

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4870

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 H 19/167
A 61 K 31/7076
A 61 P 29/00

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **23.06.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.06.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/9813565**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.06.2001**

(Věstník č. 6/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/04267**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/67264**

(71) Přihlašovatel:

GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, GB;

(72) Původce:

Allen David George, Stevenage, GB;
Bays David Edmund, Ware, GB;
Chan Chuen, Stevenage, GB;
Cook Caroline Mary, Stevenage, GB;
Cousins Richard Peter Charles, Stevenage, GB;
Dyke Hazel Joan, Cambridge, GB;
Ellis Frank, Stevenage, GB;
Geden Joanna Victoria, Birmingham, GB;
Hobbs Heather, Stevenage, GB;
Redgrave Alison Judith, Stevenage, GB;
Swanson Stephen, Stevenage, GB;

(74) Zástupce:

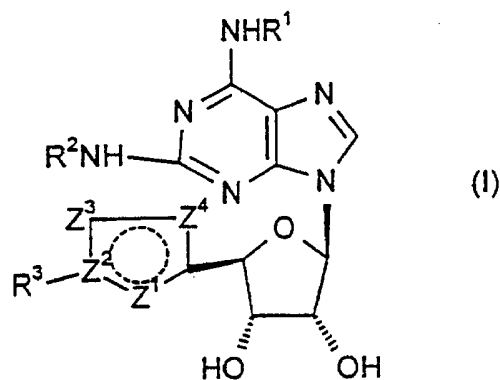
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**2-(Purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diolové
deriváty**

(57) Anotace:

2-(purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diolové deriváty obecného vzorce I, v němž jednotlivé symboly mají význam uvedený v popise, jsou látky s protizánětlivým účinkem, které je možno ve formě farmaceutického prostředku, který rovněž tvoří součást řešení, použít k léčení zánětlivých onemocnění a také astmatu nebo chronických obstrukčních plicních chorob. Uveden je rovněž způsob výroby těchto látek reakcí výchozí látky se sloučeninou R₂-NH₂ nebo jejím chráněným derivátem.



2-(Purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diolové deriváty

Oblast techniky

Vynález se týká nových chemických sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 , R^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 a Z^4 jsou upřesněny, postupů přípravy těchto sloučenin, farmaceutických přípravků obsahujících tyto sloučeniny a jejich užití v terapii zánětlivých onemocnění.

Dosavadní stav techniky

Zánět je primární odpovědí organismu na jeho tkáňové poranění nebo na vniknutí mikrobů do organismu, která je charakterizována adhezí leukocytů k endotelu; jejich proniknutím per diapedesim do tkáně a následnou aktivací uvnitř tkáně. Aktivací leukocytů dojde ke tvorbě toxických kyslíkatých radikálů (hyperoxidový anion) a k uvolnění produktů granulace (peroxidáz a proteáz). Oběhovými leukocyty jsou neutrofilní, eosinofilní a bazofilní leukocyty, dále monocyty a lymfocyty. Jednotlivé formy zánětlivé reakce se liší zastoupením infiltrujících leukocytů, které je ovlivněno mírou přilnavosti tkáňových buněk a expresí cytokinárních a chemotaktických faktorů tkáně.

Primární funkcí leukocytů je obrana hostitele proti napadajícímu organismu, resp. proti bakteriím a parazitům. Pokud je tkáň poraněná nebo infikována, dojde ke komplexu řetězových reakcí, které vedou k lokální imigraci leukocytů z oběhu do infikovaných tkání, k plně kontrolované a dokonalé destrukci a fagocytóze cizích a mrtvých buněk, k následné reparaci tkáně a odbourání zánětlivého infiltrátu. U chronických zánětlivých stavů často proběhne imigrace nedokonalým způsobem, odbourání zánětlivého infiltrátu není adekvátně kontrolováno, takže zánětlivá reakce způsobí destrukci tkáně.

Z doložených in vitro a in vivo studií vyplývá, že sloučeniny působící na adenosin A_{2a}-receptory mají protizánětlivý účinek (Cronstein, 1994). Studie izolovaných neutrofilních leukocytů prokázaly

inhibici tvorby hyperoxidových aniontů, degranulace, agregace a adherence zprostředkovanou receptory A2 (Cronstein a spol.-1983 a 1985, Burkey a Webster – 1993, Richter 1992, Skubitz a spol.-1988).

Při použití látky selektivní pro A2a receptory přes A2b receptory (například CGS 21680) je rozsah inhibice shodný s aktivací A2a receptoru (Diazani a spol. – 1994).

Agonisté adenosinu pravděpodobně kontrolují i ostatní druhy leukocytů (Elliot a Leonard 1989, Peachell a spol. – 1989).

Studie na zvířatech prokázaly protizánětlivý účinek metotrexatu, který je zprostředkován adenosinem a aktivací A2 receptorů (Asako a spol. – 1993, Crostein a spol. – 1993 a 1994).

Samotný adenosin a sloučeniny, které zvyšují hladinu adenosinu, prokazují protizánětlivý účinek in vivo (Green a spol. – 1991, Rosengren a spol. – 1995).

U lidí vede zvýšená plasmatická hodnota adenosinu (způsobená deficiencí deamináz) k imunosupresi (Hirshom -1993).

Použití určitých 4'-karboxamido- a 4'-thioamido-adenosinových derivátů v terapii zánětlivých onemocnění je popsáno ve zveřejněných přihláškách WO 94/17090, WO96/02553, WO 96/02543 (Glaxo group).

Substituované 4'-karboxamido-adenosinové deriváty popsané v AU 8771946 (Hoechst Japan) lze použít k léčbě demence.

Substituované 4'-hydroxymetyl-adenosinové deriváty k léčbě poruch gastrointestinální motility jsou popsány v EP-A-423776 a EP-A-423777 (Searle).

Substituované 4'-hydroxymetyl-adenosinové deriváty jako inhibitory agregace krevních destiček jsou popsány v BE-768925 (Takeda).

Jako léčiva v terapii hypertenze a dalších kardiovaskulárních poruch lze použít 4'-hydroxymetyl-adenosinové deriváty a 4'-estery

popsané v US 4663313, EP 139358 a US 4767747 (Warner Lambert), US 4985409 (Nippon Zoki) a US 5043325 (Whitby Research).

K léčbě autoimunitních onemocnění lze použít 4-hydroxy-metyl-adenosinových derivátů popsanych v US 5106837 (Scripps Research Institute).

Jako léčiva k terapii alergie lze použít 4'-hydroxymetyl-adenosinové deriváty popsané v US 4704381 (Boehringer Mannheim).

Určité 4'-tetrazolyl-alkyl-adenosinové deriváty lze použít v terapii srdečních a vaskulárních chorob a jsou popsány v DT-A-2621470 (Pharma-Waldhof).

V terapii kardiovaskulárních onemocnění lze použít 4'-karboxamido-adenosinové deriváty popsané 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).

Ostatní 4'-karboxamido-adenosinové deriváty bez substituce 2-pozice purinového kruhu jsou popsané 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 a Gamble), WO 86/00310 (Nelson), EP 222330, US 4962194, WO 88/03147, WO 88/03148 (Warner Lambert), US 5219839, WO95/18817 a WO 93/14102 (Lab UPSA).

4'-hydroxymetyl-adenosinové deriváty bez substituce 2-pozice purinového kruhu jsou popsané ve WO 95/11904 (Univ. Florida).

V pozici 4' substituované adenosinové deriváty lze použít jako inhibitory adenosin-kinázy a jsou popsány ve WO 94/18215 (Gensia). Ostatní halogenmetyl-, metyl-, thioalkylmetyl- nebo alkoxy-metyl-adenosinové deriváty v EP 161128, EP 181129 (Warner Lambert) a US 3983104 (Schering).

4'-karboxamido-adenosinové deriváty jsou popsány v US 7577528 (NIH), WO 91/13082 (Whitby Research) a WO 95/02604 (US Dept Health).

Určité deoxynukleotidy obsahující tetrazol mají nedostatek protiinfekční aktivity jsou popsány Bakerem a spol. (1974, Tetrahedron 30, 2939-2942).

Ostatní tetrazol obsahující adenosinové deriváty, které se chovají jako inhibitory agregace destiček jsou popsány Mesterem a Mesterem (1972), Pathologie-Biologie, 20 (Suppl), 11-14.

Deriváty ribózy obsahující nitril jsou popsány Schmidtem a spol. (1974), Liebigs. Ann. Chem., 1856-1863.

Mezi ostatní zveřejněné přihlášky patří WO 98/16539 (Novo Nordisk A/S), popisující adenosinové deriváty pro léčbu ischemické choroby srdeční, mozkové ischémie a epilepsie, WO 98/01426 (Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Inc.) týkající se adenosinových derivátů jako antihypertenzních, kardio-protektivních, anti-ischemických a antilipolytických léčiv a WO98/01459 (Novo Nordisk A/S) popisující N,9-disubstituované deriváty adeninu, které jsou substituované v pozici 4'-nesubstituovaným oxazolylem nebo izo-oxazolylem a jejich použití při léčbě chorob způsobených poruchou cytokinů u lidí.

WO98/28319 (Glaxo Group Limited) popisuje 4'-substituované tetrazol-2-(purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diolové deriváty.

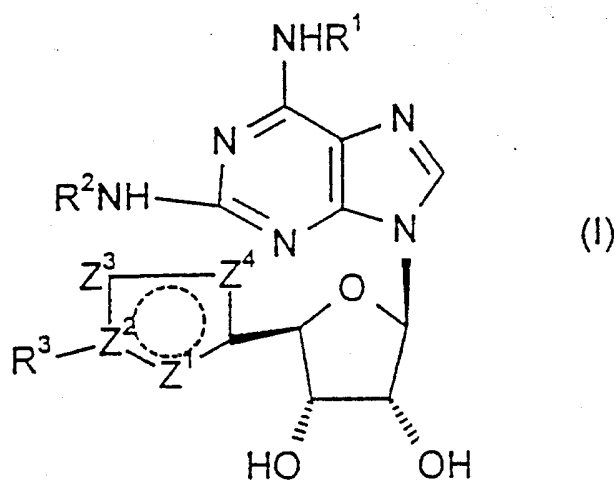
Objevili jsme novou skupinu sloučenin s širokým protizánětlivým účinkem, které inhibují imigraci leukocytů z oběhu do tkáně a aktivaci leukocytů uvnitř tkáně a které mají agonistický účinek na adenosinový 2a receptor. Potenciálním terapeutickým účinkem je ochranný účinek těchto sloučenin při onemocněních, během nichž dochází k leukocytu indukované destrukci tkáně. Sloučeniny podle současného vynálezu jsou také bezpečnější v léčbě zánětlivých onemocnění než léčba kortikosteroidy, jejichž použití je limitováno jejich závažnými vedlejšími účinky.

Sloučeniny podle současného vynálezu vykazují lepší účinky než známé A2a selektivní agonisté pro jejich úplné omezení působení na lidské A3 receptory. Mají dokonce antagonistický účinek na lidské A3 receptory. Receptory A3 byly pozorovány na eosinofilních leukocytech a jiných buňkách zánětlivé reakce (na žírných buňkách) a aktivace těchto receptorů podporuje zánětlivou reakci (Kohno a spol. – 1996, Van Schaick a spol. – 1996).

Uvažuje se i o možném zprostředkování bronchokonstrikčních účinků adenosinu u astmatu cestou A3 receptorů (Kohno – 1996).

Podstata vynálezu

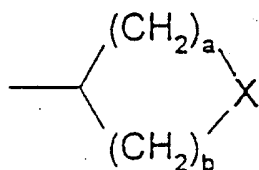
Podstatu vynálezu tvoří derivát obecného vzorce I:



kde R¹ a R² nezávisle znamenají tyto skupiny:

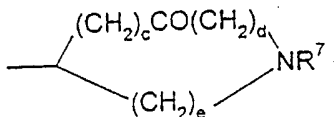
- 1) C₃₋₈ cykloalkyl-,
- 2) vodík,
- 3) aryl₂CHCH₂-,
- 4) C₃₋₈cykloalkyl-C₁₋₆alkyl,

- 5) C_{1-8} alkyl-,
- 6) aryl- C_{1-6} alkyl-,
- 7) $R^4R^5N-C_{1-6}$ alkyl-,
- 8) C_{1-6} alkyl- $CH(CH_2OH)$ -,
- 9) aryl- C_{1-5} alkyl- $CH(CH_2OH)$ -,
- 10) aryl- C_{1-5} alkyl- $C(CH_2OH)_2$ -,
- 11) C_{3-8} cykloalkyl-nezávisle substituovaný jednou, dvěma nebo třemi $-(CH_2)_pR^6$ skupinami,
- 12) $H_2NC(=NH)NHC_{1-6}$ alkyl-,
- 13) skupina vzorce



nebo skupina, ve které jeden atom uhlíku metylenu, který sousedí s X (nebo oba, pokud existují), je nahrazen metylem,

- 14) $-C_{1-6}$ alkyl-OH,
- 15) $-C_{1-8}$ haloalkyl,
- 16) skupina vzorce



- 17) aryl

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

Z^2 znamená C nebo N,

Z^1 , Z^3 a Z^4 společně se Z^2 a atomem uhlíku tvoří pětičlenný aromatický
 heterocyklus,

R^3 znamená C_{1-3} alkyl nebo cyklopropyl, pokud Z^2 znamená atom uhlíku,
 pak R^3 může také znamenat CH_2OH .

R^4 a R^5 nezávisle znamenají vodík, C_{1-6} alkyl, aryl, aryl C_{1-6} alkyl-nebo
 NR^4R^5 společně může znamenat pyridinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl,
 morfolinyl, azetidinyl, azepinyl, piperazinyl nebo N- C_{1-6} alkyl-
 piperazinyl,

R^6 znamená OH, NH_2 , NHCOCH_3 nebo halogen,

R^7 znamená vodík, C_{1-6} alkyl, $-\text{C}_{1-6}$ alkyl-aryl nebo $-\text{COC}_{1-6}$ alkyl,

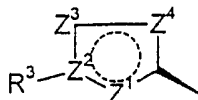
X znamená NR^7 , O, S, SO nebo SO_2 ,

p znamená 0 nebo 1,

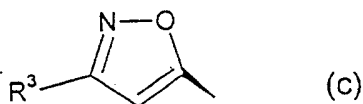
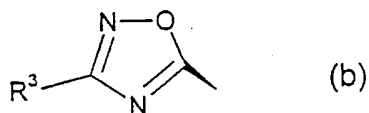
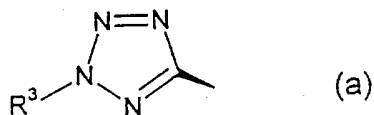
a a b nezávisle znamená celé číslo od 0 do 4, kde $a+b$ je
 v intervalu od 3 do 5,

c , d a e nezávisle znamenají celé číslo od 0 do 3, kde $c+d+e$ je
 v intervalu od 2 do 3,

pod podmínkou, že zbytek



neznámá následující skupiny:



a jejich soli nebo solváty.

Z^1 , Z^3 a Z^4 nezávisle znamenají C, N, O nebo S. V případě, že znamená atom uhlíku a dusíku, pak společně s dostatečným množstvím atomů vodíku tvoří aromatický cyklus. Minimálně jeden ze zbytků Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 a Z^5 znamená heteroatom. Je vhodné, když minimálně nejméně jeden ze Z^1 , Z^3 a Z^4 znamená atom dusíku. Především preferujeme, když minimálně nejméně jeden ze Z^1 , Z^3 a Z^4 znamená atom dusíku a nejméně jeden ze zbývajících znamená atom uhlíku nebo dusíku. Preferujeme, když dva nebo tři ze zbytků Z^1 , Z^2 , Z^3 a Z^4 jsou heteroatomy.

C_{x-y} alkyl znamená nasycený nebo nenasycený alifatický uhlíkový řetězec obsahující od x do y uhlíkových atomů, které mohou tvořit přímý nebo větvený řetězec. Označení alkoxy lze vysvětlit obdobně, jde především o řetězce nasycené.

Jako aryl označujeme mono- a bi- cyklické karboxylové aromatické uhlovodíky (fenyl, naftyl) a heterocyklické aromatické uhlovodíky, které například mohou obsahovat 1-3 heteroatomy síry, kyslíku a dusíku (pyridinyl, pyrimidinyl, thiofenyl, imidazolyl, chinolinyl, furanyl, pyrolyl, oxaly). Všechny lze případně substituovat (například C_{1-6} alkylem, halogenem, hydroxyskupinou, nitroskupinou, C_{1-6} alkoxyskupinou, kyanoskupinou, aminoskupinou, SO_2NH_2 nebo $-CH_2OH$).

Jako C_{3-8} cykloalkyl (použitý jako zbytek R^1 a R^2) označujeme monocyklické alkylové skupiny (cyklopentyl, cyklohexyl) a bicyklické alkylové skupiny (norbornyl, například exonorborn-2-yl).

Příkladem zbytku $(\text{aryl})_2\text{CHCH}_2$ -pro R^1 a R^2 je Ph_2CHCH_2 -nebo skupina, ve které jeden nebo dva fenylové zbytky jsou substituovány halogenem nebo C_{1-4} alkylem.

Příkladem C_{3-8} cykloalkyl- C_{1-6} alkylu pro R^1 a R^2 je etylcyklohexyl.

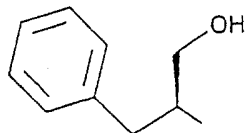
Příkladem C_{1-8} alkylu pro R^1 a R^2 jsou $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})_3$, $-\text{CH}(\text{Et})_2$ a $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Příkladem aryl C_{1-6} alkylu pro R^1 a R^2 jsou $-(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{Ph}$ nebo lze tento Ph nahradit (jednou nebo vícekrát) halogenem (jodem), aminoskupinou, metoxyskupinou, hydroxyskupinou, $-\text{CH}_2\text{OH}$ nebo SO_2NH_2 , $-(\text{CH}_2)_2$ -pyridinylem (tj. $-(\text{CH}_2)_2$ -pyridin-2-yl, eventuálně substituovaným aminoskupinou), $(\text{CH}_2)_2$ -imidazolylem (tj. 1H-imidazol-4-ylem) nebo takovou skupinou, ve které imidazolu N-substituovaný C_{1-6} alkylem (především metylem).

Příkladem $R^4R^5\text{N}-\text{C}_{1-6}$ alkylu pro R^1 a R^2 jsou etyl-piperidin-1-yl, etyl-pyrolidin-1-yl, etyl-morfolin-1-yl, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{pyridin-2-yl})$ a $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$.

Příkladem zbytku C_{1-6} alkyl- $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ -pro R^1 a R^2 je $\text{Me}_2\text{CHCH}(\text{CH}_2\text{OH})-$.

Příkladem zbytku aryl C_{1-5} alkyl- $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ -pro R^1 a R^2 je především $\text{PhCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, především



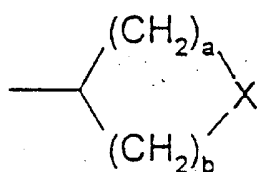
Příkladem aryl C_{1-5} alkyl- $\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ -pro R^1 a R^2 je $\text{PhCH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2-$.

Příkladem C_{3-8} cykloalkyl-zbytku nezávisle substituovaného jednou nebo více skupinami $-(\text{CH}_2)_pR^6$ (tj. 1, 2 nebo 3 takovými skupinami) pro

R^1 a R^2 je 2-hydroxy-cyklopentyl (především trans-2-hydroxy-cyklopentyl) a 4-amino-cyklohexyl (především trans-4-amino-cyklohexyl).

Příkladem $H_2NC(=NH)NHC_{1-6}$ alkylu pro R^1 a R^2 je $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_2-$.

Příkladem skupin obecného vzorce

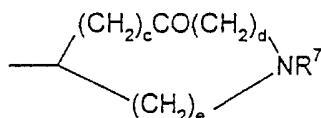


pro R^1 a R^2 je pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, tetrahydro-1,1-dioxid, thiofen-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl a 1,1-dioxo-hexahydro-1.lamda.6-thiopyran-4-yl, nebo derivát N-substituovaný C_{1-6} alkylem (například metylem), C_{1-6} alkylacylem (například acylem), aryl C_{1-6} alkylem (například benzylem).

Příkladem C_{1-6} alkyl-OH pro R^1 a R^2 jsou $-CH_2CH_2OH$ a $-CH(CH_2OH)CH(CH_3)_2$.

Příkladem C_{1-8} haloalkyl pro R^1 a R^2 jsou $-CH_2CH_2Cl$ a $-(CH_3)_2ClC(CH_2)_3-$.

Příkladem skupin obecného vzorce



pro R^1 a R^2 jsou 2-oxopyrrolidin-4-yl, 2-oxopyrrolidin-3-yl nebo derivát N-substituovaný C_{1-6} alkylem (například metylem) nebo

benzylem.

Příkladem arylu jako R^1 a R^2 je fenyl popřípadě substituovaný halogenem (například fluór, především 4-fluor).

Příkladem $-(CH_2)_fSO_2NH_9(C_{1-4}alkyl)_{2-g}$ skupiny jako R^1 a R^2 je $-(CH_2)_2SO_2NHMe$, a příkladem $-(CH_2)_fSO_2NH_9(arylC_{1-4}alkyl)_{2-g}$ skupin jako R^1 a R^2 je $-(CH_2)_2SO_2NHCH_2Ph$.

Příkladem C_{1-6} alkylového zbytku jako R^7 je metyl, příkladem C_{1-6} alkyl-arylového zbytku jako R^7 je benzyl a příkladem $-COC_{1-6}$ alkylu jako R^7 je acetyl.

Preferujeme, když R^1 a R^2 nejsou oba vodík.

Preferujeme, když zbytkem R^1 je $aryl_2CHCH_2-$, C_{1-8} alkyl, $arylC_{1-6}$ alkyl nebo vodík.

Preferujeme, když R^2 znamená $-CH(CH_2OH)C_{1-3}alkyl$, 4-amino-cyklohexyl, pyrrolidinyl nebo $arylCH_2CH_2-$, především kde aryl znamená (1- C_{1-3} alkyl-1H-imidazol-4-yl).

Preferujeme, když R^3 znamená metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, cyklopropyl, $-CH_2OH$ (když Z^2 znamená C), především metyl, etyl, n-propyl nebo cyklopropyl, zvláště metyl, etyl nebo cyklopropyl, nejlépe etyl.

Preferujeme, když R^4 a R^5 nezávisle znamenají vodík nebo aryl nebo NR^4R^5 společně znamenají pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, azetidinyl, azepinyl, piperazinyl nebo N-metyl-piperazinyl.

Preferujeme, když p znamená 0.

Preferujeme, když R^6 znamená OH nebo NH_2 .

Preferujeme, když a znamená 2.

Preferujeme, když b znamená 1 nebo 2.

Preferujeme, když X znamená NR^7 (například NH), O, S nebo SO_2 , především O, S nebo NH.

Preferujeme, když c znamená 0, a když

buď d znamená 1 a e znamená 1

nebo d znamená 0 a e znamená 2.

Preferujeme, když R^7 znamená vodík.

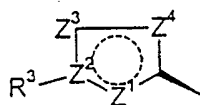
Zvláště preferujeme, když R^1 znamená $\text{Ph}_2\text{CHCH}_2-$, vodík nebo $\text{CH}(\text{Et})_2$, zvláště $\text{Ph}_2\text{CHCH}_2-$.

Je nejvhodnější, když R^2 znamená etyl-piperidin-1-yl, $\text{PhCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, trans-4-amino-cyklohexyl, 2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)- CH_2CH_2- , etyl-morfolin-1-yl, pyrrolidin-3-yl, etyl-pyridin-2-yl, $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NH}(\text{CH}_2)_2-$, cyklopentyl nebo etyl-cyklohexyl.

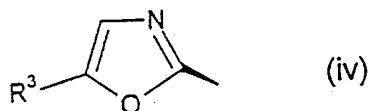
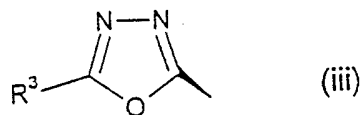
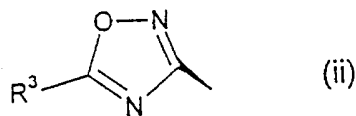
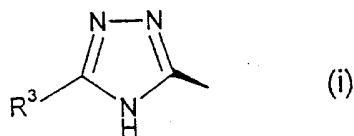
Preferujeme, když Z^2 znamená C.

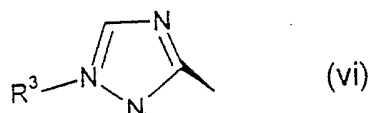
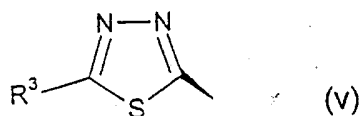
Preferujeme, když Z^4 znamená N.

Především preferujeme, když zbytek



znamená jednu z těchto skupin:





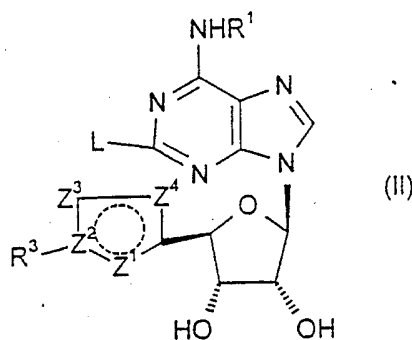
Shora uvedené skupiny znamenají i) = triazolyl, ii) = 4'-,1,2,4-oxadiazolyl, iii) = 4'-1,3,4-oxadiazolyl, iv) = 1,3-oxazolyl, v) = 1,3,4-thiadiazolyl a vi) = N-alkyl-triazolyl.

Preferujeme, když je i) triazolyl, ii) 4'-1,2,4-oxadiazolyl, iii) 4'-1,3,4-oxadiazolyl a vi) N-alkyl-triazolyl.

Nejvíce preferovanou skupinou je i) triazolyl.

Do uvedeného obecného vzorce I se zahrnují stereochemické vlastnosti sloučenin. Pokud vedlejší řetězce obsahují chirální centra, a pak se vynález týká i směsi enantiomerů (včetně racemických směsí), diastereoizomerů a jednotlivých enantiomerů. Obecně je preferováno použití sloučeniny obecného vzorce I ve formě čištěného jednoduchého enantiomeru.

Vynález se týká první části přípravy sloučenin obecného vzorce I, včetně uvedení do reakce sloučeniny obecného vzorce II:



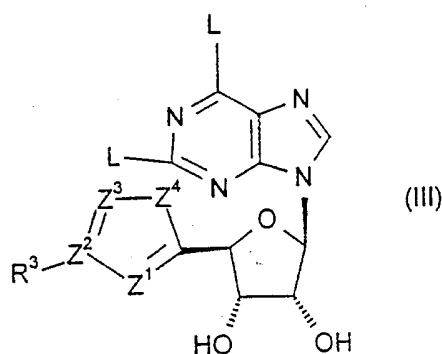
kde L znamená odštěpitelnou skupinu, respektive halogen (především chlór), nebo její derivát s navázanou ochrannou skupinou,

se sloučeninou vzorce R^2NH_2 nebo s jejím derivátem s vazbou ochranné skupiny.

Při této reakci se reakční činidla zahřejí na teplotu 50-150°C za přítomnosti inertního rozpouštědla (DMSO). Sloučeninu obecného vzorce II lze použít ve formě derivátu, ve kterém jsou dvě hydroxylové skupiny chráněny vazbou ochranných skupin (acetonidu nebo acetylových skupin). Sloučeniny obecného vzorce R^2NH_2 jsou známé nebo je lze připravit obecně známými postupy.

Tato první část je především vhodná k přípravě 1,3-oxazolyly a N-substituovaných triazolylových sloučenin.

Sloučeniny obecného vzorce II nebo jejich chráněné deriváty se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce III:

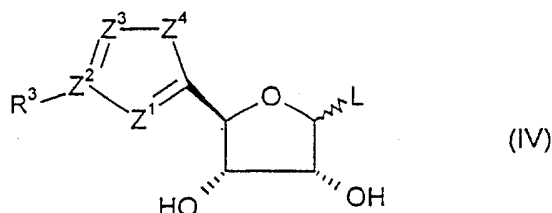


nebo jejich chráněných derivátů

se sloučeninou obecného vzorce R^1NH_2 .

Reakce se provede za přítomnosti zásady, například aminové baze (diizopropyl-ethylaminu), v rozpouštědle (izopropanolu) za zvýšené teploty (50°C).

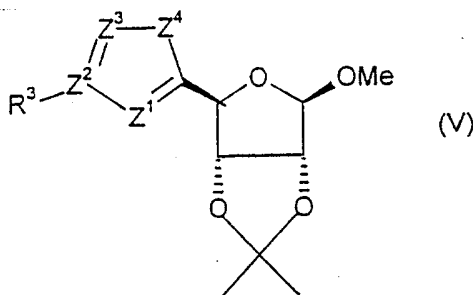
Sloučeniny obecného vzorce III nebo jejich chráněných derivátů se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce IV



kde L znamená odštěpitelnou skupinu, nebo jejího chráněného derivátu s 2,6-dichlór-purinem.

Preferujeme použití sloučeniny obecného vzorce IV, kde 2- a 3-hydroxyskupiny ribózy jsou chráněny vazbou s acylem. Jako odštěpitelnou skupinu L označujeme hydroxylovou skupinu, především C₁₋₆alkoxy (metoxy nebo etoxy), esterovou skupinu (acetyloxy nebo benzyloxy) nebo halogen. Preferovanou skupinou L je acetyloxy. Reakce se stává z vazby v inertním rozpouštědle (metylkyanid) za přítomnosti Lewisovy kyseliny (TMSOTf) a DBU.

Sloučeniny obecného vzorce IV nebo jejich chráněné deriváty lze připravit ze sloučeniny obecného vzorce V:



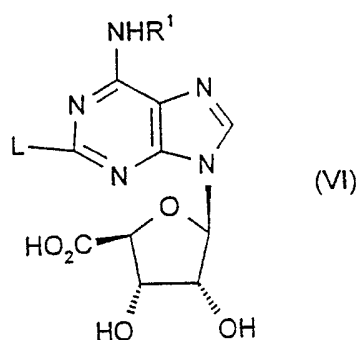
působením roztokem kyseliny trifluorctové ve vodě na sloučeninu obecného vzorce V, a následným působením anhydridem kyseliny octové v rozpouštědle (pyridinu, DMAP, trietylnitritu, DCM nebo jejich směsí).

Sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterých L znamená halogen, lze připravit z odpovídajícího 1'-alkoholu nebo 1'-esteru (acetátu) za působení bezvodým chlorovodíkem nebo bromovodíkem.

1'-jodidy lze přímo připravit působením trimetylsilyl-jodidu a 1'-fluoridy lze připravit za působení pomocí DAST. Vhodnými mohou být i inertní rozpouštědla – diethyleter, dichlormetan, tetrahydrofuran nebo tetrachlórmetan.

Sloučeniny obecného vzorce V lze připravit z D-ribózy za použití postupů popsaných v PCT č. PCT/EP97/07197, přičemž heterocyklus se připraví odpovídajícím způsobem.

Vynález se týká druhé části přípravy sloučenin obecného vzorce II, kde derivát obecného vzorce VI



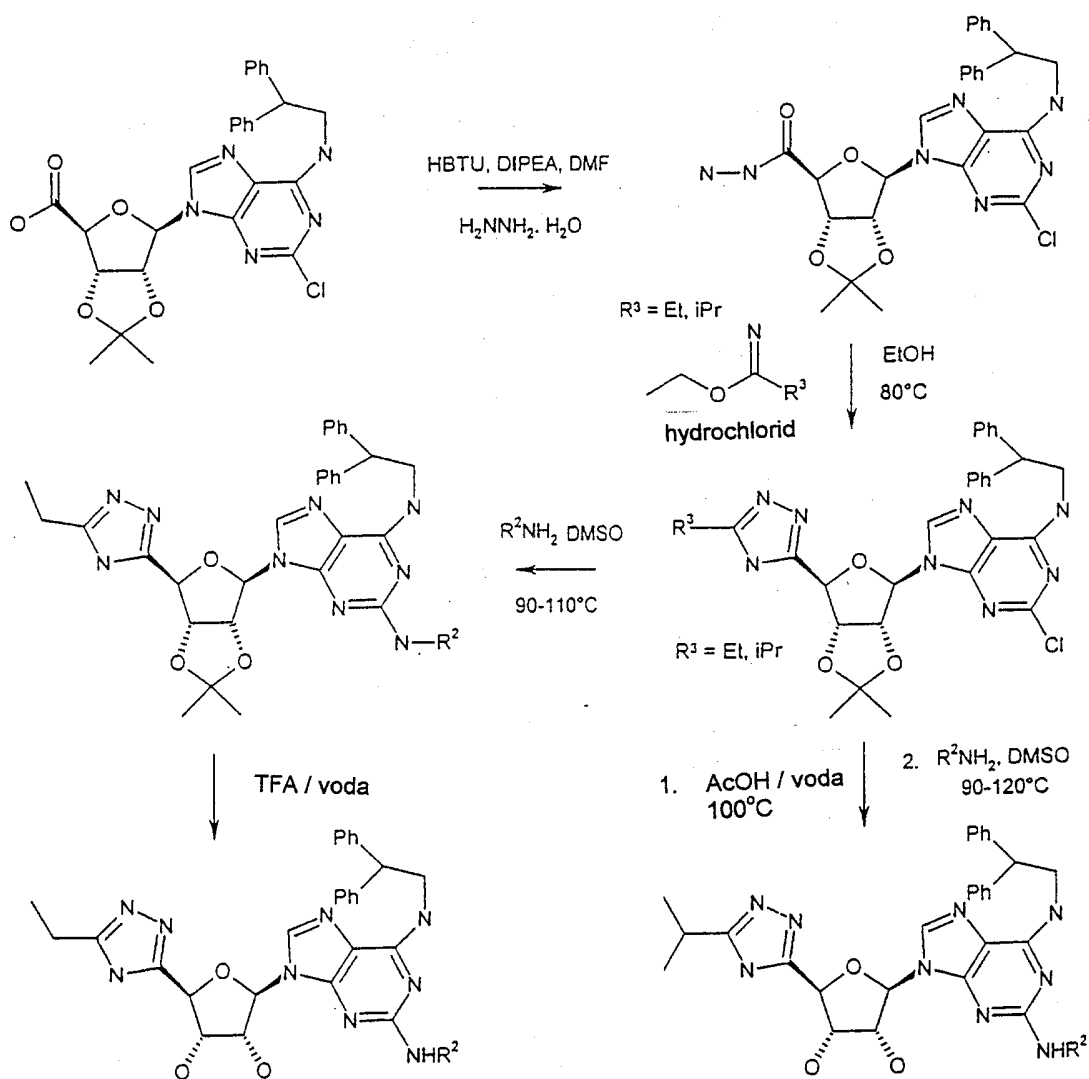
s činidly obecně používaných pro přípravu odpovídajícího heterocyklu obsahujícího Z¹, Z², Z³ a Z⁴. Sloučeniny obecného vzorce VI, kde R¹ znamená PhCHCH₂ a L znamená chlór, je popsána v přípravě 4, WO

94/17090. Ostatní sloučeniny obecného vzorce VI lze připravit obdobně nebo obecně známými postupy.

Druhá část přípravy se týká přípravy triazolylu, 4'-1,2,4-oxadiazolylu, 4'-1,3,4-oxadiazolyl a 1,3,4-thiadiazolylových sloučenin.

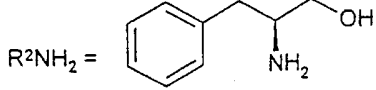
Následují preferované postupy přípravy obecného vzorce I, kde jednou ze skupin je pětičlenný aromatický heterocyklus i) – vi). Zbytky R^1 a R^3 jsou ilustrativní.

i) triazolyl

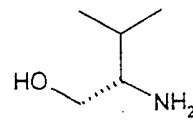
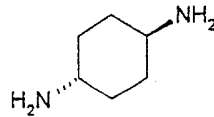
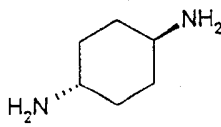
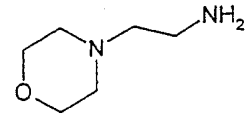
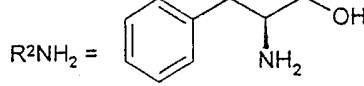


Shora uvedené jsou zvláště vhodné pokud

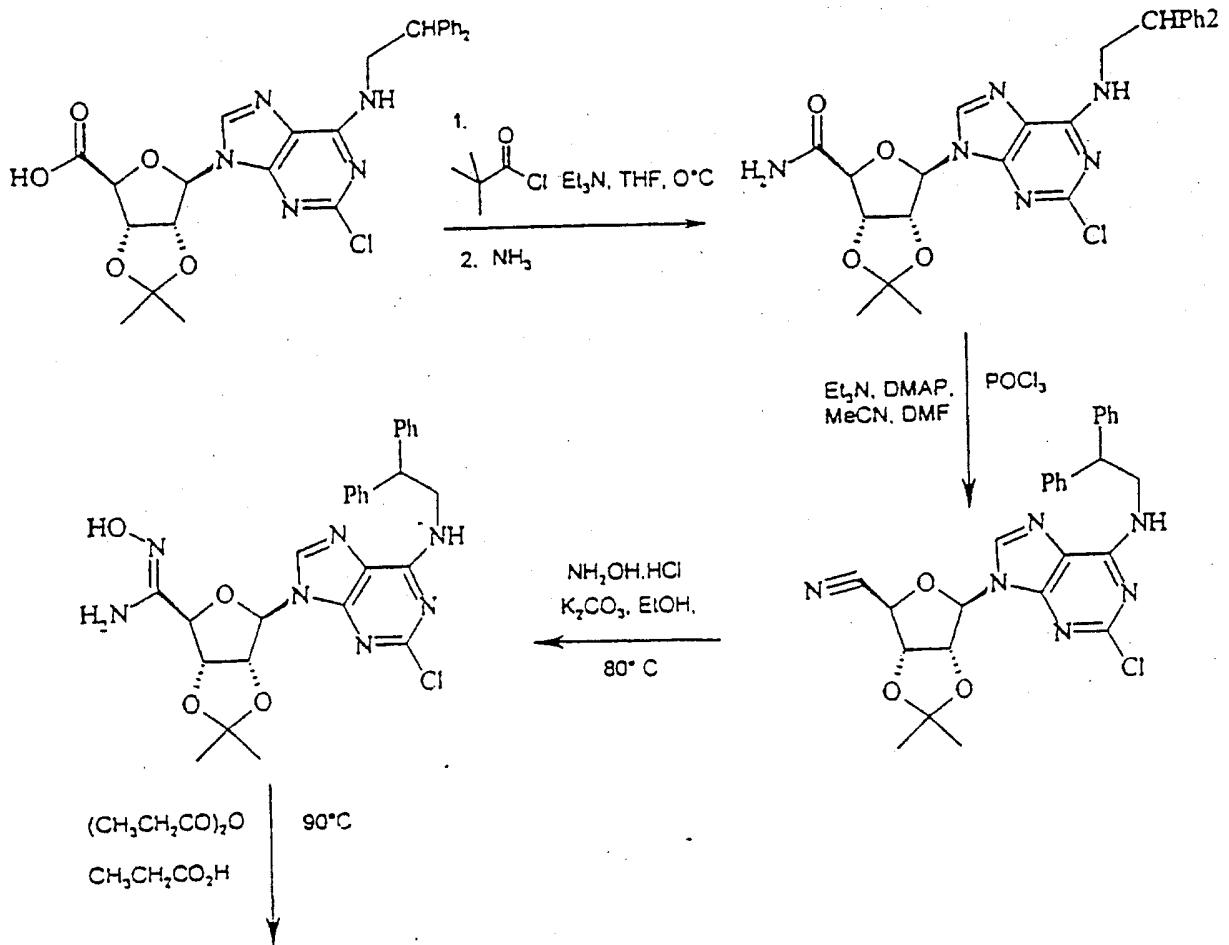
$R^3 = \text{izopropyl}$

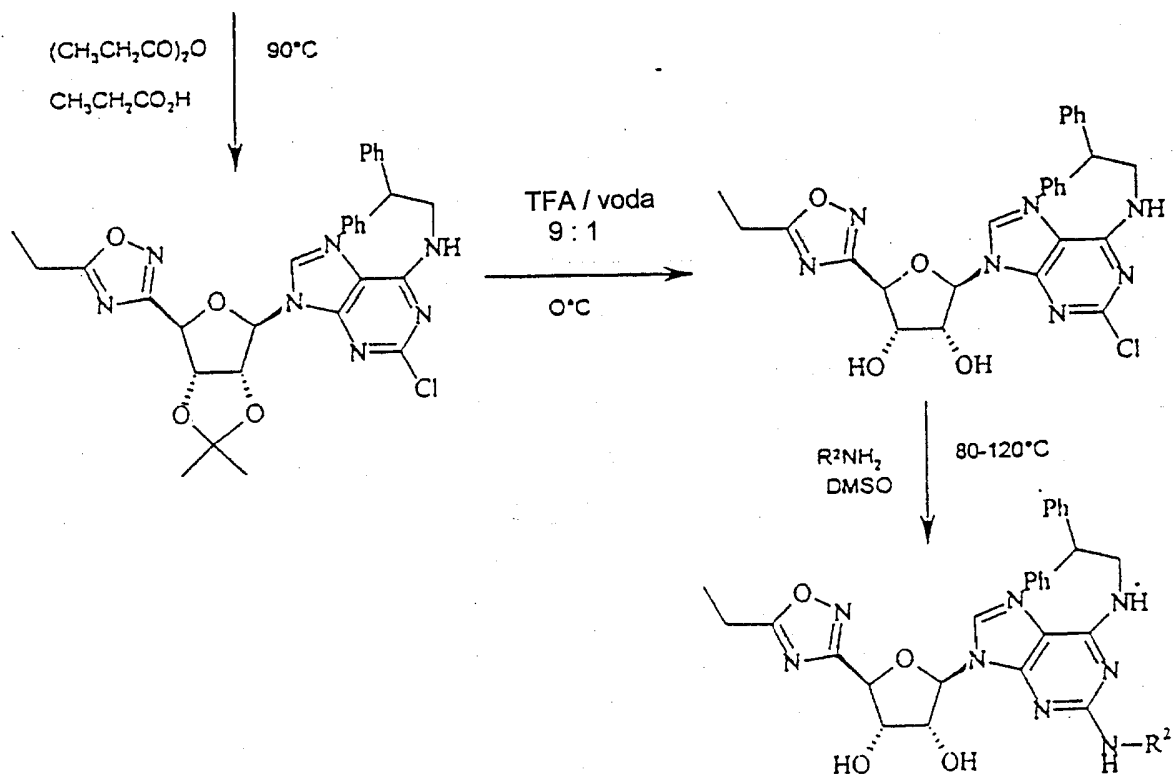


$R^3 = \text{etyl}$

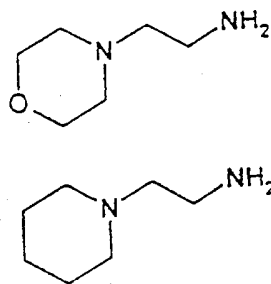
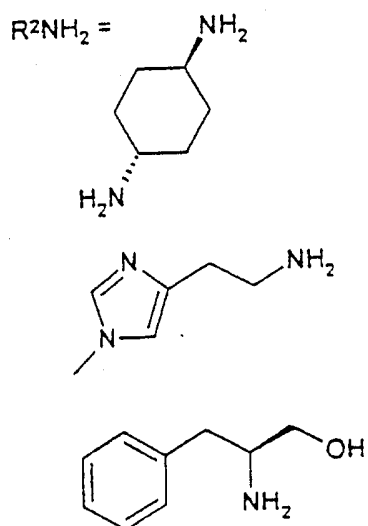


ii) 4'-1,2,4-oxadiazoly

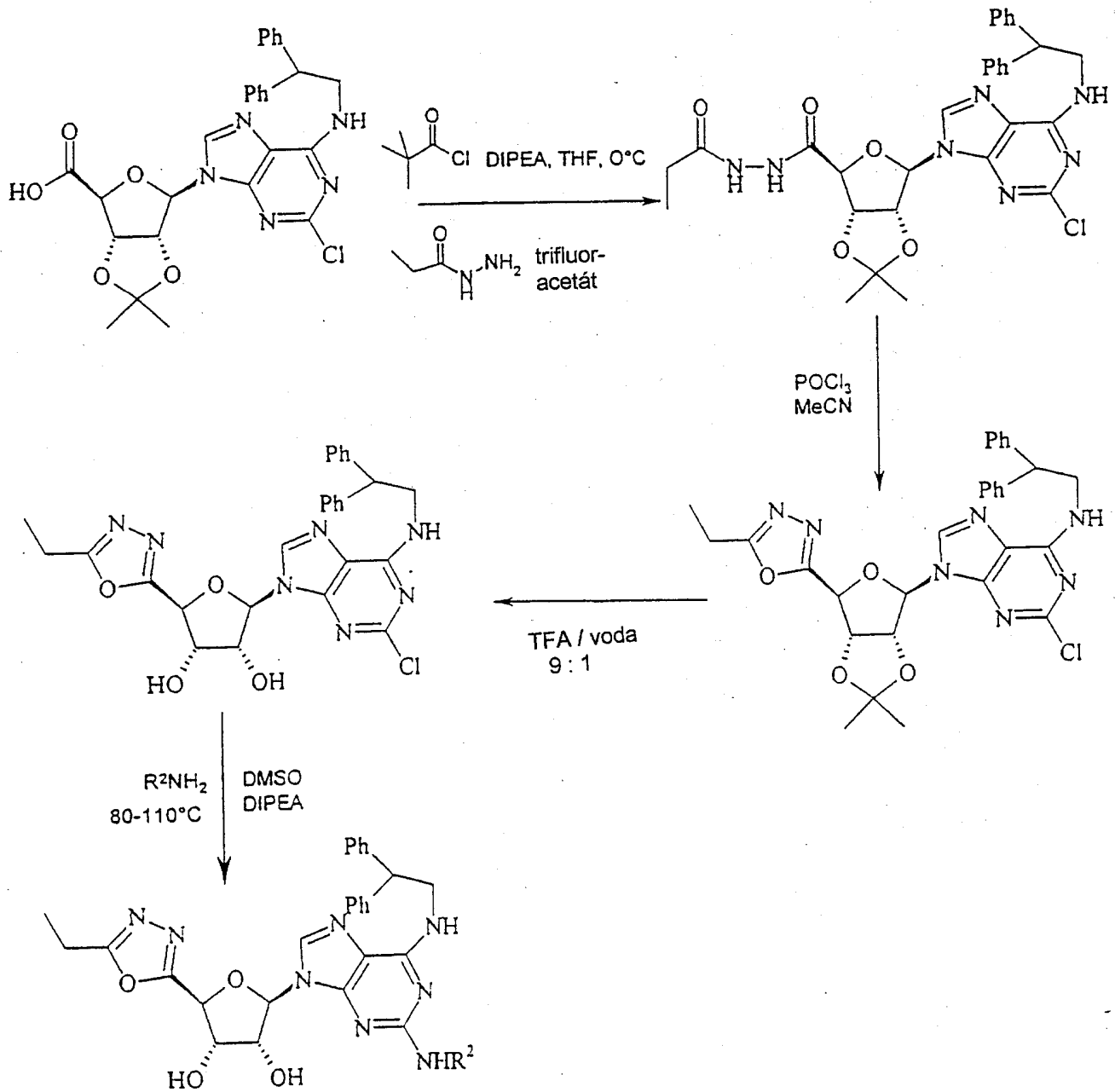




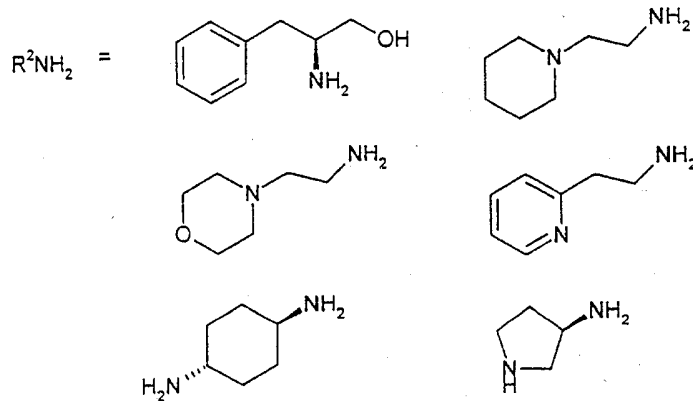
Shora uvedená reakce je vhodná zvláště, když:



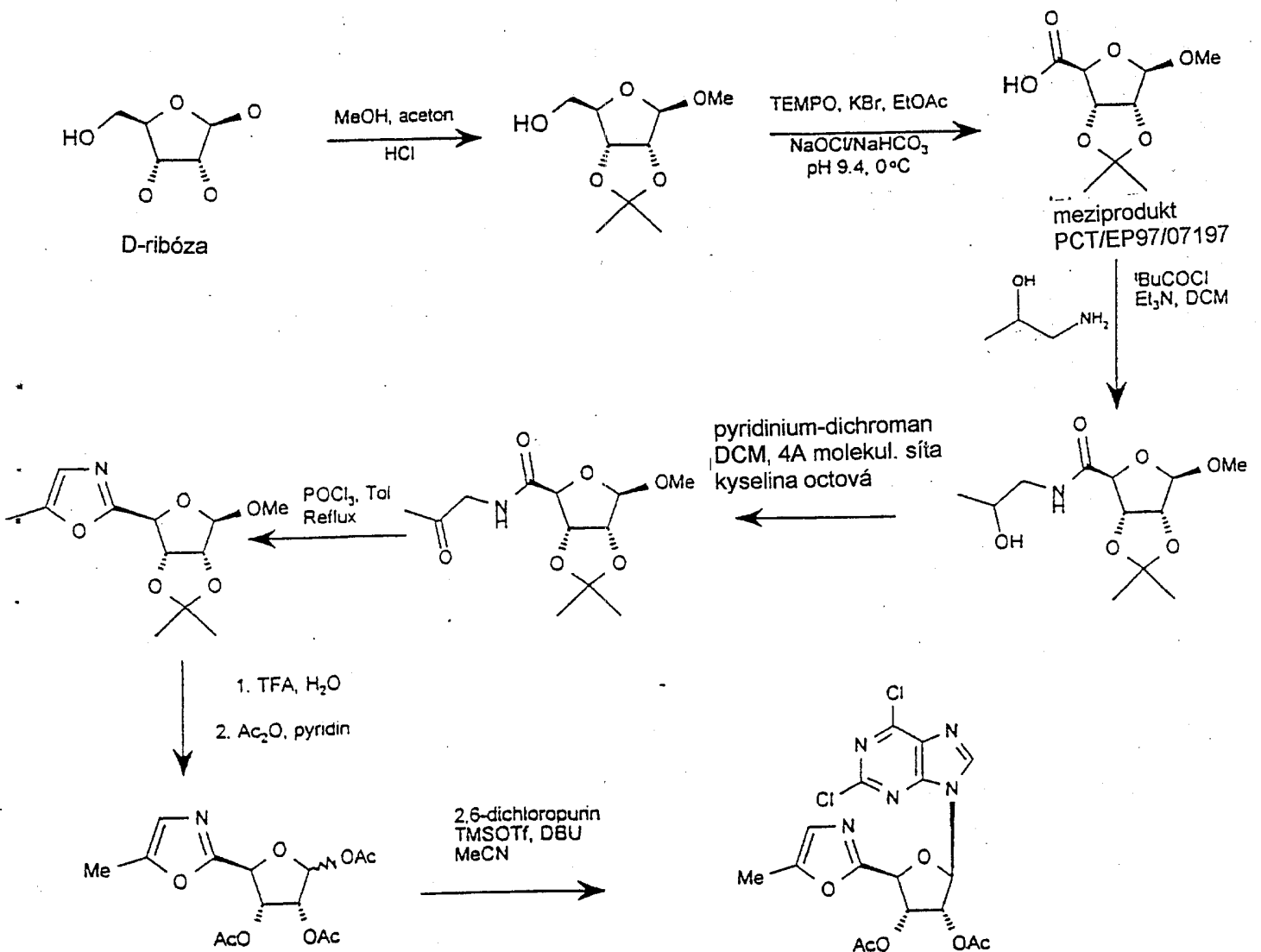
iii) 4'-1,3,4-oxadiazolyl



Shora uvedené schéma je vhodné zvláště když:

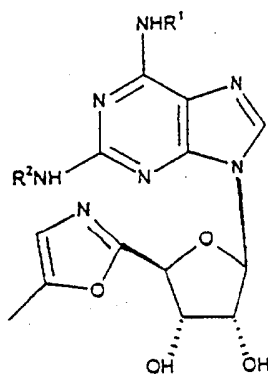


iv) 1,3-oxazolyl

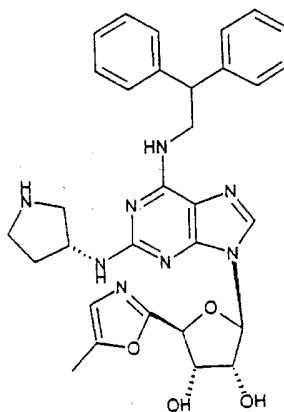
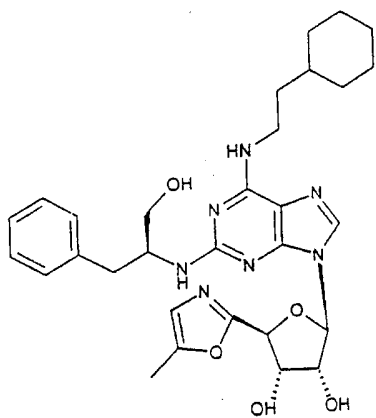


2i) aminy NHR^2 / izopropanol
/ diisopropyl-etylamin

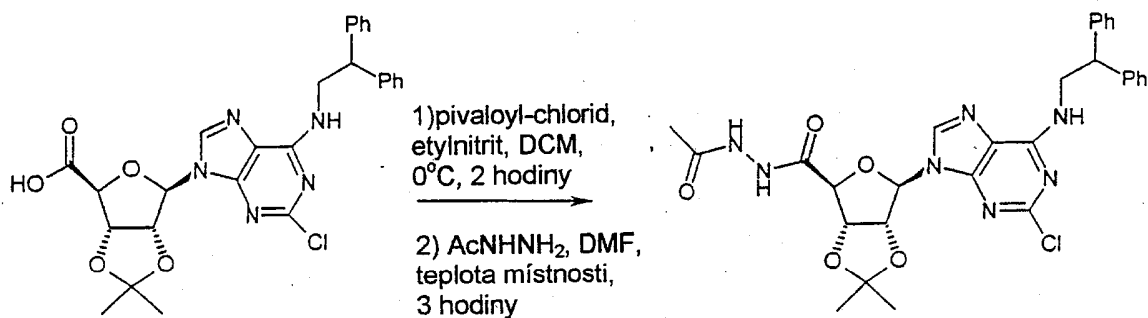
ii) aminy NHR^2 / DMSO



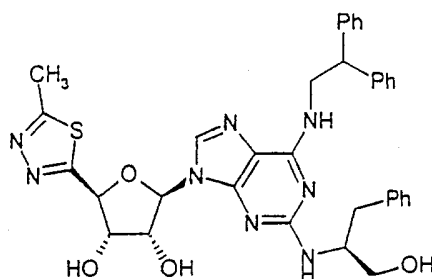
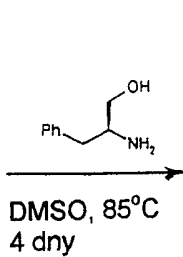
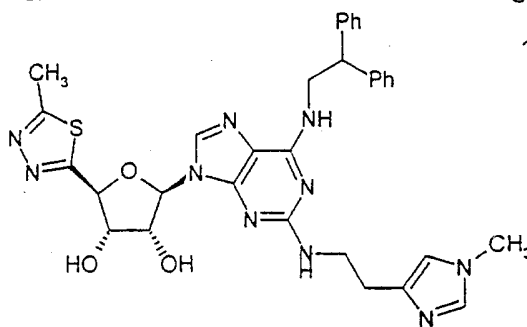
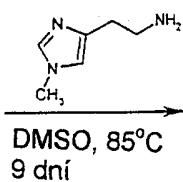
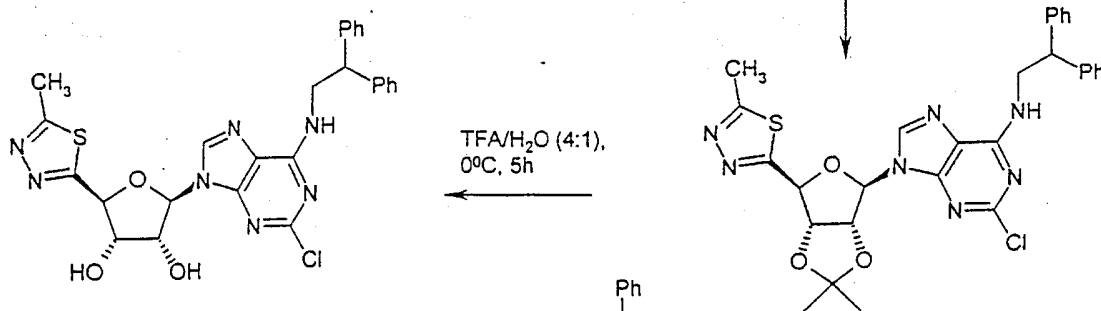
Shora uvedené schéma je vhodné zvláště pro přípravu:



v) 1,3,4-thiadiazolyl

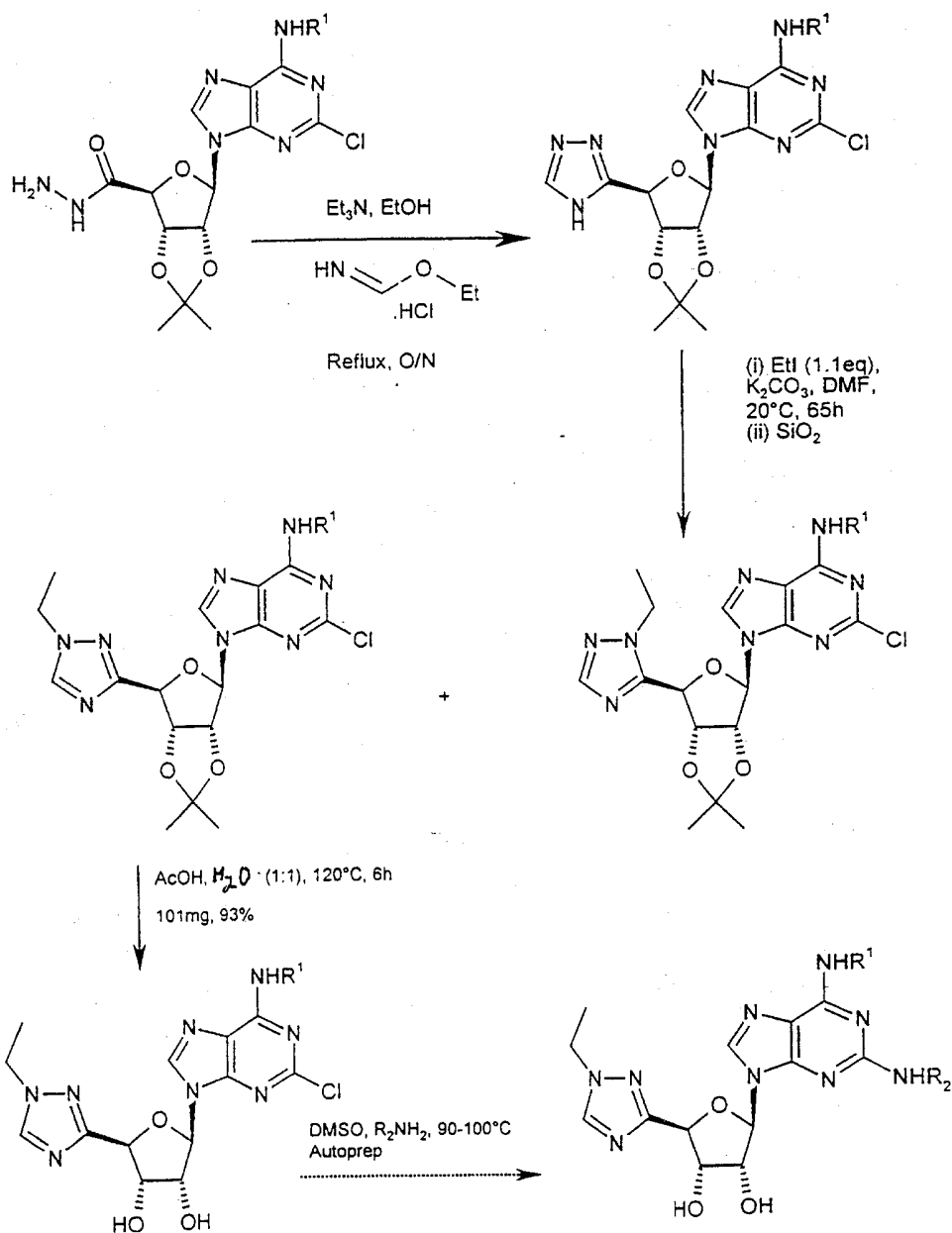


příprava 4, WO 94/17090

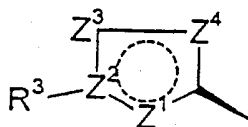
Lawessonovo činidlo
MeCN, 50°C, 18 hodin

(vi) N-substituovaný triazolyl

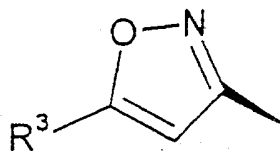
Tyto deriváty lze získat podle následujícího reakčního schématu:



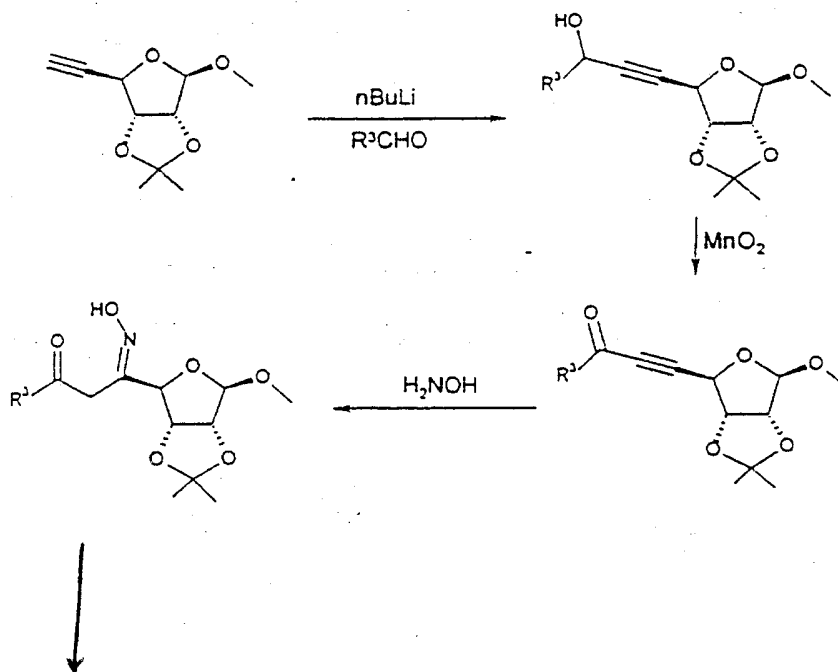
Podle následujícího reakčního schématu je možno připravit sloučeniny, v nichž skupina obecného vzorce

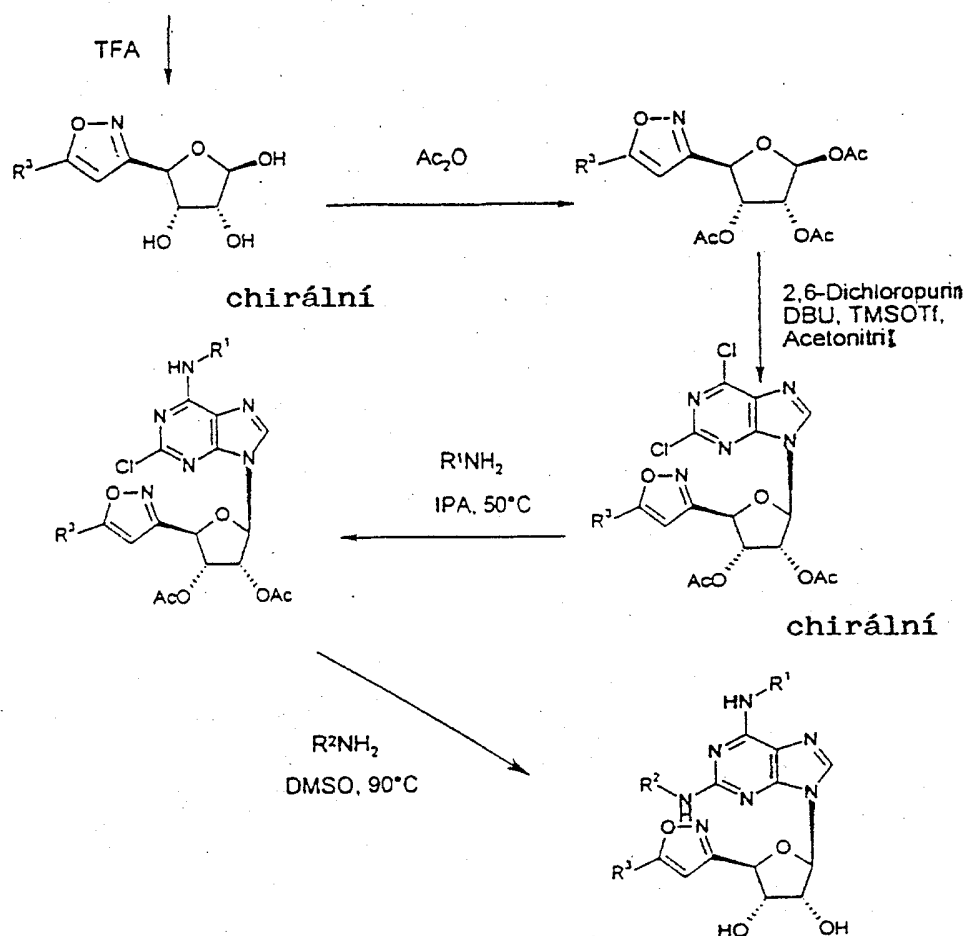


znamená substituovanou reversní isoxazolovou skupinu vzorce



Schema:





Příklady ochranných skupin a způsobu jejich odstraňování je možno nalézt v publikaci T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", J. Wiley and Sons, 1991. Vhodnými ochrannými skupinami pro hydroxylovou skupinu jsou například alkyl, jako methyl, acetalová skupina, jako acetonid a acylová skupina, jako acetyl nebo benzoyl. Tyto skupiny je možno odstranit hydrolýzou. Vhodný je také aralkyl, například benzyl, který je možno odstranit katalytickou hydrogenací. Vhodnými ochrannými skupinami na aminoskupině jsou například sulfonyl jako tosyl, acyl, jako benzyloxykarbonyl nebo terc. butoxykarbonyl a arylalkyl, jako benzyl, tyto skupiny lze odstranit hydrolyzou nebo hydrogenolýzou.

Vhodnými solemi sloučenin obecného vzorce I jsou fyziologicky nezávadné soli, jako například kyselá adiční soli odvozené od anorganických nebo organických kyselin (hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, fosfáty, acetáty, benzoáty, citráty, sukcináty, laktáty, tartaráty, fumaráty, maleáty, 1-hydroxy-2-naftoáty, metansulfonáty a popřípadě jejich anorganické zásadité soli (soli alkalických zemin – sodné soli). Ostatní soli sloučenin obecného vzorce I, včetně solí fyziologicky nevhodných, lze použít k přípravě sloučenin obecného vzorce I a jejich fyziologicky vhodných solí. Mezi takové soli patří trifluoracetáty a mravenčany.

Mezi vhodné solváty sloučenin obecného vzorce I patří hydráty.

Kyselá adiční soli sloučenin obecného vzorce I se získají z volných bází obecného vzorce I, na které se působí odpovídající kyselinou.

Sloučeniny obecného vzorce I inhibují aktivitu leukocytů, což lze demonstrovat na schopnosti inhibice tvorby hyperoxidů (O_2^-) u neutrofilů stimulovaných chemicky (N-formyl-methionyl-leucyl-fenylalaninem -fMLP). Z toho vyplývá, že sloučeniny obecného vzorce I mají potenciální terapeutický účinek tím, že chrání před leukocyty indukovaným poškozením tkáně.

Mezi onemocnění, při kterých lze uplatnit potenciální protizánětlivý účinek, patří:

onemocnění dýchacího ústrojí – syndrom dechové tísně dospělých (ARDS), bronchitidy (včetně chronických bronchitid), cystická fibróza, astma (včetně alergenem vyvolaných astmatických reakcí), emfyzém, rhinitis a septický šok,

onemocnění gastrointestinální - zánětlivá střevní onemocnění (Crohnova choroba nebo ulcerativní kolitis), gastritidy vyvolané *Helicobacterem pylori*, radiací nebo alergenem vyvolaná sekundární zánětlivá onemocnění nebo gastropatie vyvolaná nesteroidními protizánětlivými léky,

kožní onemocnění – psoriáza, alergická dermatitis a hypersensitivní reakce,

onemocnění CNS – Alzheimerova choroba a roztroušená skleróza.

Mezi onemocnění, při kterých lze uplatnit potenciální terapeutický účinek sloučenin podle současného vynálezu patří:

onemocnění srdce – onemocnění periferní cév, post-ischemické reperfuční poranění a idiopatický eosinofilní syndrom.

Sloučeniny podle současného vynálezu inhibují funkci lymfocytů, takže se mohou uplatnit jako imunosupresní látky při autoimunitních onemocněních (revmatická arthritida a diabetes).

Sloučeniny podle současného vynálezu lze uplatnit k inhibici metastáz nebo jako podpůrný prostředek při hojení ran.

Vynález se týká nejen léčby rozvinutých onemocnění, ale i jejich profylaxe.

Sloučeniny obecného vzorce I lze použít při léčbě lidí i zvířat, především jako látky s protizánětlivým účinkem.

Vynález se týká sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli nebo solvátu použitelné při léčbě lidí nebo zvířat, především při léčbě zánětlivých onemocnění, která vedou k poškození tkáně způsobeného leukocyty.

Vynález se také týká použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její fyziologicky vhodné soli nebo solvátu při přípravě léku k terapii zánětlivých onemocnění pacientů vnímavých k leukocyty vyvolanému poškození tkáně.

Vynález se týká postupu léčby lidí a zvířat se zánětlivým onemocněním, vnímavých k leukocyty vyvolanému poškození tkáně, který zahrnuje podání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli nebo solvátu člověku nebo zvířeti.

Sloučeniny podle současného vynálezu lze podat v jakékoli vhodné formě. Vynález se týká jakéhokoli farmaceutického přípravku při terapii zánětu, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její

farmaceuticky vhodnou sůl nebo solvát, eventuelně společně s jedním nebo s více farmaceuticky vhodnými nosiči a pomocnými látkami.

Vynález se týká přípravy farmaceutických přípravků, které obsahují více složek.

Sloučeniny podle současného vynálezu lze připravit ve formě pro orální, bukální, parenterální, místní nebo rektální podání, především ve formě pro parenterální nebo místní (aerosol) podání.

Tablety a kapsle pro orální podání mohou obsahovat: odpovídající pomocné látky – sirup, akaciovou pryž, želatinu, sorbitol, tragakanth, škrob, celulózu nebo polyvinyl-pyrolidon, plnidla – laktózu, mikrokrystalickou celulózu, cukr, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý nebo sorbitol; kluzné látky – stearát hořečnatý, kyselinu stearovou, talek, polyetylen-glykol nebo oxid křemičitý; disintegrační činidla – bramborový škrob, sodná sůl sesítěné karmelózy nebo sodná sůl glykolátu škrobu; smáčedla – lauryl-sulfát sodný.

Tablety lze opatřit povlakem podle obecně známých postupů.

Tekuté orální přípravky lze připravit ve formě vodné nebo olejové suspenze, roztoku, emulze, sirupu nebo elixíru nebo ve formě suchého produktu, který se před podáním smísí s vodou nebo s jiným vhodným nosičem. Vhodnými aditivami těchto přípravků jsou:

suspenzní činidla – sorbitolový sirup, metylcelulóza, glukózový/cukrový sirup, želatina, hydroxymethylcelulóza, karboxymethylcelulóza, gel stearátu hlinitého nebo hydrogenované jedlé tuky,

emulzní činidla – lecitin, mono-oleát sorbitanu nebo akaciová pryž,

bezvodé nosiče (jedlé oleje) – mandlový olej frakcionovaný kokosový olej, olejovité estery, propylenglykol nebo etylalkohol,

konzervační látky – metyl nebo propyl –p-hydroxybenzoáty nebo kyselina sorbová.

Přípravky mohou popřípadě obsahovat soli pufrů, látky pro úpravu chuti a barvy a/nebo sladidla (manitol).

Pro podání cestou bukální lze použít tablety ve formě tablet nebo pastilek připravených obvyklými postupy.

Sloučeniny lze podat ve formě čípků, které lze připravit za použití vhodných čípkových základů -kakaového másla nebo jiných glyceridů.

Sloučeniny podle současného vynálezu lze podat parenterálně injekční nebo kontinuální infuzní cestou. Přípravky lze upravit na formy obsahující jednotlivé dávky jako ampulky, vialky, infuzní nádoby malého objemu nebo předem plněné stříkačky nebo na zásobní nádoby obsahující větší množství jednotlivých dávek spolu s přidanými konzervačními činidly. Přípravky lze použít ve formě roztoku, suspenze nebo emulze ve vodném nebo bezvodém nosiči, které mohou obsahovat pomocné látky jako antioxidantia, pufrы, antimikrobiální látky a/nebo činidla upravující tonicitu. Účinnou látku lze připravit ve formě prášku, který se před použitím smíchá s vhodným nosičem, tj. se sterilní, apyrogenní vodou. Přípravek v pevné suché formě se připraví plněním do jednotlivých sterilních zásobních nádob nebo aseptickým plněním sterilního roztoku do jednotlivých zásobních nádob a jejich následnou lyofilizací.

Místní cestou podání je inhalace a insuflace. Mezi přípravky pro místní podání patří masti, krémy, pleťové vody, pudry, pesary, spreje, aerosoly, kapsle nebo náplně inhalátorů nebo insuflátorů, roztoky k nebulazici nebo kapky (oční kapky nebo nosní kapky).

Masti a krémy mohou obsahovat vodný nebo olejový základ společně s vhodnými zahušťovacími činidly a/nebo želatinizovanými činidly a/nebo rozpouštědly. Mezi tato základy patří voda a/nebo olej (kapalný parafín) nebo rostlinný olej (arašídový olej nebo ricinový olej) nebo rozpouštědlo (polyetylglykol). Jako zahušťovací činidlo lze použít měkký parafín, stearát hlinitý, cetostearyl-alkohol, polyetylglykoly, mikrokrytalický vosk a včelí vosk.

Pleťové vody lze připravit z vodných nebo olejových základů a obecně také obsahují jedno nebo více emulzních činidel, stabilizační činidla, disperzní činidla, suspenzní činidla nebo zahušťovací látky.

Prášky pro externí použití lze připravit za pomoci jiných vhodných práškových základů (talek, laktóza nebo škrob). Kapky lze připravit z vodných nebo bezvodých základů spolu s jedním nebo více disperzními činidly, solubilizačními činidly nebo suspenzními činidly.

Přípravky jako spreje lze připravit za pomoci vodných roztoků nebo suspenzí nebo jako aerosoly, které se aplikují z tlakových nádob za pomoci vhodných hnacích prostředků (dichlor-difluor-metanu, trichlor-fluormetanu, dichlor-tetrafluoretanu, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluor-propanu, 1,1,1,2-tetrafluor-etanu, oxidu uhličitého nebo jiných vhodných plynů).

Intranazální spreje lze připravit z vodných nebo bezvodých nosičů s přídavkem zahušťovacích činidel, pufovcích solí nebo kyselin nebo alkálií k úpravě pH činidel zajišťujících izotonicitu přípravku a antioxidantia.

Kapsle a náplně (například želatinové) nebo blistry (například laminované hliníkové fólie) pro užití v inhalátorech nebo insuflátorech mohou obsahovat prášek obsahující sloučeninu podle současného vynálezu a vhodný práškový základ (laktózu nebo škrob).

Roztoky pro inhalaci rozprašováním lze připravit na vodném nosiči s přídavkem činidel - kyseliny nebo zásady, pufovcích solí, činidel zajišťujících izotonicitu a antimikrobiálních látek. Přípravky lze sterilizovat filtrací nebo zahříváním v autoklávu nebo je lze připravit jako nesterilní produkt.

Farmaceutické přípravky podle současného vynálezu lze použít v kombinaci s jinými léčivy, například s:

protizánětlivými léčivy – kortikosteroidy (fluticasoni propionas, beclometasoni dipropionas, mometasoni furoas, triamcinolini acetonidum nebo budesonidum) nebo NSAID (kromoglykát sodný),

beta-adrenergními léčiv – salmeterolum, salbutamolom, formoterolum, fenoterolum nebo terbutalinum a jejich soli, antibakteriálními nebo protivirovými léčiv.

Vynález se týká lékového přípravku, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její fyziologicky vhodnou sůl nebo solvát společně s jiným léčivem, například s protizánětlivými léčiv (kortikosteroidy nebo NSAID).

Vynález se týká shora uvedené kombinace léčiv ve formě farmaceutického přípravku obsahujícího shora uvedenou kombinaci léčiv s farmaceuticky vhodnými nosiči.

Jednotlivé složky takových kombinací lze podávat postupně nebo současně ve formě oddělených nebo kombinovaných farmaceutických přípravků. Odpovídající dávky známých léčiv jsou se určí podle obecně platných pravidel.

Sloučeniny podle současného vynálezu lze podat v dávce od 0,01 do 500 mg/kg tělesné hmotnosti, zvláště od 0,01 do 100 mg/kg tělesné hmotnosti jedenkrát až čtyřikrát denně. Přesné určení velikosti jednotlivé dávky závisí na věku, na stupni rozvoji onemocnění pacienta a vybrané cestě podání.

Některé popsané meziprodukty sloučenin jsou nové a jsou součástí tohoto vynálezu.

Výhodou sloučenin podle současného vynálezu je jejich vyšší účinnost, vyšší selektivita, méně vedlejších účinků, delší doba působení, při výběru preferované cesty podání mají vyšší biologickou dostupnost a při inhalačním podání jsou méně systémově dostupné nebo mají více známých požadovaných vlastností než podobné známé sloučeniny.

Sloučeniny podle současného vynálezu jsou výhodné především pro jejich selektivitu k adenosinovému 2a receptoru vyšší než k ostatním adenosinovým receptorům (především k receptorům A1 a A3) oproti dosud známým sloučeninám.

Biologickou účinnost sloučenin podle současného vynálezu lze prokázat zkouškami *in vitro* a *in vivo* podle následujících metod:

1/ Agonistické působení na adenosinové receptory typu 2a, 1 a 3

Agonistické selektivní působení sloučeniny podle současného vynálezu na adenosinové receptory lze sledovat na ovariálních buňkách čínského křečka (CHO – Chinese hamster ovary) s přeneseným genem pro odpovídající lidský adenosinový receptor, a následně zpracovaných následnou metodou podle Castanona a Spevaka, 1994. Do CHO buněk se také přenesou geny secernované placentární alkalické fosfatázy (SPAP), jehož aktivita je ovlivěna přítomností složek cAMP odpovědi (Wood, 1995). Účinnost zkoumaných sloučenin je dána jejich účinkem na základní hladiny cAMP (A2a) nebo na forskolinem zvýšenou hladinu cAMP (A1 a A3), která se projeví změnou hladiny SPAP. Hodnota EC₅₀ se určí vzhledem k neselektivnímu agonistu N-etyl-karboxamid-adenosinu (NECA).

Literatura:

- Asako H., Wolf RE, Granger DN (1993), *Gastroenterology* 104, str. 31-37,
- Bedford CD, Howd RA, Dailey OD, Miller A, Nolen HW III, Kenley RA, Kern J.R., Winterle JS, (1986), *J. Med. Chem.* 29, str. 2174-2183,
- 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,

Eillot KRF, Leonard EJ, (1989), *FEBS Letters* 254, str. 94-98,

Flora KP, van't Riet B, Wampler GL, (1978), *Cancer Research*, 38, str. 1291-1295,

Green PG, Basbaum AI, Helms C Levine JD, (1991), *Proc. Natl. Acad Sci.* 88, str. 4162-4165,

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

Kohno Y, Xiao-duo J, Mawhorter SD, Koshiba M, Jacobson KA. (1996). *Blood* 88 str. 3569-3574.

Peachell PT, Lichtenstein LM, Schieimer 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, Pol 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. Opinion Biotechnology* 6 str. 50-58.

Příklady provedení vynálezu

Podmínky zkoušek:

Pokud je uvedeno čištění rychlou chromatografií na koloně, jde o kolonu silikagelu s velikostí otvorů od 0,040 do 0,063 mm mesh (tj. Merck Art 9385), přičemž se eluce kolonky urychlí umístěním do tlaku dusíku 34,474 kPa.

Při chromatografii na tenké vrstvě (TLC) se použijí 60 F₂₅₄ desky silikagelu o velikosti 5x10 cm (například Merck Art 5719) při vizualizaci detektory pracujícími v UV oblasti elektromagnetického záření, pokud není uvedeno jinak.

Pokud jsou produkty čištěny preparativní HPLC jde o HPLC v reverzní fázi na C₁₈koloně (1" DynamaxTM) při eluci gradientem roztoku acetnitrilu (obsahujícího 0,1% roztok kyseliny trifluorctové) ve vodě (obsahující 0,1% roztok kyseliny trifluorctové) a výsledné produkty se získají jako trifluoracetáty produktů.

Standardní automatizované preparativní HPLC kolony, podmínky a eluční činidla:

Automatizovaná preparativní kapalinová chromatografie s vysokou rozlišovací schopností (autopreparativní HPLC) se provede na koloně SupelcoTM ABZ+ (velikost částic 5 μ m, výška kolony 100 mm, vnitřní průměr kolony 22 mm) při eluci směsí rozpouštědel stávající se z:

- 1/ 0,1% roztoku kyseliny mravenčí ve vodě a
- 2/ 0,05% roztoku kyseliny mravenčí v acetnitrilu.

Eluční činidlo se vyjadřuje v procentech roztoku 2/ ve směsi rozpouštědel. Rychlost průtoku je 4 ml za minutu. Pokud není jinak uvedeno, provede se eluce gradientem od 5 do 95% během 20 minut.

LC/MS systémy:

Systémy pro spojení hmotnostní spektrometrie s vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií

LC/MS systém A -A

Kolona Supelco™ ABZ+ (výška kolony 3,3 cm, vnitřní průměr 4,6 mm) se eluuje systémem rozpouštědel:

A -0,1 % objemových roztoku kyseliny mravenčí + 0,077 % hmotnostně/objemových octanu amonného ve vodě a

B – směs acetonitrilu a vody v poměru 95:5 obsahující 0,05% objemových kyseliny mravenčí.

Gradientová eluce: 100% A -0,7 minut, gradient směsi A+B od 0 % B do 100% B během 3,5 minut, 100% B -3,5 minut, návrat k 0% B během 0,3 minut. Použije se pozitivní a negativní ionizace elektrosprejem.

LC/MS systém B -A

Kolona Supelco™ ABZ+ (výška kolony 5 cm, vnitřní průměr 2,1 mm) se eluuje systémem rozpouštědel:

A -0,1 % objemových kyseliny mravenčí + 0,077% hmotnostně/objemových octanu amonného ve vodě a

B -směs acetonitrilu ve vodě v poměru 95:5 + 0,05% objemových kyseliny mravenčí.

Gradientová eluce: 0 -100% B během 3,5 minut, 100% B -1,50 minut, návrat k 0% B během 0,50 minut. Použije se pozitivní a negativní ionizace elektrosprejem.

LC/MS systém C -A

Kolona Supelco™ ABZ+ (výška kolony 3,3 cm, vnitřní průměr 4,6 mm) se eluuje systémem rozpouštědel:

A -0,1 % objemových kyseliny mravenčí + 10 mmol octanu

amonného ve vodě a

B -směs acetonitrilu ve vodě v poměru 95:5 obsahující 0,05% objemových roztoku kyseliny mravenčí.

Gradientová eluce: 100% A -0,7 minut, gradient směsi rozpouštědel A+B od 0% B do 100% B během 3,7 minut, 100% B -0,9 minut, návrat k 0% B během 0,2 minut. Použije se pozitivní a negativní ionizace elektrosprejem.

Meziprodukt 1

2-(hydroxy-propyl)-amid (3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-metoxy-2,2-dimethyl-tetrahydrofuro-[3,4-d]-[1,3]dioxol-4-karboxylové kyseliny

Do zchlazeného roztoku 8,69 g (39,8 mmol) meziproduktu 1 uvedeného v PCT/EP97/07197 a 6,1 ml (43,8 mmol) triethylaminu ve 120 ml dichlormetanu v lázni ledu a vody se v atmosféře dusíku za stálého míchání po kapkách přidá 4,9 ml (39,8 mmol) trimethylacetyl-chloridu. Po 45 minutách se přidá 3,7 ml (77,8 mmol) izopropanolaminu a reakční směs se nechá zahřát na teplotu 20°C a 20 hodin se míchá. Po přidání 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitan sodného se vodná směs dále extrahuje třikrát 100 ml dichlormetanu. Sloučené organické podíly se promyjí 60 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu za vzniku 11,8 g výsledné sloučeniny jako světle žluté pryže. TLC SiO₂ (čistý etylacetát): R_f = 0,30.

Meziprodukt 2

(2-oxo-propyl)-amid (3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-metoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-[3,4-d]-[1,3]dioxol-4-karboxylové kyseliny

V lázni ledu a vody se na teplotu 0°C zchladí směs 1,68 g (6,1mmol) meziproduktu 1, 1,2 ml kyseliny octové a 2,52 g molekulárních sít o velikosti ok 4A ve 45 ml bezvodého dichlormetanu a do reakční směsi

se za stálého míchání po částech přidá 3,68 g (9,8 mmol) pyridinium-dichromanu. Po 15 minutách se ledová lázeň odstraní a reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě 20°C. Po přidání dalšího 0,46 g (1,2 mmol) pyridinium-dichromanu se reakční směs 30 minut míchá, přidá se 15 ml izopropanolu a reakční směs se 15 minut míchá. Po filtraci přes vrstvu Harbourlite J2 a zahuštění ve vakuu se vytvořený produkt čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého při eluci cyklohexanem a směsí etylacetátu v poměru 2:1 a 1:1 za vzniku 1,213 g bezbarvého oleje.

TLC SiO₂ (čistý etylacetát): R_f = 0,36.

Meziprodukt 3

2-(6R-metoxy-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3aR, 6aR)-furo[3,4-d]-[1,3]dioxol-4S-yl)-5-metyl-oxazol

V 15 ml bezvodého toluenu se v atmosféře dusíku rozpustí 1,213 g (4,4 mmol) meziproduktu 2 a do směsi se přidá 2,48 ml (26,6 mmol) chloridu fosforylu (POCl₃). Reakční směs se 2,5 hodiny zahřívá pod refluxem, nechá se během 2 hodin zchladit a dále se chladí v ledové lázni. Do takto chlazené směsi se opatrně přidává 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vytvořená směs se 1 hodinu energicky míchá, podíly se oddělí a vodný podíl se dále extrahuje třikrát 50 ml etylacetátu. Sloučené organické podíly se suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu. Surový produkt se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého při eluci směsí cyklohexanu a etylacetátu v poměru 3 : 1 za vzniku výsledné sloučeniny jako 0,616 g světle žlutého oleje.

TLC SiO₂ (směs cyklohexanu a etylacetátu v poměru 1:1): R_f = 0,40.

Meziprodukt 4

4R,5-diacetoxy-2S-(5-metyl-oxazol-2-yl)-tetrahydrofuran-3R-yl-ester
kyseliny octové

Na 6,307 g (24,7mmol) meziprojektu 3 se působí 32,4 ml kyseliny trifluorooctové a 3,6 ml vody. Směs se nechá 3 hodiny stát při teplotě 20°C, a pak se rozpouštědlo odstraní odpařováním ve vakuu. Vytvořený zbytek se rozpustí ve 40 ml pyridinu v atmosféře dusíku, a přidá se 28 ml anhydridu kyseliny octové a reakční směs se 16 hodin nechá míchat. Po zahuštění ve vakuu se vytvořený olej rozpustí ve 20 ml etylacetátu a roztok se promyje 20 ml 1M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové, třikrát 20 ml nasyceného vodného hydrogenuhličitanu sodného, jedenkrát 20 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu. Surový produkt se čistí rychlou chromatografií na koloně silikagelu při eluci směsí cyklohexanu a etylacetátu v poměru 1:1 za vzniku 7,640 g výsledné sloučeniny jako světle žlutého oleje.

TLC SiO₂ (směs cyklohexanu a etylacetátu v poměru 1:1): R_f = 0,31

Meziprodukt 5

4S-acetoxy-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-5S-(5-metyl-oxazol-2-yl)-
-tetrahydro-furan-3R-yl-ester kyseliny octové

Do roztoku 2,25 g (6,9 mmol) meziprojektu 4 v 35 ml bezvodého acetnitrilu se při teplotě 20°C v atmosféře dusíku se postupně přidá 1,83 g (9,7mmol) 2,6-dichlorpurinu, 1,24 ml (8,3mmol) DBU a 1,73 ml (8,9 mmol) TMSOTf. Reakční směs se 16,5 hodiny míchá při teplotě 20°C. Přidá se další porce 0,62 ml (4,2 mmol) DBU a 0,87 ml (4,5 mmol) TMSOTf a po 2 hodinách při teplotě 20°C se reakční směs zahřívá 1,5 hodiny na teplotu 90°C. Zchlazená reakční směs se zředí 50 ml etylacetátu a promyje dvakrát 50 ml vody. Sloučené vodné podíly se extrahují dvakrát 50 ml etylacetátu. Sloučené organické podíly se suší se nad síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu. Surový produkt se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého při eluci směsí etylacetátu a cyklohexanu v poměru 1:1. Vznikne 2,695 g výsledné sloučeniny jako bezbarvé pěny.

TLC SiO₂ (cyklohexan : etylacetát = 1:1): R_f = 0,24.

Meziprodukt 6

N-acetyl-hydrazid (3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-[2-chlor-6-(2,2-difenyl-etyl-
-amino)-purin-9-yl]-2,2-dimetyl-tetrahydro-furo[3,4-d]-[1,3]-dioxol-4-
-karboxylové kyseliny

Roztok 5,00 g (9,33 mmol) meziproduktu 5 ve 100 ml bezvodého dichlormetanu se v atmosféře dusíku zchladí na teplotu 0°C. Do reakční směsi se přidá 1,43 ml (10,26 mmol) triethylaminu, a následně 1,26 ml (10,26 mmol) pivaloyl-chloridu. Směs se 2 hodiny míchá při teplotě 0°C. Po přidání 1,10 g (14,85 mmol) acetyl-hydrazinu se směs za stálého míchání během 3 hodin zahřeje na teplotu 20°C. Po zahuštění ve vakuu se reakční směs rozdělí mezi 150 ml etylacetátu a 30 ml vody. Organický podíl se promyje 30 ml vody, a pak se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a zahustí ve vakuu za vzniku světle žluté pevné látky. Krystalizací z horkého dichlormetanu vznikne 5,17 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

TLC SiO₂ (etylacetát): R_f = 0,26.

Meziprodukt 7

{2-chlor-9-[2,2-dimetyl-6S-(5-metyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-tetrahydro-
(3aR,6aS)-furo-[3,4-d]-[1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl}-(2,2-difenyletyl)-
amin

Na roztok 0,70 g (1,18 mmol) meziproduktu 6 v 15 ml acetonitrilu se působí roztokem 0,53 g (1,31 mmol) Lawessonova činidla v 15 ml acetonitrilu a směs se 18 hodin míchá při teplotě 20°C. Směs se 6 hodin zahřívá na teplotu 50°C, a následně se při teplotě 20°C míchá dalších 66 hodin. Acetonitril se odstraní odpařováním za sníženého tlaku a zbytek se čistí rychlou chromatografií na koloně silikagelu při eluci nejprve toluenem, a pak 50% roztokem etylacetátu v cyklohexanu za vzniku 0,43 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

TLC SiO₂ (etylacetát): R_f = 0,60.

Meziprodukt 8

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[2-chlor-6-(2,2-difenyl-etylamo)-purin-9-yl]-5-(5-metyl-[1,3,4]-thiadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol

Při teplotě 0°C se rozpustí 0,42 g (0,71 mmol) meziproduktu 7 v 15 ml 80% roztoku kyseliny trifluoroctové ve vodě a reakční směs se míchá 5 hodin při této teplotě. Po zahuštění směsi ve vakuu se vytvořený zbytek rozdělí mezi 40 ml etylacetátu a 5 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organický podíl se promyje 5 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, a pak 5 ml vody, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpařuje za sníženého tlaku za vzniku výsledné sloučeniny jako 0,34 g špinavě bílé pevné látky.

TLC SiO₂ (etylacetát): R_f = 0,38.

Meziprodukt 9

hydrazid (3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-[2-chlor-6-(2,2-difenyl-etylamo)-purin-9-yl]-2,2-dimetyl-tetrahydro-furo[3,4-d]-[1,3]-dioxol-4-karboxylové kyseliny

Na roztok 200 mg (0,4 mmol) (3aS, 4S, 6R,6aR)-6-[2-chlor-6-(2,2-difenyl-etylamo)-purin-9-yl]-2,2-dimetyl-tetrahydro-furo[3,4-d]-[1,3]-dioxol-4-karboxylové kyseliny [příprava 4, W0 94/17090] v 2 ml bezvodého dimetylformamidu se působí 152 mg (0,4 mmol) HBTU a 129 mg (0,18 ml, 1 mmol) diizopropyl-etylaminu. Reakční směs se 15 minut míchá při teplotě místnosti v atmosféře dusíku. Přidá se 20 mg (0,019 mmol) hydrazin-hydrátu a reakční směs se dalších 20 hodin míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se rozdělí mezi 100 ml etylacetátu a 100 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Organický podíl se promyje nasyceným roztokem chloridu amonného, dvakrát 100 ml 2N citrónové kyseliny, dvakrát 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu za vzniku 0,158 g výsledné sloučeniny jako světle zabarvené

pěny.

LC-MS systém A: Rt = 4,73 minut, m/z 550 (MH+)

Meziprodukt 10

{2-chlor-9-[2,2-dimetyl-6R-(5-metyl-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-[3,4-d]-[1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl}-(2,2-difenyletyl)-amin

Na roztok 780 mg (1,4 mmol) meziproduktu 9 v 25 ml etanolu se působí 275 mg (2,1 mmol) etylacetimidát-hydrochloridu a 1 ml (7 mmol) triethylaminu, reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě refluxu, a pak se zchladí. Reakční směs se zahustí ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi 200 ml etylacetátu a 200 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Organický podíl se dvakrát promyje 200 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu. Vytvořený zbytek se čistí rychlou chromatografií na koloně silikagelu při eluci etylacetátem vznikne 0,410 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

LC-MS systém A: Rt. = 3,40 minut, m/z 573 (MH+).

Meziprodukt 11

{2-chlor-9-[6R-(5-etyl-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-[3,4-d]-[1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl}-(2,2-difenyletyl)-amin

Do roztoku 0,696 g (1,27 mmol) meziproduktu 9 ve 25 ml etanolu se přidá 0,89 ml (6,4 mmol) triethylaminu a 0,260 g (1,9 mmol) etylpropionimidát-hydrochloridu. Reakční směs se 17 hodin míchá při teplotě 80°C v atmosféře dusíku. Roztok se nechá zchladit, zahustí se ve vakuu a vytvořený zbytek se rozdělí mezi 50 ml etylacetátu a 50 ml 2N roztok kyseliny chlorovodíkové. Organický podíl se promyje 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým

a zahustí se ve vakuu. Vytvořený zbytek se čistí rychlou chromatografií na koloně silikagelu při eluci směsí dichlormetanu a metanolu v poměru 25:1 vznikne 0,290 g výsledné sloučeniny jako béžové pevné látky.

TLC SiO₂ (dichlormetan:metanol = 25:1) R_f = 0,36.

Meziprodukt 12

{2-chlor-9-[6R-(5-izopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-[3,4-d]-[1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl}-(2,2-difenyl-etyl)-amin

Do roztoku 0,6 g (1,09 mmol) meziproduktu 9 ve 25 ml etanolu se přidá 0,77 ml (5,5 mmol) triethylaminu a 0,230 g (1,97 mmol) hydrochloridu etylesteru 2-metyl-propionimidové kyseliny. Roztok se 20 hodin míchá při teplotě 80°C v atmosféře dusíku. Přidá se 0,063 g (0,546 mmol) hydrochloridu etylesteru 2-metyl-propionimidové kyseliny a roztok se zahřívá další 3 hodiny. Roztok se nechá zchladit, a pak se zahustí ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi 50 ml etylacetátu a 50 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Organický podíl se promyje 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu. Vytvořený zbytek se čistí rychlou chromatografií na koloně silikagelu při eluci gradientem poměrů směsi dichlormetanu a metanolu od 40:1 do 25:1 za vzniku 0,410 g výsledné sloučeniny jako oranžové pěny.

TLC SiO₂ (dichlormetan:metanolu = 25:1): R_f = 0,43.

Meziprodukt 13

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[2-chlor-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-izopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3, 4-diol

Roztok 0,410 g (0,683 mmol) meziproduktu 12 v 25 ml roztoku ledové kyseliny octové a vody v poměru 4:1 se 4,5 hodiny zahřívá na teplotu

100°C v atmosféře dusíku. Zchlazený roztok se zahustí ve vakuu, a pak se rozdělí mezi 50 ml etylacetátu a 50 ml nasyceného roztoku bikarbonátu sodného. Vodný podíl se zpětně extrahuje 50 ml etylacetátu. Organické podíly se suší nad síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu za vzniku výsledné sloučeniny jako 0,278 g světle oranžové pěny.

LC-MS systém B: Rt = 3,21 minut, m/z = 561 MH+.

Meziprodukt 14

amid (3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-[2-chlor-6-(2,2-difenyl-ethylamino)purin-9-yl]-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo[3,4-d]-[1,3]-dioxol-4-karboxylové kyseliny

Do zchlazeného roztoku 6,03 g (11,3 mmol) (3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-[2-chlor-6-(2,2-difenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-[3,4-d]-[1,3]-dioxol-4-karboxylové kyseliny [příprava 4, W094/17090] ve 48 ml dichlormetanu k teplotě 0°C se přidá 1,73 ml (12,4 mmol) triethylaminu a 1,53 ml (12,4 mmol) pivaloyl-chloridu. Vytvořený roztok se 1,5 hodiny míchá při teplotě 0°C. Chladným roztokem se 40 minut probublává plynný amoniak. Bílá suspenze se zahustí ve vakuu, rozpustí se v 50 ml etylacetátu a třikrát se promyje 50 ml vody, a pak se extrahuje 50 ml vodného roztoku etylacetátu. Sloučené organické podíly se suší nad síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu. Běžová pevná látka se rozetře dichlormetanem, vytvořená pevná látka se oddělí filtrací a suší se za vzniku 3,82 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky. TLC SiO₂ (čistý etylacetát) R_f = 0,75.

Meziprodukt 15

N-[2-chlor-9-(6R-kyano-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d]-[1,3]-dioxol-4R-yl)-9H-purin-6-yl]-N-(2,2-difenyl-ethyl)-formamid

Do míchané a k teplotě 0°C chlazené suspenze 0,511g (0,953 mmol) meziproduktu 14 ve 12 ml bezvodého acetonitrilu se přidá 0,69 ml (4,96

mmol) triethylaminu a 0,023 g (0,19 mmol) 4,4-dimethyl-aminopyridinu. Do zchlazené směsi se během 10 minut opatrně přidá 0,45 ml (4,77 mmol) oxychloridu fosforečného. Roztok se 30 minut míchá při teplotě místnosti, zchladí se na teplotu 0°C a přidají se 4 ml dimethylformamidu. Vytvořená hnědá suspenze se v atmosféře dusíku 20 hodin za stálého míchání zahřívá na teplotu 95°C. Zchlazená směs se zahustí ve vakuu, a pak se rozdělí mezi 25 ml etylacetátu a 30 ml vody. Vodný podíl se extrahuje dvakrát 25 ml etylacetátu. Sloučené organické podíly se suší nad síranem hořečnatým, a pak se zahustí ve vakuu. Vytvořený zbytek se čistí rychlou chromatografií na koloně silikagelu při eluci 30-50% roztokem etylacetátu v cyklohexanu za vzniku 0,43 g výsledné sloučeniny jako béžové pěny.

TLC SiO₂ (40% roztok etylacetátu v cyklohexanu): R_f = 0,55.

Meziprodukt 16

(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-[2-chlor-6-(2,2-difenyl-ethylamino)purin-9-yl]-N-hydroxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-[3,4-d] [1,3] dioxol-4-karboxamidin

Do roztoku 0,5 g (0,965 mmol) meziproduktu 15 ve 12 ml etanolu se přidá 0,267 g (1,93mmol) uhličitanu draselného a 0,246 g (3,57 mmol) hydroxylamin-hydrochloridu. Reakční směs se 19 hodin refluxuje při teplotě 80°C v atmosféře dusíku. Roztok se zahustí ve vakuu, a pak se rozpustí v 50 ml dichlormetanu a promyje se 50 ml vody. Vodný podíl se zpětně extrahuje 50 ml dichlormetanu, sloučené organické podíly se suší se nad síranem hořečnatým, a pak se zahustí ve vakuu za vzniku 0,458 g výsledné sloučeniny jako béžové pěny.

TLC SiO₂ (50% roztok etylacetátu v cyklohexanu): R_f = 0,34.

Meziprodukt 17

{2-chlor-9-[6R-(5-ethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-[3,4-d]-[1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl}-(2,2-difenyl-ethyl)-amin

Na roztok 0,525 g (0,954 mmol) meziprojektu 16 v 7,5 ml propionové kyseliny se působí 0,147 ml (1,145 mmol) anhydridu kyseliny propionové, a směs se pak 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a v atmosféře dusíku. Směs se 7 hodin zahřívá na teplotu 90°C, zahustí se ve vakuu a azeotropicky se destiluje dvakrát 20 ml toluenu. Vytvořený zbytek se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého při eluci 50% roztokem etylacetátu v cyklohexanu za vzniku 0,46 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

TLC SiO₂ (50% roztok etylacetátu v cyklohexanu): R_f = 0,44.

Meziprodukt 18

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[2-chlor-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-[1,2,4] oxadiazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3, 4-diol

Při teplotě 0°C se 4,5 hodiny míchá směs 0,46 g (0,784 mmol) meziprojektu 17 v 8 ml kyseliny trifluoroctové a vody v poměru 4:1. Směs se zahustí se ve vakuu a vytvořený zbytek se azeotropicky dvakrát destiluje s 15 ml toluenu. Po čištění extrakcí tuhou fází (SPE) na 2 ml kolonce (NH₂ aminopropyl Bondelute) při eluci 20 ml dichlormetanu, 20 ml etylacetátu, 20 ml acetonitrilu a 20 ml metanolu a odpařování metalových podílů ve vakuu vznikne výsledná sloučenina jako 0,416 g pevné látky.

LC-MS systém A: R_t = 4,56 minut, m/z = 548 MH⁺.

Meziprodukt 19

N'-propionyl-hydrazid (3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-[2-chlor-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-2,2-dimetyl-tetrahydro-furo[3,4-d]-[1,3]-dioxol-4-karboxylové kyseliny

Na roztok 2,15 g (4,0 mmol) (3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-[2-chlor-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-2,2-dimetyl-tetrahydro-furo-[3,4-d]-[1,3]-dioxol-4-karboxylové kyseliny [příprava 4, W0 94/17090] v 40 ml

bezvodého tetrahydrofuranu se při teplotě 0°C působí 2,44 ml (14 mmol) diizopropyletylaminu a 0,493 ml (4,0 mmol) pivaloyl-chloridu. Vytvořený roztok se 2,5 hodiny míchá při teplotě 0°C, a pak se přidá roztok 0,840 g (4,16 mmol) trifluoracetátu hydrazidu propionové kyseliny v 8 ml tetrahydrofuranu. Roztok se 3 dny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zahustí ve vakuu, zbytek se rozpustí v 50 ml etylacetátu a promyje se 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Vodný podíl se zpětně extrahuje 50 ml etylacetátu, sloučené organické podíly se promyjí 80 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým, a pak se zahustí ve vakuu za vzniku 2,189 g výsledné sloučeniny jako béžové pevné látky. LC/MS systém B: Rt = 3,33 minut, m/z = 606 MH+.

Meziprodukt 20

{2-chlor-9-[6S-(5-etyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3aR,6aS)-furo-[3,4-d][1,3]-dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl}-(2,2-difenyl-etyl)-amin

Do roztoku 0,250 g (0,413 mmol) meziproduktu 19 ve 2 ml dimethylformamidu se při teplotě 0°C přidá 0,06 ml (0,661 mmol) oxychloridu fosforečného. Roztok se 4 hodiny míchá při teplotě 0°C, zahustí ve vakuu, vytvořený zbytek se rozpustí v 30 ml etylacetátu a promyje se dvakrát 30 ml nasyceného roztoku bikarbonátu sodného. Vodný podíl se zpětně extrahuje 30 ml etylacetátu a sloučené organické podíly se promyjí 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se na síranem hořečnatým, a pak se zahustí ve vakuu za vzniku žlutého oleje. Čištěním rychlou chromatografií na koloně silikagelu při eluci 50% roztokem etylacetátu v cyklohexanu vznikne 0,119 g výsledné sloučeniny jako béžové pevné látky.

TLC SiO₂ (50% roztok etylacetátu v cyklohexan): R_f = 0,35.

Meziprodukt 21

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[2-chlor-6-(2,2-difenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol

Roztok 0,35 g (0,596 mol) meziproduktu 20 ve 4 ml směsi kyseliny trifluoroctové a vody v poměru 10:1 se 2 hodiny míchá při teplotě 0°C, a pak 2 hodiny při teplotě 25°C. Směs se zahustí ve vakuu a vytvořený zbytek se azeotropicky destiluje třikrát 10 ml toluenu za vzniku 0,290 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

LC/MS systém B: Rt = 3,20 minut, m/z = 548 MH+.

Meziprodukt 22

{2-chlor-9-[2,2-dimethyl-6R-(2H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydro-(3aR, 6aR)-furo-[3,4-d]-[1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl}-(2,2-difenyl-ethyl)-amin

Směs 2,500 g meziproduktu 9, 0,748 g formimidát-hydrochloridu a 25,8 ml triethylaminu ve 20 ml etanolu se 68 hodin zahřívá pod refluxem. Rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu a zbytek se čistí rychlou chromatografií na koloně silikagelu nejprve dvakrát směsí ethylacetátu a cyklohexanu v poměru 1:1 až čistým ethylacetátem, a pak směsí cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 10:1, 5:1, 2:1, 1:1, 1:2, a pak čistým ethylacetátem za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako 0,185 g oranžové pěny.

TLC SiO₂ (čistý ethylacetát): R_f = 0,27.

Meziprodukt 23

{2-chlor-9-[6R-(1-ethyl-1H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-[3,4-d]-[1,3]-dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl}-(2,2-difenyl-ethyl)-amin

Směs 0,185 mg (0,33 mmol) meziproduktu 22, 0,057 g jodetanu a 0,055 g uhličitanu draselného v dimethylformamidu se 65 hodin míchá při teplotě 20°C. Reakční směs se rozdělí mezi 40 ml ethylacetátu a 20 ml

vody, promyje se 20 ml vody a 20 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu. Vytvořený zbytek se čistí rychlou chromatografií na koloně silikagelu při eluci směsí etylacetátu a cyklohexanu v poměru 2:1, a pak čistým etylacetátem za vzniku 0,122 g výsledné sloučeniny jako oranžové sklovité látky.

TLC SiO₂ (etylacetát): R_f = 0,34.

Meziprodukt 24

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[2-chlor-6-(2,2-difenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(1-ethyl-1H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol

Roztok 0,117 g (0,2 mmol) meziprodukt 23 se 6 hodin zahřívá na teplotu 120°C ve směsi 2 ml ledové kyseliny octové a 2 ml vody. Rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu, vytvořený zbytek se azeotropicky destiluje třikrát 10 ml toluenu a 16 hodin se nechá ve vysokém vakuu. Vznikne 0,101 g výsledné sloučeniny jako béžové pevné látky.

TLC SiO₂ (etylacetát): R_f = 0,25.

Meziprodukt 25

2-chlor-N-(1-ethylpropyl)-adenosin

Při teplotě 20°C se 24 hodin míchá směs 10,1 g (22,6 mmol) 2,6-dichlor-9-(2,3,5-tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)-9H-purinu (popsaného v M. J. Robins a B. Uznanski, *Canad.J. Chem.*, 1981, 59 (17), 2608), 300 ml izo-propanolu, 5 g uhličitanu draselného a 2,17 g (24,84 mmol) 1-ethylpropylaminu. Reakční směs se 73 hodin zahřívá na teplotu 54°C. Rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu a do vytvořeného zbytku se přidá 50 ml vody. Roztok se třikrát extrahuje 80 ml etylacetátu a sloučené extrakty se suší nad síranem hořečnatým za vzniku výsledné sloučeniny jako 9,44 g světle hnědé pěny.

LC/MS systém A: Rt = 2,66 minut, m/z = 372 MH+.

Meziprodukt 26

{6R-[2-chlor-6-(1-etyl-propylamino)-purin-9-yl]-2,2-dimetyl-tetrahydro-
-(3aR,6aR)-furo-[3,4-d]-[1,3]-dioxol-4R-yl}-metanol

Směs 9,3 g (22,6 mmol) meziproduktu 25, 35 ml 2,2-dimetoxypropan, 250 ml acetonu a 8,1 g para-toluensulfonové kyseliny se 22 hodin míchá při teplotě 20°C. Rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu a vytvořený zbytek se zpracuje v 200 ml etylacetátu, promyje se třikrát 70 ml nasyceného vodného roztoku bikarbonátu sodného. Vodný promývací podíl se zpětně extrahuje 50 ml etylacetátu. Sloučené organické podíly se suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Vytvořený zbytek se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého při eluci 50%, 60%, a pak 70% roztokem etylacetátu v cyklohexanu za vzniku 5,67 g výsledné sloučeniny jako bílé pěny.

TLC SiO₂ (50% etylacetát v cyklohexanu): R_f = 0,17.

Meziprodukt 27

(3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-[2-chlor-6-(1-etyl-propylamino)-purin-9-yl]-2,2-
-dimetyl-tetrahydro-furo-[3,4-d]-[1,3]dioxol-4-karboxylové kyseliny

Směs 5,431 g (13,2 mmol) meziproduktu 26, 0,157 g (1,32 mmol) bromidu draselného, 0,010 g (0,07mmol) TEMPO v 205 ml etylacetátu a 138 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného se energicky 20 minut míchá při teplotě 0°C. Po kapkách se během pěti minut přidá směs 7,3 ml chlornanu sodného (13% aktivního chloridu), 0,420 g pevného hydrogenuhličitanu sodného a 2 ml vody. Po 30 minutách se přidají další reakční činidla (bromid draselný, TEMPO, chlornan sodný, pevný hydrogenuhličitan sodný a voda) ve stejném množství. Tato adice se po 30 minutách opakuje. Po jedné hodině se

reakční směs vlije do vodného roztoku 28 g siřičitanu sodného ve 400 ml vody a zředí se 100 ml etylacetátu. Směs se energicky protřepává a organický podíl se promyje 100 ml vody. Sloučené vodné podíly se zchladí na teplotu 0°C, směs se okyslí k pH 3 přidáním 2M roztoku kyseliny chlorovodíkové a třikrát se extrahuje 200 ml etylacetátu. Extrakt se suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu za vzniku 5,03 g výsledné sloučeniny jako bílé pěny.

LC/MS systém B: Rt = 3,25 minut, m/z = 426 MH+.

Meziprodukt 28

N'-{6R-[2-chlor-6-(1-etyl-propylamino)-purin-9-yl]-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3aS,6aR)-furo-[3,4-d]-[1,3]-dioxol-4S-karbonyl}-hydrazid cyklopropan-karboxylové kyseliny

Do míchaného roztoku 1,5 g (3,5 mmol) meziproduktu 27 a 2,4 ml (14 mmol) N,N-diizopropyl-etylaminu v 18 ml tetrahydrofuranu v atmosféře dusíku při teplotě 0°C se přidá 0,52 ml (4,2 mmol) trimetylacetylchloridu a v míchání se 2 hodiny pokračuje. Směs se zchladí znovu k 0°C a přidá se roztok 0,62 g (4,5 mmol) hydrazidu cyklopropankarboxylové kyseliny [Roberts, J. Amer. Chem.Soc, 1951, 73, 2959] v 8 ml tetrahydrofuranu. Směs se 16 hodin míchá a nechá se zahřát na teplotu místnosti. Směs se vlije do 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného roztoku a třikrát se extrahuje 100 ml etylacetátu. Organické podíly se sloučí a promyjí 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se nad sulfátem sodným a zahustí se ve vakuu za vzniku surového produktu jako žlutého oleje. Produkt se čistí extrakcí tuhou fází (SPE) na 10 ml kolonce (Varian NH₂ aminopropyl Bondelute) při eluci směsí etylacetátu a cyklohexanu gradientem poměrů od 1:9 do 1:1. Po zahuštění ve vakuu vznikne 1,567 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

LC/MS systém B: RT= 3,07 minut, M/Z=508 MH+.

Meziprodukt 29

{2-chlor-9-[6S-(5-cyklopropyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-2,2-dimetyl-
-tetrahydro-(3aR,6aS)-furo-[3,4-d]-[1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl]-
-(1-etyl-propyl)-amin

Do míchané suspenze 1,567 g (3,08 mmol) meziproduktu 28 v 15 ml bezvodého acetonitrilu se v atmosféře dusíku při teplotě místnosti přidá 0,46 ml (4,92 mmol) oxychloridu fosforečného. Směs se 3 hodiny za stálého míchání zahřívá k refluxu (90°C). Reakční směs se zchladí, přidá se 0,3 ml (3,2 mmol) oxychloridu fosforečného a reakční směs se 2,5 hodiny zahřívá k teplotě refluxu. Reakce se ukončí opatrným přidáním 100 ml vodného nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a třikrát se extrahuje 50 ml dichlormetanu, promyje se 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se nad sulfátem sodným a zahustí se ve vakuu. Vytvořený zbytek se čistí rychlou chromatografií na koloně při eluci směsí etylacetátu a cyklohexanu v poměru 1:1 za vzniku 0,77 g výsledné sloučeniny jako světle žlutého oleje.

LC/MS systém B: Rt = 3,41 minut, m/z = 490 MH+.

Meziprodukt 30

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[2-chlor-6-(1-etyl-propylamino)-purin-9-yl]-5-(5-
-cyklopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3, 4-diol

Při teplotě 0°C se v atmosféře dusíku za stálého míchání rozpustí během 4 hodin 0,65 g (1,32 mmol) meziproduktu 29 ve směsi 5,5 ml trifluor-octové kyseliny a vody v poměru 10:1. Roztok se 16 hodin chladí v ledničce k teplotě 4°C. Směs se zahustí ve vakuu, pomalu se vlije do 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, třikrát se extrahuje 50 ml dichlormetanu, promyje se nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se sulfátem sodným. Zahuštěním ve vakuu vznikne 0,65 g výsledné sloučeniny jako špinavě bílé pevné látky.

LC/MS systém B: Rt = 3,04 minut, m/z = 450 MH+.

Meziprodukt 31

{2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino-9-[2,2-dimethyl-6S-(5-methyl-[1,3,4]-thiadiazol-2-yl)-tetrahydro-(3aR,6aS)-furo-[3,4-d]-[1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl)-(2,2-difenyl-ethyl)-amin

Na roztok umístěný v uzavřené zkumavce (například Reacti-vial) 0,04 g (0,06 mmol) meziproduktu 7 v 0,05 mol DMSO se působí 0,04 ml (0,30 mmol) 2-piperidin-ethylaminu a směs se 72 hodin zahřívá na teplotu 80°C. Po chlazení se vytvořený zbytek se čistí extrakcí na tuhé fázi (SPE) na 2 ml kolonce (Varian NH₂ aminopropyl Bondelute) při eluci dichlormetanem. Zahuštěním ve vakuu za vzniku 0,04 g výsledné sloučeniny jako hnědé pevné látky.

LC/MS systém B: $R_f = 2,74$ minut, $m/z = 682$ (MH+).

Meziprodukt 32

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[2-(2-amino-ethylamino)-6-(2,2-difenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-diformiát

V uzavřené zkumavce (například Reacti-vial) se rozpustí 0,038 g (0,069 mmol) meziproduktu 18 se přidá roztok 0,023 ml (0,345 mmol) etylen-diaminu v 0,03 ml DMSO a 18 hodin se zahřívá na teplotu 80°C. Produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,02 g výsledné sloučeniny jako béžové pevné látky.

LC/MS systém B: $R_f = 2,56$ minut, $m/z = 572$ MH+.

Meziprodukt 33

1-[(3aR, 4R, 6R,6aR)-6-metoxy-2,2-dimethyl-tetrahydrofuro-[3,4d]-[1,3]-dioxol-4-yl]-pent-1-yn-3-ol

Roztok 1,5 g 4R-etylnyl-6R-metoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-

furo-[3,4-d]-[1,3]-dioxol [Helv. Chim. Acta 1980, 63, 1181-1189] v 20 ml tetrahydrofuranu se během 15 minut zchladí na teplotu -78°C v atmosféře dusíku. Injekční stříkačkou se přidá roztok 1,09 ml propionaldehydu v 0,5 ml tetrahydrofuranu a v míchání se 5 hodin pokračuje. Směs se nechá zahřát na teplotu 22°C a míchá se dalších 16 hodin. Rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu a vytvořený oranžový olej se rozdělí mezi éter a vodný roztok chloridu amonného. Organické podíly se promyjí vodným roztokem chloridu amonného, suší se nad síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu za vzniku žlutého oleje. Vytvořený produkt se čistí chromatografií na silikagelu (Varian Bondelute cartridge) při eluci (i) cyklohexanem, (ii) dichlormetanem, (iii) éterem, (iv) etylacetátem za vzniku 1,33 g výsledné sloučeniny jako bezbarvého oleje.

TLC SiO_2 (éter:cyklohexan=1:1): R_f 0,39.

Meziprodukt 34

1-[(3aR, 4R, 6R,6aR)-6-metoxy-2,2-dimetyl-tetrahydrofuro-[3,4-d]-[1,3]-dioxol-4-yl]-pent-1-yn-3-on

Roztok 1,3 g meziproduktu 33 ve 100 ml dichlormetanu se při teplotě 0°C přidá do míchané suspenze 60 g oxidu manganičitého v dichlormetanu. Směs se 3 hodiny míchá při teplotě 0°C , filtruje přes 50 g sulfátu hořečnatého a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako 550 mg bezbarvého oleje.

TLC SiO_2 (éter:cyklohexan=1:1): R_f =0,68.

Meziprodukt 35

1-[(3aR, 4R, 6R,6aR)-6-metoxy-2,2-dimetyl-tetrahydrofuro-[3,4-d]-[1,3]-dioxol-4-yl]pentan-1,3-dion-1-oxim

Směs 550 mg meziproduktu 34 a 0,2 ml 50% vodného roztoku hydroxylaminu v 10 ml etanolu se při teplotě 22°C přes noc míchá. Po

zahuštění směsi ve vakuu vznikne 554 mg (89%) výsledné sloučeniny jako žlutého oleje.

TLC SiO₂ (éter : cyklohexan = 1:1): R_f 0,36.

Meziprodukt 36

izomer 1 (3R, 4S,5R)-5-(5-etyl-izoxazol-3-yl)-tetrahydrofuran-2,3,4-triolu

Roztok 0,5 g meziproduktu 35 se rozpustí v 18 mg vodného roztoku kyseliny octové a 2 hodiny zahřívá se na teplotu 100°C. Roztok se zchladí a zahustí se ve vakuu za vzniku hnědého oleje, který se azeotropicky destiluje s toluenem. Čištěním chromatografií na silikagelu (Varian Bondelute silica gel cartridge) při eluci (i) dichlormetanem, (ii) éterem, (iii) etylacetátem, (iv) metanolem se získá 150 mg výsledné sloučeniny.

TLC SiO₂ (éter): R_f 0,17.

Meziprodukt 37

izomer 1 (2R, 3R, 4R)-4,5-bis(acetyloxy)-2-(5-etylizoxazol-3-yl)-tetrahydrofuran-3-yl-acetát

Ve 4 ml pyridinu se rozpustí 150 mg meziproduktu 36 a na směs se působí 0,983 ml anhydridu kyseliny octové. Vytvořený roztok se přes noc míchá při teplotě 22°C. Směs se zahustí ve vakuu za vzniku hnědého oleje. Čištěním chromatografií na silikagelu (Varian Bondelute SiO₂ cartridge) při eluci (i) dichlormetanem, (ii) éterem a (iii) etylacetátem vznikne výsledná sloučenina jako světle žluté pevné látky.

TLC SiO₂ (éter): R_f 0,53.

Meziprodukt 38

(2R, 3R, 4R, 5R)-4-(acetyloxy)-2-(2,6-dichlor-9H-purin-9-yl)-5-(5-etyl-izoxazol-3-yl)-tetrahydrofuran-3-yl-acetát

V 5 ml acetonitrilu se rozpustí 193 mg meziprojektu 37 a na roztok se postupně injekční stříkačkou během 5 minut působí 213 mg 2,6-dichlorpurinu, 0,186 ml 1,8-diaza-bicyklo-[5,4,0]-undec-7-enu (DBU) a 0,225 ml trimetylsilyl-trifluormetan-sulfonátu (TMSOTf). Čirý žlutý roztok se 40 hodin míchá při teplotě 22°C, 21 hodin při teplotě 60°C a 6 hodin při teplotě 80°C. Směs se zchladí na teplotu místnosti a přidá se 0,186 ml DBU a 0,225 ml TMSOTf. Po 36 hodinách míchání při teplotě 22°C se žlutá směs přes noc zahřívá na teplotu 60°C a 6 hodin při teplotě 80°C. Rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu a vytvořená hnědá olejovitá pevná látka se zpracuje etylacetátem a promyje se 20 ml vody (3:1). Vodný podíl se extrahuje etylacetátem a sloučené organické podíly suší se nad síranem hořečnatým a odpařují se ve vakuu za vzniku hnědé pevné látky. Vytvořený zbytek se rozetře s dichlormetanem a bílá pevná látka se odstraní filtrací. Odpařováním filtrátu vznikne žlutohnědá pevná látka, která se čistí rychlou chromatografií na koloně silikagelu při eluci směsí éteru a cyklohexanu v poměru 1: 1 za vzniku výsledné sloučeniny jako 161 mg bílé pevné látky.

LC/MS (systém C): $R_t=3,34$ minut.

Hmotové spektrum m/z 470/2 [MH⁺].

Meziprojekt 39

(2R, 3R, 4R, 5R)-4-(acetyloxy)-2-{2-chlor-6-[(1-etylpropyl)amino]-9H-purin-9-yl}-5-(5-etyl-izoxazol-3-yl)-tetrahydrofuran-3-yl-acetát

V 5 ml izopropanolu se rozpustí 125 mg meziprojektu 38 a na roztok se působí 0,06 ml diizopropyl-etylaminu, a následně 0,044 ml 1-etylpropylaminu. Směs se za stálého míchání 16 hodin zahřívá na teplotu 50°C v atmosféře dusíku. Rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu, směs se rozdělí mezi etylacetát a 1 M roztok kyseliny chlorovodíkové v poměru 3:1. Organické podíly se promyjí roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a odpařují se ve vakuu.

Vytvořený zbytek se čistí chromatografií na silikagelu (Varian Bondelute cartridge) při eluci (i) dichlormetanem, (ii) éterem a (iii) etylacetátem. Získá se 108 mg výsledné sloučeniny jako bezbarvého oleje. TLC SiO₂ (éter): R_f 0,26.

Příklad 1

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(2-pyrolidin-1-yl-ethyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-metyl-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-formiát

Na 0,035 g (0,07 mmol) meziprojektu 10, umístěného v uzavřené nádobě (například Reactivial), se působí 0,33 mmol roztoku 2-N-amino-ethyl-pyrolidinu v 5 kapkách DMSO a směs se 48 hodin zahřívá na teplotu 100°C. Po zchlazení se přímo provede extrakce tuhou fází (SPE) na 2 ml kolonice (NH₂ aminopropyl Bondelute). Kolonice se promyje cyklohexanem, dichlormetanem a acetonitrilem v množství odpovídajícímu objemu kolonice. Produkt jako roztok ve dvou objemech kolonice metanolu se sloučí, rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu a na produkt se působí 1 ml směsi kyseliny trifluoroctové a vody v poměru 9:1, 1 hodinu se míchá při teplotě 20°C, a pak se zahustí ve vakuu. Vytvořený zbytek se odpařuje s metanolem, a následně se čistí autopreparativní HPLC za vzniku 0,011 g výsledné sloučeniny jako pevné látky produktu.

LC-MS systém A: R_t = 3,83 minut, m/z 611 (MH⁺)

Příklad 2

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-formiát

Výsledná sloučenina příkladu 2 se připraví obdobným způsobem jako sloučenina příkladu 1 za použití 0,33 mmol (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-

propanolu. Výsledná sloučenina se získá jako 0,011 g pevné látky.

LC-MS systém A: $R_t = 3,02$ minut, m/z 648(MH+)

Příklad 3

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl]-5-(5-metyl-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-formiát

Výsledná sloučenina příkladu 3 se připraví obdobným způsobem jako výsledná sloučenina příkladu 1 za použití 0,33 mmol 1-metyl-histaminu. Získá se produkt jako 0,002 g pevné látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,79$ minut, m/z 622 (MH+)

Příklad 4

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexylamino)-6-(2,2-difenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-metyl-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-formiát

Výsledná sloučenina příkladu 4 se připraví obdobným způsobem jako výsledná sloučenina příkladu 1 za použití 0,33 mmol trans-1,4-diamino-cyklohexanu. Výsledný produkt se získá jako 0,009 g pevné látky

LC/MS systém A: $R_t = 3,83$ minut, m/z 611(MH+)

Příklad 5

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-formiát

V uzavřené zkumavce (například Reactivial) se 5 dní zahřívá směs 0,035 g (0,06 mmol) meziprojektu 11 v 0,04 ml DMSO a 0,045 g (0,3 mmol) 3-(S)-(-)-2-amino-3-fenyl-propanolu na teplotu 90-120°C. Hnědý

zbytek se rozpustí v 1 ml roztoku kyseliny trifluoroctové a vody v poměru 9:1 a roztok se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, a pak se kyselina trifluoroctová odstraní proudem dusíku. Čištěním autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,004 g výsledné sloučeniny jako béžové pevné látky.

LC/MS systém A: $R_t = 4,36$ minut, $m/z = 662$ MH+.

Příklad 6

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexyl-amino)-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

V uzavřené zkumavce (například Reactivial) se 4 dny zahřívá směs 0,035 g (0,06 mmol) meziprojektu 11 v 0,04 ml DMSO a 0,034 g (0,3 mmol) trans-1,4-diamino-cyklohexanu na teplotu 90-100°C. Vytvořený zbytek se rozpustí v 1 ml roztoku kyseliny trifluoroctové a vody v poměru 9:1. Roztok se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, a pak se kyselina trifluoroctová odstraní proudem dusíku. Čištěním autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,004 g výsledné sloučeniny jako béžové pevné látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,60$ minut, $m/z = 625$ MH+.

Příklad 7

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-metyl-propyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

V uzavřené zkumavce (například Reactivial) se 5 dní zahřívá směs 0,035 g (0,06 mmol) meziprojektu 11 v 0,04 ml DMSO a 0,031 g (0,3 mmol) L-2-amino-3-metylbutanolu na teplotu 90-120°C. Vytvořený zbytek se rozpustí v 1 ml roztoku kyseliny trifluoroctové a vody v poměru 9:1. Roztok se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, a pak se

kyselina trifluoroctová odstraní proudem dusíku. Čištěním autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,003 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

LC/MS systém A: $R_t = 4,26$ minut, $m/z = 614$ MH⁺.

Příklad 8

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(2-morfolin-4-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3, 4-diol-formiát

V uzavřené zkumavce (například Reactivial) se 48 hodin zahřívá směs 0,035 g (0,06 mmol) meziprojektu 11 v 0,04 ml DMSO a 0,039 ml (0,3 mmol) 4-(2-aminoetyl)-morfolinu na teplotu 90°C. Vytvořený zbytek se rozpustí v 1 ml roztoku kyseliny trifluoroctové a vody v poměru 9:1. Roztok se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, a pak se kyselina trifluoroctová odstraní proudem dusíku. Čištěním autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,004 g výsledné sloučeniny jako světle hnědé pryže.

LC/MS systém A: $R_t = 3,63$ minut, $m/z = 642$ MH⁺

Příklad 9

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(pyrolidin-3R-yl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-formiát

V uzavřené zkumavce (například Reactivial) se 48 hodin zahřívá směs 0,035 g (0,06 mmol) meziprojektu 11 v 0,04 ml DMSO a 0,029 ml (0,3 mmol) (3R)(+)-3-aminopyrolidinu na teplotu 90°C. Vytvořený zbytek se rozpustí v 1 ml roztoku kyseliny trifluoroctové a vody v poměru 9:1. Roztok se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, a pak se kyselina trifluoroctová odstraní proudem dusíku. Čištěním autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,003 g výsledné sloučeniny jako hnědé

pryže.

LC/ MS systém B: Rt = 2,44 minut, m/z = 598 MH+

Příklad 10

(2R, 3R, 4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexylamino)-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-izopropyl-4H-[1, 2, 4]triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-formiát

V uzavřené zkumavce (například Reactivial) se 2 dny zahřívá směs 0,028 g (0,05 mmol) meziprojektu 13 a 0,028 g (0,248 mmol) trans-1,4-diaminocyklohexanu v 0,05 ml DMSO na teplotu 90°C. Čištěním autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,017 g výsledné sloučeniny jako béžové pevné látky.

LC/MS systém B: Rt = 2,48 minut, m/z = 639 MH+

Příklad 11

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-izopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3, 4-diol-formiát

V uzavřené zkumavce (například Reactivial) se 3 dny zahřívá směs 0,028 g (0,05 mmol) meziprojektu 13 a 0,037 g (0,248 mmol) 3-(S)-(-)-2-amino-3-fenyl propanolu v 0,03 ml DMSO na teplotu 90-120°C. Čištěním autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,014 g výsledné sloučeniny jako béžové pevné látky.

LC/MS systém B:Rt = 3,17 minut, m/z = 676 MH+.

Příklad 12

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexylamino)-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-diformiát

V uzavřené zkumavce (například Reactival) se 3,5 dne zahřívá směs 0,038 g (0,069 mmol) meziprojektu 18 a 0,039 g (0,345 mmol) trans-1,4--diaminocyklohexanu v 0,03 ml DMSO na teplotu 80°C. Čištění autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,007 g výsledné sloučeniny jako béžové pevné látky.

LC/MS systém A Rt = 3,71 minut, m/z = 626 MH+.

Příklad 13

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-{6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl}-5-(5-etyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-formiát

V uzavřené zkumavce (například Reactival) se 4,5 dne zahřívá směs 0,038 g (0,069 mmol) meziprojektu 18 a 0,043 g (0,345 mmol) 1-methylhistaminu v 0,03 ml DMSO na teplotu 80-120°C. Čištění autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,006 g výsledné sloučeniny jako béžové pevné látky.

LC/MS systém B: Rt = 2,59 minut, m/z = 637 MH+.

Příklad 14

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-formiát

V uzavřené zkumavce (například Reactival) se 44 hodin v atmosféře dusíku zahřívá směs 0,025 g (0,046 mmol) meziprojektu 18 a 0,032 ml (0,23 mmol) 2-piperidin-ethylaminu v 0,1 ml DMSO na teplotu 85°C. Čištění autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,014 g výsledné sloučeniny jako béžové pevné látky.

LC/MS systém B: Rt = 2,64 minut, m/z = 640 MH+.

Příklad 15

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(2-morfolin-4-yl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-formiát

V uzavřené zkumavce (například Reactival) se 18 hodin zahřívá směs 0,038 g (0,069 mol) meziprojektu 18 a 0,045 ml (0,345 mmol) 4-(2-aminoetyl) morfolinu v 0,03 ml DMSO na teplotu 80°C. Čištěním autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,017 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

LC/MS systém B: Rt = 2,56 minut, m/z = 642 MH+.

Příklad 16

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3, 4-diol-formiát

V uzavřené zkumavce (například Reactival) se 3,5 dne zahřívá směs 0,038 g (0,069 mol) meziprojektu 18 a 0,052 g (0,345 mmol) 3-(S)-(-)-2-amino-3-fenylpropanolu v 0,03 ml DMSO na teplotu 80°C. Čištěním autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,004 g výsledné sloučeniny jako béžové pevné látky.

LC/MS systém A R, = 4,43minut, m/z = 663 MH+.

Příklad 17

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-cyklohexyl-etyl-amino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-metyl-oxazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-formiát

Směs 0,012 g meziprojektu 5, 0,004 g N,N-diizopropyl-etylaminu a 0,003 g 2-cyklohexyl-etylaminu v 0,75 ml izopropanolu se nechá stát 16 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní, přidá se 0,030 g

(S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu a 0,03 ml DMSO a směs se 32 hodin zahřívá uzavřených zkumavkách (například Reactivial) k teplotě 90°C, a pak k teplotě 120°C 16 hodin. Po přidání 0,025 g (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu a 0,1 ml DMSO se zkumavky 16 hodin zahřívají na teplotu 120°C. Čištěním autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,002 g výsledné sloučeniny jako žluté pevné látky LC/MS systém A Rt=4,46 min m/z 578 (MH+)

Příklad 18

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(pyrolidin-3R-yl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-metyl-oxazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-diformiát

Směs 0,012 g meziprojektu 5, 0,025 mmol N,N-diizopropyletylaminu a 0,018 g 2,2-difenyl-ethylaminu v 0,75 ml izopropanolu se nechá stát 16 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní, přidá se 0,1 ml (3R)-(+)-3-aminopyrolidinu a 0,05 ml DMSO a směs se 27 hodin zahřívá uzavřených zkumavkách (například Reactivial) k teplotě 90°C. Čištěním autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,002 g výsledné sloučeniny jako žluté pevné látky.

LC/MS systém A: Rt = 4,27min m/z 583 (MH+).

Příklad 19

(2R, 3R, 4S,5S)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl]-5-(5-metyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-diformiát

Na roztok 0,06 g (0,30 mmol) 1-metyl-histamin-bishydrochloridu v 1 ml metanolu se působí 0,02 g (0,54 mmol) hydroxidu sodného a reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě 20°C. Supernatant vytvořené směsi se přidá do roztoku 0,04 g (0,06 mmol) meziprojektu 8 v 0,5 ml DMSO a metanol se odstraní proudem dusíku. Roztok se 216 hodin zahřívá na teplotu 85°C v uzavřené zkumavce (například Reactivial), a pak se

nechá zchladit. Surový produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,024 g výsledné sloučeniny jako žluté pevné látky. LC/MS systém B: Rt = 2,53 minut, m/z 639 (MH+)

Příklad 20

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(1S-hydroxymethyl-2-fenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-metyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-formiát

V uzavřené zkumavce (například Reactival) se 96 hodin zahřívá směs 0,04 g (0,06 mmol) meziprojektu 8 a 0,05 g (0,30 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu v 0,05 ml DMSO na teplotu 85°C, a pak se nechá zchladit. Čištěním autopreparativní HPLC a lyofilizací vznikne 0,010 g výsledné sloučeniny jako béžové pevné látky.

LC/MS systém B: Rt = 3,13 minut, m/z 665 (MH+)

Příklad 21

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(1S-hydroxymethyl-2-fenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)tetrahydro-furan-3, 4-diol-formiát

V uzavřené zkumavce (například Reactival) se 2 dny zahřívá směs 0,041g (0,075 mmol) meziprojektu 21 a 0,057 g (0,375 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-propanolu v 0,03 ml DMSO a 0,03 ml diizopropyl-ethylaminu na teplotu 110°C. Čištěním autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,009 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

LC/MS systém A: Rt = 4,58 minut, m/z = 663 MH+.

R2421/122/4

Příklad 22

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(2-piperidin-1-yl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3, 4-diol-formiát

V uzavřené zkumavce (například Reactivial) se 29 hodin zahřívá směs 0,041 g (0,075 mmol) meziprojektu 21 a 0,053 ml (0,375 mmol) 2-piperidin-etylaminu v 0,03 ml DMSO a 0,03 ml diizopropyl-etylaminu na teplotu 80-85°C. Čištění autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,004 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,75$ minut, $m/z = 640$ MH+.

Příklad 23

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(2-morfolin4-yl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-formiát

V uzavřené zkumavce (například Reactivial) se 9 hodin zahřívá směs 0,041g (0,075 mmol) meziprojektu 21 a 0,049 ml (0,375 mmol) 4-(2-aminoetyl)-morfolinu v 0,03 ml DMSO a 0,03 ml diizopropyl-etylaminu na teplotu 80-85°C. Čištění autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,008 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,64$ minut, $m/z = 642$ MH+.

Příklad 24

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(2-pyridin-2-yl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-formiát

V uzavřené zkumavce (například Reactivial) se 29 hodin zahřívá směs 0,041g (0,075 mmol) meziprojektu 21 a 0,045 ml (0,375 mmol) 2-(2-aminoetyl)-pyridinu v 0,03 ml DMSO a 0,03 ml diizopropyl-etylaminu na

teplotu 80-85°C. Čištěním autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,003 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

LC/MS systém A: Rt = 3,97 minut, m/z = 634 MH+.

Příklad 25

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexylamino)-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-[1,(5-etyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-formiát

V uzavřené zkumavce (například Reactivial) se 29 hodin zahřívá směs 0,041g (0,075 mmol) meziprojektu 21 a 0,043 g (0,375 mmol) trans-1,4-diaminocyklohexanu v 0,03 ml DMSO a 0,03 ml diizopropyl-etylaminu na teplotu 80-85°C. Následně se přidá 0,043 g (0,375 mmol) trans-1,4-diaminocyklohexanu a směs se zahřívá dalších 5 hodin. Čištěním autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,011 g výsledné sloučeniny jako růžové pevné látky.

LC/MS systém B: Rt = 2,51 minut, m/z = 626 MH+.

Příklad 26

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(pyrolidin-3-ylamino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-formiát

V uzavřené zkumavce (například Reactivial) se 5 hodin zahřívá směs 0,041g (0,075 mmol) meziprojektu 21 a 0,036 ml (0,375 mmol) (3R)-(+)-3-aminopyrolidinu v 0,03 ml DMSO a 0,03 ml diizopropyl-etylaminu na teplotu 80°C. Čištěním autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,006 g výsledné sloučeniny jako růžové pevné látky.

LC/MS systém A: Rt = 3,65 minut, m/z = 598 MH+.

Příklad 27

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(2-pyridin-2-yl-ethyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3, 4-diol-formiát

V uzavřené zkumavce (například Reactivial) se 48 hodin zahřívá směs 0,035 g (0,06 mmol) meziprojektu 11 v 0,04 ml DMSO a 0,036 ml (0,3mmol) 2-(2-aminoethyl)-pyridinu na teplotu 90°C. Vytvořená sloučenina se rozpustí v 1 ml roztoku kyseliny trifluoroctové a vody v poměru 9:1 a roztok se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, a pak kyselina trifluoroctová odstraní proudem dusíku. Čištěním autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,003 g výsledné sloučeniny jako béžové pevné látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,99$ minut, $m/z = 633$ MH+.

Příklad 28

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-methyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-diformiát

Ve směsi 0,9 ml kyseliny trifluoroctové a 0,2 ml vody se při teplotě 0°C rozpustí 0,04 g (0,06 mmol) meziprojektu 31 a 2 hodiny se míchá při stejné teplotě. Směs se zahustí ve vakuu a vytvořený zbytek se čistí autopreparativní HPLC. Po lyofilizaci vznikne 0,004 g výsledné sloučeniny jako špinavě bílé pevné látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,56$ minut, $m/z = 686$ (MH+).

Příklad 29

N-(2-{6-(2,2-difenyl-ethylamino)-9-[5R-(5-ethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydro-furan-2R-yl]-9H-purin-2-yl-amino}-ethyl)-guanidin-diformiát

Na roztok 0,02 g (0,035 mmol) meziprojektu 32 v 0,5 ml směsi etanolu a vody v poměru 1:1 se působí 0,05 g (0,07 mmol) imidazolu a 0,01 g (0,07 mmol) 1N-pyrazol-1-karboxamidin-monohydrochloridu. Reakční směs se 4 dny zahřívá na teplotu 60°C. Rozpouštědlo se odstraní odpařováním. Produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne výsledná sloučenina jako 0,005 g bílé pevné látky.

LC/MS systém B: Rt = 2,61 minut, m/z = 614 MH+.

Příklad 30

(2R, 3R, 4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexylamino)-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(1-etyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-diformiát

V uzavřené zkumavce (například Reactivial) se 225 hodin zahřívá směs 0,017 g (0,03 mmol) meziprojektu 24 a 0,032 g (0,28 mmol) trans-1,4-diamino-cyklohexanu v 0,5 ml DMSO na teplotu 90°C, a pak 91 hodin při teplotě 100°C. Reakční směs se zředí 4 ml směsi acetonitrilu a vody v poměru 1:1 obsahující 0,1% roztok kyseliny mravenčí. Produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,005 g výsledné sloučeniny jako hnědé pevné látky.

LC/MS systém A: Rt= 3,52 minut, m/z = 625 MH+.

Příklad 31

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-{6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-[2-(1-metyl-1Himidazol-4-yl)-etyl-amino]-purin-9-yl}-5-(1-etyl-1H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-diformiát

Výsledný produkt 31 se připraví obdobným způsobem jako výsledná sloučenina příkladu 30. V uzavřené zkumavce (například Reactivial) se 225 hodin zahřívá směs 0,017 g (0,03 mmol) meziprojektu 24 a 0,038 g (0,3mmol) 1-metylhistaminu v 0,5 ml DMSO na teplotu 90°C. Přidá se dalších 0,038 g (0,3mmol) 1-metylhistaminu a reakční směs se 203

hodin zahřívá k teplotě 100°C. Reakční směs se zředí 4 ml směsí acetonitrilu a vody v poměru 1:1 obsahující 0,1% roztok kyseliny mravenčí. Produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,004 g výsledné sloučeniny jako nažloutlé pevné látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,58$ minut, $m/z = 636$ MH+.

Příklad 32

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(1-ethyl-1H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3, 4-diol-diformiát

V uzavřené zkumavce (například Reactivial) se 110 hodin zahřívá směs 0,017 g (0,03 mmol) meziprojektu 24 a 0,038 g (0,30 mmol) 2-piperidin-ethylaminu v 0,5 ml DMSO k teplotě 90°C. Reakční směs se zředí 4 ml směsí acetonitrilu a vody v poměru 1:1 obsahující 0,1% roztok kyseliny mravenčí. Produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,009 g výsledné sloučeniny jako hnědé pevné látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,63$ minut, $m/z = 639$ MH+.

Příklad 33

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(2-pyridin-2-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(1-ethyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-diformiát

Příklad 33 se připraví obdobným způsobem jako výsledná sloučenina příkladu 32 za použití 0,037 g (0,3 mmol) 2-(2-aminoethyl)-pyridinu. Po lyofilizaci vznikne 0,011 g výsledné sloučeniny jako špinavě bílé pevné látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,81$ minut, $m/z = 633$ MH+.

Příklad 34

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(pyrolidin-3R-yl-amino)-
-purin-9-yl]-5-(1-ethyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-
-diformiát

Příklad 34 se připraví obdobným způsobem jako výsledná sloučenina příkladu 33 za použití 0,038 g (0,3mmol) (3R)-(+)-3-amino-pyrolidinu. Po lyofilizaci vznikne 0,012 g výsledné sloučeniny jako špinavě bílé pevné látky.

LC/MS systém A Rt= 3,58 minut, m/z = 597MH+.

Příklad 35

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(1R-hydroxy-2-fenyl-
-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(1-ethyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-
-3,4-diol-diformiát

Příklad 35 se připraví obdobným způsobem jako výsledná sloučenina příkladu 30 za použití 0,045 g (0,3mmol) 3-(S)-(-)-2-amino-3-fenyl-propanolu a po lyofilizaci vznikne 0,007 g výsledné sloučeniny jako špinavě bílé pevné látky.

LC/MS systém A: Rt= 4,37 minut, m/z = 662 MH+.

Příklad 36

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexylamino)-6-(1-ethyl-
propylamino)-purin-9-yl]-5-(5-cyklopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-
tetrahydro-furan-3,4-diol-diformiát

V uzavřené zkumavce (ReactivialTM) se 4 dny zahřívá za stálého míchání k teplotě 90°C směs 0,05 g (0,11mmol) meziprojektu 30 a 0,063 g (0,5 mmol) trans-1,4-diamino-cyklohexanu v 0,3 ml DMSO. Vytvořený surový produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,005 g výsledné sloučeniny jako hnědé pevné látky.

LC/MS systém C: $R_t = 2,12$ minut, $m/z = 528$ MH+.

Příklad 37

(2S, 3S, 4R, 5R)-2-(5-cyklopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-5-{6-(1-etylpropylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etylamino]-purin-9-yl}-tetrahydro-furan-3,4-diol-diformiát

Příklad 37 se připraví obdobným způsobem jako výsledná sloučenina příkladu 36 za použití 0,07 g 1-methylhistaminu (připraveného z odpovídajícího bishydrochloridu neutralizací přidáním s mírným deficitem roztoku pevného hydroxidu sodného v metanolu a odpařováním těkavého podílu proudem dusíku) 4 dny při teplotě 90°C. Po lyofilizaci vznikne 0,012 g výsledné sloučeniny jako světle hnědé pevné látky.

LC/MS systém C: $R_t = 2,16$ minut, $m/z = 539$ MH+.

Příklad 38

(2S, 3S, 4R, 5R)-2-(5-cyklopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-5-[6-(1-etylpropylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-etylamino)-purin-9-yl]-tetrahydro-furan-3,4-diol-diformiát

Příklad 38 se připraví obdobným způsobem jako výsledná sloučenina příkladu 36 za použití 0,078 ml (0,55 mmol) 2-piperidin-etylaminu při teplotě 90°C 4 dny. Po lyofilizaci vznikne 0,007 g výsledné sloučeniny jako světle hnědé pevné látky.

LC/MS systém C: $R_t = 2,25$ minut, $m/z = 542$ MH+.

Příklad 39

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[2-cyklopentylamino-6-(1-etylpropylamino)-purin-9-yl]-5-(5-cyklopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-diformiát

Příklad 39 se připraví obdobným způsobem jako výsledná sloučenina příkladu 36 za použití 0,055 ml (0,55 mmol) cyklopentylaminu 4 dny při teplotě 90°C. Po lyofilizaci vznikne 0,015 g výsledné sloučeniny jako světle hnědé pevné látky.

LC/MS systém C: Rt = 2,94 minut, m/z = 499 MH+.

Příklad 40

(2S, 3S, 4R, 5R)-2-(5-cyklopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-5-[6-(1-etyl-propylamino)-2-(pyrolidin-3R-yl-amino)-purin-9-yl]-tetrahydro-furan-3,4-diol-diformiát

Příklad 40 se připraví obdobným způsobem jako výsledná sloučenina příkladu 36 za použití 0,060 mol (0,55 mmol) pyrolidin-3R-yl-aminu při 4 dny teplotě 90°C. Po lyofilizaci vznikne 0,009 g výsledné sloučeniny jako světle hnědé pevné látky.

LC/MS systém A: Rt = 3,24 minut, m/z = 500 MH+.

Příklad 41

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[2-(2-cyklohexyl-ethylamino)-6-(1-etyl-propylamino)-purin-9-yl]-5-(5-cyklopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-diformiát

Příklad 41 se připraví obdobným způsobem jako výsledná sloučenina příkladu 36 za použití 0,082 ml (0,55 mmol) cyklohexyl-ethylaminu 4 dny při teplotě 90°C. Po lyofilizaci vznikne 0,02 g výsledné sloučeniny jako světle hnědé pevné látky.

LC/MS systém C: Rt = 4,88 minut, m/z = 541 MH+.

Příklad 42

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(1-etyl-propylamino)-2-(1S-hydroxymetyl-2 metyl-propylamino)-purin-9-yl]-5-(5-cyklopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-formiát

Příklad 42 se připraví obdobným způsobem jako výsledná sloučenina příkladu 36 0,062 ml (0,55 mmol) L-2-amino-3-metylbutanolu 4 dny při teplotě 90°C. Po lyofilizaci vznikne 0,007 g výsledné sloučeniny jako světle hnědé pevné látky.

LC/MS systém C: Rt = 2,41 minut, m/z = 517 MH+.

Příklad 43

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(1-etyl-propylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etylizoxazol-3-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-diformiát

Směs 30 mg meziprojektu 39 a 0,043 ml 2-piperidin-etylaminu v 0,5 ml dimetyl-sulfoxidu se 24 hodin zahřívá na teplotu 90°C. V zahřívání se pokračuje 96 hodin při teplotě 90°C. Čištěním preparativní HPLC (gradientní eluce 5-95% (ii) během 18,25 min) se získá 4 mg výsledné sloučeniny jako hnědé pryže.

LC/MS systém C: Rt = 2,50 minut, m/z = 529 MH+.

Výsledky sledování agonistického účinku na receptorech typů A2a, A3 a A1 jsou shrnuty v následující tabulce:

Příklad	A2a	A3	A1
1	14,6	> 1088	> 8325
2	2,46	> 1087	> =7728
3	3, 54	> 698	> 9058
4	5, 1	> 1052	4686
5	1	> 319	> =5194
6	12,3	> 183	6739
7	2,94	> 183	5327
8	19,4	> 183	> 10735
9	3,25	> 147	> 6032
10	16,85	> 326	1453,5
11	17,97	> 257	2202
12	4,77	> 194	> 8841
13	1,29	> 194	6620
14	12,86	> 190	> =4762
15	13,62	> 190	> =8649
16	5,75	> 257	4514,96
17	5,45	> 518	538
18	18,9	> 223	5515
19	4,05	> 293	3172
20	17,7	> 470	2625
21	3,04	> 173	568,06

Příklad	A2a	A3	A1
22	12,28	> 180	101,96
23	6,16	> 180	101,96
24	6,04	> 175	390,97
25	4,81	> 136	398,28
26	5,57	> 162	432
27	21,8	> 183	135,9
28	37,3	> 245	3371
29	30,7	> 284	> 2147
30	13,27	> 206	2948,1
31	8,79	> 206	1753,5
32	11,85	> 206	1217,4
33	34,25	> 206	4999,7
34	10,97	> 231	1980,8
35	6,33	> 240	5261,1
36	26,3	> 173	1105,6
37	6,39	> 173	581,9
38	45,64	> 173	365,6
39	129,5	> 173	> =1067
40	56,86	> 173	5084,2
41	74,29	> 249	1921,5
42	41,04	> 87	306,9
43	3,25	> 1124	21,82

Uvedené hodnoty v tabulce jsou hodnoty EC₅₀ jako poměr NECA.

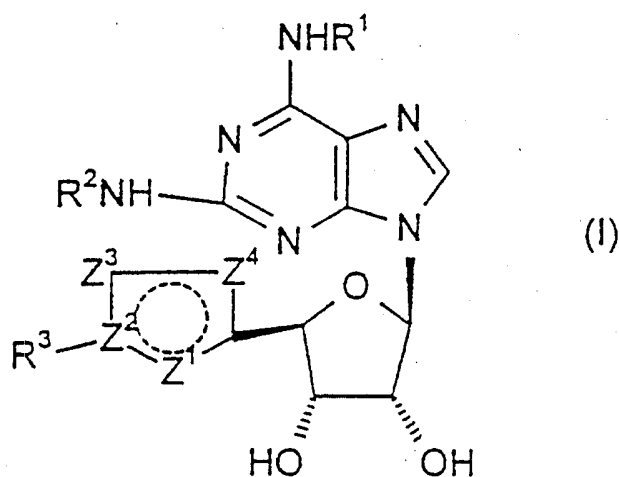
Použité zkratky:

TMS	trimetylsilyl
TFA	kyselina trifluoroctová
DMF	N,N-dimetylformamid
NECA	N-etylkarboxamid-adenosin
DMAP	4-dimethylaminopyridin
TEMPO	2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy, volný radikál
TMSOTf	trimetyl-silyl-trifluormetylsulfonát
DBU	1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en
BSA	bistrimetyl-silylacetamid
DCM	dichlormetan
DAST	trifluorid dietylaminosíry
Ph	fenyl
CDI	karbonyl-diimidazol
EEDQ	2-etoxy-1-etoxykarbonyl-1,2-dihydrochinon
NSAID	nesteroidní protizánětlivá léčiva
HBTU	2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyl-uronium hexafluor-fosfát
DMSO	dimetylsulfoxid
DEAD	dietylazokarboxylát

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 2-(Purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diolové deriváty

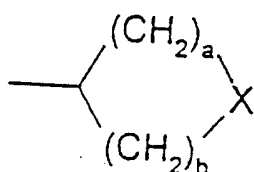
obecného vzorce I:

kde R¹ a R² nezávisle znamenají tyto skupiny:

- 1) C₃₋₈ cykloalkyl-,
- 2) vodík,
- 3) aryl₂CHCH₂-,
- 4) C₃₋₈cykloalkyl-C₁₋₆alkyl,
- 5) C₁₋₈alkyl-,
- 6) aryl-C₁₋₆alkyl-,
- 7) R₄R₅N-C₁₋₆alkyl-,
- 8) C₁₋₆alkyl-CH(CH₂OH)-,
- 9) aryl-C₁₋₅alkyl-CH(CH₂OH)-,
- 10) aryl-C₁₋₅alkyl-C(CH₂OH)₂-,
- 11) C₃₋₈cykloalkyl-nezávisle substituovaný jednou, dvěma nebo třemi -(CH₂)_pR⁶ skupinami,

12) $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NHC}_{1-6}\text{alkyl-}$,

13) skupinu vzorce

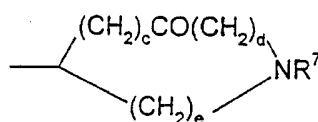


nebo skupinu, ve které jeden atom uhlíku metylenu, který sousedí s X (nebo oba, pokud existují) je nahrazen metylem,

14) $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl-OH}$,

15) $-\text{C}_{1-8}\text{haloalkyl}$,

16) skupinu vzorce



17) aryl,

18) $-(\text{CH}_2)_f\text{SO}_2\text{NH}_g(\text{C}_{1-4}\text{alkyl-})_{2-g}$ nebo

$-(\text{CH}_2)_f\text{SO}_2\text{NH}_g(\text{arylC}_{1-4}\text{alkyl})_{2-g}$,

Z^2 znamená C nebo N,

Z^1 , Z^3 a Z^4 společně s Z^2 a atomem uhlíku tvoří pětičlenný aromatický heterocyklus,

R^3 znamená $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$ nebo cyklopropyl, pokud Z^2 znamená C, pak R^3 může také znamenat CH_2OH ,

R^4 a R^5 nezávisle znamenají vodík, C_{1-6} alkyl, aryl, aryl C_{1-6} alkyl-nebo NR^4R^5 společně znamenají pyridinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, azetidinyl, azepinyl, piperazinyl nebo N- C_{1-6} -alkyl-piperazinyl,

R^6 znamená OH, NH_2 , $NHCOCH_3$ nebo halogen,

R^7 znamená vodík, C_{1-6} alkyl, $-C_{1-6}$ alkylaryl nebo $-COC_{1-6}$ alkyl,

X znamená NR^7 , O, S, SO nebo SO_2 ,

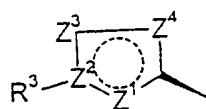
a jejich soli nebo solváty,

p znamená 0 nebo 1,

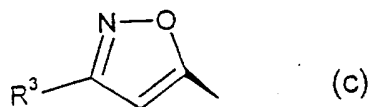
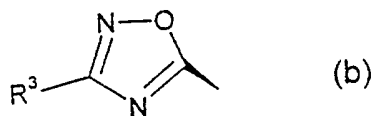
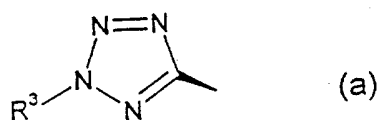
a a b nezávisle znamená celé číslo od 0 do 4, kde a+b je v intervalu od 3 do 5,

c, d a e nezávisle znamenají celé číslo od 0 do 3, kde c+d+e je v intervalu od 2 do 3,

pod podmínkou, že skupina



má význam s výjimkou následujících skupin:



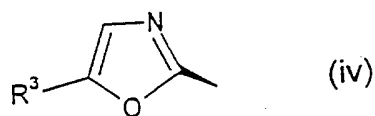
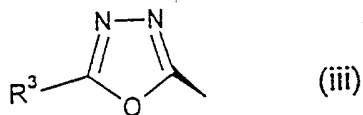
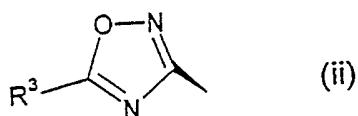
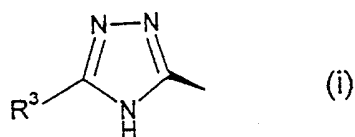
a jejich soli nebo solváty.

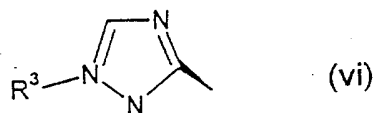
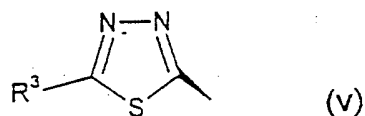
2. Derivát obecného vzorce (I) podle nároku 1, kde R^1 a R^2 společně mají společně význam odlišný od atomu vodíku.
3. Derivát podle nároku 1 nebo nároku 2, kde R^1 znamená aryl $CHCH_2$ - C_{1-6} alkyl-, vodík nebo aryl C_{1-6} alkyl-.
4. Derivát podle jednoho z nároků 1 až 3, kde R^1 znamená Ph_2CHCH_2 -.
5. Derivát podle jednoho z nároků 1 až 4, kde R^2 znamená
etyl-piperidin-1-yl, $PhCH_2CH(CH_2OH)$ -, $-CH(CH_2OH)(CH(CH_3)_2)$,
trans-4-amino-cyklohexyl, 2-(1-metyl-1H-imidazolyl-4-yl) CH_2CH_2 -,
etyl-morfolin-1-yl, pyrrolidin-3-yl, etyl-pyridin-2-yl,
 $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_2$ -, cyklopentyl nebo etylcyklohexyl.
6. Derivát podle jednoho z nároků 1 až 5, kde R^2 znamená
2-(1- C_{1-3} alkyl-1H-imidazolyl-4-yl) CH_2CH_2 -.
7. Derivát podle jednoho z nároků 1 až 6, kde Z^2 znamená C.
8. Derivát podle jednoho z nároků 1 až 7, kde Z^4 znamená N.
9. Derivát podle jednoho z nároků 1 až 8, kde R^3 znamená metyl, etyl,
n-propyl, izopropyl, cyklopropyl nebo CH_2OH (pokud Z^2 znamená
atom uhlíku).
10. Derivát podle jednoho z nároků 1 až 9, kde R^3 znamená metyl, etyl
nebo cyklopropyl.
11. Derivát podle jednoho z nároků 1 až 10, kde R^3 znamená etyl.

12. Derivát podle jednoho z nároků 1 až 11, kde R^4 a R^5 nezávisle znamená vodík nebo aryl nebo NR^4R^5 společně znamená pyrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, azetidiny, azepinyl, piperazinyl nebo N-metyl-piperazinyl.
13. Derivát podle jednoho z nároků 1 až 12, kde R^6 znamená hydroxylovou skupinu $-OH$ nebo aminoskupinu $-NH_2$.
14. Derivát podle jednoho z nároků 1 až 13, kde X znamená NR^7 , atom kyslíku, síry nebo SO_2 .
15. Derivát podle jednoho z nároků 1 až 14, kde skupina

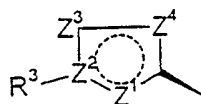


má význam s výjimkou následujících skupin:



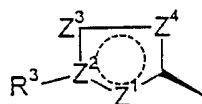


16. Derivát podle jednoho z nároků 1 až 15, kde skupina



znamená skupiny (i), (ii), (iii) a (vi) určené nárokem 19.

17. Derivát podle jednoho z nároků 1 až 16, kde skupina



znamená skupinu (i) určenou nárokem 15.

18. Sloučeninou obecného vzorce (I) je:

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-{6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purin-9-yl}-5-(5-metyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexyl-amino)-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-metyl-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3, 4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3, 4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexyl-amino)-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3, 4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-metyl-propyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(2-morfolin-4-yl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2 R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(pyrolidin-3R-yl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexyl-amino)-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-izopropyl-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3, 4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-izopropyl-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexyl-amino)-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3, 4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purin-9-yl]-5-(5-etyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3, 4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(2-piperidin-1-yl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(2-morfolin-4-yl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-[1,2,4] oxadiazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-[1,2,4] oxadiazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3, 4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2-cyklohexyl-etyl-amino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-metyl-oxazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(pyrolidin-3R-yl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-metyl-oxazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purin-9-yl]-5-(5-metyl-[1,3,4]-thiadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-metyl-[1,3,4]-thiadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3, 4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(2-piperidin-1-yl-etyl-amino)purin-9-yl]-5-(5-etyl-[1,3,4] oxadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(2-morfolin-4-yl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(2-pyridin-2-yl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexyl-amino)-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(pyrolidin-3R-yl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-[1,3,4] oxadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(2-pyridin-2-yl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(2-piperidin-1-yl-etyl-amino)purin-9-yl]-5-(5-metyl-[1,3,4]-thiadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

N-(2-{6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-9-[5R-(5-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydro-furan-2R-yl]-9H-purin-2-yl-amino}-etyl)-guanidin,

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexyl-amino)-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(1-etyl-1H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3, 4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-{6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purin-9-yl}-5-(1-etyl-1H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3, 4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(2-piperidin-1-yl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(1-etyl-1H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(2-pyridin-2-yl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(1-etyl-1H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(pyrolidin-3R-yl-amino)-purin-9-yl]-5-(1-etyl-1H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(1R-hydroxy-2-fenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(1-etyl-1H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexyl-amino)-6-(1-etyl-propyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-cyklopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2S, 3S, 4R, 5R)-2-(5-cyklopropyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-5-[6-(1-etyl-propyl-amino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purin-9-yl]-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2S, 3S, 4R, 5R)-2-(5-cyklopropyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-5-[6-(1-etyl-propyl-amino)-2-(2-piperidin-1-yl-etyl-amino)-purin-9-yl]-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[2-cyklopentyl-amino-6-(1-etyl-propyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-cyklopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2S, 3S, 4R, 5R)-2-(5-cyklopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-5-[6-(1-etyl-propyl-amino)-2-(pyrolidin-3R-yl-amino)-purin-9-yl]-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[2-(2-cyklohexyl-etyl-amino)-6-(1-etyl-propyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-cyklopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(1-etyl-propyl-amino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-metyl-propyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-cyklopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol,

nebo jejich soli nebo solváty.

19. Derivát obecného vzorce (I), kterým je (2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-(1-etyl-propylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(5-etyl-izoxazol-3-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol nebo její sůl nebo solvát.

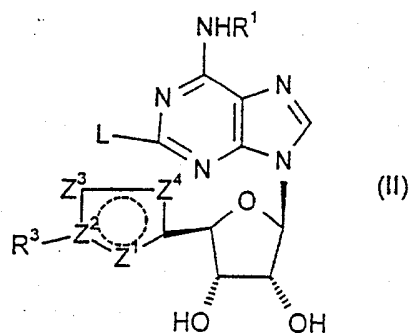
20. Farmaceutický přípravek v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e obsahuje derivát obecného vzorce (I) podle jednoho z nároků 1 až 19 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli nebo solváty ve směsi s jedním nebo více farmaceuticky vhodnými ředidly nebo nosiči.

21. Derivát obecného vzorce (I) podle jednoho z nároků 1 až 19 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli nebo solváty pro farmaceutické užití.

22. Derivát obecného vzorce (I) podle jednoho z nároků 1 až 19 nebo její farmaceuticky vhodné soli nebo solváty pro výrobu léčiva k terapii zánětlivých onemocnění, respektive astmatu nebo chronické obstrukční nemoci bronchopulmonální (COPD).

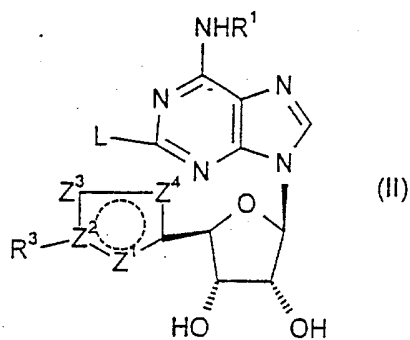
23. Způsob terapie a profylaxe zánětlivých onemocnění (astmatu nebo chronické obstrukční nemoci bronchopulmonální) v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e se pacientovi podá účinné množství derivátu obecného vzorce (I) podle jednoho 1 až 19 nebo její farmaceuticky vhodné soli nebo solvátu.

24. Postup přípravy derivátu obecného vzorce (I) podle nároků 1 až 19 v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e se uvede do reakce derivát obecného vzorce (II)



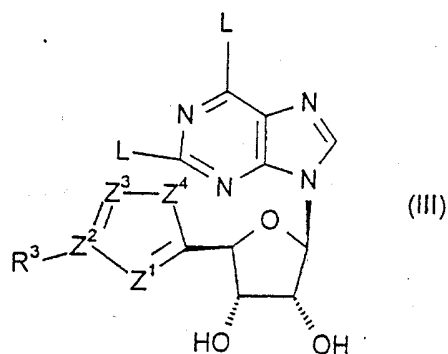
kde L znamená odštěpitelnou skupinu nebo její chráněný derivát se sloučeninou obecného vzorce R^2NH_2 nebo jejím chráněným derivátem kde R^1 , R^2 , R^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 a Z^4 jsou určeny jedním z nároků 1 až 19.

25. Derivát obecného vzorce (II)



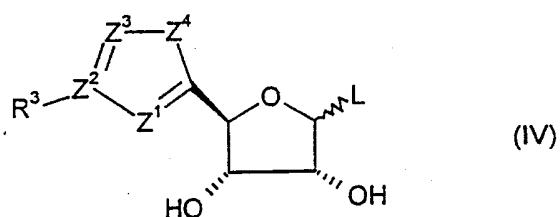
kde L znamená odštěpitelnou skupinu nebo její chráněný derivát a R^1 , R^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 a Z^4 jsou určeny jedním z nároků 1 až 19.

26. Derivát obecného vzorce (III)



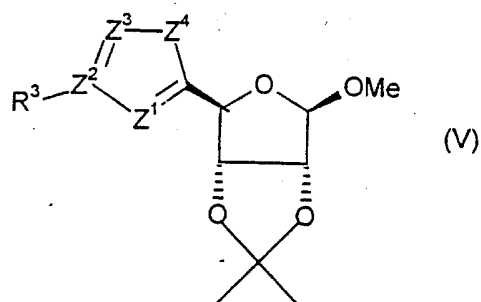
kde L znamená odštěpitelnou skupinu nebo její chráněný derivát a R^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 a Z^4 jsou určeny jedním z nároků 1 až 19.

27. Derivát obecného vzorce (IV)



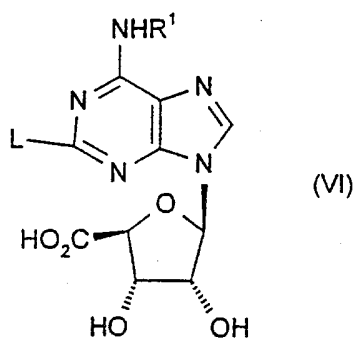
kde L znamená odštěpitelnou skupinu nebo její chráněný derivát a R^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 a Z^4 jsou určeny jedním z nároků 1 až 19.

28. Derivát obecného vzorce (V)



kde R^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 a Z^4 jsou určeny jedním z nároků 1 až 19.

29. Derivát obecného vzorce (VI)



kde L znamená odštěpitelnou skupinu nebo jej chráněn derivát a R^1 je určen jedním z nároků 1 až 19, pod podmínkou, že pokud R^1 znamená Ph_2CHCH_2 , pak L neznámá chlór.