V) u zaštićenom obliku. Naročito preferiramo da se barcm hidroksi skupina na 2- položaju riboze zaštiti kao esterska skupina, na primjer s acetilom ili benzoilom budući to rezultira s većom stereoselektivnošću reakcije spajanja. Mi preferiramo da su 2- i 3- položaji hidroksi skupina zaštićeni acetilom. Pogodne izlazne skupine L su opisane ranije. Preferirana izlazna skupina L je acetiloksi.

Taj proces je naročito preferiran kada L predstavlja fluor (a najviše kada R<sup>1</sup> predstavlja vodik) budući da je reakcija općenito brza i efikasna, te da reakcija ima tendenciju stvaranja produkata visoke kristaliničnosti.

Produktu te reakcije može, ukoliko je to poželjno, biti uklonjena zaštita pod uobičajenim uvjetima, na primjer tretmanom s alkoholom (na primjer izopropanolom) pod blago bazičnim uvjetima (na primjer u prisutnosti kalijevog karbonata).

Reakcija spojeva prikazanih formulom (V) (u zaštićenom obliku) i spojeva prikazanih formulom (VIII) može se provesti u prisutnosti Lewisove kiseline (na primjer TMSOTf-a) i po volji sililirajućeg sredstva (na primjer BSA) u inertnom otapalu kao što je acetonitril, a što je praćeno miješanjem, na primjer s vodom. Kada L predstavlja halogen Lewisova kiselina može općenito biti izostavljena, ukoliko je prisutno sililirajuće sredstvo.

Određeni spojevi prikazani formulom (VIII) su poznati. Drugi spojevi prikazani formulom (VIII) mogu biti pripremljeni reakcijom sa spojem prikazanim formulom (IX)



u kojem L<sup>1</sup> i L<sup>2</sup> neovisno jedna od drugog predstavljaju izlazne skupine kao što je halogen, na primjer klor ili fluor, s

$R^1NH_2$  pod uobičajenim uvjetima.

Spojevi prikazani formulama  $R^1NH_2$ ,  $R^2NH_2$  i IX su ili poznati ili mogu biti pripremljeni uobičajenim postupcima poznatim *per se*.

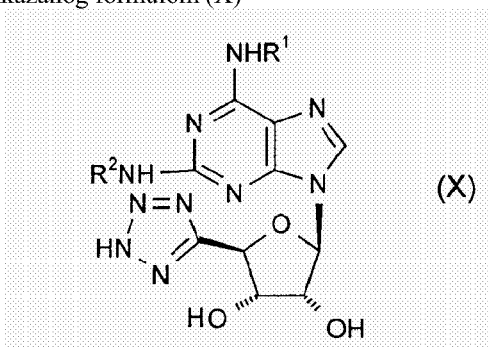
5

Kao daljnji aspekt izuma mi također, bez uvjeta, dajemo novi proces koji se može koristiti za dobivanje spojeva prikazanih formulom (I).

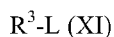
10

Prema tome mi, bez uvjeta, dajemo proces za pripremu spoja prikazanog formulom (I) koji obuhvaća

(d) reakciju odgovarajućeg spoja prikazanog formulom (X)

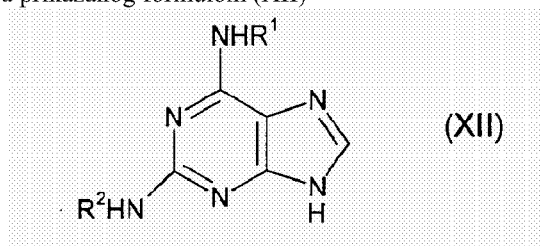


sa spojem prikazanim formulom (XI)

15

u kojem je L izlazna skupina; ili

(e) reakcijom odgovarajućeg spoja prikazanog formulom (XII)



sa spojem prikazanim formulom (V) ili njegovim zaštićenim derivatom.

20

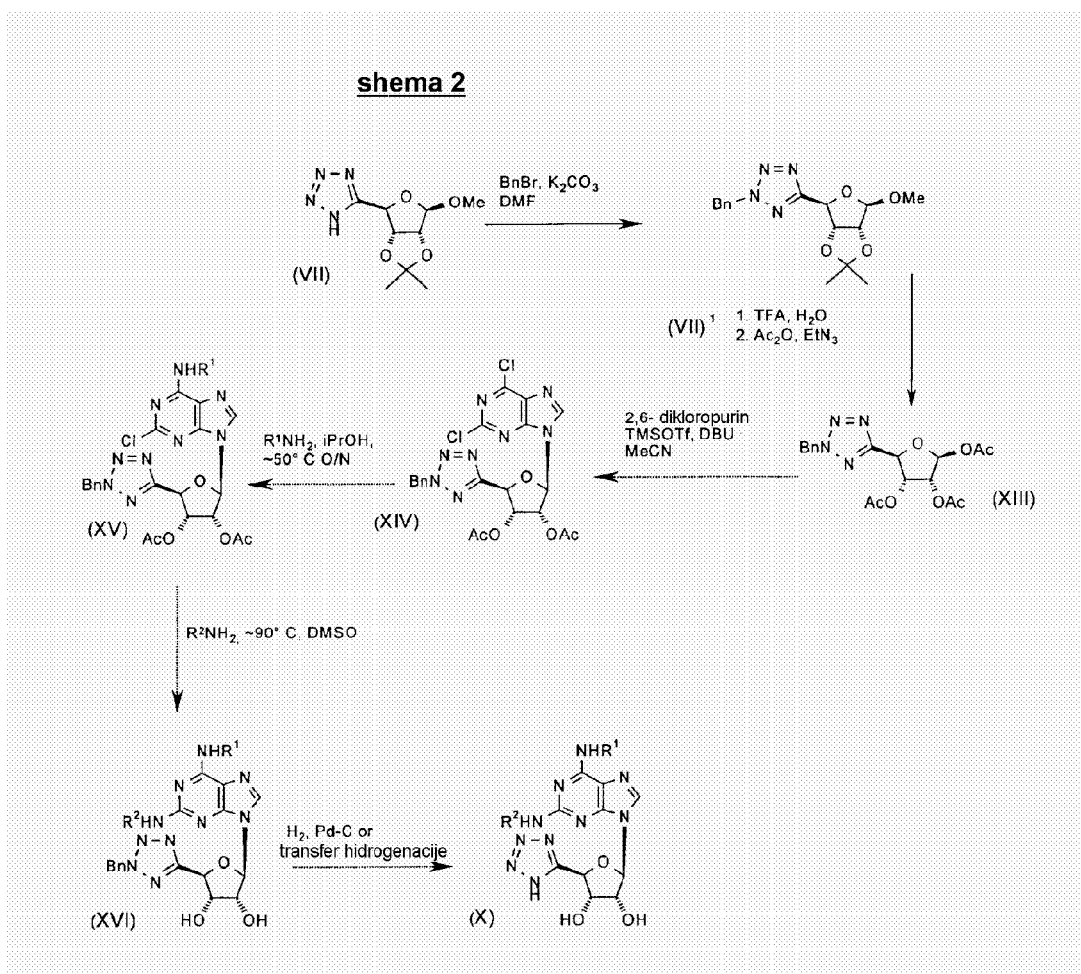
Proces (d) će se općenito odvijati kombiniranjem dvaju reagensa u prisutnosti blage baze, na primjer  $K_2CO_3$  i inertnog otapala, na primjer DMF-a. Tipične izlazne skupine L uključuju halogen (na primjer Br).

25

Proces (e) će se općenito odvijati u prisutnosti Lewisove kiseline (na primjer TMSOTf-a) i po volji sililirajućeg sredstva (na primjer BSA) u inertnom otapalu, kao što je MeCN, a prati ga miješanje, na primjer s vodom. Mi preferiramo da L predstavlja acetiloksi i da dvije hidroksi skupine budu zaštićene kao acetilni esteri. Korak uklanjanja zaštite (korištenjem blage baze, na primjer  $K_2CO_3$ ) će nakon toga biti nužno za generiranje spoja prikazanog formulom (I).

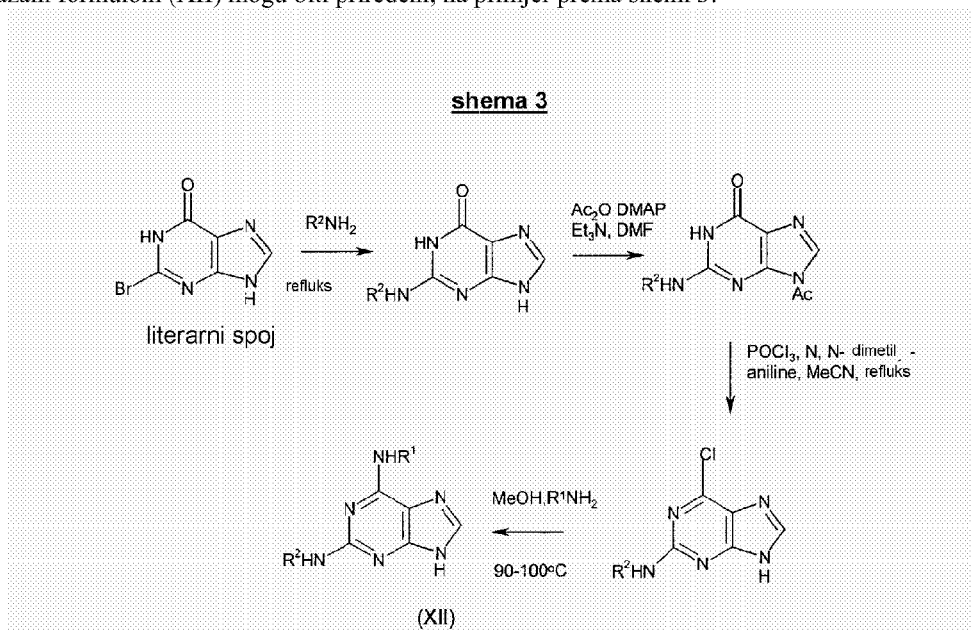
30

Spojevi prikazani formulom (X) mogu se pripremiti analognim postupcima kao što su ranije opisani za pripremu spojeva prikazanih formulom (I). Kada su spojevi prikazani formulom (X) pripremljeni na analogan način kao i spojevi prikazani formulama (II), (III), (IIIA) i/ili (IV), kod kojih je  $R^3$  zamijenjen vodikom, takvi spojevi su preferirano zaštićeni na N2-položaju tetrazola. Pogodna zaštitna skupina je benzil, koji može biti inkorporiran tretiranjem nezaštićenog tetrazola s benzil-halidom (na primjer benzil-bromidom) u prisutnosti baze (na primjer  $K_2CO_3$ ). Ilustrativni proces za pripremu spojeva prikazanih formulom (X) je dan u shemi 2:



Spojevi prikazani formulom (XI) su poznati ili mogu biti priredeni poznatim postupcima.

Spojevi prikazani formulom (XII) mogu biti priredeni, na primjer prema shemi 3:



5

Procesi (d) i (e) su naročito pogodni za pripremu spoja (2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-tetrahydrofuran-3,4-diol i njegovih soli i solvata, osobito maleatne soli.

Mi preferiramo proces (e).

10

Mogućnost za spojeve prikazane formulom (I) da inhibiraju funkciju leukocita može biti demonstrirana, na primjer, njihovom sposobnošću da inhibiraju generiranje superoksida ( $O_2^-$ ) iz neutrofila stimuliranih kemoatraktantima kao što su N-formilmilmetionil-leucil-fenilalanin (fMLP). Prema tome, spojevi prikazani formulom (I) su potencijalno terapijski korisni u pružanju zaštite od leukocitima pobuđenih oštećenja tkiva kod bolesti u kojima se leukociti javljaju na mjestu upale.

Primjeri bolesnih stanja kod kojih spojevi iz izuma imaju potencijalno korisne protuupalne efekte uključuju bolesti respiratornog trakta kao što je sindrom respiratornog distresa u odraslih (ARDS), bronhitis (uključujući kronični bronhitis), cističnu fibrozu, astmu (uključujući astmatičnu reakciju pobuđenu tvarima koje uzrokuju alergiju), kronične bolesti blokiranja pluća (COPD), emfizema, rinitis i septički šok. Druge relevantne bolesti uključuju bolesti gastrointestinalnog trakta kao što su intestinalne upalne bolesti uključujući bolesti upale crijeva (na primjer Crohnovu bolest ili gnojni kolitis), gastritis pobuđen djelovanjem bakterije *Helicobacter pylori* i sekundarne intestinalne upalne bolesti nastale nakon izlaganja zračenju ili tvarima koje izazivaju alergiju, te lijekovima pobuđena nesteroidna protuupalna gastropatija. Osim toga, spojevi iz izuma se mogu koristiti u tretmanu bolesti kože kao što su psorijaza, alergijski dermatitis, te hipersenzitivnih reakcija i bolesti centralnog nervnog sustava koje imaju upalnu komponentu, na primjer Alzheimerovu bolest i multiplu sklerozu.

Daljnji primjeri bolesnih stanja kod kojih spojevi iz izuma posjeduju potencijalno korisne efekte uključuju srčana stanja kao što su bolesti perifernih krvnih žila, ozljede post-ishemijske reperfuzije i ideopatski hiperosinofilni sindrom.

Spojevi iz izuma koji inhibiraju funkcije limfocita mogu biti korisni kao imunosupresijska sredstva, te stoga imaju upotrebu u tretmanu autoimunoloških bolesti, kao što reumatoidni artritis i dijabetes.

Spojevi iz izuma mogu također biti upotrijebljeni za inhibiranje metastaza.

Bolesti od glavnog interesa uključuju astmu i COPD.

Oni koji su vješti u struci će podrazumijevati da se ovdje dani navodi za tretman odnose i na profilaksu, kao i na tretman ustanovljenih stanja.

Kao što je navedeno u ranijem tekstu, spojevi prikazani formulom (I) su korisni u ljudskoj ili veterinarskoj medicini, a naročito kao protuupalna sredstva.

Zbog toga je kao dodatni aspekt izuma dan spoj prikazan formulom (I) ili njegova fiziološki prihvatljiva sol ili solvat za upotrebu u ljudskoj ili veterinarskoj medicini, osobito u tretmanu pacijenata s upalnim stanjem, koji su osjetljivi na leukocitima pobuđena oštećenja tkiva.

Prema drugom aspektu izuma, dana je upotreba spoja prikazanog formulom (I) ili njegovih fiziološki prihvatljivih soli ili solvata za izradu lijekova za tretman pacijenata s upalnim stanjima koji su osjetljivi na leukocitima pobuđena oštećenja tkiva.

U dodatnom ili alternativnom aspektu dan je postupak za tretman ljudi ili životinja s upalnim stanjem koji su osjetljivi na leukocitima pobuđena oštećenja tkiva, a koji obuhvaća davanje navedenim ljudima ili životinjama efektivne količine spoja prikazanog formulom (I) ili njegove fiziološki prihvatljive soli ili solvata.

Spojevi prema izumu mogu biti formulirani za davanje na bilo koji pogodan način, pa izum zbog toga također uključuje farmaceutske kompozicije, za upotrebu kod protuupalne terapije, koje obuhvaćaju spoj prikazan formulom (I) ili njegovu fiziološki prihvatljivu sol ili solvat zajedno s, ukoliko je to poželjno, jednim ili više fiziološki prihvatljivih razrjeđivača ili nosača.

Također je dan i postupak za pripremu takvih farmaceutskih formulacija koje obuhvaćaju miješanje sastojaka.

Spojevi prema izumu mogu, na primjer, biti formulirani za oralno, bukalno, parenteralno, lokalno ili rektalno davanje, a preferirano za parenteralno ili lokalno (na primjer kao aerosol) davanje.

Tablete i kapsule za oralno davanje mogu sadržavati uobičajene ekscipijente kao što su vezivna sredstva, na primjer sirup, akacija, želatina, sorbitol, tragakant (smola iz biljaka roda *Astragalus*), smole ili škroba, celuloze, polivinil pirolidona; punjači, na primjer, laktoza, mikrokristalna celuloza, šećeri, kukuruzno brašno, kalcijev fosfat ili sorbitol; maziva, na primjer, magnezijev stearat, stearinska kiselina, talk, polietilen glikol ili silika; rastvarači, na primjer, krumpirovo brašno, kroskarmeloz natrij ili natrijev škrob glikolat; ili vlažeća sredstva kao natrijev lauril sulfat. Tablete se mogu prevući primjeno postupaka dobro poznatih u struci. Oralni tekući preparati mogu biti u obliku, na primjer, vodenih ili uljnih suspenzija, otopina, emulzija, sirupa ili eliksira, ili mogu biti prezentirani kao suhi produkti koji se

prije davanja povezuje s vodom ili drugim pogodnim prijenosnikom. Takvi tekući preparati mogu sadržavati uobičajene aditive kao što su suspendirajuća sredstva, na primjer, sorbitolni sirup, metil celuloza, glukoza/šećer sirup, želatina, hidroksimetilna celuloza, karboksimetilna celuloza, gel aluminiyevog stearata ili hidrogenirane jestive masti; emulzijska sredstva, na primjer, lecitin, sorbitan mono-oleat ili akacija; nevodeni preijnosnici (koji mogu uključivati jestiva ulja), na primjer bademovo ulje, frakcionirano kokosovo ulje, uljni esteri, propilenglikol ili etilni alkohol; ili konzervansi, na primjer, metili ili propil p-hidroksibenzoati ili sorbinska kiselina. Preparati mogu također uključivati puferske soli i ukoliko je pogodno sredstva za davanje okusa, boje i/ili slatkoće.

Za bukalno davanje kompozicije mogu biti u obliku tableta ili lozengija formuliranih na uobičajen način.

Spojevi mogu također biti formulirani kao supozitoriji, na primjer, sadržavajući uobičajenu supozitorsku osnovu kao što je kakao maslac ili druge gliceride.

Spojevi mogu prema izumu također biti formulirani za parenteralno davanje velike pilule (bolus) ili kontinuirane infuzije i mogu biti prezentirane u obliku jedinstvene doze, na primjer kao ampule, bočice (vials), infuzije malih volumena, prethodno napunjene štrcaljke, ili u posudama za više doza uz dodan konzervans. Kompozicije mogu poprimiti oblike kao što su otopine, suspenzije ili emulzije u vodenim ili nevodnim prijenosnicima, te mogu sadržavati sredstva kao što su antioksidansi, puferi, sredstva protiv mikroba i/ili toničkih sredstava. Alternativno, aktivni sastojak može biti u obliku praha kojem se prije korištenja dodaje odgovarajući prijenosnik, na primjer, sterilna voda bez pirogena. Suhe krutine mogu biti pripravljene aseptičkim punjenjem sterilnog praha u pojedinačne sterilne kontejnere ili aseptičkim punjenjem sterilne otopine u pojedinačne posude i sušenjem uz zamrzavanje.

Pod lokalnim davanjem, kako se koristi ovdje, mi uključujemo davanje insuflacijom i inhalacijom. Primjeri različitih načina pripreme za lokalno davanje uključuju masti, kreme, losione, praške, pesarije, sprejeve, aerosolove, kapsule, posude za inhaliranje ili insulfliranje, otopine za fino raspršivanje (nebulizaciju) ili kapanje (na primjer kapanje očiju ili nosa).

Masti i kreme mogu, na primjer, biti formulirane s vodenom ili uljnom osnovom dodavanjem odgovarajućeg zgušnjavajućeg i/ili gelirajućeg sredstva i/ili otapala. Takve osnove mogu stoga, na primjer, uključivati vodu i/ili ulje kao što je tekući parafin ili biljno ulje kao što je kikirikijevo ulje ili ricinusovo ulje ili otapalo kao što je polietilen glikol. Sredstva za zgušnjavanje koja se mogu koristiti uključuju meki parafin, aluminiyev stearat, cetostearil alkohol, polietilen glikole, mikrokristalni vosak i pčelinji vosak.

Losioni mogu biti formulirani s vodenom ili uljnom osnovom, a općenito će također sadržavati jedno ili više emulzirajućih sredstava, stabilizirajućih sredstava, dispergirajućih sredstava, suspendirajućih sredstava ili zgušnjavajućih sredstava.

Prašci za vanjske primjene mogu se dobiti uz pomoć bilo koje pogodne praškaste osnove, na primjer, talka, laktoze ili škroba. Kapi mogu biti formulirane s vodenom ili nevodnom osnovom koja također obuhvaća jedno ili više disperzijskih sredstava, sredstava koja pomažu otapanju ili suspendirajućih sredstava.

Kompozicije sprejeva mogu, na primjer, biti formulirane kao vodene otopine ili suspenzije ili kao aerosolovi dobiveni izbacivanjem iz stlačene smjese, pomoću pogodnog istjerivača, na primjer diklorodifluorometana, triklorofluorometana, diklorotetra-fluoroetana, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropana, 1,1,1,2-tetrafluoroetana, ugljičnog dioksida ili drugih pogodnih plinova.

Intranazalni sprejevi mogu biti formulirani s vodenim ili nevodnim prijenosnicima uz dodatak sredstva kao što su sredstva za povećanje gustoće, puferske soli ili kiseline ili baze za podešavanje pH vrijednosti, sredstva za podešavanje izotoničnosti ili antioksidansi.

Kapsule i punjenja, na primjer od želatina ili mjehurići, na primjer od slojevite aluminijske folije, za upotrebu u inhalatorima ili insulflatorima mogu biti formulirane da sadrže praškastu smjesu spojeva iz izuma i pogodnu praškastu osnovu kao što je laktoza ili škrob.

Otopine za inhalaciju prevodenjem u sitne kapljice mogu biti formulirane s vodenim prijenosnicima uz dodatak sredstava kao što su kiseline ili baze, puferskih soli, sredstava za podešavanje izotoničnosti ili sredstava protiv mikroba. One mogu biti sterilizirane filtracijom ili grijanjem u autoklavu, ili prezentirane kao nesterilni produkti.

Farmaceutske kompozicije prema izumu mogu također biti korištene u kombinaciji s drugim terapijskim sredstvima, na primjer protuupalnim sredstvima (kao što su kortikosteroidi (na primjer flutikazon-propionat, beklometazon-dipropionat, mometazon-furoat, triamcinolon-acetonid ili budezonid) ili NSAID-i (na primjer natrijev kromoglikat)) ili beta-adrenergička sredstva (kao što su salmeterol, salbutamol, formoterol, fenoterol ili terbutalin i njihove soli) ili

sredstva protiv infekcija (na primjer antibiotici, antivirusna sredstva).

Izum na taj način u daljnjem aspektu daje kombinaciju koja obuhvaća spoj prikazan formulom (I) ili njegovu fiziološki prihvatljivu sol ili solvat zajedno s drugim terapijski aktivnim sredstvom, na primjer sredstvom protiv upale kao što je kortikosteroid ili NSAID.

Ranije spomenute kombinacije mogu biti pogodno prezentirane za upotrebu u obliku farmaceutskih formulacija i na taj način farmaceutske formulacije koje obuhvaćaju ranije definirane kombinacije zajedno s fiziološki prihvatljivim razrjeđivačem ili nosačem predstavljaju daljnji aspekt ovog izuma.

Pojedinačne komponente takvih kombinacija mogu biti davane sekvencijalno ili simultano u razdvojenim ili kombiniranim farmaceutskim formulacijama. Oni koji su vješti u struci će znati procijeniti pogodne doze poznatih terapijskih sredstava.

Prikladan način davanja spojeva iz izuma je, na primjer, 0,01 do 500 mg/kg tjelesne težine, a preferirano 0,01 do 100 mg/kg tjelesne težine, 1 do 4 puta dnevno. Precizna doza će naravno ovisiti o dobi i stanju pacijenta, te o odabranom načinu davanja.

Spojevi iz izuma imaju prednost da mogu biti efikasniji, pokazuju veću selektivnost, uzrokuju manje nuspojave, imaju dulje vrijeme djelovanja, biološki su više raspoloživi kod preferiranog načina davanja, pokazuju manju aktivnost u odnosu na tjelesni sustav kada se daju inhaliranjem ili posjeduju druga više poželjna svojstva u odnosu na slične poznate spojeve.

Spojevi iz izuma posebno imaju prednost u tome što mogu pokazati veću selektivnost za podtip adenozin 2a receptora u odnosu na druge podtipove adenozinskih receptora (osobito podtipove A1 i A3 receptora) za razliku od do sada poznatih spojeva.

Kao daljnji aspekt izuma mi dajemo određene spojeve kao korisne međuprodukte.

Biološka aktivnost spojeva iz izuma može biti testirana in vitro i in vivo u skladu sa slijedećim:

(1) Aktivnost agonista na adenozin 2a, adenozin 1 i adenozin 3 receptorske podtipove.

Selektivnost agonističkih spojeva na druge ljudske adenozinske receptore je određena pomoću stanica najnika kineskih hrčaka (CHO) podvrgnutih transfekciji genom za relevantni ljudski adenozinski receptor slijedeći postupak zasnovan na radu Castanona i Spevaka, 1994. CHO stanice su također podvrgnute transfekciji s reakcijskim elementima cikličkog AMP-a koji vrše promociju gena za izlučivanje alkalije fosfataze posteljice (SPAP) (Wood, 1995). Djelovanje testiranih spojeva je određeno preko njihovih efekata na osnovne nivoe cAMP-a (A2a) ili na forskolinom pojačan cAMP (A1 i A3) što se reflektira promjenom nivoa SPAP. EC<sub>50</sub> vrijednosti spojeva su nakon toga određene kao omjer u odnosu na neselektivne agoniste N-etil-karboksamid-adenozina (NECA).

(2) Antigenom pobudeno nakupljanje eosinofila u plućima zamoraca s pobuđenom osjetljivošću na antigen.

Ovalbumin zamoraca s pobuđenom osjetljivošću na antigen je doziran s mepiraminom (1 mg/kg ip) radi zaštite od anafilaktičke bronhospazme. Spoj iz izuma je nakon toga dan inhaliranjem (30 min udisanja spoja u obliku aerosola) neposredno prije ovalbumina (30 min udisanja aerosola generiranog iz 50 µg/ml otopine ovalbumina). Dvadeset i četiri sata nakon toga, zamorci su ubijeni i pluća su im isprana. Ukupni broj i razlika leukocita je nakon toga određena u fluidu dobivenom ispiranjem bronhoalveolara, te je određena doza testiranog spoja potrebna za 50%-tnu redukciju nakupljenih eosinofila (ED50) (Sanjar i suradnici 1992).

Literaturni navodi:

Asako H, Wolf, RE, Granger, DN (1993), Gastroenterologi 104, str 31-37;  
 Burkei TH, Webster, RO, (1993), Biochem. Biophys Acta 1175, str 312-318;  
 Castanon MJ, Spevak W, (1994), Biochem. Biophys Res. Commun. 198, str. 626-631;  
 Cronstein BN, Kramer SB, Weissmann G, Hirschhorn R, (1983), Trans. Assoc. Am. Physicians 96, str. 384-91;  
 Cronstein BN, Kramer SB, Rosenstein ED, Weissmann G, Hirschhorn R, (1985), Ann N. I. Acad. Sci. 451, str. 291-301;  
 Cronstein BN, Naime D, Ostad E, (1993), J. Clin. Invest. 92, str. 2675-82;  
 Cronstein BN, Naime D, Ostad E, (1994), Adv. Exp. Med. Biol., 370, str. 411-6;  
 Cronstein BN, (1994), J. Appl. Physiol. 76, str. 5-13;  
 Dianzani C, Brunelleschi S, Viano I, Fantozzi R, (1994), Eur. J. Pharmacol 263, str. 223-226; Elliot KRF, Leonard EJ, (1989), FEBS Letters 254, str. 94-98;  
 Green PG, Basbaum AI, Helms C, Levine JD, (1991), Proc. Natl. Acad Sci. 88, str. 4162-4165;

Hirschorn R, (1993), *Pediatr. Res* 33, str. S35-41;

Kohn I; Xiao-duo J; Mawhorter SD; Koshiha M; Jacobson KA. (1996). *Blood* 88 p3569-3574. Peachell PT, Lichtenstein LM, Schleimer RP, (1989), *Biochem Pharmacol* 38, str. 1717-1725;

Richter J, (1992), *J. Leukocite Biol.* 51, str. 270-275;

5 Rosengren S, Bong GW, Firestein GS, (1995), *J. Immunol.* 154, str. 5444-5451;

Sanjar S, McCabe PJ, Fattah D, Humbles AA, Pole SM, (1992), *Am. Rev. Respir. Dis.* 145, A40;

Skubitz KM, Wickman NW, Hammerschmidt DE, (1988), *Blood* 72, str. 29-33

Van Schaick EA; Jacobson KA; Kim HO; Ijzerman AP; Danhof M. (1996) *Eur J Pharmacol* 308 str. 311-314. Wood KV. (1995) *Curr Opin Biotechnol* 6 str. 50-58.

10

Izum je ilustriran na slijedećim primjerima:

Primjeri

15

Općeniti eksperimentalni detalji

Tamo gdje su produkti pročišćavani kromatografijom na koloni, "flash silika" se odnosi na silika-gel za kromatografiju, 0,040 do 0,063 mm mesh (na primjer Merck art 9385), pri čemu je eluiranje kolone ubrzavano pomoću dušika pod tlakom od 5 p.s.i. Tamo gdje je korištena tankoslojna kromatografija (TLC) to se odnosi na silika-gel TLC uz upotrebu 5  
20 × 10 cm silika-gelnih 60 F254 pločica (na primjer Merck Art 5719). Tamo gdje su produkti pročišćavani pomoću preparativnog HPLC-a, to je provedeno na koloni C18-reverzna faza (1" Dynamax), uz gradijentno eluiranje acetonitrilom (s 0,1% trifluoroctene kiseline) u vodi (s 0,1% trifluoroctene kiseline) i spojevi su izolirani kao trifluoroacetatne soli osim u slučaju kada je specificirano drugačije.

25

Standardna automatizirana preparativna HPLC kolona, uvjeti i eluat

Automatizirana preparativna visoko učinkovita tekućinska kromatografija (autoprep. HPLC) je provedena pomoću Supelco ABZ+ 5 µm unutarnjeg promjera kolone 100 mm × 22 mm, uz eluiranje smjesom otapala koja se sastoje od i) 0,1% mravlje kiseline u vodi i ii) 0,05% mravlje kiseline u acetonitrilu, eluent je bio izražen u postotku od ii) u smjesi otapala, uz brzinu protoka od 4 ml u minuti. Osim ukoliko je naznačeno drugačije eluent je korišten kao gradijent od 5  
30 do 95% tijekom 20 minuta.

Sustav LC/MS

35

Sustav tekućinska kromatografija masena spektroskopija (LC/MS) koristi: Sustav LC/MS A - A Supelco ABZ+, unutarnji promjer kolone 3,3 cm × 4,6 mm, uz eluiranje otapalima: A-0,1% v/v mravlja kiselina + 0,077% w/v amonijev acetat u vodi i B-95:5 acetonitril: voda + 0,05% v/v mravlja kiselina. Slijedeći gradijentni protokol je korišten: 100% A za 0,7 minute; A+B smjese, gradijentni profil 0-100% B preko 3,5 minute; držati pri 100% B kroz 3,5 minute; vratiti na 0% B tijekom 0,3 minute.

40

Primijenjena je pozitivna i negativna elektrosprejna ionizacija.

Sustav LC/MS B - A Supelco ABZ+, unutarnji promjer kolone 5 cm × 2,1 mm, uz eluiranje otapalima: A-0,1% v/v mravlja kiselina + 0,077% w/v amonijev acetat u vodi, i B-95:5 acetonitril: voda + 0,05% v/v mravlja kiselina. Slijedeći gradijentni protokol je korišten: 0-100% B preko 3,5 minute; držan pri 100% B tijekom 1,50 minute; vraćen na 0% B tijekom 0,50 minute. Primijenjena je pozitivna i negativna elektrosprejna ionizacija.

45

Sustav LC/MS C - A Supelco ABZ+, unutarnji promjer kolone 3,3 cm × 4,6 mm, uz eluiranje s otapalima: A-0,1 % v/v mravlja kiselina + 10 mmol amonijev acetat u vodi i B - 95:5 acetonitril:voda + 0,05% v/v mravlja kiselina. Slijedeći gradijentni protokol je korišten: 100% A tijekom 0,7 minute; A+B smjese, gradijentni profil 0-100% B tijekom 3,7 minute; držati na 100% B kroz 0,9 minute; vratiti na 0% B tijekom 0,2 minute. Primijenjena je pozitivna i negativna elektrosprejna ionizacija.

50

Primjeri novih procesa

55

Međuprodukt A: 2-bromohipoksantin

Taj spoj je pripremljen iz 2-tioksantina\*\* oksidacijom merkaptoskupine pomoću broma i in situ zamjene s hidrobromidom. Za navode o oksidaciji i zamjeni, vidi Beaman, A. G.; Gerster, J. F.; Robins, R. K., *J. Org. Chem.* 1962, 27, 986.1.

60

\*\*Elion, G.B.; Lange, H. L., Hitchings, G. H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 217.

## Međuprodukt B: 2-[(1S)-1-benzil-2-hidroksietil]amino-1,9-dihidro-6H-purin-6-on

Smjesa od 10,0 g (46,5 mmol) međuprodukta A i 14,1 g (93,0 mmol) L-fenilalaninola u 30 ml 2-metoksietanola u boci s okruglim dnom od 100 ml je grijana preko noći na temperaturi refluksa (>12 h). Smjesa je ohlađena na ambijentnu temperaturu čime je došlo do taloženja krutine. Dodatno taloženje je postignuto dodatkom 50 ml vode. Nakon što je miješana tijekom 1 h, suspenzija je filtrirana i ostatak na filteru je ispiran s 50 ml vode i sušen pod vakuumom čime je dobiveno 7,40 g (56%) spoja navedenog u naslovu kao žute krutine. Prema <sup>1</sup>H NMR-u produkt je bio smjesa dva tautomera. Smjesa filtrata i ispiranja je ostavljena da stoji pri ambijentnoj temperaturi tijekom dva dana. Rezultirajuća krutina je filtrirana i sušena čime je dobiveno 1,12 g (8,4%) produkta u obliku bijele krutine. Ukupno iskorištenje je bilo 64%. TLC (silika-gel, 50% MeOH u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 254 nm vizualizacija): Rf 0,9; 2-bromohipoksantin Rf 0,6 MS (ES<sup>-</sup>): m/z 284 (M-1).

<sup>1</sup>H NMR (glavni tautomer, 300 MHz) δ 2,76-2,98 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 4,09 (br s, 1H), 5,04 (2,1H), 6,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,19-7,38 (m, 5H), 7,66 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 12,5 (s, 1H).

## Međuprodukt C: (2S)-2-[(9-acetil-6-okso-6,9-dihidro-1H-purin-2-il)amino]-3-fenilpropilacetat

U suspenziju od 500 mg (1,75 mmol) međuprodukta B u 3,5 ml DMF-a smještenu u boci s okruglim dnom od 25 ml je neprekidno dodavano 0,66 ml (7,02 mmol) anhidrida octene kiseline, 5 mg (katalitički) N,N-dimetilpiridina i 0,98 (7,02 mmol) trietilamina pri ambijentnoj temperaturi. Smjesa je miješana pri ambijentnoj temperaturi preko noći. Nakon što je reakcija prekinuta dodatkom 15 ml vode i miješana tijekom 2 h, suspenzija je filtrirana i filtrirani kolač je ispran s 10 ml vode, sušen pod vakuumom pri 70 do 100 °C pri čemu je dobiveno 470 mg (73%) spoja navedenog u naslovu kao prljavo bijelog praha. TLC (silika-gel, 10% MeOH u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 254 nm vizualizacija): Rf 0,45. MS (ES<sup>-</sup>): m/z 368 (M-1), 326 (M-1-Ac), <sup>1</sup>H NMR (300 MHz) δ 1,96 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 6,70 (br s, 1H), 7,16-7,31 (m, 5H), 8,16 (s, 1H), 10,8 (s, 1H).

## Međuprodukt D: (2S)-2-[(6-kloro-9H-purin-2-il)amino]-3-fenilpropil-acetat

U 16,7 ml (179 mmol) fosfornog oksiklorida u boci s okruglim dnom od 100 ml je dodano 2,27 ml (17,9 mmol) N,N-dimetilanilina pri ambijentnoj temperaturi. Smjesa je miješana tijekom 10 min.; nakon toga je u dvije jednake porcije tijekom 15 minuta dodano 4,40 g (11,9 mmol) 6-hidroksipurina međuprodukta C. Smjesa je grijana na temperaturi refluksa tijekom 15 minuta. Nakon što je ohlađena na ambijentnu temperaturu, smjesa je polako uz miješanje dodana u 550 ml ledene vode. Vodena smjesa je neutralizirana do pH 3,5 dodavanjem krutog NaOAc i ekstrahirana s CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3X). Kombinirani organski slojevi su ispirani s vodenom otopinom NaHCO<sub>3</sub> (2X), sušeni pomoću bezvodnog Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i koncentrirani pod vakuumom. Rezultirajuće smeđe ulje je kromatografirano na silika-gelu. Eluiranje s 5 do 10% MeOH u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> je dalo 3,08 g (75%) spoja navedenog u naslovu kao smeđe krutine. TLC (silika-gel, 10% MeOH u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 254 nm vizualizacija): Rf 0,50. MS (ES<sup>-</sup>): m/z 344 (M-1)-, 346 (M-1, izotop)-. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz) δ 2,15 (s, 3H), 2,98 (m, 2H), 4,08-4,35 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 7,26-7,53 (m, 5H), 7,64 (br s, 1H), 8,25 (s, 1H), 13,1 (s, 1H).

## Međuprodukt E: (2S)-2-[(6-amino-9H-purin-2-il)amino]-3-fenil-1-propanol

200 ml staklena posuda u Parr tlačnom reaktoru je napunjeno s 288 mg (0,834 mmol) međuprodukta D i 25 ml 2 M NH<sub>3</sub> u metanolu. Reaktor je zapečaćen i grijan pri 90 do 100 °C tijekom 16 h. Nakon što je ohlađena na ambijentnu temperaturu, otapalo i višak reagensa su upareni pod vakuumom. Usprkos nepotpunoj reakciji kao što je indicirano TLC-om, rezultirajuće ulje je kromatografirano na silika-gelu. Eluiranje s 10 do 15% MeOH u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> je dalo 48 mg (20%) spoja navedenog u naslovu u obliku krutine. Daljnjim eluiranjem je dobiveno 156 mg (62%) startnog materijala u deacetiliranom obliku. TLC (silika-gel, 10% MeOH u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 254 nm vizualizacija): Rf 0,22. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz) δ 2,61-2,80 (m, 2H), 3,30-3,45 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 5,65 (d, J = 8,0 Hz), 6,41 (s, 2H), 6,99-7,26 (m, 5H), 7,52 (s, 1H), 12,1 (s, 1H).

## Međuprodukt F: (3aS,4S,6R,6aR)-metoksi-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[3,4d][1,3]dioksol-4-karboksilna kiselina

U trogrlu boci s okruglim dnom od 1 l opremljenu s dodatnim lijevkom, termoparom i ulazom za dušik dodana je D-riboza (50 g) i aceton (400 ml). Smjesa je hlađena do -5 °C, te je nakon toga dodan 2,2-dimetoksiopropan (100 ml) praćen s perkloratnom kiselinom (20 ml). Reakcijska smjesa je puštena da se zagrije na sobnu temperaturu i nakon toga miješana tijekom kratkog perioda. Metanol (70 ml) je dodan i reakcijska smjesa je miješana preko noći. Reakcijska otopina je ohlađena na približno 5 °C i približno 95 ml 30% natrijevog karbonata je dodano dokapavanjem. Smjesa je ostavljena da se zagrije i nakon toga filtrirana. Rezultirajući kolač je ispran s etilnim acetatom (50 ml). Filtrat je koncentriran in vacuo pri približno 200 mbar sve dok nije preostao volumen od 250 ml, razrijeđen s etilnim acetatom (200 ml) i ponovno koncentriran do konačnog volumena od 170 ml. Etilni acetat (200 ml) i voda (200 ml) su dodani i faze su pomiješane i razdvojene. Vodena faza je ispirana dva puta s etilnim acetatom (200 ml) i slojevi su razdvojeni.



Kombinirani organski ekstrakti su koncentrirani do konačnog volumena od 200 ml i ponovno razrijeđeni s etilnim acetatom (200 ml) čime je dobivena etil-acetatna otopina 6R-metoksi-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R,-il)-metanola.

5 U troglu bocu s okruglim dnom od 2 l dodana je etil-acetatna otopina 6R-metoksi-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R,-il)-metanola, 6% natrijev bikarbonat (158 ml), kalijev bromid (2,3 g) i TEMPO (0,167 g). Reakcijska smjesa je ohlađena na -7 °C. U međuvremenu je natrijev bikarbonat (6,8 g) otopljen u 10 do 13% natrijevom hipokloritu (400,5 ml). Izbijeljena otopina je dodavana dokapavanjem tijekom približno 40 minuta, održavajući temperaturu ispod 15 °C. Reakcijska smjesa je miješana tijekom približno 2 sata i dodana je 10%-tna vodena otopina natrijevog sulfita (47 ml). Reakcijska smjesa je miješana tijekom 15 minuta, faze su razdvojene i vodena faza je dodatkom 4 M HCl-a podešena na pH 2, te dva puta ekstrahirana s etilnim acetatom (225 ml). Ekstrakti etilnog acetata su koncentrirani in vacuo čime je dobiven bijeli talog koji je trituiran s cikloheksanom (90 ml). Krutine su filtrirane i sušene in vacuo pri 45 °C da bi dale spoj naveden u naslovu (33,6 g) (46% iskorištenje re D-riboze) kao bijele krutine: t.t. 126 do 129 °C.

15 Međuprodukt G: (3aS,4S,6R,6aR)-6-metoksi-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[3,4d][1,3]dioksol-4 karboksilna kiselina amid

U troglu bocu s okruglim dnom od 500 ml je dodan međuprodukt F (20 g) i etilni acetat (160 ml) praćen s tionil-kloridom (9,4 ml). Reakcijska otopina je grijana pri 50 °C tijekom 2 sata. Plinoviti amonijak (16 g) je dodavan takvom brzinom da je temperatura ostala između 40 i 60 °C. Dodana je voda (120 ml). Slojevi su razdvojeni i vodeni sloj je dva puta ispiran s etilnim acetatom (80 ml). Kombinirani organski dijelovi su ispirani i koncentrirani in vacuo do suha. Talog je trituiran s cikloheksanom (40 ml), a krutine filtrirane. Kolač je ispran s cikloheksanom (40 ml) i krutine su sušene in vacuo pri 45 °C pri čemu je dobiven spoj naveden u naslovu (16,7 g) (83,9% iskorištenje) kao svijetlo smeđa krutina: točka taljenja = 134 do 136 °C; TLC (95/5 kloroform/metanol/ ~5 kapi TFA na 50 ml/sprej fosfomolibdatne kiseline) rf = 0,49.

25 Međuprodukt H: (3aS,4S,6R,6aR)-6-metoksi-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[3,4d][1,3]dioksol-4 karbonitril

U troglu bocu s okruglim dnom od 22 l je dodan međuprodukt G (643 g), etilni acetat (7,72 l), N,N-dimetilformamid (1,26 l) i trietilamin (2,15 l). Reakcijska otopina je ohlađena na približno 0 °C, te je nakon toga dodan fosforni oksiklorid (1,38 l) takvom brzinom da je temperatura održavana ispod 25 °C. Reakcijska smjesa je miješana tijekom jednog i jednog i pol sata. Vodena otopina kalijevog hidrogenkarbonata (20%, 6,5 l) je dodana dokapavanjem održavajući temperaturu na ili ispod 20 °C. Slojevi su odijeljeni i vodeni sloj je ponovno ekstrahiran etilnim acetatom (3,5 l). Kombinirani organski slojevi su dva puta ispirani s 20% kalijevim hidrogenkarbonatom (3,5 l) i koncentrirani do volumena ostatka od približno 1 l. Aktivni ugljen (15 grama) je dodan u ulje i smjesa je filtrirana kroz celit (80 g). Kolač je ispiran pomoću etilnog acetata (100 ml). Filtrat je koncentriran in vacuo čime je dobiven spoje naveden u naslovu (519 g) (88% iskorištenje) kao crveno narančasto ulje: TLC (1:1 etilni acetat/cikloheksan; sredstvo za vizualizaciju fosfomolibdenska kiselina) rf = 0,73.

40 Međuprodukt I: 5-(6R-metoksi-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-1H-tetrazol

U troglu bocu s okruglim dnom od 3 l je dodan međuprodukt H (200 g), toluen (2 l), azidotrimetilsilan (332 ml) i dibutil-kositaroksid (24,9 g). Reakcijska smjesa je grijana do 60 °C tijekom 15 sati. Reakcijska smjesa je koncentrirana in vacuo do volumena ostatka od približno 300 ml. Toluen (1 l) je dodan i otopina je ponovno koncentrirana do volumena ostatka od približno 470 ml. Toluen (400 ml) i voda (19,8 ml) su dodani i smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi tijekom približno 2 sata. Smjesa je koncentrirana čime je dobiveno približno 250 ml ostatka. Talog je otopljen u toluenu (800 ml) uz grijanje i nakon toga pušten da se ohladi na sobnu temperaturu, te je miješan tijekom >3 dana. Krutine su filtrirane i dva puta ispirane toluenom (250 ml). Produkt je sušen in vacuo čime je dobiven spoj naveden u naslovu (135 g) (55% iskorištenje) kao bijela krutina: t.t. 130 °C.

50 Međuprodukt J: 2-etil-5-(6R-metoksi-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R,-il)-2H tetrazol

U troglu bocu s okruglim dnom od 1 l je dodan međuprodukt I (31,8 g), kalijev karbonat (12,7 g) i aceton (238 ml). Etil-jodid (14,1 ml) je dodan pomoću štrcaljke i reakcijska smjesa je grijana na 42 °C tijekom 2,5 do 3 sata. Reakcijska smjesa je puštena da se ohladi na sobnu temperaturu, te je nakon toga dodan cikloheksan (238 ml). Rezultirajući talog je filtriran i kolač je ispiran tri puta s cikloheksanom (65 ml). Filtrat je koncentriran do volumena ostatka od 195 ml, te je nakon toga ponovno razrijeđen pomoću cikloheksana (238 ml). Cikloheksanska otopina je hladena na 0 do 5 °C tijekom 3 dana, a rezultirajuća kristalna krutina (N1 alkilacijski produkt) je filtrirana i ispirana tri puta s cikloheksanom (65 ml). Kombinirani filtrat je koncentriran in vacuo pri čemu je dobiven međuprodukt spoja navedenog u naslovu kao ulje. Ulje je otopljeno u cikloheksanu (200 ml) pri 60 °C i otopina je puštena da se ohladi na sobnu temperaturu i filtrirana. Rezultirajuća kristalna krutina je filtrirana i isprana tri puta s cikloheksanom (65 ml). Kombinirani filtrat je koncentriran čime je dobiven produkt naveden u naslovu kao žuto ulje: TLC (1:1 etilni acetat/heksan; reagens

vizualizacije fosfomolibdenska kiselina)  $r_f = 0,68$ .

Međuprodukt K: rel-4R,5-diacetoksi-2R-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-tetrahydro-furan-3R-il ester octene kiseline

5 U bocu s okruglim dnom je dodan međuprodukt J (5,0 g). Otopina acetyl-klorida (0,73 g) u metanolu (50 ml) je dodana u bocu, te je reakcijska otopina grijana do temperature refluksa pri tlaku od 300 mbar. Reakcijska smjesa je destilirana tijekom perioda od 8 do 9 sati, a za to vrijeme joj je u porcijama dodavan metanol (135 ml) kako bi se nadopunio reakcijski volumen. Reakcijska smjesa je puštena da se ohladi na sobnu temperaturu, te je dodan piridin (15 ml). Smjesa je koncentrirana in vacuo i ponovno razrijeđena s piridinom. Etilni acetat (25 ml) i anhidrid octene kiseline (6,6 g) su dodani u otopinu pridina, te je dobivena smjesa miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa je ohlađena na 5 do 10 °C i približno 2 M sulfatna kiselina (približno 45 ml) je dodana dokapavanjem tijekom 20 minuta, čime je temperatura održavana ispod 10 °C. Slojevi su razdvojeni i organski sloj je ispiran s približno 0,7 M sulfatnom kiselinom (približno 25 ml). Organski sloj je ispiran sa zasićenom otopinom natrijevog bikarbonata i slanom vodom i nakon toga koncentriran in vacuo čime je dobiveno blijedo žuto ulje koje je otopljeno u 50 ml etilnog acetata. Anhidrid octene kiseline (3,04 g) i koncentrirana sulfatna kiselina (0,65 g) su dodani i reakcijska smjesa je grijana na 50 °C tijekom približno 3,5 sati. Reakcija je prekinuta dodatkom zasićene otopine natrijevog bikarbonata (25 ml). Organski sloj je koncentriran in vacuo čime je dobiven produkt naveden u naslovu (5,1 g) (82% iskorištenje) kao žuto ulje: TLC (1:1 etilni acetat/heksan; vizualizacijski reagens fosfomolibdenska kiselina)  $r_f = 0,44$ .

20 Međuprodukt L: (2R,3S,4S,5R)-4-(acetiloksi)-2-(6-amino-2-[(1S)-1-benzil-2-hidroksietil]amino-9H-purin-9-il)-5-(2-etil-2H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)tetrahydro-3-furanil-acetat

U smjesu od 65 mg (0,19 mmol) međuprodukta K i 45 mg (0,16 mmol) međuprodukta E u 2,5 ml MeCN-a, u boci s okruglim dnom od 10 ml, je sukcesivno dodavano 88 ml (0,36 mmol) N,O-bis (trimetilsilil)acetamida i 34 ml (0,19 mmol) trimetilsilil-trifluorometansulfonata pri ambijentnoj temperaturi. Žuta suspenzija je grijana do temperature refluksa i postala je tamno žuta otopina. Nakon što je grijana na temperaturi refluksa tijekom 5 h, smjesa je ohlađena na ambijentnu temperaturu, reakcija je prekinuta dodatkom 2 ml 10%  $\text{KHCO}_3$  i ekstrahirana s  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 8 ml). Kombinirani organski slojevi su isprani s 10%-tnom slanom otopinom (3 ml) i upareni pod vakuumom. Rezultirajuća žuta pjena je kromatografirana na silika-gelu. Eluiranje s 5% MeOH u  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  je dalo 70 mg (78%) spoja navedenog u naslovu kao krutine. Usprkos maloj čistoći, materijal je korišten u slijedećem koraku bez daljnjeg pročišćavanja. TLC (silika-gel, 10% MeOH u  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 254 nm vizualizacija):  $R_f$  0,54.

Primjer A: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-tetrahydro-furan-3, 4-diol

35 Smjesa 70 mg (0,12 mmol) međuprodukta I i 20 mg (0,15 mmol) bezvodnog  $\text{K}_2\text{CO}_3$  u 5 ml metanola je miješana pri ambijentnoj temperaturi tijekom 2,5 h. Smjesa je uparena skoro do suhog, razrijeđena s 2 ml vode i ekstrahirana s EtOAc (3 × 5 ml). Kombinirani organski slojevi su sušeni pomoću  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i upareni pod vakuumom. Rezultirajući sirovi produkt je kromatografiran na silika-gelu. Eluiranje s 10% MeOH u  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  je dalo 24,5 mg (41%) spoja navedenog u naslovu kao krutine. TLC (silika-gel, 10% MeOH u  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 254 nm vizualizacija):  $R_f$  0,35.

Novi primjeri

Međuprodukti

45 Međuprodukt 1: 2-benzil-5-(6-metoksi-2,2-dimetil-tetrahydro-(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il)-2H-tetrazol

U miješanu otopinu međuprodukta 10 (10 g, 41,3 mM) u dimetilformamidu (50 ml) pod dušikom je dodan kalijev karbonat (5,7 g, 41,3 mM) praćen s benzil-bromidom (6 ml, 49,6 mM). Smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi tijekom 18 sati. Voda (100 ml) je dodana i smjesa ekstrahirana s etilnim acetatom (2 × 100 ml). Organske faze su kombinirane, isprane s vodom, slanom vodenom otopinom i sušene magnezijevim sulfatom. Talog, dobiven nakon uparavanja pod smanjenim tlakom je pročišćen kromatografijom na koloni, na flash siliki, uz eluiranje sa smjesom 20% etilnog acetat i cikloheksana čime je dobiven spoj naveden u naslovu kao voštana krutina (2,98 g).

55 TLC  $\text{SiO}_2$  (20% etilni acetat u cikloheksanu)  $R_f = 0,45$

Međuprodukt 2: octena kiselina 4R,5-diacetoksi-2R-(2-benzil-2H-tetrazol-5-il)-tetrahydro-furan-3R-il ester

U međuprodukt 1 (2,98 g, 8,9 mM) je pri sobnoj temperaturi dodana smjesa TFA/voda (40 ml/4 ml) i miješana tijekom 1 sata. Smjesa je uparena pod smanjenim tlakom, s toluenom je dobiven azeotrop (3 × 20 ml). Ostatak je uveden u diklormetan (100 ml) i dimetilaminopiridin (katalitički), te je dodan trietilamin (40 ml, 356 mM). Smjesa je ohlađena na 0 °C i dokapavanjem tijekom 15 min je dodan anhidrid octene kiseline (17 ml, 166 mM). Smjesa je ostavljena da se

zagrije na sobnu temperaturu i miješana tijekom 16 h. Smjesa je uparena pod sniženim tlakom i pročišćena kromatografijom na koloni, na flash siliki, uz eluiranje sa smjesom 50%-tnog etilnog acetata i cikloheksana čime je dobiven spoj naveden u naslovu u obliku ulja (2,44 g).  
Sustav LC/MS A Rt = 3,39 min, m/z = 279 (MH+).

5

Meduprodukt 3: Octena kiselina 4R-acetoksi-5R-(2-benzil-2H-tetrazol-5-il)-2R-(2,6dikloro-purin-9-il)-tetrahidro-furan-3R-il ester

U miješanu otopinu meduprodukta 2 (2,43 g, 6 mM) u acetonitrilu (18 ml) pod atmosferom dušika je dodan 1,8 -diazobiciklo[5,4,0]undek-7-en (1,35 ml, 9 mM) praćen s 2,6-dikloropurinom (1,5 g). Smjesa je ohlađena na 0 °C i dodan je trimetilsililtriflat (1,87 mol, 10,2 mM) dokapavanjem preko 15 min., puštena da se zagrije na 20 °C i miješana tijekom 38 h. Reakcijska smjesa je ugašena dodatkom zasićene vodene otopine natrijevog hidrogenkarbonata (35 ml) i ekstrahirana s etilnim acetatom (3 × 50 ml). Organski dijelovi su kombinirani, isprani s vodom (50 ml), sušeni pomoću magnezijevog sulfata i upareni pod sniženim tlakom. Ostatak dobiven pročišćavanjem kromatografijom na koloni, na flash siliki, uz eluiranje sa smjesom 30% etilnog acetata i cikloheksana je dao spoj naveden u naslovu u obliku ulja (2,36 g). LC/MS sustav B Rt = 3,43 min, m/z = 535 (MH+).

15

Meduprodukt 4: Octena kiselina 4R-acetoksi-5R-(2-benzil-2H-tetrazol-5-il)-2R-[2kloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-tetrahidro-furan-3R-il ester

20

U miješanu otopinu meduprodukta 3 (2,3 g, 4,3 mM) u izopropanolu (40 ml) pod atmosferom dušika je dodan diizopropiletilamin (1,12 ml, 6,5 mM), te nakon toga difeniletil-amin (1,02 g, 5,2 mM), te je smjesa grijana na 50 °C tijekom 18 sati. Reakcijska smjesa je uparena pod smanjenim tlakom, a dobiveni ostatak je pročišćen kromatografijom na koloni, na flash siliki, uz eluiranje sa smjesom 50% etilnog acetata i cikloheksana čime je dobiven spoj naveden u naslovu kao prljavo bijela krutina (2,9 g). Sustav LC/MS B Rt = 3,68 min, m/z = 694 (MH+).

25

Meduprodukt 5: (2R,3S,4R,5R)-2-(2-benzil-2H-tetrazol-5-il)-5-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-tetrahidro-furan-3,4-diol

Otopina meduprodukta 4 (2,9 g, 4,2 mM) i 2-piperidinoetilamina (3 ml, 20,9 mM) u dimetilsulfoksidu (1 ml) je grijana u atmosferi dušika na 90 °C tijekom 72 h. Smjesa je puštena da se ohladi i pročišćena kromatografijom na koloni na flash siliki uz eluiranje sa smjesom 20% metanola, 79% kloroforma i 1% amonijaka čime je dobiven spoj naveden u naslovu u obliku ulja (1,6 g). Sustav LC/MS A Rt = 3,86 min, m/z = 702 (MH+).

35

Meduprodukt 6: (2R,3S,4R,5R)-2-(2H-tetrazol-5-il)-5-[6-(2,2-difeniletilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-tetrahidro-furan-3,4-diol

U 10%-tni paladij na ugljiku (1,6 g) je pod atmosferom dušika dodana otopina meduprodukta 5 (1,67 g, 2,38 mM) u etanolu (50 ml) praćena s amonijevim formatom (0,72 g, 11,9 mM). Smjesa je grijana na 50 °C tijekom 4 h, filtrirana kroz Harborlite® jastučić. Filtrat je uparen pod sniženim tlakom čime je dobiven spoj naveden u naslovu kao blijedo žuta krutin (1,45 g).

40

Sustav LC/MS A Rt = 3,66 min, m/z = 612 (MH+).

Meduprodukt 7: (3aS,4S,6R,6aR)-metoksi-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4-karboksilna kiselina

45

U trogrlu bocu s okruglim dnom od 1 l opremljenu s dodatnim lijevkom, termoparom i ulazom za dušik je dodana D-riboza (50 g) i aceton (400 ml). Smjesa je hlađena do -5 °C, te je nakon toga dodan 2,2-dimetoksiopropan (100 ml) praćen s perkloratnom kiselinom (20 ml). Reakcijska smjesa je puštena da se zagrije na sobnu temperaturu i nakon toga miješana tijekom kratkog perioda. Metanol (70 ml) je dodan i reakcijska smjesa je miješana preko noći. Reakcijska otopina je ohlađena na približno 5 °C i približno 95 ml 30% natrijevog karbonata je dodano dokapavanjem. Smjesa je ostavljena da se zagrije i nakon toga filtrirana. Rezultirajući kolač je ispran s etilnim acetatom (50 ml). Filtrat je koncentriran in vacuo pri približno 200 mbar sve dok nije preostao volumen od 250 ml, razrijeđen s etilnim acetatom (200 ml) i ponovno koncentriran do konačnog volumena od 170 ml. Etilni acetat (200 ml) i voda (200 ml) su dodani i faze su pomiješane i razdvojene. Vodena faza je ispirana dva puta s etilnim acetatom (200 ml) i slojevi su razdvojeni. Kombinirani organski ekstrakti su koncentrirani do konačnog volumena od 200 ml i ponovno razrijeđeni s etilnim acetatom (200 ml) čime je dobivena etil-acetatna otopina 6R-metoksi-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R,-il)-metanola.

55

U trogrlu bocu s okruglim dnom od 2 l dodana je etil-acetatna otopina 6R-metoksi-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il)-metanola, 6% natrijev bikarbonat (158 ml), kalijev bromid (2,3 g) i TEMPO (0,167 g). Reakcijska smjesa je ohlađena na -7 °C. U međuvremeno je natrijev bikarbonat (6,8 g) otopljen u 10 do 13%-tnom

60

natrijevom hipokloritu (400,5 ml). Izbijeljena otopina je dodavana dokapavanjem tijekom približno 40 minuta, održavajući temperaturu ispod 15 °C. Reakcijska smjesa je miješana tijekom približno 2 sata i 10% vodene otopine natrijevog sulfita (47 ml) je dodana. Reakcijska smjesa je miješana tijekom 15 minuta, faze su razdvojene i vodena faza je podešena na pH 2 s 4 M HCl-om, te dva puta ekstrahirana s etilnim acetatom (225 ml). Ekstrakti etilnog acetata su koncentrirani in vacuo čime je dobiven bijeli talog koji je trituiran s cikloheksanom (90 ml). Krutine su filtrirane i sušene in vacuo pri 45 °C da bi dale spoj naveden u naslovu (33,6 g) (46% iskorištenje re D-riboze) kao bijele krutine: t.t. 126 do 129 °C.

Međuprodukt 8: (3aS,4S,6R,6aR)-6-metoksi-2,2-dimetil-tetrahydro-furo[3,4d][1,3]dioksol-4 amid karboksilne kiseline

U troglu bocu s okruglim dnom od 500 ml je dodan međuprodukt 1 (20 g) i etilni acetat (160 ml) praćen s tionl-kloridom (9,4 ml). Reakcijska otopina je grijana pri 50 °C tijekom 2 sata. Plinoviti amonijak (16 g) je dodavan takvom brzinom da je temperatura ostala između 40 i 60 °C. Voda (120 ml) je dodana. Slojevi su razdvojeni i vodeni sloj je dva puta ispiran s etilnim acetatom (80 ml). Kombinirani organski dijelovi su ispirani i koncentrirani in vacuo do suha. Talog je trituiran s cikloheksanom (40 ml), a krutine filtrirane. Kolač je ispran s cikloheksanom (40 ml) i krutine su sušene in vacuo pri 45 °C pri čemu je dobiven spoj naveden u naslovu (16,7 g) (83,9% iskorištenje) kao svijetlo smeđa krutina: točka taljenja = 134 do 136 °C; TLC (95/5 kloroform/metanol/ ~5 kapi TFA na 50 mL/sprej fosfomolibdatne kiseline) rf = 0,49.

Međuprodukt 9: (3aS,4S,6R,6aR)-6-metoksi-2,2-dimetil-tetrahydro-furo[3,4d][1,3]dioksol-4 karbonitril

U troglu bocu s okruglim dnom od 22 l je dodan međuprodukt 2 (643 g), etilni acetat (7,72 l), N,N-dimetilformamid (1,26 l) i trietilamin (2,15 l). Reakcijska otopina je ohlađena na približno 0 °C, te je nakon toga dodan fosforni oksiklorid (1,38 l) takvom brzinom da je temperatura održavana ispod 25 °C. Reakcijska smjesa je miješana tijekom jednog i jednog i pol sata. Vodena otopina kalijevog hidrogenkarbonata (20%, 6,5 l) je dodana dokapavanjem održavajući temperaturu na ili ispod 20 °C. Slojevi su odijeljeni i vodeni sloj je ponovno ekstrahiran etilnim acetatom (3,5 l). Kombinirani organski slojevi su dva puta ispirani s 20% kalijevim hidrogenkarbonatom (3,5 l) i koncentrirani do volumena ostatka od približno 1 l. Aktivni ugljen (15 grama) je dodan u ulje i smjesa je filtrirana kroz celit (80 g). Kolač je ispiran pomoću etilnog acetata (100 ml). Filtrat je koncentriran in vacuo čime je dobiven spoj naveden u naslovu (519 g) (88% iskorištenje) kao crveno narančasto ulje: TLC (1:1 etilni acetat/cikloheksan; sredstvo za vizualizaciju fosfomolibdenska kiselina) rf = 0,73.

Međuprodukt 10: 5-(6R-metoksi-2,2-dimetil-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-1H-tetrazol

U troglu bocu s okruglim dnom od 3 l je dodan međuprodukt 3 (200 g), toluen (2 l), azidotrimetilsilan (332 ml) i dibutil-kositaroksid (24,9 g). Reakcijska smjesa je grijana do 60 °C tijekom 15 sati. Reakcijska smjesa je koncentrirana in vacuo do volumena ostatka od približno 300 ml. Toluenu (1 l) je dodan i otopina je ponovno koncentrirana do volumena ostatka od približno 470 ml. Toluenu (400 ml) i voda (19,8 ml) su dodani i smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi tijekom približno 2 sata. Smjesa je koncentrirana čime je dobiveno približno 250 ml ostatka. Talog je otopljen u toluenu (800 ml) uz grijanje i nakon toga pušten da se ohladi na sobnu temperaturu, te je miješan tijekom >3 dana. Krutine su filtrirane i dva puta ispirane toluenom (250 ml). Produkt je sušen in vacuo čime je dobiven spoj naveden u naslovu (135 g) (55% iskorištenje) kao bijela krutina: t.t. 130 °C.

Primjeri

Primjer 1: 2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-5-[2-(3-hidroksi-propil)-2H-tetrazol-5-il]-tetrahydro-furan-3,4-diol-bis-(trifluoroacetat)

U otopinu međuprodukta 6 (0,06 g, 0,098 mM) u dimetilformamidu (1 ml) je dodan kalijev karbonat (0,023 g, 0,167 mM) praćen s 3-bromopropanolom (0,013 ml, 0,147 mM) u zapečaćenoj bočici (na primjer Reacti-vial™), reakcijska smjesa je miješana tijekom 18 h. Smjesa je filtrirana i filtrat je uparen pod sniženim tlakom i pročišćen pomoću preparativnog HPLC-a, (korištenjem Capital kolone ODS2-IK5 s unutarnjim promjerom 15 mm × 20 mm, uz 30 minutno gradijentno eluiranje s 5 do 95%-tnim acetonitrilom s 0,1% trifluoroctene kiseline) pri čemu je nakon sušenja uz zamrzavanje dobiven spoj naveden u naslovu kao bijela krutina (0,022 g). LC/MS sustav A Rt = 3,59 min, m/z = 670 (MH+).

Primjer 2: 2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piperidin-1-iletilamino)-purin-9-il]-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)-tetrahydro-furan-3,4-diol-bis(trifluoroacetate)

Primjer 2 je proveden na analogan način kao primjer 1 korištenjem 1-bromopropana (0,013 ml, 0,147 mM) pri čemu je nakon sušenja uz zamrzavanje dobiven spoj naveden u naslovu kao bijela krutina (0,026 g). LC/MS sustav A Rt = 3,76 min, m/z = 654 (MH+).

Primjer 3: Octena kiselina 2-(5-{5R-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-3S,4R-dihidroksi-tetrahydro-furan-2R-il}-tetrazol-2-il)-etil-ester-bis-(trifluoroacetat)

5 Primjer 3 je proveden na analogan način kao primjer 1 korištenjem 2-bromoetil-acetata (0,017ml, 0,147 mM) pri čemu je nakon sušenja uz zamrzavanje dobiven spoj naveden u naslovu kao bijela krutina (0,029 g). LC/MS sustav A Rt = 3,68 min, m/z = 698 (MH+).

10 Primjer 4: (2R,3S,4R,5R)-2-(2-ciklopropilmetil-2H-tetrazol-5-il)-5-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-tetrahydro-furan-3,4-diol-bis-(trifluoroacetat)

15 Primjer 4 je proveden na analogan način kao primjer 1 korištenjem (bromometil)-ciklopropana (0,0165 ml, 0,147 mM) pri čemu je nakon sušenja uz zamrzavanje dobiven spoj naveden u naslovu kao bijela krutina (0,023 g). LC/MS sustav A = 3,74 min, m/z = 666 (MH+).

Primjer 5: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2, 2-difenil-etilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-5-[2-(2-hidroksi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-tetrahydro-furan-3,4-diol-bis-(trifluoroacetat)

20 U spoj iz primjera 3 (0,01 g) u metanolu je pod atmosferom dušika dodana otopina natrijevog metoksida (0,005 ml), smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi tijekom 18 sati. Reakcijska smjesa je uparena pod sniženim tlakom, pročišćena korištenjem preparativnog HPLC-a, (upotrebom Capital kolone ODS2-IK5 15 mm × 20 mm unutarnjeg promjera, uz 30 minutno gradijentno eluiranje s 5% do 95% acetonitrila) pri čemu je dobiven spoj naveden u naslovu u gumastom obliku (0,006 g). LC/MS sustav C Rt = 2,54 min, m/z = 656 (MH+).

25 Primjer 6: (2R,3S,4R,5R)-2-[2-(2-kloro-etil)-2H-tetrazol-5-il]-5-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-tetrahydro-furan-3,4-diol-bis-(trifluoroacetat)

30 Primjer 6 je proveden na analogan način kao primjer 1 korištenjem 1-bromo-2-kloroetana (0,012 ml, 0,147 mM) pri čemu je nakon sušenja uz zamrzavanje dobiven spoj naveden u naslovu kao bijela krutina (0,004 g). LC/MS sustav A = 3,79 min, m/z = 674 (MH+).

Primjer 7: (2R,3S,4R,5R)-2-(2-ciklobutil-2H-tetrazol-5-il)-5-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-tetrahydro-furan-3,4-diol-bis(trifluoroacetat)

35 Primjer je proveden na analogan način kao primjer 1 korištenjem bromociklobutana (0,014 ml, 0,147 mM) pri čemu je nakon sušenja uz zamrzavanje dobiven spoj naveden u naslovu kao bijela krutina (0,008 g). LC/MS sustav C = 2,76 min, m/z = 666 (MH+).

40 Primjer 8: (2R,3S,4R,5R)-2-(2-alil-2H-tetrazol-5-il)-5-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-tetrahydro-furan-3,4-diol-bis(trifluoroacetat)

45 Primjer 8 je proveden na analogan način kao primjer 1 korištenjem alil-bromida (0,014 ml, 0,147 mM) pri 0 °C, nakon čega je smjesa miješana pri 0 °C tijekom 3 h da bi dala spoj naveden u naslovu kao prozirnu smolu (0,004 g). LC/MS sustav C Rt = 2,68 min, m/z = 652 (MH+).

#### Biološki podaci

##### (A) Aktivnost agonist na podtipove receptora

50 Spojevi iz primjera su pomno testirani na (1) (aktivnost agonista na podtipove receptora) i dobiveni rezultati su slijedeći:

Primjer br.	A2a	A1	A3
1	22,64	434,8	>93
2	30,95	755,4	>93
3	16,59	310,5	>93
4	37,24	1318,09	>93
5	10,54	159,5	>94
6	24,05	411,9	>97
7	22,98	597,82	>95
8	26,38	>6131	>165

Podaci predstavljaju minimalne vrijednosti nakon što je poslije testiranja utvrđeno da preparati sadržavaju oko 20% neaktivnih nečistoća.

Vrijednosti dane u tablici su ECSO vrijednosti kao omjeri onih od NECA.

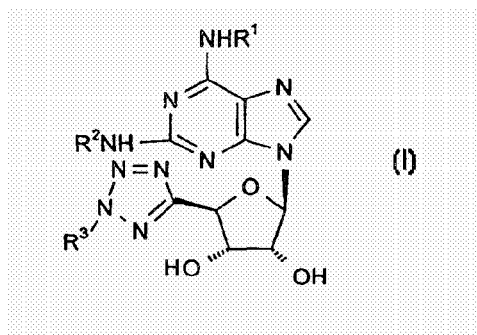
5

## KRATICE

TMS	trimetilsilil
TFA	trifluorocena kiselina
10 DMF	N,N-dimetilformamid
NECA	N-etilkarboksamidadenozin
DMAP	4-dimetilaminopiridin
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloksi, slobodni radikal
TMSOTf	trimetilsililtrifluorometilsulfonat
15 DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undek-7-en
BSA	bistrimetilsililacetamid
DCM	diklorometan
DAST	dietilaminosumpor-trifluorid
Ph	fenil
20 CDI	karbonildiimidazol
NSAID	nesteroidni protuupalni lijek
Bn	benzil

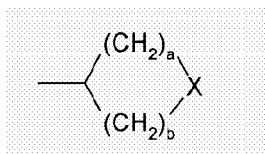
## 25 PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj prikazan formulom (I):



**naznačen time**, da R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> neovisno jedan od drugoga predstavljaju skupine odabrane između:

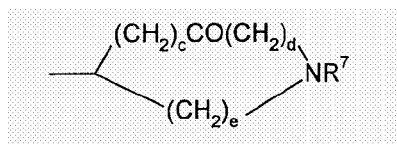
- 30 (i) C<sub>3-8</sub>cikloalkil-;
- (ii) vodik;
- (iii) aril<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-;
- (iv) C<sub>3-8</sub>cikloalkilC<sub>1-6</sub>alkil-;
- (v) C<sub>1-8</sub>alkil-;
- 35 (vi) arilC<sub>1-6</sub>alkil-;
- (vii) R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>N-C<sub>1-6</sub>alkil-;
- (viii) C<sub>1-6</sub>alkil-CH(CH<sub>2</sub>OH)-;
- (ix) arilC<sub>1-5</sub>alkil-CH(CH<sub>2</sub>OH)-;
- (x) arilC<sub>1-5</sub>alkil-C(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>-;
- 40 (xi) C<sub>3-8</sub>cikloalkil neovisno supstituiran s jednom ili više (na primjer 1, 2 ili 3) (CH<sub>2</sub>)<sup>R<sup>6</sup></sup> skupina;
- (xii) H<sub>2</sub>NC(=NH)NHC<sub>1-6</sub>alkil-;
- (xiii) skupinu prikazanu formulom



ili takvu skupinu kod koje je jedan metilenski ugljikov atom susjedan s X, ili oba ako je moguće, supstituiran s metilom;

45

- (xiv) -C<sub>1-6</sub>alkil-OH;
- (xv) -C<sub>1-8</sub>haloalkil-;
- (xvi) skupinu prikazanu formulom



(xvii) aril; i

(xviii)  $-(\text{CH}_2)_f\text{SO}_2\text{NHg}(\text{C}_{1-4}\text{alkil-})_{2-g}$  ili  $-(\text{CH}_2)_f\text{SO}_2\text{NHg}(\text{arilC}_{1-4}\text{alikil-})_{2-g}$ ;

5  $\text{R}^3$  predstavlja metil, etil,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ , n-propil,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ , izopropil, izopropenil, ciklopropil, ciklopropenil, ciklopropilmetil, ciklopropenilmetil, ciklobutil, ciklobutenil,  $(\text{CH}_2)_q\text{halogen}$ ,  $-(\text{CH}_2)_h\text{Y}(\text{CH}_2)_i\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_h\text{COOCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_h\text{OCOCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_h\text{CON}(\text{CH}_2)_m\text{H}((\text{CH}_2)_n\text{H})$ ,  $(\text{CH}_2)_h\text{CO}(\text{CH}_2)_o\text{H}$  ili  $\text{CH}_2\text{C}((\text{CH}_2)_u\text{H})=\text{NO}(\text{CH}_2)_v\text{H}$ ;

10 Y predstavlja O, S ili  $\text{N}(\text{CH}_2)$ ;

a i b neovisno jedan od drugoga predstavljaju cijele brojeve od 0 do 4, pri čemu je  $a + b$  u rangu od 3 do 5;

15 c, d i e neovisno jedan od drugoga predstavljaju cijele brojeve od 0 do 3 pri čemu je  $c + d + e$  u rangu od 2 do 3;

f predstavlja brojeve 2 ili 3, a g predstavlja cijele brojeve od 0 do 2;

p predstavlja brojeve 0 ili 1;

20 q predstavlja brojeve 2 ili 3;

h predstavlja brojeve 2 ili 3;

25 i predstavlja cijele brojeve od 0 do 2 tako da je  $h + i$  u rangu od 2 do 4

j predstavlja cijele brojeve od 0 do 2 tako da je  $h + i + j$  u rangu od 2 do 4

m i n neovisno jedan od drugog predstavljaju cijele brojeve od 0 do 2 tako da je  $m+n$  u rangu od 0 do 2;

30 o predstavlja cijele brojeve od 0 do 2 tako da je  $h+o$  u rangu od 2 do 3;

u i v neovisno jedan od drugoga predstavljaju brojeve 0 ili 1 tako da je  $u+v$  u rangu od 0 do 1;

35  $\text{R}^4$  i  $\text{R}^5$  neovisno jedan od drugoga predstavljaju vodik,  $\text{C}_{1-6}$ alkil, aril, aril $\text{C}_{1-6}$ alkil- ili  $\text{NR}^4\text{R}^5$  zajedno mogu predstavljati piperidinil, piperidinil, morfolinil, azetidil, azepinil, piperazinil ili N- $\text{C}_{1-6}$ alkilpiperazinil.

$\text{R}^6$  predstavlja OH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHCOCH}_3$  ili halogen;

40  $\text{R}^7$  predstavlja vodik,  $\text{C}_{1-6}$ alkil,  $\text{C}_{1-6}$ alkilaril ili  $-\text{COC}_{1-6}$ alkil;

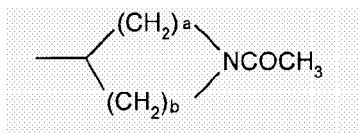
X predstavlja  $\text{NR}^7$ , O, S, SO ili  $\text{SO}_2$ ;

pod uvjetom da kada  $\text{R}^3$  predstavlja metil, etil ili izopropil tada  $\text{R}^1$  i/ili  $\text{R}^2$  neovisno jedan od drugoga moraju predstavljati:

45 (a)  $-(\text{CH}_2)_f\text{SO}_2\text{NHg}(\text{C}_{1-4}\text{alkil-})_{2-g}$  ili  $-(\text{CH}_2)_f\text{SO}_2\text{NHg}(\text{arilC}_{1-4}\text{alikil-})_{2-g}$  gdje je f 2 ili 3, a g je cijeli broj od 0 do 2;

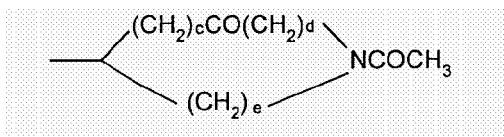
(b)  $\text{C}_{3-8}$ cikloalkil supstituiran neovisno jedan od drugoga s jednom ili više  $-(\text{CH}_2)_p\text{NHCOCH}_3$  skupina;

(c) skupinu prikazanu formulom



50 ili takvu skupinu kod koje je jedan metilenski ugljikov atom susjedan s X, ili oba ako je moguće, supstituiran s metilom;

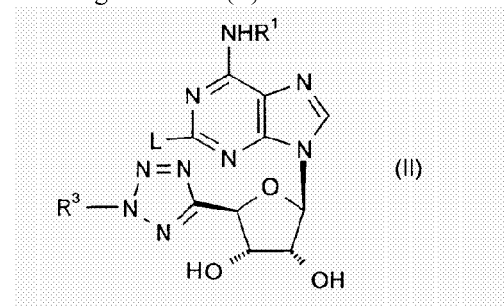
(d) skupinu prikazanu formulom



i njegove soli i solvati.

2. Spoj prikazan formulom (I) prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da  $R^1$  i  $R^2$  ne predstavljaju vodik.
3. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time**, da  $R^1$  predstavlja aril<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-, C<sub>1-8</sub>alkil, vodik ili aril C<sub>1-6</sub> alkil-.
- 5 4. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 3, **naznačen time**, da  $R^1$  predstavlja Ph<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-.
5. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, **naznačen time**, da  $R^2$  predstavlja R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>N-C<sub>1-6</sub>alkil, arilC<sub>1-6</sub> alkil-, aril C<sub>1-3</sub>alkilCH(CH<sub>2</sub>OH)- aril C<sub>1-6</sub> alkil ili C<sub>1-6</sub> alkil-CH(CH<sub>2</sub>OH)-.
6. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 5, **naznačen time**, da  $R^2$  predstavlja (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(piperidin-1-il).
7. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 6, **naznačen time**, da  $R^3$  predstavlja C<sub>1-3</sub>alkil, ciklobutil, ciklopropilmetil, -
- 10 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH ili -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>halogen.
8. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 7, **naznačen time**, da  $R^3$  predstavlja n-propil, 2-propenil, ciklobutil, ciklopropilmetil, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub> ili -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH.
9. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 8, **naznačen time**, da  $R^4$  i  $R^5$  neovisno jedan od drugoga predstavljaju vodik, C<sub>1-6</sub>alkil ili aril ili NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> zajedno mogu predstavljati piroolidinil, piperidinil, morfolinil, azetidil, azepinil, piperazinil ili N-metilpiperazinil.
10. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 9, **naznačen time**, da  $R^6$  predstavlja OH ili NH<sub>2</sub>.
11. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 10, **naznačen time**, da X predstavlja NR<sup>7</sup>, O, S ili SO<sub>2</sub>.
12. Spoj prikazan formulom (I), **naznačen time**, da predstavlja:  
 (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil- etilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)purin-9-il]-5-[2-(3-hidroksi-propil)-2H  
 20 -tetrazol-5-il]-tetrahidro-furan-3,4-diol;  
 2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)purin-9-il]-5-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)  
 -tetrahidro-furan-3,4-diol;  
 2-(5-{5R- [6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)purin-9-il]-3S,4R-dihidroksi-tetrahidro-furan-2R  
 -il}-tetrazol-2-il)-etil ester octene kiseline;  
 25 (2R,3S,4R,5R)-2-(2-ciklopropilmetil-2H-tetrazol-5-il)-5-[6-(2,2-difeniletilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)  
 -purin-9-il]-tetrahidro-furan-3,4-diol;  
 (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)purin-9-il]-5-[2-(2-hidroksi-etil)-2H  
 -tetrazol-5-il]-tetrahidro-furan-3,4-diol;  
 (2R,3S,4R,5R)-2-[2-(2-kloro-etil)-2H-tetrazol-5-il]-5-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)  
 30 -purin-9-il]-tetrahidro-furan-3,4-diol;  
 (2R,3S,4R,5R)-2-(2-ciklobutil-2H-tetrazol-5-il)-5-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9  
 -il]-tetrahidro-furan-3,4-diol;  
 (2R,3S,4R,5R)-2-(2-alil-2H-tetrazol-5-il)-5-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]  
 -tetrahidro-furan-3,4-diol; ili soli ili solvate bilo kojeg od njih.
- 35 13. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da obuhvaća spoj prikazan formulom (I) kao što je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 12 ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol ili solvat u smjesi s jednim ili više farmaceutski prihvatljivih razrjeđivača ili nosača.
14. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 12 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat, **naznačen time**, da se koriste kao farmaceutski pripravak.
- 40 15. Upotreba spoja prikazanog formulom (I) kao što je definiran u bilo kojem od zahtjeva 1 do 12 ili njegove farmaceutski prihvatljive soli ili solvata, **naznačena time**, da se koristi u izradi lijekova za tretman upalnih bolesti.
16. Postupak tretmana ili profilakse upalnih bolesti, na primjer astme, **naznačen time**, da obuhvaća davanje pacijentu efektivne količine spoja prikazanog formulom (I), kao što je definiran u bilo kojem od zahtjeva 1 do 12, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli ili solvata.
- 45 17. Postupak pripreme spoja prikazanog formulom (I) kao što je definiran u bilo kojem od zahtjeva 1 do 12, **naznačen time**, da obuhvaća

(a) reakciju odgovarajućeg spoja prikazanog formulom (II)

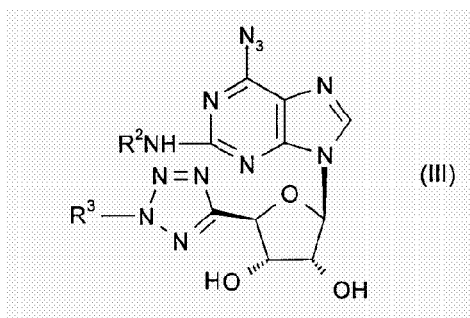


u kojem L predstavlja izlaznu skupinu ili njezin zaštićeni derivat sa spojem prikazanim formulom R<sup>2</sup>NH<sub>2</sub> ili



njegovim zaštićenim derivatom;

- (b) pripremu spoja prikazanog formulom (I), u kojem  $R^1$  predstavlja vodik, redukcijom spoja prikazanog formulom (III)

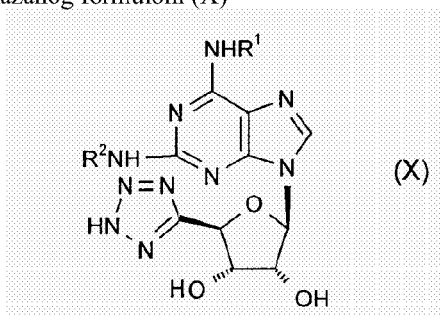


5 ili njegovog zaštićenog derivata; ili

- (c) uklanjanje zaštite sa spoja prikazanog formulom (I) koji je zaštićen;

i gdje je to poželjno ili nužno prevođenjem spoja prikazanog formulom (I) ili njegove soli u neku njegovu drugu sol.

- 10 18. Postupak priprave spoja prikazanog formulom (I) kao što je definiran u bilo kojem od zahtjeva 1 do 12, **naznačen time** da, bez uvjeta, daje proces za pripremu spoja prikazanog formulom (I) koji obuhvaća
- (a) reakciju odgovarajućeg spoja prikazanog formulom (X)



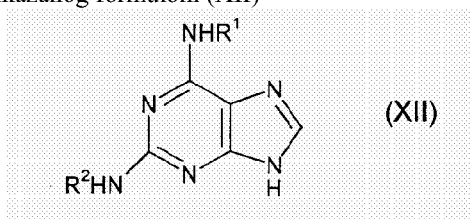
sa spojem prikazanim formulom (XI)

15

$R^3$ -L (XI)

u kojem je L izlazna skupina, a  $R^1$ ,  $R^2$  i  $R^3$  su definirani kao u bilo kojem od zahtjeva 1 do 12; ili

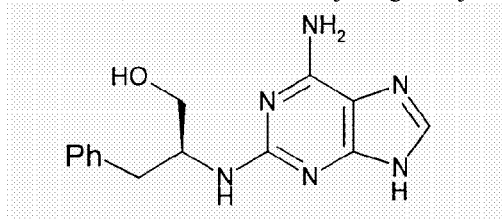
- (b) reakciju odgovarajućeg spoja prikazanog formulom (XII)



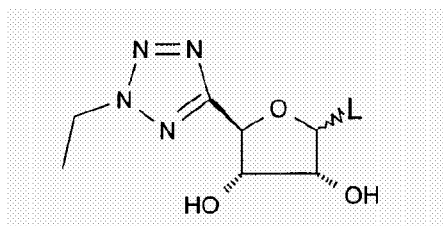
20 sa spojem prikazanim formulom (V) ili njegovim zaštićenim derivatom, gdje su  $R^1$  i  $R^2$  definirani kao u bilo kojem od zahtjeva 1 do 12.

19. Postupak prema zahtjevu 18, **naznačen time**, da predstavlja postupak priprave spoja (2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-tetrahydro-furan-3,4-diol i njegovih soli ili solvata.

- 25 20. Postupak prema zahtjevu 19, **naznačen time**, da obuhvaća reakciju odgovarajućeg spoja prikazanog formulom

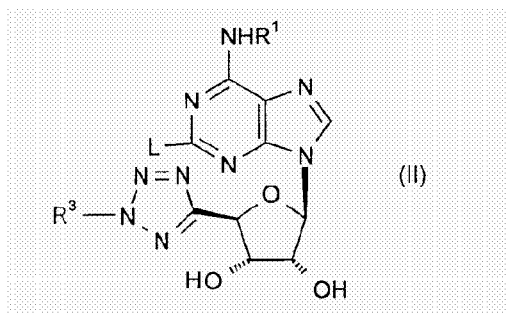


sa spojem prikazanim formulom



ili njegovim zaštićenim derivatom, u kojim je L izlazna skupina.

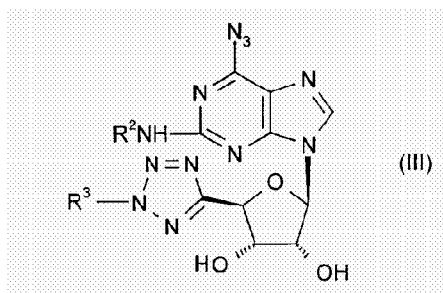
21. Spoj prikazan formulom (II)



5

**naznačen time**, da L predstavlja izlaznu skupinu i  $R^1$  je definiran kao u bilo kojem od zahtjeva 1 do 12, te da  $R^3$  predstavlja n-propil, 2-propenil, ciklobutil, ciklopropilmetil,  $(CH_2)_2OCOCH_3$ , ili  $-(CH_2)_{2-3}OH$  ili njihove zaštićene derivate.

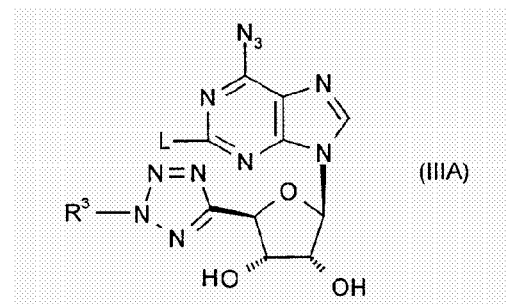
22. Spoj prikazan formulom (III)



10

**naznačen time**, da je  $R^2$  definiran kao u bilo kojem od zahtjeva 1 do 12, te da  $R^3$  predstavlja n-propil, 2-propenil, ciklobutil, ciklopropilmetil,  $-(CH_2)_2OCOCH_3$ , ili  $-(CH_2)_{2-3}OH$ .

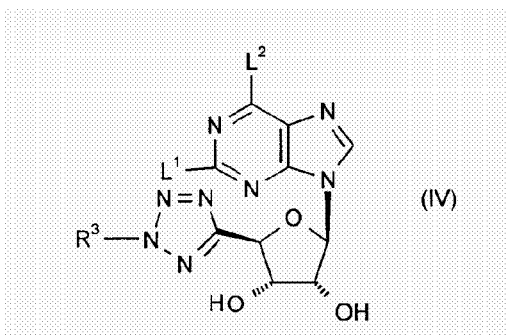
23. Spoj prikazan formulom (IIIA)



15

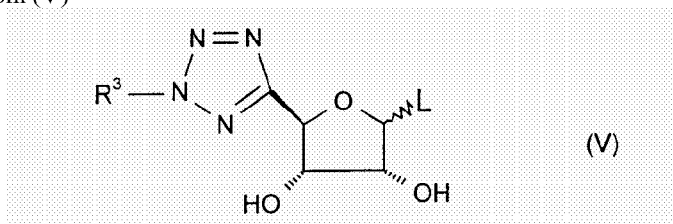
**naznačen time**, da L predstavlja izlaznu skupinu, a  $R^3$  predstavlja n-propil, 2-propenil, ciklobutil, ciklopropilmetil,  $-(CH_2)_2OCOCH_3$ , ili  $-(CH_2)_{2-3}OH$  ili njihove zaštićene derivate.

24. Spoj prikazan formulom (IV)



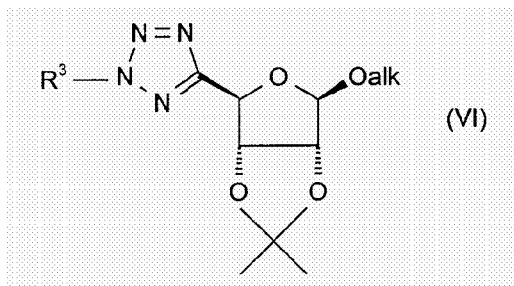
**naznačen time**, da su  $L^1$  i  $L^2$  neovisno jedna od druge predstavljaju izlazne skupine, a  $R^3$  predstavlja n-propil, 2-propenil, ciklobutil, ciklopropilmetil,  $-(CH_2)_2OCOCH_3$ , ili  $-(CH_2)_{2-3}OH$  ili njihove zaštićene derivate.

25. Spoj prikazan formulom (V)



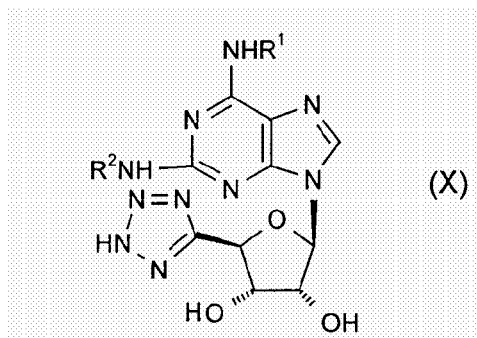
5 **naznačen time**, da L predstavlja izlaznu skupinu, a  $R^3$  predstavlja n-propil, 2-propenil, ciklobutil, ciklopropilmetil,  $-(CH_2)_2OCOCH_3$ , ili  $-(CH_2)_{2-3}OH$  ili njihove zaštićene derivate.

26. Spoj prikazan formulom (VI)



10 **naznačen time**, da alk predstavlja  $C_{1-6}$  alkil, na primjer metil, a  $R^3$  predstavlja n-propil, 2-propenil, ciklobutil, ciklopropilmetil,  $-(CH_2)_2OCOCH_3$ , ili  $-(CH_2)_{2-3}OH$ .

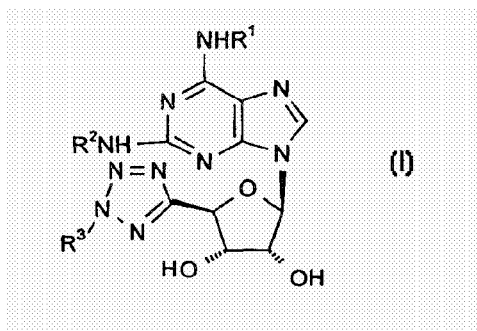
27. Spoj prikazan formulom (X)



**naznačen time**, da su  $R^1$  i  $R^2$  ili njihovi zaštićeni derivati definirani kao u bilo kojem od zahtjeva 1 do 12.

15

## SAŽETAK



Prema ovom izumu omogućeni su novi spojevi prikazani formulom (I), gdje su  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  definirani u tekstu, postupci za njihovu pripremu, formulacije koje ih sadrže i njihova upotreba u terapiji za tretman upalnih bolesti.