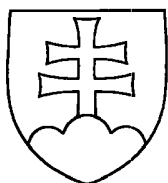


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ  
PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(11), (21) Číslo dokumentu:

1954-2000

- (22) Dátum podania prihlášky: 23. 6. 1999  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9813538.7  
9909482.3  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 23. 6. 1998  
23. 4. 1999  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: GB, GB  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 11. 9. 2001  
Vestník ÚPV SR č.: 09/2001  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/EP99/04269  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO99/67265

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

C07H 19/167,  
A61K 31/70,  
C07H 15/04

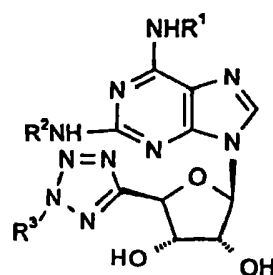
(71) Prihlasovateľ: GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, Middlesex, GB;

(72) Pôvodca: Allen David George, Stevenage, Hertfordshire, GB;  
Chan Chuen, Stevenage, Hertfordshire, GB;  
Cousins Richard Peter Charles, Stevenage, Hertfordshire, GB;  
Cox Brian, Stevenage, Hertfordshire, GB;  
Geden Joanna Victoria, Birmingham, GB;  
Hobbs Heather, Stevenage, Hertfordshire, GB;  
Keeling Suzanne Elaine, Stevenage, Hertfordshire, GB;  
Redgrave Alison Judith, Stevenage, Hertfordshire, GB;  
Roper Thomas Davis IV, Research Triangle Park, NC, US;  
Xie Shiping, Research Triangle Park, NC, US;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov: 2-(Purin-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty, spôsob ich výroby, farmaceutický prostriedok s ich obsahom, ich použitie a medziprodukty

(57) Anotácia:  
Opísané sú 2-(purin-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca (I), ktoré majú výrazne protizápalový účinok, a preto je možné ich použiť vo forme farmaceutického prostriedku na liečenie zápalových ochorení, napríklad astmy. Opísaný je tiež spôsob výroby uvedených účinných látok a medziprodukty.



(I)

2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty, spôsob ich výroby, farmaceutický prostriedok s ich obsahom, ich použitie a medziprodukty

### Oblasť techniky

Vynález sa týka 2-(purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolových derivátov, spôsobu výroby týchto látok, farmaceutických prostriedkov s ich obsahom a ich použitia na liečebné účely.

### Doterajší stav techniky

Zápal je primárna reakcia na poranenie tkaniva alebo mikrobiálnu inváziu a je charakterizovaný adhéziou leukocytov na endotel ciev a aktiváciou tkaniva. Aktivácia leukocytov môže mať za následok vznik toxických zlúčenín kyslíka (napríklad superoxidového aniónu) a uvoľnenie rôznych produktov, napríklad peroxidáz a proteáz. Leukocyty v obehu zahŕňujú neutrofilné, eozinofilné, bazofilné leukocyty, monocyty a lymfocyty. Pri rôznych formách zápalu dochádza k infiltrácii rôznymi typmi leukocytov, najmä v závislosti na cytokínoch a chemotaktických faktoroch, k expresii ktorých dochádza v príslušnom tkanive.

Primárnou funkciou leukocytov je brániť hostiteľa pred inváziou mikroorganizmov, ako napríklad baktérií a parazitov. Pri poranení alebo infekcii tkaniva dochádza k celému radu javov, v dôsledku ktorých dôjde k výstupu leukocytov z obehu do napadnutého tkaniva. Týmto spôsobom má byť zaistené zničenie a fagocytóza cudzorodých a mŕtvych buniek a potom vstrebanie zápalového infiltrátu a vyhojenie tkaniva. Pri chronických zápaloch je však výstup leukocytov často neadekvátny, hojenie je často nedostatočné a zápalová reakcia môže spôsobiť deštrukciu tkaniva.

Štúdie *in vitro* a *in vivo* preukazujú, že látky s účinkom na receptor A<sub>2a</sub> adenosínu majú protizápalové účinky. Príslušné poznatky zhrnul napríklad Cronstein, 1994. Pokusy na izolovaných neutrofiloch preukázali inhibíciu tvorby superoxidov, degranulácie, zhukovania a priľnutia k stenám podľa Cronstein a ďalší, 1993 a 1985, Burkey a Webster 1993, Richter, 1992, Skubitz a ďalší, 1988.

V prípade použitia látok so selektivitou pre receptory A2a väčšou ako pre A2b (napríklad CGS21680), zdá sa byť profil inhibície v súlade s pôsobením na podtyp receptora A2a podľa Dianzani a ďalší, 1994. Látky s agonistickým účinkom s adenosínom môžu tiež potlačovať ďalšie typy leukocytov podľa Elliot a Leonard, 1989, Peachell a ďalší, 1989. Pokusy na zvieratách preukázali protizápalový účinok metotrexátu na receptoroch A2 pre adenosín podľa Asako a ďalší, 1993, Cronstein a ďalší, 1993 a 1994. Adenosín ako taký a tiež látky, zvyšujúce jeho koncentráciu v obehu majú tiež protizápalové účinky *in vivo* podľa Green a ďalší, 1991, Rosengren a ďalší, 1995. Zvýšená koncentrácia adenosínu v krvnom obeh, napríklad pri deficícii adenosín deaminázy, potlačuje reaktivitu imunitného systému podľa Hirschorn, 1993.

Niektoré substituované 4'-karboxamidové a 4'-tioamidoadenosínové deriváty, použiteľné na liečenie zápalových ochorení, sú opísané v medzinárodných patentových prihláškach WO 94/17090, WO 96/02553 a WO 96/02543 (Glaxo Group). Substituované 4'-karboxamidoadenosínové deriváty, ktoré je možné použiť na liečenie demencie, boli opísané v AU 8771946 (Hoechst Japan). Substituované 4'-hydroxymetyladosínové deriváty, použiteľné na liečenie porúch hybnosti žalúdka a čriev boli uvedené v EP-A-423776 a EP-A-423777 (Searle). Substituované 4'-hydroxymetyladosínové deriváty, ktoré je možné použiť ako inhibítory zhukovania krvných doštičiek sú predmetom BE 768925 (Takeda). 4'-Hydroxymetyladosínové deriváty a ich 4'-estery s antihypertenzívnym účinkom alebo s iným účinkom na kardiovaskulárny systém boli opísané v US 4663313, EP 139358 a US 4767747 (Warner Lambert), US 4985409 (Nippon Zoki) a US 5043325 (Whitby Research). 4'-Hydroxymetyladosínové deriváty na použitie na liečenie autoimunitných ochorení sú uvedené v US 5106837 (Scrips Research Institute). 4'-Hydroxymetyladosínové deriváty, ktoré je možné použiť ako antialergické látky boli opísané v US 4704381 (Boehringer Mannheim). Niektoré 4'-tetrazolylalkyladosínové deriváty na liečenie srdcových a obehových ochorení sú všeobecne predmetom DT-A-2621470 (Pharma-Waldhof). Ďalšie 4'-karboxamidoadenosínové deriváty, vhodné na liečenie chorobných stavov srdcovej a cievnej sústavy boli opísané v US 5219840, GB 2203149 a GB 2199036 (Sandoz), WO (94/02497 (US

Dept. Health), US 4968697 a EP 277917 (Ciba-Geigy), US 5424297 (Univ. Virginia) a EP 232813 (Warner Lambert).

Ďalšie 4'-karboxamidoadenozínové deriváty, ktoré nie sú substituované v polohe 2 purínového kruhu boli opísané v DT 2317770, DT 2213180, US 4167565, US 3864483 a US 3966917 (Abbott Labs), DT 2034785 (Boehringer Mannheim), JP 58174322 a JP 58167599 (Tanabe Seiyaku), WO 92/05177 a US 5364862 (Rhone Poulenc Rorer), EP 66918 (Procter and Gamble), WO 86/00310 (Nelson), EP 222330, US 4962194, WO 88/03147 a WO 88/03148 (Warner Lambert) a US 5219839, WO 95/18817 a WO 93/14102 (Lab UPSA). 4'-Hydroxymetyladenozínové deriváty bez substitúcie v polohe 2 purínového kruhu boli opísané aj vo WO 95/11904 (Univ. Florida).

4'-Substituované adenozínové deriváty na použitie ako inhibítory adenozínkinázy sú opísané vo WO 94/18215 (Gensia).

Ďalšie 4'-halogénmetyl-, metyl-, tioalkylmetyl- alebo alkoxymetyl-adenozínové deriváty sú predmetom EP 161128 a EP 181129 (Warner Lambert) a US 3983104 (Schering). Ďalšie 4'-karboxamidoadenozínové deriváty boli opísané v US 7577528 (NIH), WO 91/13082 (Whitby Research) a WO 95/02604 (US Dept. Health).

Niektoré deoxynukleotidy, obsahujúce tetrazolovú skupinu a bez protinfekčnej účinnosti boli uvedené v publikácii Baker a ďalší, 1974, Tetrahedron 30, 2939 až 2942. Iné adenozínové deriváty s obsahom tetrazolovej skupiny, účinné ako inhibítory zhlukovania krvných doštičiek boli opísané v publikácii Mester a Mester, 1972, Pathologie - Biologie, 20 (Suppl.), 11 až 14.

Niektoré deriváty ribózy s obsahom nitrilových skupín boli opísané v publikácii Schmidt a ďalší, 1974, Liebigs Ann. Chem. 1856 až 1863.

Ďalšie publikácie ako WO 98/16539 (Novo Nordisk A/S), opisuje adenozínové deriváty, použiteľní na liečenie ischémie srdcového svalu a mozgu a na liečenie epilepsie, WO 98/01426 (Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Inc.), sa týka adenozínových derivátov s antihypertenzívnym, kardioprotektívnym, antiischémickým a antilipolytickým účinkom a WO 98/01459 (Novo Nordisk A/S), opisujúce N,9-substituované adenínové deriváty, substituované v polohe 4' nesubstituovanou oxazolylovou alebo izoxazolylovou skupinou a použitie takýchto zlúčenín na liečenie porúch, vyvolaných u človeka pôsobením cytokínov, WO

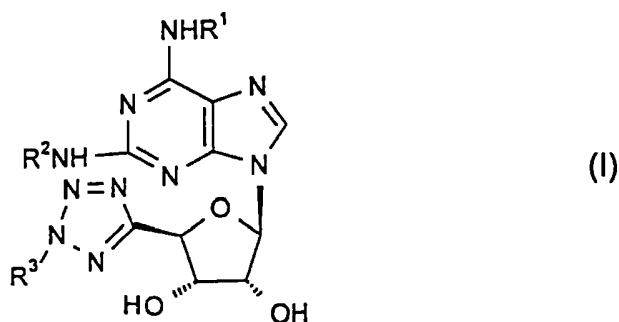
98/28319 (Glaxo Group Limited), publikovaná po najnovšej prioritě tejto prihlášky opisuje 4'-substituované tetrazol-2-(purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty.

Teraz bola zistená nová skupina zlúčenín so širokým spektrom protizápalovej účinnosti. Tieto látky vyvolávajú inhibíciu priťahovania leukocytov a inhibíciu ich aktivácie a majú agonistický účinok na receptore 2a pre adenosín. Tieto látky je teda možné použiť na liečebné účely na zabránenie poškodenia tkaniva pôsobením leukocytov a chorôb, pri ktorých dochádza k nahromadeniu leukocytov v mieste zápalu. Uvedené látky sú bezpečnejšie ako kortikosteroidy, ktorých použitie je obmedzené ich závažnými vedľajšími účinkami.

Zlúčeniny podľa vynálezu majú zlepšený profil účinnosti v porovnaní so známymi agonistami, selektívnymi pre receptory A2a v tom zmysle, že všeobecne nemajú agonistický účinok na ľudskom receptore A3. Môžu mať dokonca na tomto receptore antagonistický účinok. Táto účinnosť je veľmi výhodná vzhľadom na to, že receptory A3 sa nachádzajú aj na leukocytoch, najmä eozinofilných a ďalších zápalových bunkách (ako je napríklad žirna bunka) a aktivácia týchto receptorov teda môže podporovať zápalové pochody podľa Kohno a ďalší, 1996, Van Schaick a ďalší, 1996. Je dokonca pravdepodobné, že bronchokonstrikčné účinky adenosínu u astmatikov môžu byť sprostredkované cez receptor A3 pre adenosín podľa Kohno a ďalší, 1996.

### Podstata vynálezu

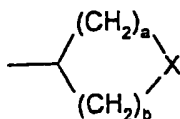
Podstatou vynálezu sú 2-(purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I



kde

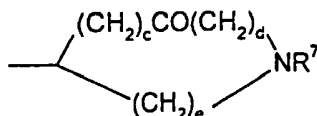
R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> nezávisle znamenajú niektorú z nasledujúcich skupín:

- i) C<sub>3-8</sub>cykloalkyl,
- ii) atóm vodíka,
- iii) (aryl)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-,
- iv) C<sub>3-8</sub>cykloalkyl-C<sub>1-6</sub>alkyl,
- v) C<sub>1-8</sub>alkyl,
- vi) aryl-C<sub>1-6</sub>alkyl,
- vii) R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>N-C<sub>1-6</sub>alkyl,
- viii) C<sub>1-6</sub>alkyl-CH(CH<sub>2</sub>OH)-,
- ix) aryl-C<sub>1-5</sub>alkyl-CH(CH<sub>2</sub>OH)-,
- x) aryl-C<sub>1-5</sub>alkyl-C(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>-,
- xi) C<sub>3-8</sub>cykloalkyl, nezávisle substituovaný jednou alebo viacerými skupinami, napríklad 1, 2 alebo 3 skupinami -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>,
- xii) H<sub>2</sub>NC(=NH)NHC<sub>1-6</sub>alkyl,
- xiii) skupinu všeobecného vzorca



alebo podobnú skupinu, v ktorej je jeden atóm uhlíka metylénovej skupiny, susediaci so skupinou X alebo obidva tieto atómy, substituované metylovou skupinou,

- xiv) -C<sub>1-6</sub>alkyl-OH,
- xv) -C<sub>1-8</sub>halogénalkyl,
- xvi) skupinu všeobecného vzorca



- xvii) aryl, a
  - xviii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>g</sub>(C<sub>1-4</sub>alkyl)<sub>2-g</sub> alebo -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>g</sub>(arylC<sub>1-4</sub>alkyl)<sub>2-g</sub>,
- R<sup>3</sup> znamená metyl, etyl, -CH=CH<sub>2</sub>, *n*-propyl, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH<sub>3</sub>, izopropyl, izopropenyl, cyklopropyl, cyklopropenyl, cyklopropylmetyl, cyklopropenylmetyl, cyklobutyl, cyklobutenyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>halogén, -(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>Y(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>COOCH<sub>3</sub>,

$-(\text{CH}_2)_h\text{OCOCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_h\text{CON}(\text{CH}_2)_m\text{H}((\text{CH}_2)_n\text{H})$ ,  $-(\text{CH}_2)_h\text{CO}(\text{CH}_2)_o\text{H}$  alebo  
 $-\text{CH}_2\text{C}((\text{CH}_2)_u\text{H})=\text{NO}(\text{CH}_2)_v\text{H}$ ,

Y znamená O, S alebo  $\text{N}(\text{CH}_2)_j$ ,

a a b nezávisle znamenajú celé čísla 0 až 4 za predpokladu, že  $a+b$  je v rozmedzí 3 až 5,

c, d a e nezávisle znamenajú celé čísla 0 až 3 za predpokladu, že  $c+d+e$  je v rozmedzí 2 až 3,

f znamená 2 alebo 3 a

g znamená celé číslo 0 až 2,

p znamená 0 alebo 1,

q znamená celé číslo 2 alebo 3,

h znamená celé číslo 2 alebo 3,

i znamená celé číslo 0 až 2, pričom  $h+i$  je v rozmedzí 2 až 4,

j znamená celé číslo 0 až 2, pričom  $h+i+j$  je v rozmedzí 2 až 4,

m a n nezávisle znamenajú celé číslo 0 až 2, pričom  $m+n$  je v rozmedzí 0 až 2,

o znamená celé číslo 0 až 2, pričom  $h+o$  je v rozmedzí 2 až 3,

u a v nezávisle znamenajú 0 alebo 1, pričom  $u+v$  je v rozmedzí 0 až 1,

$\text{R}^4$  a  $\text{R}^5$  nezávisle znamenajú atóm vodíka,  $\text{C}_{1-6}$ alkyl, aryl, aryl- $\text{C}_{1-6}$ alkyl alebo môže skupina  $\text{NR}^4\text{R}^5$  znamenať pyrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, azetidinyl, azepinyl, piperazinyl alebo  $\text{N-C}_{1-6}$ alkylpiperazinyl,

$\text{R}^6$  znamená  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCOCH}_3$  alebo atóm halogénu,

$\text{R}^7$  znamená atóm vodíka,  $\text{C}_{1-6}$ alkyl,  $\text{C}_{1-6}$ alkylaryl alebo  $-\text{COC}_{1-6}$ alkyl,

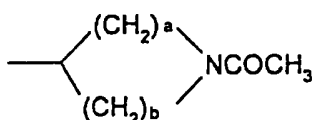
X znamená  $\text{NR}^7$ , O, S, SO alebo  $\text{SO}_2$ ,

s tým, že keď  $\text{R}^3$  znamená metyl, etyl alebo izopropyl, potom  $\text{R}^1$  a/alebo  $\text{R}^2$  nezávisle musia znamenať:

a)  $-(\text{CH}_2)_f\text{SO}_2\text{NH}_g(\text{C}_{1-4}\text{alkyl-})_{2-g}$  alebo  $-(\text{CH}_2)_f\text{SO}_2\text{NH}_g(\text{arylC}_{1-4}\text{alkyl-})_{2-g}$ , kde f je 2 alebo 3 a g je celé číslo 0 až 2,

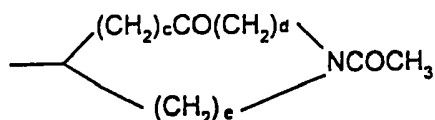
b)  $\text{C}_{3-8}$ cykloalkyl nezávisle substituovaný jednou alebo viacerými skupinami  $-(\text{CH}_2)_p\text{NHCOCH}_3$ ,

c) skupinu všeobecného vzorca



alebo skupinu, kde jeden metylénový atóm uhlíka susediaci s X alebo oba atómy uhlíka, pokiaľ sú prítomné sú substituované metylom,

d) skupinu všeobecného vzorca



ako aj soli a solváty týchto zlúčenín.

C<sub>1-6</sub>alkyl znamená alifatický uhľovodíkový zvyšok s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nasýtený alebo nenasýtený a obsahujúci 1 až 6 atómov uhlíka. Podobným spôsobom je možné interpretovať skupiny s inou dĺžkou reťazca ako je C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-5</sub>alkyl, C<sub>2-4</sub>alkyl a C<sub>1-8</sub>alkyl.

Aryl znamená mono- a bicyklické aromatické kruhy, ako fenyl alebo naftyl a tiež heterocyklické aromatické kruhy, obsahujúce 1 až 3 heteroatómy zo skupiny N, O a S, napríklad pyridinyl, pyrimidinyl, tiofenyl, imidazolyl, chinolinyl, furanyl, pyrolyl alebo oxazolyl, prípadne substituované napríklad substituentmi zo skupiny C<sub>1-6</sub>alkyl, atóm halogénu, hydroxyskupina, nitroskupina, C<sub>1-6</sub>alkoxyskupina, kyano skupina, aminoskupina, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> alebo -CH<sub>2</sub>OH.

Príkladom C<sub>3-8</sub>cykloalkylových skupín vo význame R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> môžu byť monocyklické cykloalkylové skupiny, ako je cyklopentyl alebo cyklohexyl a bicyklické alkylové skupiny, napríklad norbornyl ako je exonorborn-2-yl.

Zo skupín (aryl)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>- vo význame R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> je možné uviesť skupinu Ph<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>- alebo podobnú skupinu, v ktorej je jedna alebo obidve fenylové skupiny substituované, napríklad atómom halogénu alebo C<sub>1-4</sub>alkylovým zvyškom.

Príkladom C<sub>3-8</sub>cykloalkylC<sub>1-6</sub>alkylu vo význame R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> môže byť etylcyklohexyl.

Ako príklad C<sub>1-8</sub>alkylovej skupiny vo význame R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> je možné uviesť skupiny -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>3</sub>, -CH(Et)<sub>2</sub> a CH<sub>2</sub>=C(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

Z arylC<sub>1-6</sub>alkylových skupín vo význame R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> je možné uviesť skupiny -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph, -CH<sub>2</sub>Ph, v ktorých fenylová skupina môže byť raz alebo viackrát substituovaná atómom halogénu, napríklad jódu, aminoskupinou, metoxyskupinou, hydroxyskupinou, -CH<sub>2</sub>OH alebo -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, ďalej môže ísť o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-pyridinyl, napríklad -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-pyridín-2-yl, prípadne substituovaný aminoskupinou, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-

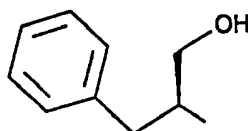


imidazolyl, prípadne *N*-substituovaný  $C_{1-6}$ alkylovým zvyškom, najmä metylovým zvyškom.

Ako príklady skupiny  $R^4R^5N-C_{1-6}$ alkyl vo význame  $R^1$  a  $R^2$  je možné uviesť etylpiperidín-1-yl, etylpyrolidín-1-yl, etylmorfolín-1-yl,  $-(CH_2)_2NH(\text{pyridín-2-yl})$  a  $-(CH_2)_2NH_2$ .

Príkladom skupiny  $C_{1-6}$ alkyl- $CH(CH_2OH)-$  vo význame  $R^1$  a  $R^2$  je napríklad  $Me_2CHCH(CH_2OH)-$ .

Skupiny aryl $C_{1-5}$ alkyl- $CH(CH_2OH)-$  vo význame  $R^1$  a  $R^2$  zahŕňujú skupinu  $PhCH_2CH(CH_2OH)-$  a najmä skupinu vzorca

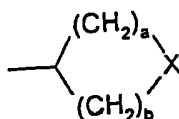


Ako príklad skupiny aryl $C_{1-5}$ alkyl- $C(CH_2OH)_2$  vo význame  $R^1$  a  $R^2$  je možné uviesť skupinu  $PhCH_2C(CH_2OH)_2-$ .

Príkladom  $C_{3-8}$ cykloalkylových skupín, nezávisle substituovaných jednou alebo väčším počtom (1, 2 alebo 3) skupín  $-(CH_2)_pR^6$  vo význame  $R^1$  a  $R^2$  je napríklad možné uviesť 2-hydroxycyklopentyl a 4-aminocyklohexyl, najmä *trans*-4-aminocyklohexyl.

Skupiny  $H_2NC(=NH)NHC_{1-6}$ alkyl vo význame  $R^1$  a  $R^2$  zahŕňujú skupinu  $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_2-$ .

Príkladom skupiny

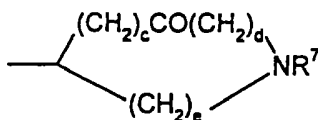


vo význame  $R^1$  a  $R^2$  je možné uviesť pyrolidín-3-yl, piperidín-3-yl, piperidín-4-yl alebo deriváty týchto skupín, v ktorých atóm dusíka v kruhu je substituovaný  $C_{1-6}$ alkylovou skupinou, napríklad metylovou skupinou alebo benzylovou skupinou, tetrahydro-1,1-dioxidtiofén-3-yl, tetrahydropyrán-4-yl, tetrahydropyrán-4-yl a 1,1-dioxohexahydro-1.λ.6.tiopyrán-4-yl.

Skupiny  $-C_{1-6}$ alkyl-OH vo význame  $R^1$  a  $R^2$  zahŕňujú napríklad skupinu  $-CH_2CH_2OH$ .

C<sub>1-8</sub>halogénalkylové skupiny vo význame R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> sú napríklad skupiny -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl a (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>ClC(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-.

Príkladom skupín všeobecného vzorca



vo význame R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> je možné uviesť 2-oxopyrolidín-4-yl, 2-oxopyrolidín-5-yl alebo deriváty týchto skupín, v ktorých je atóm dusíka v kruhu substituovaný C<sub>1-6</sub>-alkylovou skupinou, ako je napríklad metylová skupina alebo benzylovou skupinou.

Ako príklad arylovej skupiny vo význame R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> je možné uviesť fenyl, prípadne substituovaný atómom halogénu, napríklad fluóru, najmä v polohe 4.

Vo význame R<sup>7</sup> môže byť príkladom C<sub>1-6</sub>alkylového zvyšku metyl, príkladom C<sub>1-6</sub>alkylarylového zvyšku vo význame R<sup>7</sup> môže byť benzyl a príkladom COC<sub>1-6</sub>-alkylovej skupiny vo význame R<sup>7</sup> môže byť -COCH<sub>3</sub>.

Príkladom C<sub>1-5</sub>alkylového zvyšku vo význame R<sup>3</sup> je *n*-propyl alebo alyl. Príkladom C<sub>3-4</sub>cykloalkylového zvyšku vo význame R<sup>3</sup> je cyklobutyl. Príkladom -(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>H vo význame R<sup>3</sup> je -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe. Príkladom C<sub>2-4</sub>alkylového zvyšku substituovaného halogénom alebo hydroxy je -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH a -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH.

Vo výhodných uskutočneniach neznamenajú R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> súčasne atómy vodíka.

Výhodným významom pre R<sup>1</sup> je (aryl)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-, C<sub>1-8</sub>alkyl, vodík alebo aryl-C<sub>1-6</sub>alkyl. Zvlášť výhodným významom pre R<sup>1</sup> je Ph<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-, -CH(Et)<sub>2</sub>, vodík alebo fenyletyl, najmä Ph<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-.

Výhodným významom pre R<sup>2</sup> je R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>NC<sub>1-6</sub>alkyl-, arylC<sub>1-6</sub>alkyl-, arylC<sub>1-5</sub>alkylCH(CH<sub>2</sub>OH)-, arylC<sub>1-6</sub>alkyl alebo C<sub>1-6</sub>alkyl-CH(CH<sub>2</sub>OH)-.

Zvlášť výhodne R<sup>2</sup> znamená (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(piperidín-1-yl), 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)etyl, 1*S*-hydroxymetyl-2-fenyletyl, fenyletyl alebo 1*S*-hydroxymetyl-2-metylpropyl, najmä -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(piperidín-1-yl).

Výhodne R<sup>3</sup> znamená C<sub>1-3</sub>alkyl (vrátane *n*-propyl a 2-propenyl), cyklobutyl, cyklopropylmetyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH alebo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>halogén. Výhodnejšie R<sup>3</sup> znamená *n*-propyl, 2-propenyl, cyklobutyl, cyklopropylmetyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub> alebo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH. Zvlášť výhodne R<sup>3</sup> znamená -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH alebo -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, najmä -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub> alebo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, obzvlášť -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH.

Zvlášť výhodným významom pre  $R^4$  a  $R^5$  je nezávisle atóm vodíka,  $C_{1-4}$ alkyl alebo aryl alebo  $NR^4R^5$  spolu znamenajú pyrrolidinyľ, piperidinyľ, morfolinyľ, azetidinyľ, azepinyľ, piperazinyľ alebo *N*-metylpiperazinyľ.

Výhodným významom pre  $X$  je skupina  $NR^7$ , O, S alebo  $SO_2$ , najmä  $NR^7$  alebo  $SO_2$ , obzvlášť  $NR^7$ .

Výhodne  $a$  a  $b$  oba znamenajú 2 alebo  $a$  znamená 1 a  $b$  znamená 2.

Výhodne  $R^7$  znamená vodík.

Výhodne  $p$  znamená 0. Výhodne  $q$  znamená 2. Výhodne  $h$  znamená 2. Výhodne  $i$  znamená 0 alebo 1, najmä 1. Výhodne  $j$  znamená 1. Výhodne  $m$  a  $n$  znamenajú 0 alebo 1. Výhodne  $o$  znamená 1. Výhodne  $u$  a  $v$  znamenajú 0.

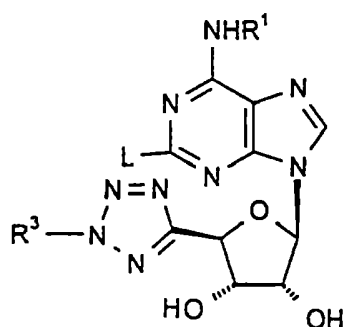
Výhodne  $R^6$  znamená OH alebo  $NH_2$ , najmä  $NH_2$ .

Výhodným významom pre  $c$  je 0 a  $d$  znamená buď 2 a  $e$  znamená 0 alebo  $d$  znamená 1 a  $e$  znamená 1.

Vo všeobecnom vzorci I je znázornená absolútna stereochemia v oblasti tetrahydrofuránového kruhu. V prípade, že bočné reťazce obsahujú stredy chiralít, zahrnuje vynález aj zmesi enantiomérov vrátane racemických zmesí, diastereoméry a jednotlivé enantioméry. Všeobecne je výhodné použitie zlúčenín všeobecného vzorca I vo forme jediného čisteného jednotlivého enantioméru.

Súčasť podstaty vynálezu tvorí aj spôsob výroby derivátov všeobecného vzorca I, v ktorom sa

a) na zlúčeninu všeobecného vzorca II



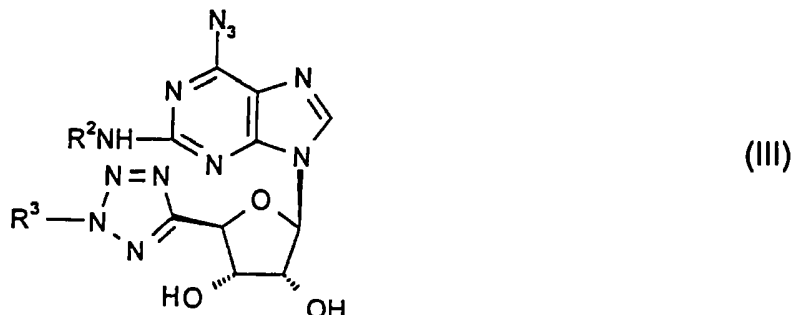
(II)

kde  $L$  znamená odštiepiteľnú skupinu,

alebo na jej chránený derivát,

pôsobí zlúčeninou  $R^2NH_2$  alebo jej chráneným derivátom;

b) alebo na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom  $R^1$  znamená atóm vodíka sa redukuje zlúčenina všeobecného vzorca III



alebo jej chránený derivát, alebo

c) sa odstráni chrániaca skupina v zlúčenine všeobecného vzorca I, ktorá je chránená,

a potom prípadne, ak je to žiadúce, sa premení zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej soľ na inú soľ.

Reakcia podľa postupu a), kde L znamená atóm halogénu, napríklad chlóru alebo fluóru sa zvyčajne uskutočňuje zahriatím reakčných zložiek na teplotu 50 až 150 °C v prítomnosti rozpúšťadla, napríklad DMSO. Výhodne obsahuje reakčná zmes organickú bázu, napríklad trisubstituovaný organický amín, ako je diizopropyletylamín. Za týchto podmienok je zvlášť výhodným významom pre Hal atóm fluóru (najmä v prípade, ak  $R^1$  znamená atóm vodíka), pretože v tomto prípade reakcia prebieha rýchlo a účinne.

Postup b) je možné uskutočniť katalytickou hydrogenáciou, napríklad pri použití Pd na aktívnom uhlí obvyklým spôsobom.

Pri uskutočňovaní spôsobu c) je možné príklady ochranných skupín a spôsob ich odstránenia nájsť v publikácii T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley and Sons, 1991. Vhodnými ochrannými skupinami na hydroxyskupine sú napríklad alkyl, ako metyl, acetálové skupiny, ako acetonid a acylové skupiny, ako acetyl alebo benzoyl. Tieto skupiny je možné odstrániť hydrolýzou. Ďalšou vhodnou skupinou je arylalkyl, ako napríklad benzyl, odstrániteľný katalytickou hydrogenolýzou. Výhodnými ochrannými skupinami na aminoskupine sú napríklad sulfonyl ako tosyl, acyl ako je benzyloxykarbonyl alebo

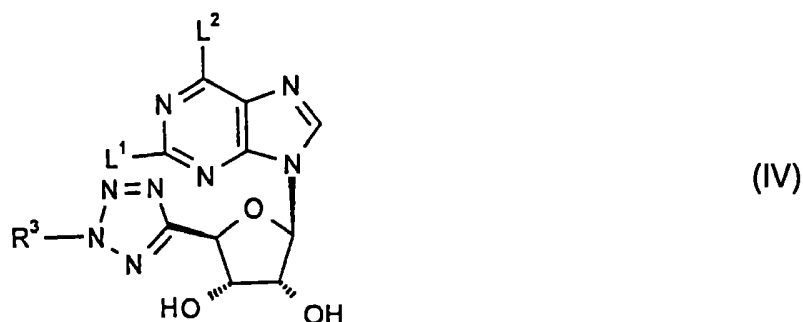
*tert*-butoxy-karbonyl a arylalkyl, ako napríklad benzyl, tieto skupiny je možné odstrániť hydrolýzou alebo hydrogenolýzou podľa potreby.

Výhodnými soľami zlúčenín všeobecného vzorca I sú fyziologicky prijateľné soli, napríklad adičné soli s kyselinami, odvodené od anorganických a organických kyselín, napríklad hydrochloridy, hydrobromidy, 1-hydroxy-2-naftoáty, mesiláty, sulfáty, fosfáty, acetáty, benzoany, citrany, jantarany, mliečnany, vínany, fumaráty a maleáty, môže tiež ísť o soli s anorganickými bázami, napríklad sodné soli. Tie soli, ktoré nie sú fyziologicky prijateľné, je možné použiť na prípravu zlúčenín vzorca I a ich fyziologicky prijateľných solí. Ako príklady týchto solí je možné uviesť trifluóracetáty a mravčany.

Príkladom vhodných solvátov zlúčenín všeobecného vzorca I môžu byť ich hydráty.

Adičné soli uvedených látok s kyselinami je možné pripraviť tak, že sa na voľnú látku všeobecného vzorca I pôsobí príslušnou kyselinou.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II je možné pripraviť tak, že sa na zlúčeninu všeobecného vzorca IV



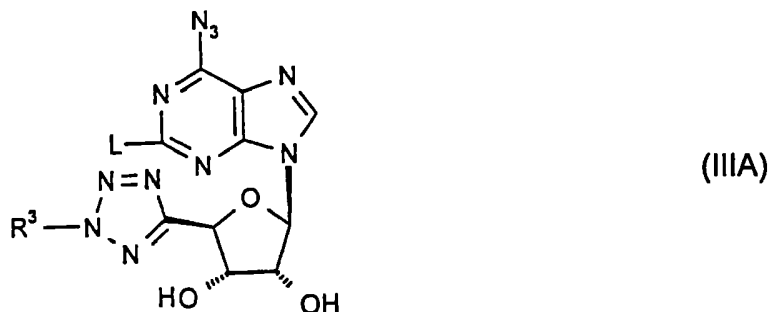
alebo na jej chránený derivát,

pôsobí zlúčeninou všeobecného vzorca  $R^1NH_2$ .

$L^1$  a  $L^2$  nezávisle znamenajú odštiepiteľné skupiny, najmä atómy halogénu, ako je chlór alebo fluór.

Táto reakcia sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti bázy, napríklad organického amínu, ako napríklad diizopropyletylamínu v rozpúšťadle, napríklad alkohole ako je izopropanol pri zvýšenej teplote, napríklad za varu pod spätným chladičom.

Zlúčeniny všeobecného vzorca III a ich chránené deriváty je možné pripraviť reakciou zlúčenín vzorca IIIA

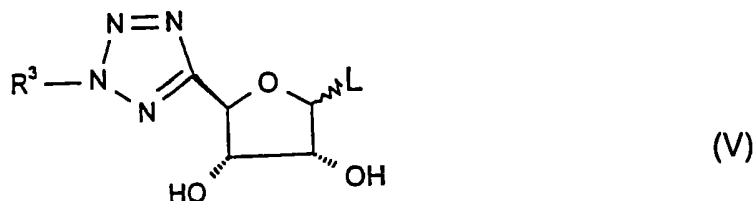


alebo chráneného derivátu tejto látky,

kde L znamená odštiepiteľnú skupinu, ako halogén, napríklad chlór alebo fluór, so zlúčeninou  $R^2NH_2$  za obvyklých podmienok.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IIIA alebo ich chránené deriváty je možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IV alebo jej chráneného derivátu s azidom, napríklad azidom sodným za obvyklých podmienok.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IV alebo ich chránené deriváty je možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca V



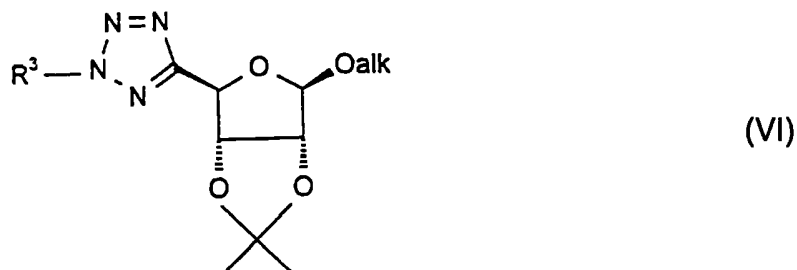
kde L znamená odštiepiteľnú skupinu,

alebo reakciou chráneného derivátu tejto látky s 2,6-dihalogénpurínom, napríklad 2,6-dichlórpurínom.

Výhodné je použitie zlúčeniny vzorca V, v ktorej vo zvyšku ribózy sú hydroxylové skupiny v polohách 2 a 3 chránené, napríklad acetylovou skupinou. Odštiepiteľná skupina L môže byť hydroxyskupina, výhodne však ide o  $C_{1-6}$ alkoxy-skupinu, ako je metoxyskupina alebo etoxyskupina, esterovú časť, napríklad acetyloxy alebo benzyloxy skupinu alebo o atóm halogénu. Výhodnou skupinou L je

acetoxyskupina. Reakcia sa uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako MeCN v prítomnosti Lewisovej kyseliny, ako TMSOTf a DBU pri 70 až 80 °C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca V je možné pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca VI



kde alk znamená C<sub>1-6</sub>alkyl, napríklad metyl,

tak, že sa na zlúčeninu všeobecného vzorca VI pôsobí kyselinou trifluóroctovou vo vode s následným opätovným zavedením ochranných skupín, napríklad reakciou s anhydridom kyseliny octovej v pyridíne.

Zlúčeniny všeobecného vzorca V, v ktorých L znamená atóm halogénu je možné pripraviť zo zodpovedajúcich 1'-alkoholov alebo 1'-esterov, napríklad z acetátu. Reakcia sa zvyčajne uskutočňuje pôsobením bezvodnej HCl alebo HBr. 1'-Jodidy je možné pripraviť priamo pôsobením trimetylsilyljodidu a 1'-fluoridy je možné pripraviť pôsobením DAST. Zvyčajne sa použije inertné rozpúšťadlo, ako dietyléter, DCM, THF alebo CCl<sub>4</sub>.

Zlúčeninu vzorca VI je možné pripraviť podľa nasledujúcej schémy 1.

Schéma 1

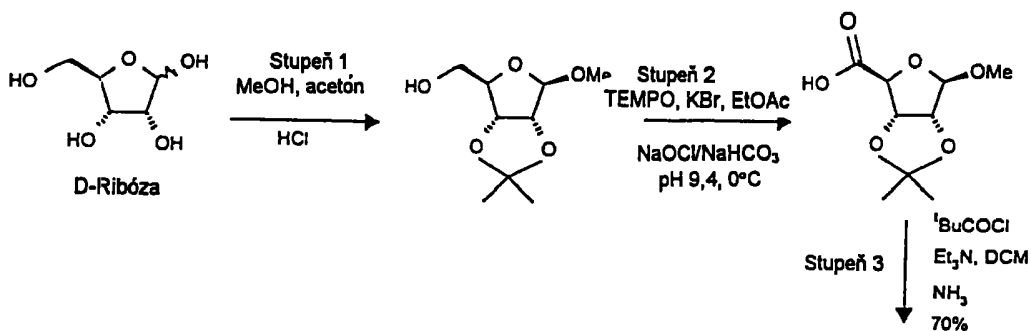
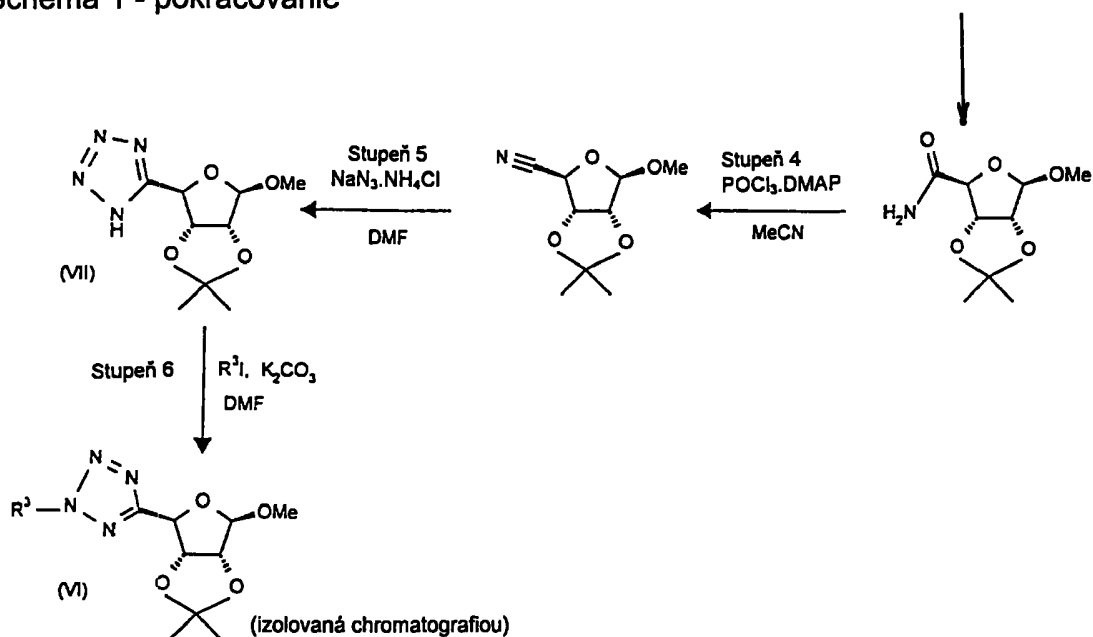


Schéma 1 - pokračovanie

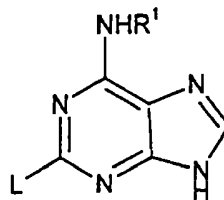


Všeobecné podmienky pre stupne 1 až 6 tejto schémy sú odborníkom známe. Je tiež zrejmé, že podmienky a reakčné činidlá, boli uvedené len ako príklady, odborník ľahko zvolí inú kombináciu na dosiahnutie toho istého výsledku. Napríklad v stupni 1 je možné použiť iný alkohol, napríklad C<sub>1-6</sub>alkylalkohol na zavedenie odlišnej odštiepiteľnej C<sub>1-6</sub>alkyloxyskupiny v zlúčeninách všeobecného vzorca VII a VI. Stupeň 1 môže byť tiež modifikovaný náhradou HCl kyselinou chloristou (HClO<sub>4</sub>) a 2,2-dimetyloxypropánom alebo alternatívne acetylchloridom (ktorý má výhodu, že udržuje vysoký výťažok a nevyžaduje použitie chloristanovej soli). Alternatívne podmienky sa môžu použiť v stupni 3, kedy sa môže využiť etylacetát, tionylchlorid a plynný amoniak (ktorý má výhodu, spočívajúcu v tom, že sa vyhne použitiu chlorovaného rozpúšťadla a vzniku nečistôt pivaloátu amónneho). V prípade, že v zlúčeninách všeobecného vzorca VII je vhodná iná odštiepiteľná skupina než OMe, je túto látku možné získať analogicky postupom, opísaným na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca V. V stupni 1 je tiež možné použiť iné ochranné skupiny pre hydroxyskupiny v polohách 2 a 3 zvyšku ribózy. Bolo tiež preukázané, že stupeň 5 sa ľahko uskutočňuje použitím azidotrimetylsilánu a dibutylcínoxidu v toluéne.



Po ukončení stupňa 6 je možné výsledný surový produkt čistiť bežným spôsobom, najmä rýchlou chromatografiou pod dusíkom. Dobré výsledky je možné dosiahnuť tak, že sa surový produkt naniesie v čo najmenšom objeme dichlórmetánu na stĺpec Kieselgel 60 (Merck 9385) a na elúciu sa použije gradient 10 % až 40 % etylacetátu v cyklohexáne.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II a ich chránené deriváty je možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca V alebo jej chráneného derivátu so zlúčeninou všeobecného vzorca VIII



(VIII)

kde L znamená odštiepiteľnú skupinu, ako je atóm halogénu, napríklad chlóru alebo fluóru, potom sa prípadne odstránia ochranné skupiny, ktoré sa potom prípadne znova zavedú.

Výhodné je použitie zlúčenín všeobecného vzorca V v chránenej forme. Výhodne je najmä hydroxyskupina v polohe 2 zvyšku ribózy chránená vo forme esterovej skupiny, napríklad naviazaním acetylovej alebo benzoylovej skupiny vzhľadom na to, že týmto spôsobom je možné dosiahnuť vyššiu stereoselektivitu reakcie. Veľmi výhodné je chrániť hydroxylové skupiny v polohách 2 a 3 pomocou acetylovej skupiny. Vhodné odštiepiteľné skupiny vo význame L boli opísané vyššie. Výhodnou skupinou L je najmä acetyloxyskupina.

Tento postup je zvlášť výhodný v prípade, že L znamená atóm fluóru (a najmä v prípade, že ďalej R<sup>1</sup> znamená atóm vodíka) vzhľadom na to, že reakcia je rýchla a účinná a zvyčajne sa získa vysoko kryštalický produkt.

Produkt tejto reakcie je tiež možné zbaviť ochranných skupín bežným spôsobom, napríklad pôsobením alkoholu, ako izopropanolu v mierne bázičkom prostredí, napríklad v prítomnosti uhličitanu draselného.

Reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca V (v chránenej forme) a zlúčeniny VIII je možné uskutočniť v prítomnosti Lewisovej kyseliny (napríklad TMSOTf) a prípadne silylačného činidla, ako BSA v inertnom rozpúšťadle, napríklad acetonitrile s následným spracovaním zmesi s použitím vody. V prípade, že L znamená atóm halogénu, je pri použití silylačného činidla obvykle možné Lewisovu kyselinu vynechať.

Niektoré zlúčeniny všeobecného vzorca VIII sú známe látky. Ďalšie zlúčeniny všeobecného vzorca VIII je možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IX



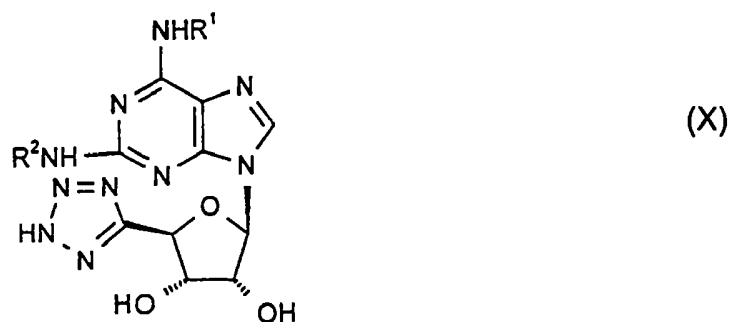
kde  $L^1$  a  $L^2$  nezávisle znamenajú odštiepiteľnú skupinu, ako sú atómy halogénu, napríklad fluóru alebo chlóru, so zlúčeninou  $R^1NH_2$  za obvyklých podmienok.

Zlúčeniny všeobecného vzorca  $R^1NH_2$ ,  $R^2NH_2$  a IX sú známe alebo sa môžu pripraviť ako také známymi postupmi.

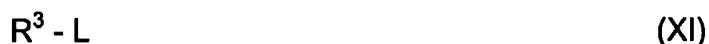
Ďalej vynález poskytuje nový postup prípravy, ktorý poskytne zlúčeniny všeobecného vzorca I bez podmienok.

Takýto postup prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I bez podmienok zahŕňa

d) reakciu zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca X



so zlúčeninou všeobecného vzorca XI



kde L je odštiepiteľná skupina; alebo

e) reakciu zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca XII



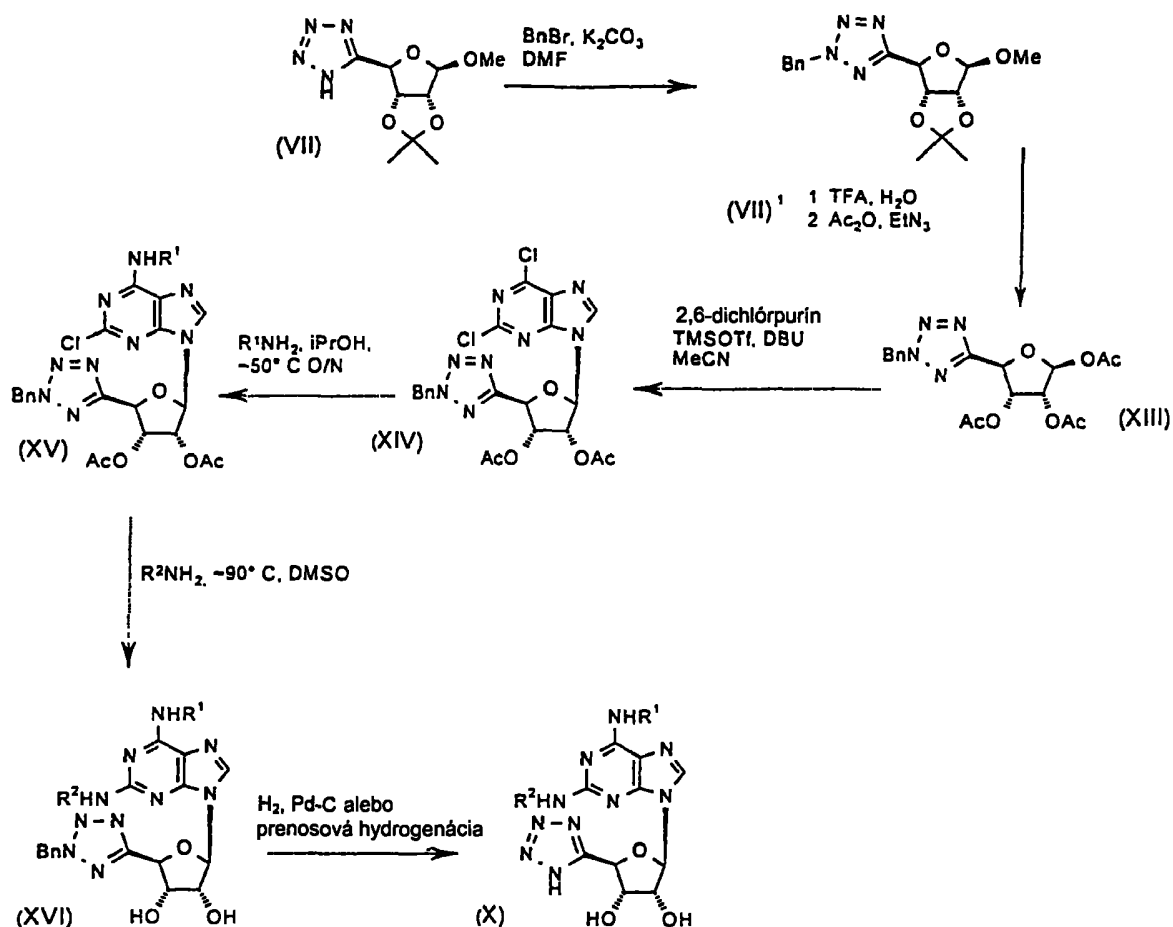
so zlúčeninou všeobecného vzorca V alebo jej chráneným derivátom.

Postup d) sa zvyčajne uskutočňuje spojením dvoch reakčných zložiek v prítomnosti slabej bázy, napríklad  $K_2CO_3$  a v inertnom organickom rozpúšťadle, napríklad DMF. Typická odštiepiteľná skupina L je halogén (napríklad Br).

Postup e) sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti Lewisovej kyseliny (napríklad TMSOTf) a prípadne silylačného činidla (napríklad BSA) v inertnom rozpúšťadle ako je MeCN a následne spracovaním s vodou. Výhodne L znamená acetyloxy a dve hydroxyskupiny môžu byť chránené ako acetylový ester. Deprotekčný stupeň (za použitia slabej bázy, napríklad  $K_2CO_3$ ) bude potom nevyhnutný na generovanie zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Zlúčeniny všeobecného vzorca X sa môžu pripraviť analogickými spôsobmi k spôsobom opísaným vyššie na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I. Ak sú zlúčeniny všeobecného vzorca X pripravené cez analógy zlúčenín všeobecných vzorcov II, III, IIIA a/alebo IV, kde  $R^3$  sa nahradí vodíkom, takéto zlúčeniny sú výhodne chránené v polohe N2 tetrazolu. Vhodná chrániaca skupina je benzyl, ktorý môže byť zavedený tak, že sa na nechránený tetrazol pôsobí benzylhalogenidom, napríklad benzylbromidom, v prítomnosti slabej bázy (napríklad  $K_2CO_3$ ). Ilustračný spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca X je uvedený v schéme 2.

Schéma 2



Zlúčeniny všeobecného vzorca XI sú známe alebo sa môžu pripraviť známymi spôsobmi.

Zlúčeniny všeobecného vzorca XII je tiež možné pripraviť podľa nasledujúcej schémy 3.

Schéma 3

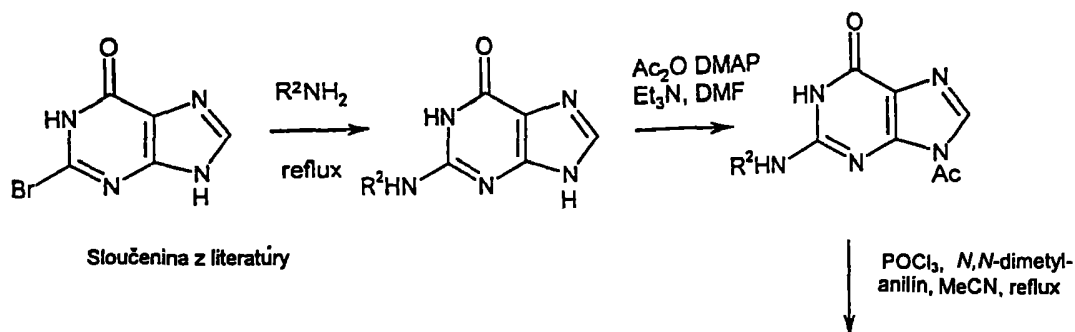
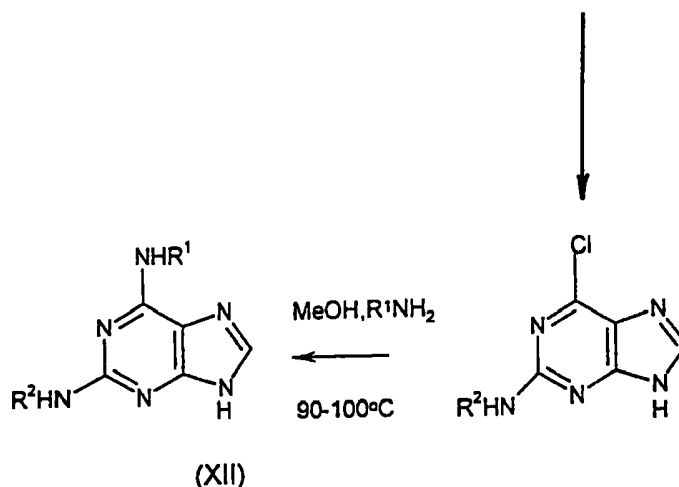


Schéma 3 - pokračovanie



Postupy d) a e) sú zvlášť vhodné na prípravu zlúčeniny (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-amino-2-(1*S*-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolu a jej solí a solvátov, najmä maleátovej soli.

Výhodný je spôsob e).

Účinnosť zlúčenín všeobecného vzorca I vyvolať inhibíciu funkcie leukocytov je možné preukázať napríklad ich schopnosťou vyvolať inhibíciu tvorby superoxidu ( $O_2^-$ ) z neutrofilov, stimulovaných chemickými látkami, ako je napríklad *N*-formyl-metionylleucylfenylalanín, fMLP. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu je možné využiť na ochranu poškodenia tkaniva, vyvolaného leukocytmi pri tých ochoreniach, kde sú leukocyty priťahované do miesta zápalovej reakcie.

Ako príklady chorobných stavov, pri ktorých je možné očakávať pri podaní zlúčenín podľa vynálezu priaznivý protizápalový účinok je možné uviesť ochorenie dýchacích ciest, ako syndróm nedostatočnosti dýchacieho systému dospelých, ARDS, zápal priedušiek vrátane chronického zápalu, cystickú fibrózu, astmu, vrátane alergických reakcií, vyvolaných týmto spôsobom, chronické obštrukčné ochorenia pľúc, nádchu a septický šok. Ďalšie chorobné stavy, ktoré je možné uvedenými látkami zlepšiť zahŕňujú choroby tráviacej sústavy, ako sú zápalové ochorenia vrátane dráždivého čreva, ide napríklad o Crohnovu chorobu alebo ulceratívny colitis, gastritída, vyvolaná *Helicobacter pylori* a sekundárne zápalové ochorenia čriev po ožiarení alebo po pôsobení alergénu a tiež gastropatie, vyvolané nesteroidnými protizápalovými látkami. Okrem toho je možné zlúčeniny podľa

vynálezu použiť na liečenie niektorých kožných ochorení, ako je lupienka, alergická dermatitída a rôzne reakcie, prejavujúce sa precitlivosťou a tiež ochorenia centrálného nervového systému so zápalovou zložkou, ako je Alzheimerova choroba a roztrúsená skleróza.

Ďalšími chorobami, na ktoré môžu mať zlúčeniny podľa vynálezu priaznivý vplyv sú choroby srdcového a obehového systému, ako sú choroby periférnych ciev, post-ischemické poškodenie po reperfúzii a idiopatický hypereozinofilný syndróm.

Zlúčeniny podľa vynálezu, ktoré vyvolávajú inhibíciu funkcie leukocytov môžu byť vhodné tiež ako imunosupresívne prostriedky pri autoimunitných ochoreniach, ako sú reumatoidná artritída a cukrovka.

Okrem toho môžu zlúčeniny podľa vynálezu byť použité na inhibíciu tvorby metastáz a na vyvolanie hojenia rán.

Okrem toho zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť použité na inhibíciu tvorby metastáz.

Ochoreniami zásadného významu sú astma a COPD.

Je zrejmé, že v prípade, že sa uvádza liečenie, môže ísť tak o liečenie už vyvinutej choroby, ako aj o prevenciu.

Ako už bolo uvedené, je možné zlúčeniny všeobecného vzorca I použiť v humánnom alebo veterinárnom lekárstve, najmä ako protizápalové látky.

Súčasť podstaty vynálezu tvoria tiež uvedené zlúčeniny a ich fyziologicky prijateľné soli alebo solváty na použitie v humánnom alebo veterinárnom lekárstve, najmä pri liečení chorých so zápalovými chorobami, pri ktorých dochádza k poškodeniu tkaniva pôsobením leukocytov.

Uvedené deriváty všeobecného vzorca I alebo ich fyziologicky prijateľné soli je možné použiť na výrobu farmaceutických prostriedkov, určených na liečenie zápalových ochorení, najmä chorých, u ktorých dochádza k poškodeniu tkaniva pôsobením leukocytov.

Ďalej vynález poskytuje spôsob ošetrovania ľudského alebo zvieracieho subjektu so zápalovým stavom, pri ktorom dochádza k poškodeniu tkaniva pôsobením leukocytov, kde spôsob zahŕňa podanie uvedenému ľudskému alebo zvieraciemu subjektu účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej fyziologicky prijateľné soli alebo solváty.

Zlúčeniny podľa vynálezu je možné na takéto prostriedky spracovávať akýmkoľvek bežným spôsobom. Súčasť podstaty vynálezu tvorí aj farmaceutický prostriedok s protizápalovým účinkom, obsahujúci ako svoju účinnú zložku zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo ich fyziologicky prijateľné soli alebo solváty spolu s fyziologicky prijateľnými nosičmi alebo pomocnými látkami. Tieto farmaceutické prostriedky sa zvyčajne pripravujú bežným miešaním zložiek.

Zlúčeniny podľa vynálezu je možné napríklad spracovať na prostriedky, určené na perorálne, parenterálne, miestne alebo rektálne podanie, výhodné je parenterálne alebo miestne podanie, napríklad vo forme aerosolu.

Tablety a kapsuly na perorálne podanie môžu obsahovať bežné pomocné látky, ako sú spojivá, napríklad sirup, akáciovú gumu, želatínu, sorbitol, tragant, povarený škrob, celulóza alebo polyvinylpyrolidón, ďalej plnivá, ako sú laktóza, mikrokryštalická celulóza, cukry, kukuričný škrob, fosforečnan vápenatý alebo sorbitol, klzné látky, ako sú stearan horečnatý, kyselina stearová, mastenec, polyetylén glykol alebo oxid kremičitý, dezintegračné činidlá, ako zemiakový škrob, sodná soľ zosietenej karmelózy alebo sodná soľ glykolátu škrobu alebo zmáčadlo, napríklad laurylsíran sodný. Tablety môžu byť potiahnuté zvyčajným spôsobom. Kvapalné prostriedky na perorálne podanie môžu mať napríklad formu suspenzií, roztokov alebo emulzií vo vode alebo v oleji, sirupov alebo elixírov, alebo môžu byť dodávané ako suché produkty, určené na rekonštitúciu vo vode alebo v inom nosnom prostredí tesne pred podaním. Tieto kvapalné prostriedky môžu obsahovať bežné prísady, ako suspenzné činidlá, ako sú sorbitolový sirup, metylcelulóza, glukózový sirup, želatína, hydroxymetylcelulóza, karboxymetylcelulóza, gél stearanu hlinitého alebo hydrogenované jedlé oleje, ďalej emulgačné činidlá, ako je lecitín, sorbitan monooleát alebo akáciová guma, nosné prostredie nevodnej povahy, vrátane jedlých olejov, ako sú mandľový olej, frakcionovaný kokosový olej, estery typu olejov, propylén glykol alebo etylalkohol a tiež konzervačné prostriedky, ako sú metyl- alebo propyl-*p*-hydroxybenzoát alebo kyselina sorbová. Tieto prostriedky môžu obsahovať aj pufre, chuťové látky, farbivá a/alebo sladidlá, napríklad manitol.

Na podanie vstrebávaním ústnou sliznicou môžu prostriedky mať formu tabliet alebo kosoštvorcových tabliet, pripravených bežnými postupmi.

Zlúčeniny môžu byť tiež spracované na čapíky, obsahujúce bežné základy na výrobu čapíkov, napríklad kakaové maslo alebo iné glyceridy.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť tiež spracované na prostriedky, určené na parenterálne podanie jednorázovou injekciou alebo kontinuálnou infúziou a môžu byť dodávané vo forme s obsahom jednej alebo väčšieho počtu dávok, napríklad vo forme ampúl, liekoviek, infúzií s malým objemom alebo vopred naplnených injekčných striekačiek alebo môže ísť o fľaštičky s obsahom väčšieho počtu dávok a s prísadou konzervačného prostriedku. Tieto prostriedky môžu mať formu roztokov, suspenzií alebo emulzií vo vodnom alebo nevodnom nosnom prostredí a môžu obsahovať pomocné látky, ako sú antioxidantné činidlá, pufre, antimikrobiálne látky a/alebo látky na úpravu osmotického tlaku. Účinnú zložku je možné dodávať vo forme prášku, určeného na zmiešanie s vhodným prostredím, napríklad sterilnou bezpyrogénnou vodou tesne pred použitím. V tomto prípade sa suchý prášok dodáva ako aseptický prášok v jednotlivých sterilných nádobkách alebo je možné plniť do nádobiek aseptický sterilný roztok a tento roztok potom lyofilizovať.

Pri miestnom podaní je zahrnuté aj podanie inhaláciou alebo insufláciou. Inak ako príklady prostriedkov na miestne podanie je možné uviesť masti, krémy, emulzie, prášky, pesary, spreje, aerosoly, kapsuly alebo ampuly na použitie v inhalačných alebo insuflačných prístrojoch, a roztoky, určené na rozprašovanie alebo kvapky, napríklad očné alebo nosné kvapky.

Masti alebo krémy môžu byť napríklad spracované pri použití vodného alebo olejového základu s pridaním vhodného zahusťovadla a/alebo gélov a/alebo rozpúšťadiel. Takýto základ môže obsahovať vodu a/alebo olej, ako kvapalnú parafín alebo rastlinné oleje, napríklad arašidový olej alebo ricínový olej alebo rozpúšťadlo, ako je polyetylén glykol. Použitým zahusťovadlom môže byť mäkký parafín, stearan hlinitý, cetostearylalkohol, polyetylén glykoly, mikrokryštalický vosk a včelí vosk.

Emulzie môžu byť vyrobené s použitím vodného alebo olejového základu a zvyčajne budú obsahovať emulgačné činidlá, stabilizátory, dispergačné činidlá, suspenzné činidlá alebo zahusťovadlá.

Prášky na vonkajšie podanie sa pripravujú s použitím vhodného práškoveho základu, ako je mastenec, laktóza alebo škrob. Kvapky môžu byť pripravené vo



vodnom alebo nevodnom prostredí a môžu obsahovať jeden alebo viac dispergačných, solubilizačných alebo suspenzných činidiel.

Spreje je možné pripraviť napríklad ako vodné roztoky alebo suspenzie alebo aerosoly, uložené do tlakových balení spolu s vhodným hnacím prostriedkom, ako je napríklad dichlórdifluórmétán, trichlórfuórmétán, dichlórtetrafluóretán, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluórpropán, 1,1,1,2-tetrafluóretán, oxid uhličitý alebo iný vhodný plyn.

Spreje na aplikáciu do nosa môžu byť získané s použitím vodného alebo nevodného prostredia a pomocných látok, ako sú zahusťovadlá, pufre, kyseliny alebo bázy na úpravu pH, látky na úpravu osmotického tlaku alebo prípadne anti-oxidačné činidlá.

Kapsuly a ampuly, napríklad zo želatíny, alebo blistre s použitím laminovanej hliníkovej fólie na použitie v inhalačných alebo insuflačných prístrojoch môžu obsahovať práškovú zmes zlúčeniny podľa vynálezu a vhodného práškového nosiča, napríklad laktózy alebo škrobu.

Roztoky na inhaláciu rozprašovaním môžu byť vytvorené s použitím vodného nosného prostredia s pridaním rôznych pomocných látok, ako kyselín alebo báz, pufrov, látok na úpravu osmotického tlaku alebo antimikrobiálnych látok. Prostriedky môžu byť sterilizované filtráciou alebo zahrievaním v autokláve alebo môže ísť o nesterilné výrobky.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu môžu byť použité aj spoločne s inými látkami s liečebným účinkom, napríklad s protizápalovými látkami, ako sú kortikosteroidy, napríklad fluticazónpropionát, beclometazónpropionát, mometa-zónfuroát, triamcinolonacetonid alebo -budesonid, alebo môže ísť o látky typu NSAID, ako je cromoglycat sodný alebo tiež o  $\beta$ -adrenergne látky ako je salmoterol, salbutamol, formoterol, fenoterol alebo terbutalín alebo ich soli a tiež o proti-infekčné látky, ako sú antibiotiká alebo protivírusové látky.

Podľa vynálezu je teda možné kombinovať deriváty všeobecného vzorca I alebo ich fyziologicky prijateľné soli alebo solváty s inými účinnými látkami, napríklad protizápalovými látkami, ako sú kortikosteroidy alebo NSAID.

Vyššie uvedená kombinácia môže byť upravená na farmaceutický prostriedok, ktorý potom obsahuje zlúčeninu podľa vynálezu, ďalšiu účinnú látku a farmaceuticky prijateľný nosič.

Jednotlivé zložky uvedených kombinácií je možné podávať súčasne alebo následne v kombinovaných farmaceutických prostriedkoch alebo oddelene. Príslušné dávky jednotlivých účinných látok budú odborníkom zrejmé.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť podávané napríklad v dávkach 0,01 až 500 mg/kg hmotnosti, výhodne 0,01 až 100 mg/kg hmotnosti 1 až 4 krát denne. Presná dávka bude závisieť od veku a celkového stavu chorého a od zvoleného spôsobu podania.

Niektoré vyššie opísané medziprodukty sú nové látky, ktoré tiež tvoria súčasť podstaty vynálezu.

Zlúčeniny podľa vynálezu majú v porovnaní so známymi látkami s podobnými účinkami tú výhodu, že sú účinnejšie, selektívnejšie, majú menej vedľajších účinkov, ich účinok je predĺžený a zlúčeniny sú dobre biologicky dostupné pri výhodných spôsoboch podania, majú menšiu systemickú účinnosť pri podávaní inhaláciou alebo majú iné žiaduce vlastnosti, ktoré známe látky používané na rovnaký účel, nemajú.

Zlúčeniny podľa vynálezu majú najmä tú výhodu, že majú vyššiu selektivitu pre podtyp 2a receptora adenosínu, najmä v porovnaní s inými podtypmi týchto receptorov, najmä pre podtypy A1 a A3 v porovnaní so známymi látkami.

Biologická účinnosť zlúčenín podľa vynálezu bola sledovaná *in vitro* a *in vivo* nasledujúcim spôsobom:

#### 1) Agonistický účinok na receptory podtypov 2a, 1 a 3 pre adenosín

Selektivita zlúčenín podľa vynálezu proti rôznym podtypom receptora adenosínu bola stanovená na vaječkových bunkách čínskeho škrečka, CHO po transfekcii génom pre príslušný ľudský receptor pre adenosín spôsobom, opísaným v publikácii Castanon M. J., Spevak W., 1994. Bunky CHO boli tiež podrobené transfekcii cyklickými prvkami AMP, podporujúcimi gén na vylučovanie alkalické fosfatázy placentou, SPAP podľa Wood, 1995. Účinok skúmaných látok bol stanovený na základe ich účinku na základnú koncentráciu cAMP (A2a) alebo na

koncentráciu cAMP po podaní forskolínu (A1 a A3), čo sa prejaví zmenou koncentrácie SPAP. Týmto spôsobom boli stanovené hodnoty  $EC_{50}$  pre jednotlivé látky ako pomer účinnosti neselektívneho agonistu, ktorým je *N*-etylkarboxamid-adenozín, NECA.

## 2) Nahromadenie eozinofilov v pľúcnom tkanive senzitizedovaných morčiat pôsobením antigénu

Morčatám senzitizedovaným vaječným albumínom bol podaný merypamín v dávke 1 mg/kg i.p. na ich ochranu proti anafylaktickému bronchospazmu. Potom boli podané zlúčeniny podľa vynálezu inhaláciou aerosolu týchto látok počas 30 minút bezprostredne pred podaním ovalbumínu v priebehu 30 minút inhaláciou aerosolu z roztoku ovalbumínu pri koncentrácii 50  $\mu\text{g/ml}$ . Po 24 hodinách boli morčatá usmrtené, pľúca boli vybraté a premyté. Potom sa stanoví celkový a diferenciálny počet leukocytov v kvapaline, vymytej z priedušiek a z pľúcnych komôr a stanoví sa dávka skúmanej látky, ktorá vyvolá 50% zníženie hromadenia eozinofilov,  $ED_{50}$  podľa Sanjar a ďalší, 1992.

Praktické uskutočnenie vynálezu bude vysvetlené nasledujúcimi príkladmi, ktoré však nemajú slúžiť na obmedzenie jeho rozsahu. Podrobnejšie údaje o vyššie uvedených literárnych citáciách budú uvedené v literatúre nižšie.

### Príklady uskutočnenia vynálezu

#### Všeobecne údaje

Všetky produkty v príkladovej časti boli čistené chromatografiou na stĺpci. Pod pojmom „rýchla chromatografia“ sa rozumie chromatografia na silikagéli s priemerom častíc 0,040 až 0,063 mm (napríklad Merck 9385), pričom elúcia stĺpca je urýchlená tlakom dusíka až 0,035 MPa (5 psi). "Biotage" používa Biotage Flash 40 systém s predloženou náplňou oxidu kremičitého, pričom elúcia stĺpca je urýchlená tlakom dusíka až 0,138 MPa (20 psi). V prípade chromatografie na tenkej vrstve, TLC, boli použité dosky silikagélu 5 x 10 cm (silikagél 60 F<sub>254</sub>, napríklad Merck 5719).

V prípade, že produkty boli čistené preparatívnou HPLC, bol tento postup uskutočňovaný na stĺpci C18 v reverznej fáze (1" Dynamax) pri elúcii gradientom acetonitrilu (obsahujúceho 0,1% kyseliny trifluóroctovú) vo vode (obsahujúcej 0,1% kyseliny trifluóroctovú) a zlúčeniny boli izolované vo forme trifluóroacetátov, v prípade že nie je vyslovene uvedené inak.

#### Štandardná automatizovaná preparatívna HPLC, stĺpec, podmienky a elučné činidlo

Automatizovaná preparatívna vysokotlaková kvapalinová chromatografia (autoprep. HPLC) bola vykonávaná pri použití stĺpca Supelco ABZ+5  $\mu\text{m}$ , 100 x 22 mm, elúcia bola vykonávaná zmesou rozpúšťadiel i) 0,1% kyselina mravčia vo vode a ii) 0,05% kyselina mravčia v acetonitrile, rozpúšťadlo je uvedené ako percentuálny obsah zložky ii) v systéme, rýchlosť elúcie bola 4 ml za minútu. Ak nie je uvedené inak, bol použitý gradient 5 až 95 % v priebehu 20 minút.

#### Systém LC/MS

Na kombináciu kvapalinovej chromatografie a hmotnostnej spektroskopie boli použité nasledujúce systémy:

Systém A: Supelco ABZ+, 3,3 cm x 4,6 mm vnútorný priemer, na elúciu boli použité rozpúšťadlá: A - 0,1 % obj. kyseliny mravčej + 0,077 g octanu amónneho na 100 ml vody a B - 99:5 acetonitril:voda + 0,05 % obj. kyseliny mravčej. Bol použitý nasledujúci gradient: 100 % A na 0,7 min, A+B gradient 0 až 100 % B na 3,5 min, 100 % B na 3,5 min, návrat k 0 % B v priebehu 0,3 min. Bola použitá pozitívna a negatívna ionizácia.

Systém B: Supelco ABZ+, 5 cm x 2,1 mm vnútorný priemer, na elúciu boli použité rozpúšťadlá: A - 0,1 % obj. kyseliny mravčej + 0,077 g octanu amónneho na 100 ml vody a B-95:5 acetonitril:voda + 0,05 % obj. kyseliny mravčej. Bol použitý nasledujúci gradient: 0 až 100 % B na 3,5 min, 100 % B na 1,5 min, návrat k 0 % B v priebehu 0,5 min. Bola použitá pozitívna a negatívna ionizácia.

## Príklad nového spôsobu

## Medziprodukt A

## 2-Brómhypoxantín

Táto zlúčenina sa pripraví z 2-tioxantínu\*\* oxidáciou merkaptoskupiny brómom a vytesnením *in situ* bromovodíkom. Ako odkaz na oxidáciu a vytesnenie, pozri Beaman, A. G.; Gerster J. F.; Robin, R. K.; Org. Chem, 1962, 27, 986.1.

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

## Medziprodukt B

## 2-[(1S)-1-Benzyl-2-hydroxyetyl]amino-1,9-dihydro-6H-purín-6-ón

Zmes 10 g (46,5 mmol) medziproduktu A a 14,1 g (93 mmol) L-fenylalaninolu v 30 ml 2-metoxyetanolu sa zahrieva v 100 ml banke s guľatým dnom cez noc (12 h). Zmes sa ochladí na teplotu okolia, aby došlo k zvýšeniu zrážania tuhých látok. Ďalšie zrážanie sa generuje pridaním 150 ml vody. Po miešaní zmesi 1 hodinu sa zmes prefiltruje a filtračný koláč sa premyje 50 ml vody a suší sa vo vákuu a získa sa 7,40 g (56 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise ako žltá tuhá látka. Produkt je zmesou dvoch tautomérov <sup>1</sup>H NMR. Spojené a premyté filtráty sa nechajú stáť pri teplote miestnosti 2 dni. Výsledné tuhé látky sa filtrujú a sušia a získa sa 1,12 g (8,4 %) produktu ako biela tuhá látka. Celkový výťažok je 64 %. TLC (silikagél, 50% MeOH v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, detekcia 254 nm): R<sub>f</sub> 0,9; 2-brómhypoxantín R<sub>f</sub> 0,6. MS (ES): m/z 284 (m-1).

<sup>1</sup>H NMR (hlavný tautomér, 300 MHz): δ 2,76 - 2,98 (m, 2H), 4,09 (široký 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).

## Medziprodukt C

## (2S)-2-[(9-Acetyl-6-oxo-6,9-dihydro-1H-purín-2-yl)amino]-3-fenylpropylacetát

K suspenzii 500 mg (1,75 mmol) medziproduktu B v 3,5 ml DMF v 25 ml banke s guľatým dnom sa postupne pridá 0,66 ml (7,02 mmol) acetanhydridu, 5 mg (katalytický) *N,N*-dimetylpyridín a 0,98 (7,02 mmol) trietylamínu pri teplote okolia. Zmes sa mieša pri teplote okolia cez noc. Reakcia sa zakončí 15 ml vody a reakčná zmes sa mieša 2 hodiny, suspenzia sa filtruje a filtračný koláč sa premyje 10 ml vody, suší sa vo vákuu pri teplote 70 až 100 °C a získa sa 470 mg (73 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako celkom biela tuhá látka. TLC (silikagél, 10% MeOH v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, detekcia 254 nm): R<sub>f</sub> 0,45. MS (ES<sup>-</sup>): m/z 368 (M-1)<sup>-</sup>, 326 (M-1-Ac)<sup>-</sup>, <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 (široký s, 1H), 7,16 - 7,31 (m, 5H), 8,16 (s, 1H), 10,8 (s, 1H).

#### Medziprodukt D

##### (2S)-2-[(6-Chlór-9H-purín-2-yl)amino]-3-fenylpropylacetát

K 16,7 ml (179 mmol) oxychloridu fosforečného v 100 ml banke s guľatým dnom sa pridá 2,27 ml (17,9 mmol) *N,N*-dimetylanilínu pri teplote okolia. Zmes sa mieša 10 minút, potom sa v priebehu 15 minút pridá 4,40 g (11,9 mmol) 6-hydroxypurínu medziproduktu C v dvoch rovnakých častiach. Zmes sa zahrieva pri spätnom toku 15 minút. Po ochladení na teplotu okolia sa zmes pomaly pridá k 550 ml ľadovej vody a pritom sa mieša. Vodná zmes sa neutralizuje na pH 3,5 pridaním tuhej látky NaOAc a extrahuje sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodným NaHCO<sub>3</sub> (2x), sušia sa nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a koncentrujú sa vo vákuu. Výsledný hnedý olej sa chromatografuje na silikagéli. Eluovaním 5 až 10% MeOH v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sa získa 3,08 g (75 %) zlúčeniny uvedenej v názve ako hnedá tuhá látka. TLC (silikagél, 10% MeOH v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, detekcia 254 nm): R<sub>f</sub> 0,50. MS (ES<sup>-</sup>): M/z 344 (M-1)<sup>-</sup>, 346 (M-1, izotóp)<sup>-</sup>. <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 (široký s, 1H), 8,25 (s, 1H), 13,1 (s, 1H).

#### Medziprodukt E

##### (2S)-2-[(6-Amino-9H-purín-2-yl)amino]-3-fenyl-1-propanol

Do 200 ml skleneného puzdra z Parrovom tlakovom reaktore sa vloží 288 mg (0,834 mmol) medziproduktu D a 25 ml 2M NH<sub>3</sub> v metanole. Reaktor sa utesní a zahrieva pri teplote 90 až 100 °C 16 hodín. Po ochladení na teplotu miestnosti sa rozpúšťa dole a prebytok reakčnej zložky odparí vo vákuu. Nehľadiac na nekompletnosť reakcie, ako bolo indikované TLC, sa výsledný olej chromatografuje na silikagéli. Eluovaním 10 až 15% MeOH v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sa získa 48 mg (20 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise ako tuhá látka. Ďalším eluovaním sa získa 156 mg (62 %) regenerovaného východiskového materiálu ako deacylovaná forma. TLC (silikagél, 10% MeOH v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, detekcia 254 nm): R<sub>f</sub> 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, 1H), 6,99 - 7,26 (m, 5H), 7,52 (s, 1H), 12,1 (s, 1H).

#### Medziprodukt F

Kyselina (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-metoxy-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylová

Do 1l trojhrdlovej banky s guľatým dnom, opatrenej deliacim lievikom, termočlánkom a vstupom pre dusík, sa vloží D-ribóza (50 g) a acetón (400 ml). Zmes sa ochladí na teplotu -5 °C a potom sa pridá 2,2-dimetoxypropán (100 ml) a potom chloristá kyselina (20 ml). Reakčná zmes sa nechá zohriať na teplotu miestnosti a potom krátko mieša. Pridá sa metanol (70 ml) a reakčná zmes sa mieša cez noc. Reakčný roztok sa ochladí na približne 5 °C a po kvapkách sa pridá približne 95 ml 30% uhličitanu sodného. Zmes sa nechá ohriať a potom sa filtruje. Výsledný koláč sa premyje etylacetátom (50 ml). Filtrát sa koncentruje vo vákuu pri približne 0,02 MPa na zvyškový objem 250 ml, zriedi sa s etylacetátom (200 ml) a znova sa koncentruje na zvyškový objem 170 ml. Pridá sa etylacetát (200 ml) a voda (200 ml) a fázy sa zmiešajú a oddelia. Vodná fáza sa dvakrát premyje etylacetátom (200 ml) a vrstvy sa oddelia. Spojené organické extrakty sa koncentrujú na výsledný objem 200 ml a znova sa zriedia etylacetátom (200 ml) a poskytujú roztok etylacetátu 6*R*-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-(3a*R*,6a*R*)-furo[3,4-*d*]-[1,3]dioxol-4*R*-yl)metanolu.

Do 2l trojhrdlovej banky s guľatým dnom sa vloží roztok etylacetátu 6*R*-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*]-[1,3]dioxol-4*R*-yl)metanolu, 6% hydrogenuhličitan sodný (158 ml), bromid draselný (2,3 g) a TEMPO (0,167 g). Reakčná zmes sa ochladí na teplotu -7 °C. Medzitým sa hydrogenuhličitan sodný (6,8 g) rozpustí v 10 až 13% chlornane sodnom (400,5 ml). Bieliaci roztok sa pridáva po kvapkách počas približne 40 minút a teplota sa udržiava pod 15 °C. Reakčná zmes sa mieša približne 2 hodiny a pridá sa 10% vodný roztok siričitanu sodného (47 ml). Reakčná zmes sa mieša 15 minút, oddelené fázy a vodné fázy sa nastaví na pH 2 pomocou 4M HCl a dvakrát sa extrahujú etylacetátom (225 ml). Extrakty etylacetátu sa koncentrujú vo vákuu a biely zvyšok, ktorý zostal, sa triture s cyklohexánom (90 ml). Tuhé látky sa filtrujú a sušia vo vákuu pri teplote 45 °C a poskytnú produkt uvedený v nadpise (46% výťažok re ribózy) ako bielu tuhú látku: t.t. 126 až 129 °C.

#### Medziprodukt G

Amid kyseliny (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-metoxy-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej

Do 500 ml trojhrdlovej banky s guľatým dnom sa vloží najskôr medziprodukt F (20 g) a etylacetát (160 ml) a potom tionylchlorid (9,4 ml). Reakčný roztok sa ohrieva pri teplote 50 °C 2 hodiny. Pridá sa plynný amoniak (16 g) a to takou rýchlosťou, že teplota zostáva medzi 40 až 60 °C. pridá sa voda (120 ml). Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa dvakrát premyje etylacetátom (80 ml). Spojené organické premývacie kvapaliny sa koncentrujú vo vákuu do sucha. Zvyšok sa triture cyklohexánom (40 ml) a tuhé látky sa filtrujú. Koláč sa premyje cyklohexánom (40 ml) a tuhé látky sa sušia vo vákuu pri teplote 45 °C a poskytnú produkt uvedený v nadpise (16,7 g) (83,9% výťažok) ako svetlohnedú tuhú látku: t.t. = 134 až 136 °C; TLC (95/5 chloroform/metanol/približne 5 kvapiek TFA na sprej 50 ml/fosfomolybdénová kyselina),  $R_f = 0,49$ .



**Medziprodukt H****(3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-Metoxy-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karbonitril**

Do 22 l trojhrdlovej banky s guľatým dnom sa vloží medziprodukt G (643 g), etylacetát (7,72 l), *N,N*-dimetylformamid (1,26 l) a trietylamín (2,15 l). Reakčný roztok sa ochladí na teplotu približne 0 °C a potom sa pridá oxychlorid fosforečný (1,38 l) takou rýchlosťou, že teplota sa udržiava pod 25 °C. Reakčná zmes sa mieša 1,5 hodiny. Po kvapkách sa pridá vodný hydrogenuhličitan draselný (20%, 6,5 l) za udržiavania teploty pri alebo pod 20 °C. Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa znova extrahuje etylacetátom (3,5 l). Spojené organické vrstvy sa dvakrát premyjú 20% hydrogenuhličitanom draselným (3,5 l) a koncentrujú sa na výsledný objem približne 1 l. K riedkemu oleju sa pridá aktívne uhlie (15 g) a zmes sa filtruje cez celit (80 g). Koláč sa premyje etylacetátom (100 ml). Filtrát sa koncentruje vo vákuu a poskytne produkt uvedený v nadpise (519 g) (88% výťažok) ako načervenalý oranžový olej: TLC (1:1, etylacetát/cyklohexán; uvoľňovanie fosfomolybdénovej kyseliny),  $R_f = 0,73$ .

**Medziprodukt I****5-(6*R*-Metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-(3a*R*,6a*R*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*R*-yl)-1*H*-tetrazol**

Do 3l trojhrdlovej banky s guľatým dnom sa vloží medziprodukt H (200 g), tolén (2 l), azidotrimetylsilán (332 ml) a dibutylcínoxid (24,9 g). Reakčná zmes sa zahrieva pri teplote 60 °C 15 hodín. Reakčná zmes sa koncentruje vo vákuu na výsledný objem približne 300 ml. Pridá sa toluén (1 l) a roztok sa znova koncentruje na výsledný objem približne 470 ml). Pridá sa toluén (400 ml) a voda (19,8 ml) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti približne 2 hodiny. Zmes sa koncentruje a poskytne približne 250 ml zvyšku, ktorý sa rozpustí v toluéne (800 ml) počas zahrievania a potom sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti a mieša sa viac ako 3 dni. Tuhé látky sa filtrujú a dvakrát sa premyjú toluénom (250 ml). produkt sa suší

vo vákuu a poskytne produkt uvedený v nadpise (135 g) (55% výťažok) ako bielu tuhú látku: t.t. 130 °C.

#### Medziprodukt J

2-Etyl-5-(6*R*-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*R*-yl)-2*H*-tetrazol

Do 1l trojhrdlovej banky s guľatým dnom sa pridá medziprodukt I (31,8 g), uhličitan draselný (12,7 g) a acetón (238 ml). Injekčnou striekačkou sa pridá etyljodid (14,1 ml) a reakčná zmes sa zahrieva pri teplote 42 °C 2,5 až 3 hodiny. Reakčná zmes sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti a potom sa pridá cyklohexán (238 ml). Výsledná zrazenina sa filtruje a koláč sa trikrát premyje cyklohexánom (65 ml). Filtrát sa koncentruje na výsledný objem 195 ml a potom sa znova zriedi cyklohexánom (238 ml). Roztok cyklohexánu sa ochladí na teplotu 0 až 5 °C 3 dni a výsledná kryštalická tuhá látka (N1 alkylačný produkt) sa filtruje a trikrát sa premyje cyklohexánom (65 ml). Spojené filtráty sa koncentrujú vo vákuu a poskytnú medziproduktový stupeň produktu uvedeného v názve ako olej. Olej sa rozpustí v cyklohexáne (200 ml) pri teplote 60 °C a roztok sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti a filtruje sa. Výsledná kryštalická tuhá látka sa filtruje a trikrát sa premyje cyklohexánom (65 ml). Spojené filtráty sa koncentrujú a poskytnú produkt uvedený v nadpise ako žltý olej: TLC (1:1, etylacetát/hexány; uvoľňovanie fosfomolybdénovej kyseliny),  $R_f = 0,68$ .

#### Medziprodukt K

4*R*,5-Diacetoxy-2*R*-(2-etyl-2*H*-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3*R*-yl-ester kyseliny relictovej

Do banky s guľatým dnom sa vloží medziprodukt J (5,0 g). Pridá sa roztok acetylchloridu (0,73 g) v metanole (50 ml) a reakčný roztok sa zahrieva pri spätnom toku za tlaku 0,03 MPa. Reakčná zmes sa destiluje 8 až 9 hodín a počas tejto doby sa po častiach pridá metanol (135 ml), aby doplnil reakčný objem. Reakčná zmes sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti a pridá sa pyridín (15 ml). Zmes sa

koncentruje vo vákuu a znova sa zriedi pyridínom. K roztoku pyridínu sa pridá etylacetát (25 ml) a acetanhydrid (6,6 g) a výsledná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu 5 až 10 °C a po kvapkách sa počas 20 minút pridá približne 2M kyselina sírová (približne 45 ml) a teplota sa udržiava pod 10 °C. Vrstvy sa oddelia a organická vrstva sa premyje približne 0,7M kyselinou sírovou (približne 25 ml). Organická vrstva sa premyje nasýteným hydrogenuhlíčitanom sodným a soľankou a potom sa koncentruje vo vákuu a poskytne svetložltý olej, ktorý sa rozpustí v 50 ml etylacetátu. Pridá sa acetanhydrid (3,04 g) a koncentrovaná kyselina sírová (0,65 g) a reakčná zmes sa varí pri teplote 50 °C približne 3,5 hodiny. Reakcia sa zastaví pridaním nasýteného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného (25 ml). Organická vrstva sa koncentruje vo vákuu a poskytne produkt uvedený v nadpise (5,1 g) (82% výťažok) ako žltú tuhú látku: TLC (1:1, etylacetát/hexány; detekcia fosfomolybdénová kyselina)  $R_f = 0,44$ .

#### Medziprodukt L

*(2R,3S,4S,5R)-4-(Acetyloxy)-2-(6-amino-2-[(1S)-1-benzyl-2-hydroxyetyl]amino-9H-purin-9-yl)-5-(2-etyl-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)tetrahydro-3-furanylacetát*

K zmesi 65 mg (0,19 mmol) medziproduktu K a 45 mg (0,16 mmol) medziproduktu E v 2,5 ml MeCN v banke s guľatým dnom sa postupne pridá 88 ml (0,36 mmol) *N,O*-bis(trimetylsilyl)acetamidu a 34 ml (0,19 mmol) trimetylsilyltrifluórmetánsulfonátu pri teplote okolia. Žltá suspenzia sa zahrieva pri spätnom toku a stane sa z nej tmavožltý roztok. Po 5 hodinovom zahrievaní pri spätnom toku sa zmes ochladí na teplotu miestnosti, reakcia sa preruší 2 ml 10%  $\text{KHCO}_3$  a extrahuje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 8 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú 10% soľankou (3 ml) a odparia vo vákuu. Výsledná žltá pena sa chromatografuje na silikagéli. Eluovaním 5% MeOH v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sa získa 70 mg (78 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise ako tuhá látka. Napriek nízkej čistote sa v ďalšom kroku materiál použije bez ďalšieho čistenia. TLC (silikagél, 10% MeOH v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , detekcia 254 nm):  $R_f = 0,54$ .

**Príklad A**

**(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-Amino-2-(1*S*-hydroxymetyl-2-fenyl-etyl-amino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl)-2*H*-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol**

Zmes 70 ml (0,12 mmol) medziproduktu L a 20 mg (0,15 mmol) bezvodého K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> v 5 ml metanolu sa mieša pri teplote okolia 2,5 hodiny. Zmes sa odparí takmer do sucha, zriedi sa 2 ml vody a extrahuje sa EtOAc (3 x 5 ml). Spojené organické vrstvy sa sušia nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odparia sa vo vákuu. Výsledný surový produkt sa chromatografuje na silikagéli. Eluovaním 10% MeOH v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sa získa 24,5 mg (41 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise ako tuhej látky.

TLC (silikagél, 10% MeOH v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, detekcia 254 nm): R<sub>f</sub> = 0,35.

**Nové príklady****Medziprodukty****Medziprodukt 1**

**2-Benzyl-5-(6-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aR*)furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*R*-yl)-2*H*-tetrazol**

K miešanému roztoku medziproduktu 10 (10 g, 41,3 mM) v dimetylformamide (50 ml) sa pod dusíkom pridá uhličitan draselný (5,7 g, 41,3 mmol) a následne benzylbromid (6 ml, 49,6 mM). Zmes sa mieša pri teplote miestnosti 18 hodín. Pridá sa voda (100 ml) a zmes sa extrahuje etylacetátom (2 x 100 ml). Organické fázy sa spoja, premyjú sa vodou, sol'ankou a sušia sa nad síranom horečnatým. Zvyšok získaný po odparení za zníženého tlaku sa čistí stĺpcovou chromatografiou na okamihovom silikagéli eluovaním 20% zmesou etylacetátu a cyklohexánu a získa sa zlúčenina uvedená v nadpise ako voskovitá tuhá látka (2,98 g).

TLC SiO<sub>2</sub> (20% etylacetát v cyklohexáne): R<sub>f</sub> = 0,45.

**Medziprodukt 2**

**4*R*,5-Diacetoxy-2*R*-(2-benzyl-2*H*-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3*R*-yl-ester** kyseliny octovej

K medziproduktu 1 (2,98 g, 8,9 mM) sa pridá zmes TFA a vody (40 ml/4 ml) pri teplote miestnosti a zmes sa mieša 1 hodinu. Zmes sa odparí za zníženého tlaku, azeotropuje sa toluénom (3 x 20 ml). Zvyšok sa prenesie do dichlórmetánu (100 ml) a pridá sa (katalytický) dimethylaminopyridín a trietylamin (40 ml, 356 mM). Zmes sa ochladí na teplotu 0 °C a po kvapkách sa počas 15 minút pridá acetanhydrid (17 ml, 166 mM). Zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a mieša sa 16 hodín. Zmes sa odparí za zníženého tlaku a čistí sa stĺpcovou chromatografiou na okamihovom silikagéli eluovaním 50% zmesou etylacetátu a cyklohexánu a získa sa zlúčenina uvedená v nadpise ako olej (2,44 g). LC/MS system A Rt = 3,39 min, m/z = 279 (MH+).

#### Medziprodukt 3

**4R-Acetoxy-5R-(2-benzyl-2H-tetrazol-5-yl)-2R-(2,6-dichlórpurín-9-yl)tetrahydrofurán-3R-yl-ester kyseliny octovej**

K miešanému roztoku medziproduktu 2 (2,43 g, 6 mM) pod dusíkom v acetonitrile (18 ml) sa pridá 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undek-7-én (1,35 ml, 9 mM) a potom 2,6-dichlórpurín (1,5 g). Zmes sa ochladí na teplotu 0 °C a po kvapkách sa počas 15 minút pridá trimetylsilyltriflát (1,87 ml, 10,2 mM), nechá sa ohriať na teplotu 20 °C a mieša sa 38 hodín. Reakcia sa preruší nasýteným vodným hydrogenuhlčitanom sodným (35 ml) a extrahuje etylacetátom (3 x 50 ml). Organické podiely sa spoja a premyjú sa vodou (50 ml), sušia nad síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku. Získaný zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na okamihovom silikagéli eluovaním 30% zmesou etylacetátu a cyklohexánu a získa sa zlúčenina uvedená v nadpise ako olej (2,36 g). LC/MS systém B Rt = 3,43 min, m/z = 535 (MH+).

#### Medziprodukt 4

**4R-Acetoxy-5R-(2-benzyl-2H-tetrazol-5-yl)-2R-[2-chlór-6-(2,2-difenyl-etylamo)-purín-9-yl]tetrahydrofurán-3R-yl-ester kyseliny octovej**

K miešanému roztoku medziproduktu 3 (2,3 g, 4,3 mM) pod dusíkom v izopropanole (40 ml) sa pridá diizopropyletylamín (1,12 ml, 6,5 mM) a potom difenyletylamín (1,02 g, 5,2 mM), výsledná zmes sa zahrieva pri teplote 50 °C 18 hodín. Reakčná zmes sa odparí za zníženého tlaku a získaný zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na okamihovom silikagéli eluovaním 50% zmesou etylacetátu a cyklohexánu a získa sa zlúčenina uvedená v nadpise ako úplne biela látka (2,9 g). LC/MS systém B Rt = 3,68 min, m/z = 6,94 (MH<sup>+</sup>).

#### Medziprodukt 5

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(2-Benzyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-5-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-etylamino)purín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol

Roztok medziproduktu 4 (2,9 g, 4,2 mM) a 2-piperidínetylamínu (3 ml, 20,9 mM) v dimetylsulfoxide (1 ml) pod dusíkom sa zahrieva pri teplote 90 °C 72 hodín. Zmes sa nechá ochladiť a čistí sa stĺpcovou chromatografiou na silikagéli eluovaním zmesou 20 % metanolu, 79 % chloroformu a 1 % amoniaku a získa sa zlúčenina uvedená v nadpise ako olej (1,6 g). LC (MS systém A Rt = 3,86 min, m/z = 702 (MH<sup>+</sup>).

#### Medziprodukt 6

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(2*H*-Tetrazol-5-yl)-5-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-etylamino)purín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol

K 10% paládiu na uhlíku (1,6 g) pod dusíkom sa pridá roztok medziproduktu 5 (1,67 g, 2,38 mM) v etanole (50 ml) a potom formiát amónny (0,72 g, 11,9 mM). Zmes sa zahrieva pri teplote 50 °C 4 hodiny, filtruje sa cez vrstvu Harborlite<sup>R</sup>. Filtrát sa odparí za zníženého tlaku a získa sa zlúčenina uvedená v nadpise ako svetložltá látka (1,45 g).

LC/MS systém A Rt = 3,66 min, m/z = 612 (MH<sup>+</sup>).

**Medziprodukt 7****(3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-Metoxy-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylová kyselina**

Do 1l trojhrdlovej banky s guľatým dnom, opatrenej deliacim lievikom, termočlánkom a vstupom pre dusík, sa vloží D-ribóza (50 g) a acetón (400 ml). Zmes sa ochladí na teplotu -5 °C a pridá sa 2,2 dimetoxypropán (100 ml) a potom kyselina chloristá (20 ml). Reakčná zmes sa nechá zohriať na teplotu miestnosti a potom sa chvíľu mieša. Potom sa pridá metanol (70 ml) a reakčná zmes sa mieša cez noc. Reakčný roztok sa ochladí na teplotu približne 5 °C a po kvapkách sa pridá približne 95 ml 30% uhličitanu sodného. Filtrát sa koncentruje vo vákuu pri približne 0,02 MPa až zostane 250 ml zvyšného objemu, zriedi sa etylacetátom (200 ml) a znova sa koncentruje do zvyšného objemu 170 ml. Pridá sa etylacetát (200 ml) a voda (200 ml) a fázy sa zmiešajú a oddelia. Vodná fáza sa dvakrát premyje etylacetátom (200 ml) a vrstvy sa oddelia. Spojené organické extrakty sa koncentrujú na zvyšný objem 200 ml a znova sa zriedia etylacetátom (200 ml) a poskytnú roztok etylacetátu 6*R*-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-(3a*R*,6a*R*)furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*R*-yl)metanolu.

Do 2l trojhrdlovej banky s guľatým dnom sa vloží roztok etylacetátu 6*R*-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-(3a*R*,6a*R*)furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*R*-yl)metanolu, 6% hydrogenuhličitan sodný (158 ml), bromid draselný (2,3 g) a TEMPO (0,167 g). Reakčná zmes sa ochladí na teplotu -7 °C. Medzitým sa hydrogenuhličitan sodný (6,8 g) rozpustí v 10 až 13% chlornane sodnom (400,5 ml). Po kvapkách sa počas približne 40 minút pridá bieliaci roztok, pričom teplota sa udržiava pod 15 °C. Reakčná zmes sa mieša 15 minút, fázy sa oddelia a vodná fáza sa okyslí na pH 2 4M HCl a dvakrát extrahuje etylacetátom (225 ml). Extrakty etylacetátu sa koncentrujú vo vákuu a poskytnú biely zvyšok, ktorý sa tritureje cyklohexánom (90 ml). Tuhé látky sa filtrujú a sušia vo vákuu pri teplote 45 °C a poskytnú produkt uvedený v nadpise (33,6 g) 46% výťažok re D-ribózy) ako bielu tuhú látku : t.t. 126 až 129 °C.

**Medziprodukt 8**

**Amid kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-Metoxy-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej**

Do 500 ml trojhrdlovej banky s guľatým dnom sa vloží medziprodukt 1 (20 g) a etylacetát (160 ml) a potom tionylchlorid (9,4 ml). Reakčný roztok sa zahrieva pri teplote 50 °C 2 hodiny. Pridáva sa plynný amoniak takou rýchlosťou, aby teplota zostala medzi 40 až 60 °C. Pridá sa voda (120 ml). Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa dvakrát premyje etylacetátom (80 ml). Spojené organické premývacie kvapaliny sa koncentrujú vo vákuu do sucha. Zvyšok sa tritureje s cyklohexánom (40 ml) a tuhé látky sa odfiltrujú. Koláč sa premyje cyklohexánom (40 ml) a tuhé látky sa sušia vo vákuu pri teplote 45 °C a poskytnú produkt uvedený v názve (16,7 g) (83,9% výťažok) ako svetlohnedú látku: t.t. = 134 až 136 °C; TLC (95/5 chloroform/metanol/približne 5 kvapiek TFA na sprej 50 ml/molybdénová kyselina)  $R_f = 0,49$ .

**Medziprodukt 9**

**(3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-Metoxy-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karbonitril**

Do 22l trojhrdlovej banky s guľatým dnom sa vloží medziprodukt 2 (643 g), etylacetát (7,72 l) *N,N*-dimetylformamid (1,26 l) a trietylamín (2,15 l). Reakčný roztok sa ochladí na teplotu približne 0 °C a pridá sa roztok oxychloridu fosforečného (1,38 ml) takou rýchlosťou, aby sa teplota udržala pod 25 °C. Reakčná zmes sa mieša jednu pol hodiny. Po kvapkách sa pridá vodný hydrogenuhličitan draselný (20%, 6,5 l), pričom teplota sa udržuje pod 20 °C. Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa znova extrahuje etylacetátom (3,5 l). Kombinované organické vrstvy sa dvakrát premyjú 20% hydrogenuhličitanom draselným (3,5 l) a koncentrujú na výsledný objem približne 1l. K riedkemu oleju sa pridá aktívne uhlie (15 g) a zmes sa filtruje cez celit (80 g). Koláč sa premyje etylacetátom (100 ml). Filtrát sa koncentruje vo vákuu a poskytne produkt uvedený v nadpise (519 g) (88% výťažok) ako načervenalý



oranžový olej: TLC (1:1 etylacetát/cyklohexán; uvoľňovanie fosfomolybdénovej kyseliny)  $R_f = 0,73$ .

#### Medziprodukt 10

5-(6*R*-Metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aR*)furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*R*-yl)-1*H*-tetrazol

Do 3l trojhrdlovej banky s guľatým dnom sa vloží medziprodukt 3 (200 g), toluén (2 l), azidotrimetylsilán (332 ml) a dibutylcínoxid (24,9 g). Reakčná zmes sa zahrieva pri teplote 60 °C 15 hodín. Reakčná zmes sa koncentruje vo vákuu na výsledný objem približne 300 ml. Pridá sa toluén (1 l) a roztok sa znova koncentruje na výsledný objem približne 470 ml: Pridá sa toluén (400 ml) a voda (19,8 ml) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti približne 2 hodiny. Zmes sa koncentruje a poskytne približne 250 ml zvyšku. Zvyšok sa rozpustí v toluéne (800 ml) počas zahrievania, potom sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti a mieša viac ako 3 dni. Tuhé látky sa filtrujú a dvakrát sa premyjú toluénom (250 ml). Produkt sa suší vo vákuu a poskytne produkt uvedený v názve (135 g) (55% výťažok) ako bielu tuhú látku: t.t. 130 °C.

#### Príklady

##### Príklad 1

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-Difenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-yletylamino)purín-9-yl]-5-[2-(3-hydroxypropyl)-2*H*-tetrazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol bis(trifluóracetát)

K roztoku medziproduktu 6 (0,06 g, 0,098 mM) v dimetylformamide (1 ml) sa pridá uhličitan draselný (0,023 g, 0,167 mM) a potom 3-brómpropanol (0,013 ml, 0,147 mM) v utesnenej liekovke (napríklad Reacti-vial™), reakčná zmes sa mieša 18 hodín. Zmes sa filtruje a filtrát sa odparí za zníženého tlaku a čistí sa za použitia preparatívnej HPLC (za použitia kolóny Capital (ODS2-IK5 15 mm x 20 mm vnútorný priemer, 30 min. gradient z 5% na 95% acetonitril obsahujúci 0,1%

kyselinu trifluóroctovú) a získa sa po lyofilizácii zlúčenina uvedená v nadpise ako biela tuhá látka (0,022 g) LC/MS systém A Rt = 3,59 min, m/z = 670 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 2

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-Difenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-yletylamino)purín-9-yl]-5-(2-propyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol bis(trifluóracetát)

Zlúčenina z príkladu 2 sa pripraví analogickým postupom ako v príklade 1, použije sa 1-brómpropán (0,013 ml, 0,147 mM) a po lyofilizácii sa získa zlúčenina uvedená v nadpise ako biela tuhá látka (0,026 g). LC/MS systém A Rt = 3,67 min, m/z = 654 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 3

2-(5-{5*R*-[6-(2,2-Difenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-yletyl-amino)purín-9-yl]-3*S*,4*R*-dihydroxytetrahydrofurán-2*R*-yl}; tetrazol-2-yl)etyléster bis(trifluóracetátu) kyseliny octovej

Zlúčenina z príkladu 3 sa pripraví analogickým postupom ako v príklade 1, použije sa 2-brómmetylacetát (0,017 ml, 0,147 mM) a po lyofilizácii sa získa zlúčenina uvedená v nadpise ako biela tuhá látka (0,029 g). LC/MS systém A Rt = 3,68 min, m/z = 698 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 4

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(2-Cyklopropylmetyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-5-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-yletylamino)purín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol bis(trifluóracetát)

Zlúčenina z príkladu 4 sa pripraví analogickým postupom ako v príklade 1, použije sa (brómmetyl)cyklopropán (0,0165 ml, 0,147 mM) a po lyofilizácii sa získa zlúčenina uvedená v nadpise ako biela tuhá látka (0,023 g). LC/MS systém A Rt = 3,74 min, m/z = 666 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 5**

**(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-Difenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-yletylamino)purín-9-yl]-5-[2-(2-hydroxyetyl)-2H-tetrazol-5-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol bis(trifluóracetát)**

K zlúčenine z príkladu 3 (0,01 g) v metanole pod dusíkom sa pridá roztok metoxidu sodného (0,005 ml) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti 18 hodín. Reakčná zmes sa odparí za zníženého tlaku, čistí sa za použitia preparatívnej HPLC (za použitia kolóny Capital ODS2-1K5 15 mm x 20 mm vnútorný priemer, 30 min. gradient z 5% na 95% acetonitril) a získa sa zlúčenina uvedená v nadpise ako guma (0,006 g). LC/MS systém C Rt = 2,54 min, m/z = 656 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 6**

**(2R,3S,4R,5R)-2-[2-(2-Chlóretyl)-2H-tetrazol-5-yl]-5-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-yletylamino)purín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol bis(trifluóracetát)**

Zlúčenina z príkladu 6 sa pripraví analogickým postupom ako v príklade 1, použije sa 1-bróm-2-chlóretán (0,012 ml, 0,147 mM) a po lyofilizácii sa získa zlúčenina uvedená v nadpise ako biela tuhá látka (0,004 g). LC/MS systém A Rt = 3,79 min, m/z = 674 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 7**

**(2R,3S,4R,5R)-2-(2-Cyklobutyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-yletylamino)purín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol bis(trifluóracetát)**

Zlúčenina z príkladu 7 sa pripraví analogickým postupom ako v príklade 1, použije sa brómcyklobután (0,014 ml, 0,147 mM) a po lyofilizácii sa získa zlúčenina uvedená v nadpise ako biela tuhá látka (0,008 g). LC/MS systém A Rt = 2,76 min, m/z = 666 (MH<sup>+</sup>).

## Príklad 8

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(2-Alyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-5-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-yletylamino)purín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol bis(trifluóracetát)

Zlúčenina z príkladu 8 sa pripraví analogickým postupom ako v príklade 1, použije sa alylbromid (0,014 ml, 0,147 mM) pri teplote 0 °C a zmes sa mieša potom pri teplote 0 °C 3 hodiny a získa sa zlúčenina uvedená v nadpise ako číra guma (0,004 g). LC/MS systém A Rt = 2,68 min, m/z = 652 (MH<sup>+</sup>).

## Biologické údaje

## A) Biologická aktivita

Zlúčeniny z jednotlivých príkladov sa podrobili skúškam na účinnosť proti podtypom receptorov, výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Príklad č.	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

Údaje predstavujú minimálne hodnoty, pretože po skúškach sa našlo, že prostriedok obsahuje okolo 20 % inaktívnych nečistôt.

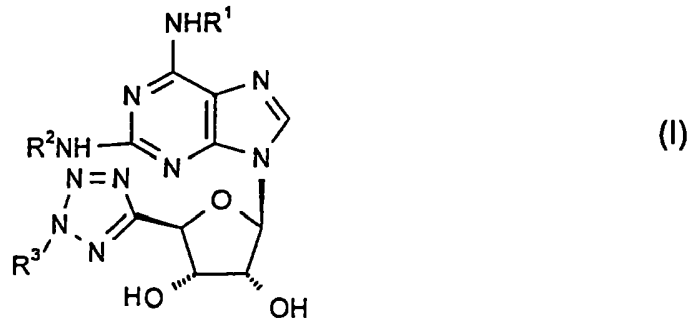
Hodnoty uvedené v tabuľke sú hodnoty EC<sub>50</sub> v porovnaní s NECA.

## Použité skratky:

TMS	trimetylsilyl
TFA	kyselina trifluóroctová
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamid
NECA	<i>N</i> -etylkarboxamidoadenozín
DMAP	4-dimetylamino-pyridín
TEMPO	2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy-, voľný radikál
TMSOTf	trimetylsilyltrifluórmetylsulfonát
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-én
BSA	bis(trimetylsilyl)acetamid
DCM	dichlórmetán
DAST	fluorid dietylaminosírový
Ph	fenyl
CDI	karbonyldiimidazol
NSAID	nesteroidná protizápalová látka
Bn	benzyl.

## PATENTOVÉ NÁROKY

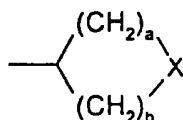
## 1. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I



kde

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> nezávisle znamenajú niektorú z nasledujúcich skupín:

- i) C<sub>3-8</sub>cykloalkyl,
- ii) atóm vodíka,
- iii) (aryl)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-,
- iv) C<sub>3-8</sub>cykloalkyl-C<sub>1-6</sub>alkyl,
- v) C<sub>1-8</sub>alkyl,
- vi) aryl-C<sub>1-6</sub>alkyl,
- vii) R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>N-C<sub>1-6</sub>alkyl,
- viii) C<sub>1-6</sub>alkyl-CH(CH<sub>2</sub>OH)-,
- ix) aryl-C<sub>1-5</sub>alkyl-CH(CH<sub>2</sub>OH)-,
- x) aryl-C<sub>1-5</sub>alkyl-C(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>-,
- xi) C<sub>3-8</sub>cykloalkyl, nezávisle substituovaný jednou alebo viacerými skupinami, napríklad 1, 2 alebo 3 skupinami -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>,
- xii) H<sub>2</sub>NC(=NH)NHC<sub>1-6</sub>alkyl,
- xiii) skupinu všeobecného vzorca

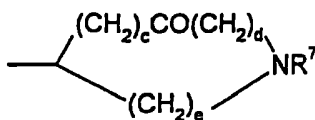


alebo podobnú skupinu, v ktorej je jeden atóm uhlíka metylénovej skupiny, susediaci so skupinou X alebo obidva tieto atómy, substituované metylovou skupinou,

xiv) -C<sub>1-6</sub>alkyl-OH,

xv) -C<sub>1-8</sub>halogénalkyl,

xvi) skupinu všeobecného vzorca



xvii) aryl, a

xviii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>g</sub>(C<sub>1-4</sub>alkyl)<sub>2-g</sub> alebo -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>g</sub>(arylC<sub>1-4</sub>alkyl)<sub>2-g</sub>,

R<sup>3</sup> znamená metyl, etyl, -CH=CH<sub>2</sub>, *n*-propyl, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH<sub>3</sub>, izopropyl, izopropenyl, cyklopropyl, cyklopropenyl, cyklopropylmetyl, cyklopropenylmetyl, cyklobutyl, cyklobutenyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>halogén, -(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>Y(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>OCOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>CON(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>H((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>H), -(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>H alebo -CH<sub>2</sub>C((CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>H)=NO(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>H,

Y znamená O, S alebo N(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>,

a a b nezávisle znamenajú celé čísla 0 až 4 za predpokladu, že a+b je v rozmedzí 3 až 5,

c, d a e nezávisle znamenajú celé čísla 0 až 3 za predpokladu, že c+d+e je v rozmedzí 2 až 3,

f znamená 2 alebo 3 a

g znamená celé číslo 0 až 2,

p znamená 0 alebo 1,

q znamená celé číslo 2 alebo 3,

h znamená celé číslo 2 alebo 3,

i znamená celé číslo 0 až 2, pričom h+i je v rozmedzí 2 až 4,

j znamená celé číslo 0 až 2, pričom h+i+j je v rozmedzí 2 až 4,

m a n nezávisle znamenajú celé číslo 0 až 2, pričom m+n je v rozmedzí 0 až 2,

o znamená celé číslo 0 až 2, pričom h+o je v rozmedzí 2 až 3,

u a v nezávisle znamenajú 0 alebo 1, pričom u+v je v rozmedzí 0 až 1,

R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> nezávisle znamenajú atóm vodíka, C<sub>1-6</sub>alkyl, aryl, aryl-C<sub>1-6</sub>alkyl alebo môže skupina NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> znamenať pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, azetidiny, azepiny, piperaziny alebo *N*-C<sub>1-6</sub>alkylpiperaziny,

R<sup>6</sup> znamená -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub> alebo atóm halogénu,

$R^7$  znamená atóm vodíka,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkylaryl alebo  $-COC_{1-6}$ alkyl,

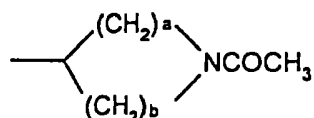
X znamená  $NR^7$ , O, S, SO alebo  $SO_2$ ,

s tým, že keď  $R^3$  znamená metyl, etyl alebo izopropyl, potom  $R^1$  a/alebo  $R^2$  nezávisle musia znamenať:

a)  $-(CH_2)_fSO_2NH_g(C_{1-4}alkyl-)_{2-g}$  alebo  $-(CH_2)_fSO_2NH_g(arylC_{1-4}alkyl-)_{2-g}$ , kde f je 2 alebo 3 a g je celé číslo 0 až 2,

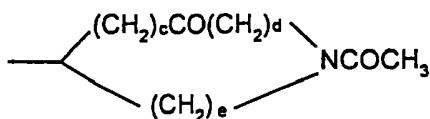
b)  $C_{3-8}$ cykloalkyl nezávisle substituovaný jednou alebo viacerými skupinami  $-(CH_2)_pNHCOCH_3$ ,

c) skupinu všeobecného vzorca



alebo skupinu, kde jeden metylénový atóm uhlíka susediaci s X alebo oba atómy uhlíka, pokiaľ sú prítomné sú substituované metylom,

d) skupinu všeobecného vzorca



ako aj soli a solváty týchto zlúčenín.

2. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde oba  $R^1$  a  $R^2$  nie sú vodík.

3. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1 alebo 2, kde  $R^1$  znamená  $aryl_2CHCH_2-$ ,  $C_{1-8}$ alkyl, vodík alebo  $aryl-C_{1-6}$ alkyl.

4. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, kde  $R^1$  je  $Ph_2CHCH_2-$ .



5. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, kde  $R^2$  znamená skupiny  $R^4R^5NC_{1-6}alkyl$ ,  $arylC_{1-6}alkyl$ ,  $arylC_{1-5}alkylCH(CH_2OH)-$ ,  $arylC_{1-6}alkyl$  alebo  $C_{1-6}alkyl-CH(CH_2OH)-$ .

6. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, kde  $R^2$  znamená skupinu  $-(CH_2)_2-(piperidín-1-yl)$ .

7. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, kde  $R^3$  znamená  $C_{1-3}alkyl$ , cyklobutyl, cyklopropylmetyl,  $-(CH_2)_2OCOCH_3$ ,  $-(CH_2)_{2-3}OH$  alebo  $-(CH_2)_2$ halogén.

8. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, kde  $R^3$  znamená  $n$ -propyl, 2-propenyl, cyklobutyl, cyklopropylmetyl,  $-(CH_2)_2OCOCH_3$  alebo  $-(CH_2)_{2-3}OH$ .

9. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8, kde  $R^4$  a  $R^5$  je nezávisle atóm vodíka,  $C_{1-6}alkyl$ , aryl, alebo  $NR^4R^5$  znamená pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, azetidiny, azepiny, piperaziny alebo  $N$ -metylpiperaziny.

10. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9, kde  $R^6$  znamená OH alebo  $NH_2$ .

11. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 10, kde X znamená  $NR^7$ , O, S alebo  $SO_2$ .

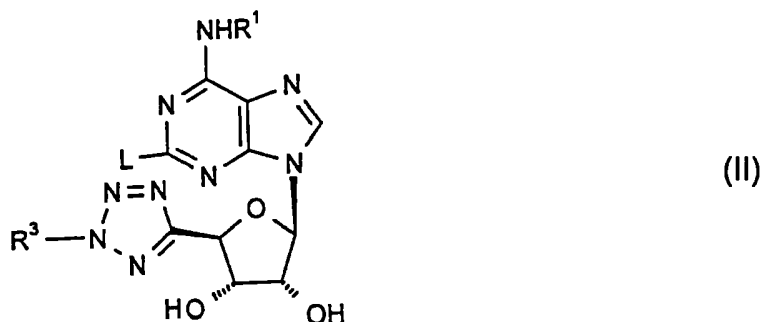
12. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1, ktoré sú vybrané zo skupiny:

$(2R,3R,4S,5R)$ -2-[6-(2,2-Difenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-yletylamino)purín-9-yl]-5-[2-(3-hydroxypropyl)-2*H*-tetrazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol;

- (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-Difenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-yletylamino)purín-9-yl]-5-(2-propyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol;
- 2-(5-{5*R*-[6-(2,2-Difenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-yletylamino)purín-9-yl]-3*S*,4*R*-dihydroxytetrahydrofurán-2*R*-yl}tetrazol-2-yl)etylester kyseliny octovej;
- (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(2-Cyklopropylmetyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-5-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-yletylamino)purín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol;
  - (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-Difenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-yletylamino)purín-9-yl]-5-[2-(2-hydroxyetyl)-2*H*-tetrazol-5-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol;
  - (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[2-(2-Chlóretyl)-2*H*-tetrazol-5-yl]-5-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-yletylamino)purín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol;
  - (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(2-Cyklobutyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-5-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-yletylamino)purín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol;
  - (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(2-Alyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-5-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-yletylamino)purín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol,
- alebo ich soli alebo solváty.

13. Spôsob výroby 2-(purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolových derivátov všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 12, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa

a) na zlúčeninu všeobecného vzorca II

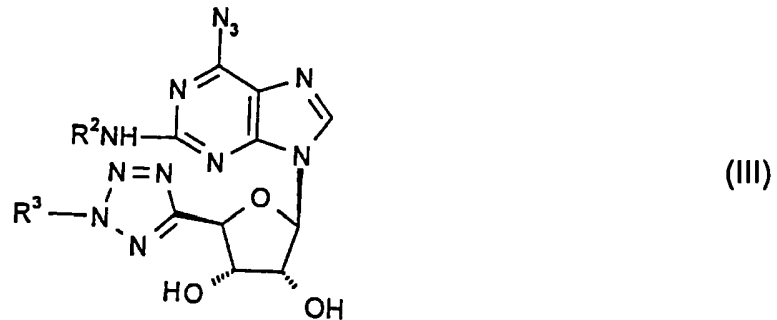


kde L znamená odštiepiteľnú skupinu,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> majú význam určený v nárokoch 1 až 12,

alebo na jej chránený derivát pôsobí zlúčeninou všeobecného vzorca R<sup>2</sup>NH<sub>2</sub>, alebo jej chráneným derivátom,

b) na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom  $R^1$  znamená atóm vodíka spôsob zahrnuje redukcii zlúčeniny všeobecného vzorca III



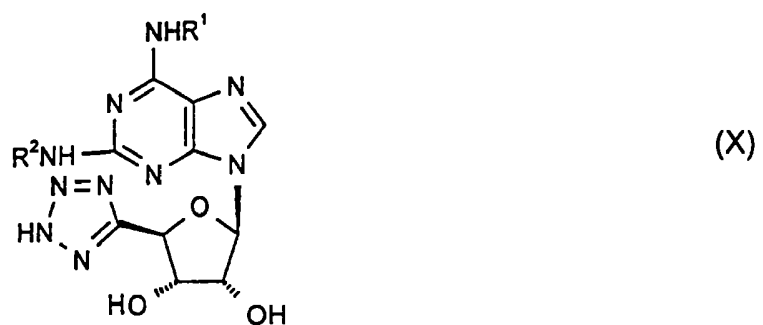
alebo jej chráneného derivátu,

kde  $R^2$  a  $R^3$  majú význam určený v niektorom z nárokov 1 až 12; alebo,

c) odstránenie chrániacej skupiny zo zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktorá je chránená, a potom sa prípadne, ak je to žiadúce premení zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej soľ na inú soľ.

14. Spôsob výroby 2-(purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolových derivátov všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 12, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa

b) na zlúčeninu všeobecného vzorca X



pôsobí zlúčeninou všeobecného vzorca XI



kde L znamená odštiepiteľnú skupinu a  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  majú význam určený v niektorom z nárokov 1 až 12; alebo sa na

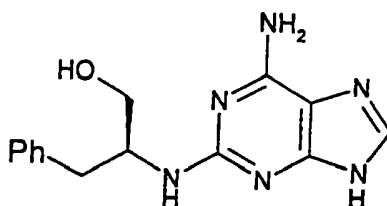
b) zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca XII



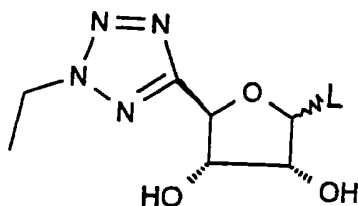
pôsobí zlúčeninou všeobecného vzorca V alebo jej chráneným derivátom, kde  $R^1$  a  $R^{12}$  majú význam uvedený v niektorom z nárokov 1 až 12.

15. Spôsob podľa nároku 12, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa ním pripraví zlúčenina (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-amino-2-(1*S*-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2*H*-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol a jej soli a solváty.

16. Spôsob podľa nároku 15, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa reakciu zodpovedajúcej zlúčeniny vzorca



so zlúčeninou vzorca



alebo s jej chráneným derivátom, kde L znamená odštiepiteľnú skupinu.

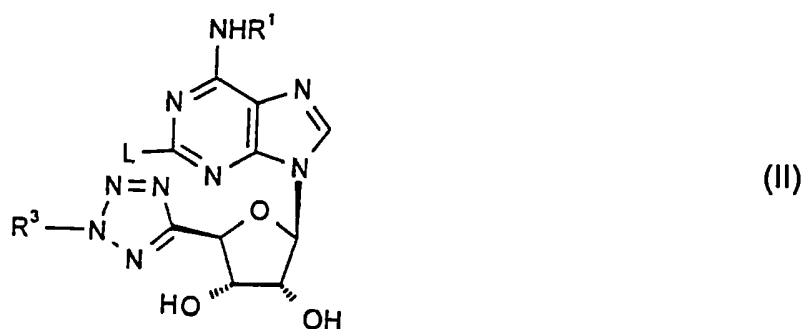
17. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ako účinnú zložku obsahuje 2-(purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolový derivát všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 12 alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ alebo solvát v zmesi s farmaceuticky prijateľným riedidlom alebo nosičom.

18. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 12 alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty na použitie ako liek.

19. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 12 alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty na použitie na liečenie alebo prevenciu zápalových ochorení, ako je astma.

20. Použitie 2-(purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolových derivátov všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 12 alebo ich farmaceuticky prijateľných solí alebo solvátov na výrobu lieku na liečenie zápalových ochorení.

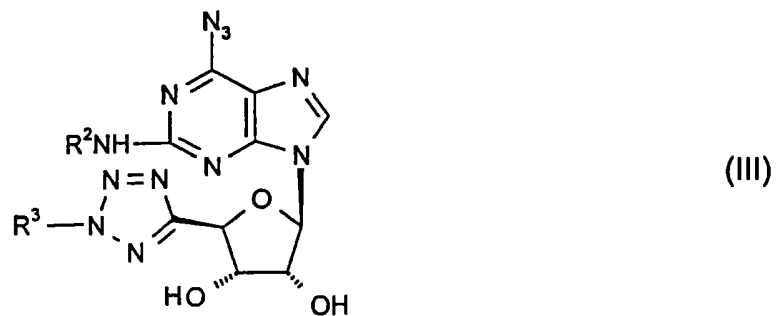
21. Zlúčenina všeobecného vzorca II



alebo jej chránený derivát,

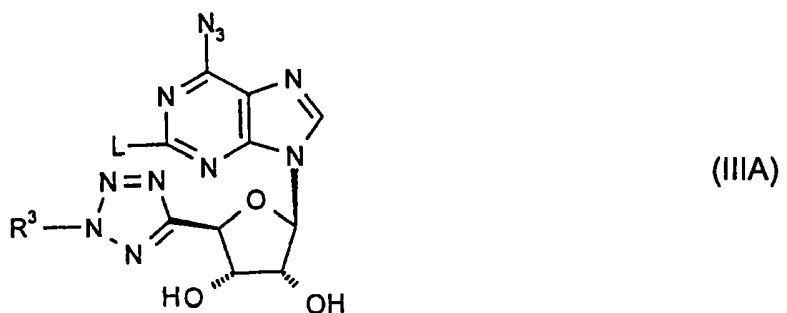
kde R<sup>1</sup> má význam určený v niektorom z nárokov 1 až 12 a R<sup>3</sup> znamená *n*-propyl, 2-propenyl, cyklobutyl, cyklopropylmetyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub> alebo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH, ako medziprodukt na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1.

## 22. Zlúčenina všeobecného vzorca III



kde  $R^2$  má význam určený v niektorom z nárokov 1 až 12 a  $R^3$  znamená *n*-propyl, 2-propenyl, cyklobutyl, cyklopropylmetyl,  $-(CH_2)_2OCOCH_3$  alebo  $-(CH_2)_{2-3}OH$ , ako medziprodukt na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1.

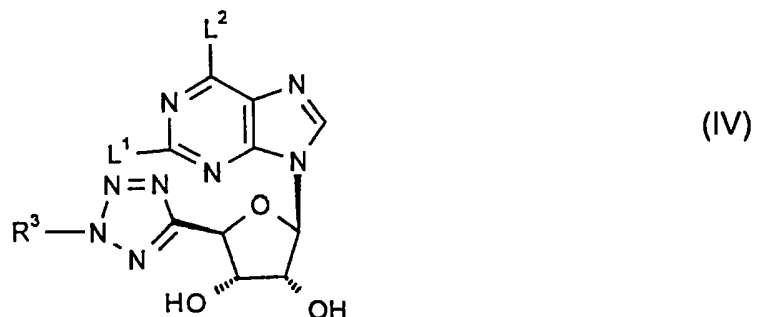
## 23. Zlúčenina všeobecného vzorca IIIA



alebo jej chránený derivát,

kde L znamená odštiepiteľnú skupinu a  $R^3$  znamená *n*-propyl, 2-propenyl, cyklobutyl, cyklopropylmetyl,  $-(CH_2)_2OCOCH_3$  alebo  $-(CH_2)_{2-3}OH$ , ako medziprodukt na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca III podľa nároku 22.

## 24. Zlúčenina všeobecného vzorca IV

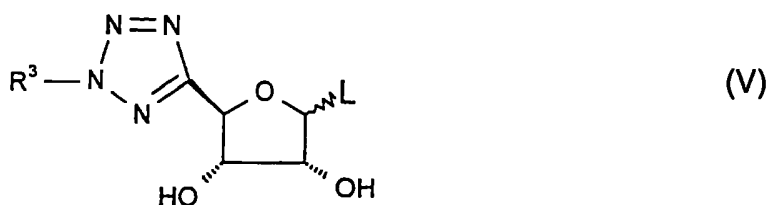


alebo jej chránený derivát,

kde  $L^1$  a  $L^2$  znamenajú odštiepiteľné skupiny a  $R^3$  znamená *n*-propyl, 2-propenyl, cyklobutyl, cyklopropylmetyl,  $-(CH_2)_2OCOCH_3$  alebo  $-(CH_2)_2-3OH$ ,

ako medziprodukt na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca II podľa nároku 21.

25. Zlúčenina všeobecného vzorca V

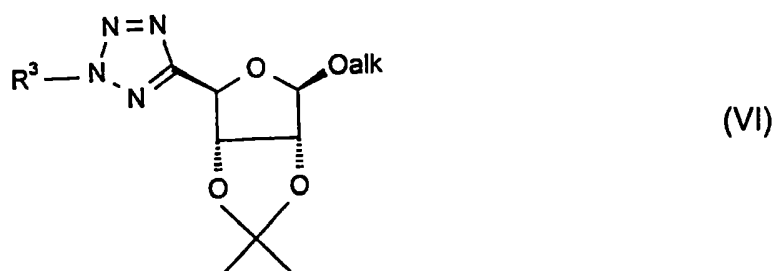


alebo jej chránený derivát,

kde L znamená odštiepiteľnú skupinu a  $R^3$  znamená *n*-propyl, 2-propenyl, cyklobutyl, cyklopropylmetyl,  $-(CH_2)_2OCOCH_3$  alebo  $-(CH_2)_2-3OH$ ,

ako medziprodukt na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca IV podľa nároku 24.

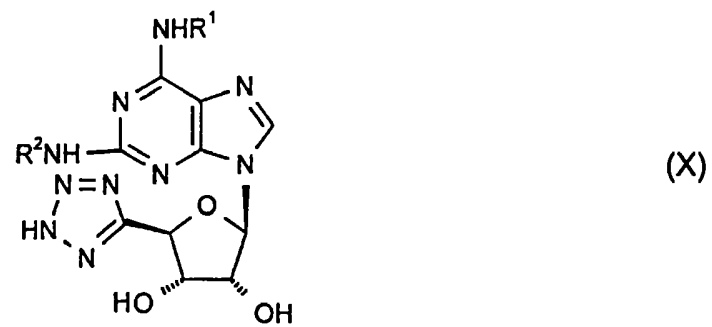
26. Zlúčenina všeobecného vzorca VI



kde alk znamená  $C_{1-6}$ alkyl, napríklad metyl a  $R^3$  znamená *n*-propyl, 2-propenyl, cyklobutyl, cyklopropylmetyl,  $-(CH_2)_2OCOCH_3$  alebo  $-(CH_2)_2-3OH$ ,

ako medziprodukt na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca V podľa nároku 25.

## 27. Zlúčenina všeobecného vzorca X



alebo jej chránený derivát,

kde R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> majú význam určený v ktoromkoľvek z nárokov 1 až 12,

ako medziprodukt na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1.



## Literatúra:

- Asako H, Wolf, RE, Granger, DN (1993), *Gastroenterology* 104, str. 31-37;
- Burkey 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.Y. 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;
- Hirschhorn R, (1993), *Pediatr. Res* 33, str. S35-41;
- Kohno Y; Xiao-duo J; Mawhorter SD; Koshihara M; Jacobson KA. (1996). *Blood* 88 str. 3569-3574.
- Peachell PT, Lichtenstein LM, Schleimer RP, (1989), *Biochem Pharmacol* 38, str. 1717-1725;
- Richter J, (1992), *J. Leukocyte Biol.* 51, str. 270-275;
- 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 Biotechnology* 6, str. 50-58.