

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) **65064 B1**

(51) Int.Cl.

C 07 H 19/16 (2006.01)

A 61 K 31/70 (2006.01)

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

- (21) Регистров № 105155
(22) Заявено на 15.01.2001
(24) Начало на действие
на патента от: 21.06.1999

Приоритетни данни

- (31) 9813554.4 (32) 23.06.1998 (33) GB

- (41) Публикувана заявка в
бюлетин № 9 на 28.09.2001
(45) Отпечатано на 31.01.2007
(46) Публикувано в бюлетин № 1
на 31.01.2007
(56) Информационни източници:
WO1998/016539; WO1998/001459

- (62) Разделена заявка от рег. №

- (73) Патентоприитежател(и):
**GLAXO GROUP LIMITED, UB6 ONN GREEN-
FORD, MIDDLESEX, GLAXO WELLCOME
HOUSE, BERKELEY AVENUE (GB)**

- (72) Изобретател(и):
David Edmund Bays
Ware, Hertfordshire
Richard Peter Charles Cousins
Stevenage, Hertfordshire
Hazel Joan Dyke
Cambridge
Colin David Eldred
Brian David Judkins
Stevenage, Hertfordshire
Martin Pass
Macclesfield, Cheshire (GB)
Andrew Michael Kenneth Pennell
Sout San Francisco, California (US)

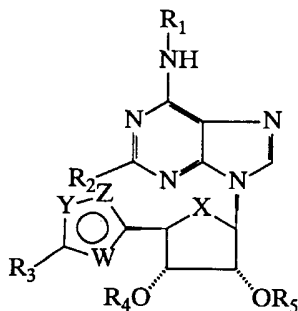
- (74) Представител по индустриална
собственост:
Румяна Стефанова Слабова,
1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

- (86) № и дата на РСТ заявка:
РСТ/EP1999/004182, 21.06.1999

- (87) № и дата на РСТ публикация:
WO1999/067262, 29.12.1999

(54) АДЕНОЗИНОВИ ПРОИЗВОДНИ

(57) Съединенията и техни соли и солвати, по-специално физиологично приемливи солвати и соли, имат формула



в която Y, Z и W са хетероатоми. Съединенията са агонисти на рецептора на аденозин A1.

23 претенции

BG 65064 B1

(54) АДЕНОЗИНОВИ ПРОИЗВОДНИ

Област на техниката

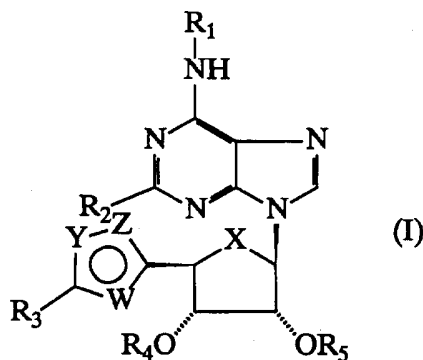
Настоящото изобретение се отнася до нови производни на аденозина, до методи за тяхното получаване, до съдържащи ги фармацевтични състави и до тяхното използване в медицината.

Предшествващо състояние на техниката

Публикациите в тази област включват WO 1998/016539 (Novo Nordisk A/S), която описва аденозинови производни за лечение на миокардна и церебрална исхемия и епилепсия; WO 1998/004126 (Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Inc.), която се отнася до аденозинови производни, притежаващи антихипертензивни, кардиозащитни, антиисхемични и антилипидни свойства; и WO 1998/001459 (Novo Nordisk A/S), която описва N,9-дизаместени аденозинови производни, които са заместени на 4'-позиция с незаместен оксазоллил или изоксазоллил и използването на такива съединения за лечение на смущения, в които са включени цитокините, при хора.

Техническа същност на изобретението

Така изобретението предоставя съединение с формула (I), което е агонист за рецептора на аденозин A1,



където X представлява O или CH₂;
R₂ представлява C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси, халоген или водород;
R₃ представлява H, фенил (евентуално заместен с халоген), 5- или 6-членна хетероарилова група, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкилO(CH₂)_n, къ-

дето n е 0 - 6, C₃₋₇ циклоалкил, C₁₋₆ хидроксиалкил, халоген или C₁₋₆ линейна или разклонена алкилова, C₁₋₆ алкенилова или C₁₋₆ алкипилова група, евентуално заместена с един или повече халогена;

Y и Z представляват O, N, CH, N(C₁₋₆ алкил);

W представлява CH, O, N, S, N(C₁₋₆ алкил)

и където поне единият от W и Z представлява хетероатом (и когато Y, Z и/или W е N, за специалиста в тази област е обяснимо присъствието или липсата на допълнителен H),

при условие, че когато W представлява CH, Z представлява N и Y представлява O, R₃ не може да бъде H;

R₄ и R₅ независимо един от друг представляват H или C₁₋₆ правоверижна или разклонена алкилова група;

R₁ представлява водород или група, избрана от

(1) -(алк)_n-(C₃₋₇) циклоалкил, в това число мостов циклоалкил, споменатата циклоалкилова група е евентуално заместена с един или повече заместители, избрани от OH, халоген, - (C₁₋₃) алкокси, където (алк) представлява C₁₋₃ алкилен и n представлява 0 или 1;

(2) алифатна хетероциклена група от 4 до 6-членни пръстени, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от O, N или S, евентуално заместена с един или повече заместители, избрани от групата, включваща -(C₁₋₃) алкил, -CO₂-(C₁₋₄) алкил, -CO(C₁₋₃ алкил), -S(=O)_n-(C₁₋₃ алкил), -CONR_aR_b (където R_a и R_b независимо един от друг представляват H или C₁₋₃ алкил) или =O; като в хетероцикления пръстен има серен атом и споменатият серен атом е евентуално заместен с (-O)_n, където n е 1 или 2;

(3) линеен или разклонен C₁₋₁₂ алкил, евентуално включващ една или повече O, S(=O)_n (където n е 0, 1 или 2) и N групи, заместени в алкиловата верига, като споменатият алкил е евентуално заместен с една или повече от следните групи: фенил, халоген, хидрокси, C₃₋₇ циклоалкил или NR_aR_b, където R_a и R_b представляват независимо водород, C₃₋₇ циклоалкил или C₁₋₆ правоверижна или разклонена алкил, евентуално заместен с C₃₋₇ циклоалкил;

(4) кондензиран бициклен ароматен пръстен



където В представлява 5- или 6-членна хетероциклена ароматна група, съдържаща 1 или повече О, N или S атома, като бицикленият пръстен е прикачен към азотния атом от формула (I) чрез пръстенния атом на пръстен А и пръстен В е евентуално заместен с $-\text{CO}_2-(\text{C}_{1-3}$ алкил);

(5) фенилна група, евентуално заместена с един или повече заместители, избрани от: халоген, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{алк})_n\text{OH}$, $-(\text{алк})_n$ -циано, $-(\text{O})_n$ $-(\text{C}_{1-6}$ алкил (евентуално заместен с един или повече халогена), $-(\text{алк})_n$ -нитро, $-(\text{O})_m$ $-(\text{алк})_n$ - CO_2R_c , $-(\text{алк})_n$ - CONR_cR_d , $-(\text{алк})_n$ - COR_c , $-(\text{алк})_n$ - SOR_c , $-(\text{алк})_n$ - SO_2R_c , $-(\text{алк})_n$ - $\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$, $-(\text{алк})_n$ OR_c , $-(\text{алк})_n$ $-(\text{CO})_m$ $-\text{NHSO}_2\text{R}_c$, $-(\text{алк})_n$ - NHCOR_c , $-(\text{алк})_n$ - NR_cR_d , където m и n са 0 или 1 и алк представлява C_{1-6} алкиленова група или C_{2-6} алкенилова група;

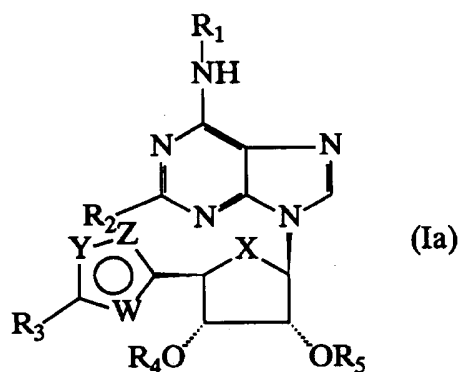
(6) фенилна група, заместена с 5- или 6-членна хетероциклена ароматна група, като споменатата хетероциклена ароматна група е евентуално заместена с C_{1-3} алкил или NR_cR_d ;

R_c и R_d могат поотделно и независимо да представляват водород, или C_{1-3} алкил, или част от групата NR_cR_d , R_c и R_d заедно с азотния атом могат да образуват 5- или 6-членен хетероциклен пръстен, съдържащ евентуално други хетероатоми, който хетероциклен пръстен може да бъде заместен допълнително с една или повече C_{1-3} алкилови групи;

R_c представлява C_{1-3} алкил,

и соли и солвати на същото съединение и по-специално негови физиологично приемливи солвати и соли за използване в терапията.

Предпочитаното съединение е с формула (Ia)



където X представлява О или CH_2 ;

R_2 представлява C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, халоген или водород;

R_3 представлява Н, фенил (евентуално заместен с халоген), 5 или 6-членна хетероарилова група, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} линеен или разклонен алкил, евентуално заместен с един или повече халогена, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-6} хидроксиалкил или халоген;

Y и Z представляват О, N, CH ;

W представлява CH , О, N, S;

и където поне единият от W и Z представлява хетероатом (и когато Y, Z и/или W е N, за специалиста в тази област е обяснимо присъствието или липсата на допълнителен Н),

при условие, че когато W представлява CH , Z представлява N и Y представлява О, R_3 не може да бъде Н;

R_4 и R_5 независимо представляват Н или C_{1-6} правоверижна или разклонена алкилова група;

R_1 представлява група, избрана от

(1) $-(\text{алк})_n$ $-(\text{C}_{3-7})$ циклоалкил, в това число мостов циклоалкил, споменатата циклоалкилова група е евентуално заместена с един или повече заместители, избрани от ОН, халоген, $-(\text{C}_{1-3})$ алкокси, където (алк) представлява C_{1-3} алкилен и n представлява 0 или 1;

(2) алифатна хетероциклена група от 4- до 6-членни пръстени, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от О, N или S, евентуално заместена с един или повече заместители, избрани от групата, включваща $-(\text{C}_{1-3})$ алкил, $-\text{CO}_2$ $-(\text{C}_{1-4})$ алкил, $-\text{CO}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{S}(=\text{O})_n$ $-(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{CONR}_a\text{R}_b$ (където R_a и R_b независимо представляват Н или C_{1-3} алкил) или $=\text{O}$; като в хетероцикления пръстен има серен атом и споменатият серен атом е евентуално заместен с $(=\text{O})_n$, където n е 1 или 2;

(3) линеен или разклонен C_{1-12} алкил, евентуално включващ една или повече О, $\text{S}(=\text{O})_n$ (където n е 0, 1 или 2) и N групи, заместени в алкиловата си част, като споменатият алкил е евентуално заместен с една или повече от следните групи: фенил, халоген, хидрокси, C_{3-7} циклоалкил или NR_aR_b , където R_a и R_b представляват независимо водород, C_{3-7} циклоалкил или C_{1-6} правоверижен или разклонен алкил, евентуално заместен с C_{3-7} циклоалкил;

(4) кондензиран бициклен ароматен пръс-

тен



където В представлява 5- или 6-членна хетероциклена ароматна група, съдържаща 1 или повече О, N или S атома, като бицикленият пръстен е прикачен към азотния атом от формула (I) чрез пръстенния атом на пръстен А и пръстен В е евентуално заместен с $-\text{CO}_2-(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$.

(5) фенилна група, евентуално заместена с един или повече заместители, избрани от: -халоген, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{алк})_n\text{OH}$, $-(\text{алк})_n$ -циано, $-(\text{O})_m-(\text{C}_{1-6})$ алкил (евентуално заместен с един или повече халогена), $-(\text{алк})_n$ -нитро, $-(\text{O})_m-(\text{алк})_n-\text{CO}_2\text{R}_c$, $-(\text{алк})_n-\text{CONR}_c\text{R}_d$, $-(\text{алк})_n-\text{COR}_c$, $-(\text{алк})_n-\text{SOR}_c$, $-(\text{алк})_n-\text{SO}_2\text{R}_c$, $-(\text{алк})_n-\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$, $-(\text{алк})_n\text{OR}_c$, $-(\text{алк})_n-(\text{CO})_m-\text{NHSO}_2\text{R}_c$, $-(\text{алк})_n-\text{NHCOR}_c$, $-(\text{алк})_n-\text{NR}_c\text{R}_d$, където m и n са 0 или 1 и алк представлява C_{1-6} алкиленова група или C_{2-6} алкенилова група.

(6) фенилна група, заместена с 5- или 6-членна хетероциклена ароматна група, като споменатата хетероциклена ароматна група е евентуално заместена с C_{1-3} алкил или NR_cR_d ;

R_c и R_d могат поотделно и независимо да представляват водород или C_{1-3} алкил, или когато са част от групата NR_cR_d , R_c и R_d заедно с азотния атом могат да образуват 5- или 6-членен хетероциклен пръстен, съдържащ евентуално други хетероатоми, който хетероциклен пръстен може да бъде заместен допълнително с една или повече C_{1-3} алкилови групи;

R_c представлява C_{1-3} алкил,

и соли и солвати на същото съединение и по-специално негови физиологично приемливи солвати и соли.

По-нататък изобретението предоставя фармацевтични състави с формула (I) или (Ia), заедно с фармацевтично приемлив разредител или носител.

Очевидно е, че някои съединения, обхванати от формула (I) са нови *per se*. Една специална група съединения може да бъде дефинирана с формула (Ib). Следователно изобретението предоставя освен това съединения с формула (Ib), които са агонисти на рецептора на аденозин А1.

5

10

15

20

25

30

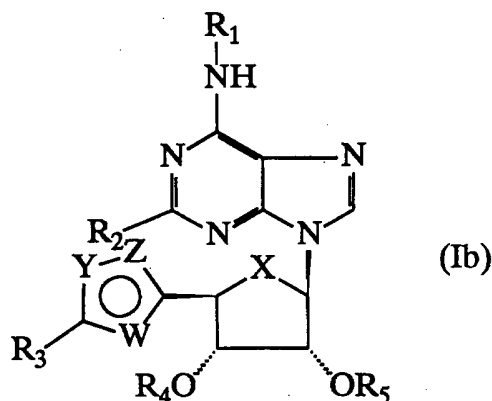
35

40

45

50

4



където X представлява О или CH_2 ;

R_2 представлява C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, халоген или водород;

R_3 представлява H, фенил (евентуално заместен с халоген), 5- или 6-членна хетероарилова група, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил $\text{O}(\text{CH}_2)_n$, където n е 0-6, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-6} хидроксиалкил, халоген или C_{1-6} линейна или разклонена алкилова, C_{1-6} алкенилова или C_{1-6} алкинилова група, евентуално заместена с един или повече халогена;

Y и Z представляват О, N, CH, $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкил);

W представлява CH, O, N, S, $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкил);

и където поне единият от W и Z представлява хетероатом (и когато Y, Z и/или W е N, за специалиста в тази област е обяснимо присъствието или липсата на допълнителен H),

при условие, че когато W представлява CH, Z представлява N и Y представлява O, R_3 не може да бъде H;

R_4 и R_5 независимо представляват H или C_{1-6} правоверижна или разклонена алкилова група;

R_1 представлява водород или група, избрана от

(1) $-(\text{алк})_n-(\text{C}_{3-7})$ циклоалкил, в това число мостов циклоалкил, споменатата циклоалкилова група е евентуално заместена с един или повече заместители, избрани от OH, халоген, $-(\text{C}_{1-3})$ алкокси, където (алк) представлява C_{1-3} алкилен и n представлява 0 или 1;

(2) алифатна хетероциклена група от 4- до 6-членни пръстени, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от O, N или S, евентуално заместена с един или повече заместители, избрани от групата, включваща $-(\text{C}_{1-3})$ алкил,

$-\text{CO}_2-(\text{C}_{1-4})$ алкил, $-\text{CO}(\text{C}_{1-3})$ алкил), $-\text{S}(=\text{O})_n-(\text{C}_{1-3})$ алкил), $-\text{CONR}_a\text{R}_b$ (където R_a и R_b независимо представляват Н или C_{1-3} алкил) или $=\text{O}$; като в хетероцикления пръстен има серен атом и споменатият серен атом е евентуално заместен с $(=\text{O})_n$, където n е 1 или 2;

(3) линеен или разклонен C_{1-12} алкил, евентуално включващ една или повече O , $\text{S}(=\text{O})_n$ (където n е 0, 1 или 2) и N групи, заместени в алкиловата си част, като споменатият алкил е евентуално заместен с една или повече от следните групи: фенил, халоген, хидрокси, C_{3-7} циклоалкил или NR_aR_b , където R_a и R_b представляват независимо водород, C_{3-7} циклоалкил или C_{1-6} правоверижан или разклонен алкил, евентуално заместен с C_{3-7} циклоалкил;

(4) кондензиран бициклен ароматен пръстен



където В представлява 5- или 6-членна хетероциклена ароматна група, съдържаща 1 или повече O , N или S атома, като бицикленият пръстен е прикачен към азотния атом от формула (I) чрез пръстенния атом на пръстен А и пръстен В е евентуално заместен с $-\text{CO}_2-(\text{C}_{1-3})$ алкил).

(5) а фенилна група, евентуално заместена с един или повече заместители, избрани от: $-\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{алк})_n\text{OH}$, $-(\text{алк})_n$ -циано, $-(\text{O})_n-(\text{C}_{1-6})$ алкил (евентуално заместен с един или повече халогена), $-(\text{алк})_n$ -нитро, $-(\text{O})_m-(\text{алк})_n-\text{CO}_2\text{R}_c$, $-(\text{алк})_n-\text{CONR}_c\text{R}_d$, $-(\text{алк})_n-\text{COR}_c$, $-(\text{алк})_n-\text{SOR}_e$, $-(\text{алк})_n-\text{SO}_2\text{R}_e$, $-(\text{алк})_n-\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$, $-(\text{алк})_n\text{OR}_c$, $-(\text{алк})_n-(\text{CO})_m-\text{NHSO}_2\text{R}_e$, $-(\text{алк})_n-\text{NHCOR}_c$, $-(\text{алк})_n-\text{NR}_c\text{R}_d$, където m и n са 0 или 1 и алк представлява C_{1-6} алкиленова група или C_{2-6} алкенилова група.

(6) фенилна група, заместена с 5- или 6-членна хетероциклена ароматна група, като споменатата хетероциклена ароматна група е евентуално заместена с C_{1-3} алкил или NR_cR_d ;

R_c и R_d могат поотделно и независимо да представляват водород или C_{1-3} алкил, или част от групата NR_cR_d , R_c и R_d заедно с азотния атом могат да образуват 5 или 6-членен хетероциклен пръстен, съдържащ евентуално други хетероатоми, който хетероциклен пръстен може да бъде заместен допълнително с една или по-

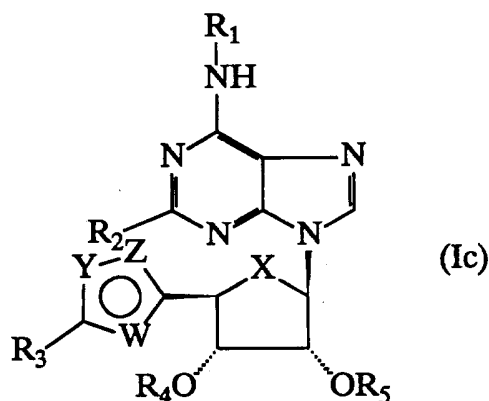
вече C_{1-3} алкилови групи;

R_e представлява C_{1-3} алкил,

при условие, че когато R_4 и R_5 едновременно представляват H , R_2 представлява халоген, R_3 не може да бъде метил, етил, n -пропил, изопропил, циклопропил, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, C_{1-3} алкокси,

и соли и солвати на същото съединение и по-специално негови физиологично приемливи солвати и соли.

Предпочитаното съединение е с формула (Ic):



където X представлява O или CH_2 ;

R_2 представлява C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, халоген или водород;

R_3 представлява H , фенил (евентуално заместен с халоген), 5- или 6-членна хетероарилова група, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} линеен или разклонен алкил, евентуално заместен с един или повече халогена, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-6} хидроксиалкил или халоген;

Y и Z представляват O , N , CH ;

W представлява CH , O , N , S

и където поне единият от W и Z представлява хетероатом (и когато Y, Z и/или W е N , за специалиста в тази област е обяснимо присъствието или липсата на допълнителен H),

при условие, че когато W представлява CH , Z представлява N и Y представлява O , R_3 не може да бъде H ;

R_4 и R_5 независимо представляват H или C_{1-6} правоверижна или разклонена алкилова група;

R_1 представлява водород или група, избрана от

(1) $-(\text{алк})_n-(\text{C}_{3-7})$ циклоалкил, в това чис-

ло мостов циклоалкил, споменатата циклоалкилова група е евентуално заместена с един или повече заместители, избрани от ОН, халоген, $-(C_{1-3})$ алкокси, където (алк) представлява C_{1-3} алкилен и n представлява 0 или 1;

(2) алифатна хетероциклена група от 4- до 6-членни пръстени, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от О, N или S, евентуално заместена с един или повече заместители, избрани от групата, включваща $-(C_{1-3})$ алкил, $-CO_2-$ (C_{1-4}) алкил, $-CO(C_{1-3}$ алкил), $-S(=O)_n-(C_{1-3}$ алкил), $-CONR_aR_b$ (където R_a и R_b независимо представляват Н или C_{1-3} алкил) или $=O$; като в хетероцикления пръстен има серен атом и споменатият серен атом е евентуално заместен с $(=O)_n$, където n е 1 или 2;

(3) линеен или разклонен C_{1-12} алкил, евентуално включващ една или повече О, $S(=O)_n$ (където n е 0, 1 или 2) и N групи, заместени в алкиловата си част, като споменатият алкил е евентуално заместен с една или повече от следните групи: фенил, халоген, хидрокси, C_{3-7} циклоалкил или NR_aR_b , където R_a и R_b представляват независимо водород, C_{3-7} циклоалкил или C_{1-6} правовержен или разклонен алкил, евентуално заместен с C_{3-7} циклоалкил;

(4) кондензиран бициклен ароматен пръстен



където В представлява 5- или 6-членна хетероциклена ароматна група, съдържаща 1 или повече О, N или S атома, като бицикленият пръстен е прикачен към азотния атом от формула (I) чрез пръстенния атом на пръстен А и пръстен В е евентуално заместен с $-CO_2-(C_{1-3}$ алкил).

(5) фенилна група, евентуално заместена с един или повече заместители, избрани от: $-$ халоген, $-SO_3H$, $-(алк)_n$ ОН, $-(алк)_n$ циано, $-(O)_n$ $-(C_{1-6})$ алкил (евентуално заместен с един или повече халогена), $-(алк)_n$ нитро, $-(O)_m$ $-(алк)_n$ $-CO_2R_c$, $-(алк)_n$ $-CONR_cR_d$, $-(алк)_n$ $-COR_c$, $-(алк)_n$ $-SOR_e$, $-(алк)_n$ $-SO_2R_e$, $-(алк)_n$ $-SO_2NR_cR_d$, $-(алк)_n$ OR_c , $-(алк)_n$ $-(CO)_m$ $-NHSO_2R_e$, $-(алк)_n$ $-NHCOR_e$, $-(алк)_n$ $-NR_cR_d$, където m и n са 0 или 1 и алк представлява C_{1-6} алкиленова група или C_{2-6} алкенилова група.

(6) фенилна група, заместена с 5- или 6-

членна хетероциклена ароматна група, като споменатата хетероциклена ароматна група е евентуално заместена с C_{1-3} алкил или NR_cR_d ;

R_c и R_d могат поотделно и независимо да представляват водород или C_{1-3} алкил, или част от групата NR_cR_d , R_c и R_d заедно с азотния атом могат да образуват 5- или 6-членен хетероциклен пръстен, съдържащ евентуално други хетероатоми, който хетероциклен пръстен може да бъде заместен допълнително с една или повече C_{1-3} алкилови групи;

R_c представлява C_{1-3} алкил,

при условие, че когато R_4 и R_5 едновременно представляват Н, R_2 представлява халоген, R_3 не може да бъде метил, етил, n -пропил, изопропил, циклопропил, $CH(OH)CH_3$, C_{1-3} алкокси,

и соли и солвати на същото съединение и по-специално негови физиологично приемливи солвати и соли.

Уместно е, агонистите на аденозин А1 с горната обща формула (I) да показват по-голяма активност към рецептора аденозин А1 в сравнение с тази към другите подтипове на аденозиновия рецептор и по-специално към подтипа А3. По-точно съединенията показват малка или никаква агонистична активност към рецептора А3.

Очевидно е, че когато R_1 и/или R_2 в съединенията с формула (I) съдържат един или повече асиметрични въглеродни атоми, изобретението включва всичките диастереоизомери на съединения с формула (I) и смеси от тях. Иначе казано, стереохимичната конфигурация на съединенията от изобретението е както е описана по-горе при формула (I).

Както е използван тук, терминът "алкил" означава линейна или разклонена алкилова група. Примерите за подходящи алкилови групи вътре в R_1 и R_2 включват метил, етил, n -пропил, изопропил, n -бутил, втор-бутил, трет-бутил и 2,2-диметилпропил.

Както е използван тук, терминът "алкилен" означава линейна или разклонена алкиленова група, съдържаща 1-6 въглеродни атома, например метилен.

Както е използван тук, терминът " C_{2-6} алкенил" означава линейна или разклонена алкенилова група, съдържаща 2 до 6 въглеродни атома. Пример за подходяща C_{2-6} алкенилова група е алилът.

Отделни нови съединения включват съединения от дадените по-долу примери 1-207.

Предпочитаните съединения включват:

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-5-[6-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-диол;

етилестер на 4-{9-[5S-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-3R,4S-дихидрокси-тетрахидро-фуран-2R-ил]-9H-пурин-6-иламино}-пиперидин-1-карбоксилна киселина;

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-изопропил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-5-[6-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-диол;

етилестер на 4-{9-[5S-(5-циклопропил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-3R,4S-дихидрокси-тетрахидро-фуран-2R-ил]-9H-пурин-6-иламино}-пиперидин-1-карбоксилна киселина;

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-5-[6-(4-хлоро-2-флуоро-фениламино)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-етил-оксазол-2-ил)-5-[6-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-циклопропил-[1,2,4]-оксадиазол-5-ил)-5-[6-(2S-хидрокси-циклопент-(S)-иламино)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-трет-бутил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-5-[6-(2S-хидрокси-циклопент-(S)-иламино)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-циклопропил-[1,2,4]-оксадиазол-5-ил)-5-[6-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-трет-бутил-изоксазол-5-ил)-5-[6-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-диол;

етил-4-{9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-дихидрокси-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тетрахидрофуран-2-ил]-9H-пурин-6-ил}амино)пиперидин-1-карбоксилат;

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[6-[(циклопропилметил)амино]-9H-пурин-9-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[6-(изобутиламино)-9H-пурин-9-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-5-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол;

2-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-дихидрокси-5-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тетрахидрофуран-2-ил]-9H-пурин-6-ил}амино)-N-метилетансулфонамид;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(3,4-дифлуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-бутил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-5-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2-хлоро-4-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-(5-изопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[6-(тетрахидро-2H-пиран-4-иламино)-9H-пурин-9-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[6-(2-хлоро-4-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-5-[6-[(1,1-диоксидотетрахидро-2H-тиопиран-4-ил)амино]-9H-пурин-9-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол;

2-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,4-дихидрокси-тетрахидрофуран-2-ил]-9H-пурин-6-ил}амино)-N-етилетансулфонамид;

2-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,4-дихидрокси-тетрахидрофуран-2-ил]-9H-пурин-6-ил}амино)-N-(3-метилфенил)етансулфонамид;

2-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-дихидрокси-5-(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)тетрахидрофуран-2-ил]-9H-пурин-6-ил}амино)-N-метилетансулфонамид;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(циклопентиламино)-9H-пурин-9-ил]-5-[3-(метоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-етил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-(6-[(1S,2S)-2-хидроксициклопентил]амино)-9H-пурин-9-ил)-5-(5-ме-

- тил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;
 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлоро-6-[(1-этилпропил)амино]-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол формат (1:2);
 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлоро-6-(1-этилпропиламино)-пурин-9-ил]-5-(3-циклопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол диформат;
 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)-9Н-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-(6-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]амино)-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;
 этил-4-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-этилизоксазол-5-ил)-3,4-дихидрокситетрагидрофуран-2-ил]-9Н-пурин-6-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат;
 (2R,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-бутил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]-5-[6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)-9Н-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
 (2R,3S,4R,5R)-2-(5-изопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-[6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)-9Н-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлоро-6-(2-хлоро-4-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-метилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-пропилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;
 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлоро-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;
 этил-4-[(2-хлоро-9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-этилизоксазол-5-ил)-3,4-дихидрокситетрагидрофуран-2-ил]-9Н-пурин-6-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат;
 (2R,3R,4S,5S)-2-(2-хлоро-6-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]амино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;
 (2R,3R,4S,5S)-2-(2-хлоро-6-[[2-(этилсульфонил)этил]амино]-9Н-пурин-9-ил)-5-(3-этили-
 зоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;
 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлоро-6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;
 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлоро-6-(2-хлоро-4-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;
 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлоро-6-(2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;
 (2R,3R,4S,5S)-2-(6-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]амино)-9Н-пурин-9-ил]-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
 этил-4-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-дихидрокси-5-[3-хидроксиметил]изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-2-ил)-9Н-пурин-6-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат;
 (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(хидроксиметил)-изоксазол-5-ил]-5-[6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)-9Н-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-хлоро-4-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;
 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-хлороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;
 (2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[6-(пиперидин-4-иламино)-9Н-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
 (2R,3R,4S,5R)-2-[2-хлоро-6-[(1-этилпропил)амино]-9Н-пурин-9-ил]-5-5-этилизоксазол-3-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол формат;
 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-бромозоксазол-5-ил)-5-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
 (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-5-(6-[[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино]-9Н-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

- (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-5-(6-[[1-пропилсульфонил]пиперидин-4-ил]амино)-9Н-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
- (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-5-(6-[[1-(изопропилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино]-9Н-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол; 5
- (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-5-(6-[[1-(етилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино]-9Н-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол; 10
- (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-5-[2-хлоро-6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол; 15
- (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-5-[2-хлоро-6-(2-хлоро-4-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол; 20
- 2-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-3,4-дихидрокситетрагидрофуран-2-ил]-2-хлоро-9Н-пурин-6-ил)амино]-N-етилетансульфонамид;
- 2-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-3,4-дихидрокситетрагидрофуран-2-ил]-2-хлоро-9Н-пурин-6-ил)амино]-N-изопропилетансульфонамид; 25
- (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-5-[2-хлоро-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)-9Н-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол; 30
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-пиридин-3-илизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол; 35
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-[3-(4-хидросибутил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
- 2-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-3,4-дихидрокситетрагидрофуран-2-ил]-9Н-пурин-6-ил)амино]-N-етилетансульфонамид; 40
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(циклопентиламино)-9Н-пурин-9-ил]-5-[5-(трифлуорометил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол; 45
- (2R,3R,4S,5S)-2-(6-[[1-(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]амино]-9Н-пурин-9-ил)-5-[5-(трифлуорометил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол; 50
- етил-4-[(9-((2R,3R,4S,5S)-3,4-дихидрокси-5-[5-(трифлуорометил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]тетрагидрофуран-2-ил]-9Н-пурин-6-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;
- (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-5-(6-[[1-бутирилпиперидин-4-ил]амино]-9Н-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
- изопропил 4-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-3,4-дихидрокситетрагидрофуран-2-ил]-9Н-пурин-6-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат;
- (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-5-(6-[[1-(2,2,2-трифлуороацетил)пиперидин-4-ил]амино]-9Н-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
- метил-4-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-3,4-дихидрокситетрагидрофуран-2-ил]-9Н-пурин-6-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-хлоро-4-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-хлороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5S)-2-(2-хлоро-6-[[1-(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]амино]-9Н-пурин-9-ил)-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлоро-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)-9Н-пурин-9-ил]-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
- 2-[(2-хлоро-9-((2R,3R,4S,5S)-3,4-дихидрокси-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-2-ил]-9Н-пурин-6-ил)амино]-N-етилетансульфонамид; 10

етил-4-[(2-хлоро-9-((2R,3R,4S,5S)-3,4-дихидрокси-5-[3-(хидроксиметил)-изоксазол-5-ил]тетрахидрофуран-2-ил)-9Н-пурин-6-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат;

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлоро-6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлоро-6-(2-хлоро-4-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлоро-6-(2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[2-метокси-6-(тетрахидро-2Н-пиран-4-иламино)-9Н-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол;

етил-4-((9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-этилизоксазол-5-ил)-3,4-дихидрокси-тетрахидрофуран-2-ил]-2-метокси-9Н-пурин-6-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-(6-[(1S,2S)-2-хидроксициклопентил]амино)-2-метокси-9Н-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-(6-[[2-(етилсулфонил)етил]-амино]-2-метокси-9Н-пурин-9-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-хлоро-4-флуороанилино)-2-метокси-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(2-флуороанилино)-2-метокси-9Н-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-2-метокси-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[6-циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[2-хлоро-6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(5-изопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол.

Съединенията съгласно изобретението са приложими като инхибитори на липолизата, което ще рече, че те понижават плазмената концентрация на свободни мастни киселини. С това съединенията могат да бъдат използвани за лечение на хиперлипидемии. Освен това, в допълнение на тяхната антилиполитична активност, съединенията притежават способността да повишават кръвната захар, съдържанието на инсулин и кетони в тялото и следователно могат да бъдат от значение за терапията на диабета. Тъй като антилиполитичните средства имат хиполипидемична и хипофибриногенемична активност, съединенията могат да показват също така антиатеросклеротична активност. Антилиполитичната активност на съединенията от изобретението се демонстрира с тяхната способност да понижават концентрацията на неестерифицирани мастни киселини (NEFA) у гладни плъхове, дозирани орално съгласно метода, описан от P. Strong et al. в *Clinical Science* (1993), 84, 663-669.

В допълнение към техния антилиполитичен ефект, съединенията от изобретението могат да влияят независимо върху сърдечната функция чрез понижаване на сърдечния пулс и проводимост. Така съединенията могат да бъдат използвани за лечение на редица сърдечносъдови смущения, например сърдечна аритмия, поспециално вследствие на инфаркт на миокарда, и стенокардия.

Освен това съединенията от изобретението са полезни като кардиозащитни средства, приложими при лечението на исхемична болест на сърцето. Както е използван тук, терминът "исхемична болест на сърцето" включва увреждане, свързано с миокардна исхемия и реперфузия, например свързана с байпас на коронарната артерия (CABG), перкутанна транслуменална коронарна ангиопластика (PICA), кардиоплегия, остър инфаркт на миокарда, тромбоза, устойчива и неустойчива стенокардия и сърдечна хирургия, включваща поспециално сърдечна трансплантация. Съединенията от изобретението са полезни освен това за лечение на исхемични увреждания на други органи. Съединенията от изобретението могат също така да бъдат от значение за лечение на други смущения, възникващи в резултат на широко разпространена атероматозна болест, например, перифер-

на съдова болест (PVD) и удар.

Съединенията могат също така да инхибират освобождаването на ренина и с това са от полза за лечение на хипертензия и сърдечна недостатъчност. Съединенията могат също така да бъдат полезни като средства за централната нервна система (например като хипнотици, седативи, аналгетици и/или антиконвулсанти, намиращи по-специално приложение в лечението на епилепсия).

Освен това съединенията от изобретението могат да намерят приложение при лечението на асфикция по време на сън.

Съединението с формула (I) и негови фармацевтично приемливи киселинно присъединителни соли са полезни като аналгетици. Следователно те са приложими при лечението или превенцията на болка. Те могат да бъдат използвани за подобряване на състояние у пациент, обикновено човек, страдащ от болка. Те могат да бъдат прилагани за облекчаване на болка у пациент. Така съединението с формула (I) и неговите фармацевтично приемливи киселинно присъединителни соли могат да бъдат използвани като първоначален аналгетик при лечение на остра болка като мускулно-скелетна болка, постоперативна болка и хирургическа болка, хронична болка като хронична възпалителна болка (например ревматоиден артрит (RA) и остеоартрит (OA), невропатична болка (например постхерпетична невралгия (PHN), тригеминална невралгия, невропатии, свързани с диабет и болка със симпатически произход) и болка, свързана с рак и фибромиалгия. Съединението с формула (I) може да бъде използвано също за лечение или превенция на болка, свързана с мигрена, главоболие от напрежение и „хистаминови“ главоболия и болка, свързана с функционални смущения в червата (например синдром на раздразнени черва), некардиална болка в гръдния кош и неязвена диспепсия.

Освен това, при локално приложение съединенията от настоящото изобретение показват аналгетична и противовъзпалителна активност и следователно са полезни при редица състояния на хронична възпалителна болка като ревматоиден артрит и остеоартрит и невропатични състояния като фибромиалгия и постхерпетична невралгия.

Изобретението съответно предоставя съ-

единение с формула (I) или негова физиологично приемлива сол или солват за използване в терапията и по-специално при лечението на пациент - човек или животно, който страда от състояние, при което е благоприятно намаляването на плазмената концентрация на свободни мастни киселини, или понижаването на сърдечния пулс и проводимост, или когато терапията включва лечение на исхемична болест на сърцето, болест на периферните съдове или удар, или който страда от разстройство на централната нервна система, или асфикция по време на сън, или болка.

В друг аспект изобретението предоставя метод за лечение на пациент - човек или животно, който страда от състояние, при което е благоприятно намаляването на плазмената концентрация на свободни мастни киселини, или понижаването на сърдечния пулс и проводимост, или когато терапията включва лечение на исхемична болест на сърцето, болест на периферните съдове или удар, или който страда от разстройство на централната нервна система, или асфикция по време на сън, или болка, който метод включва прилагане на пациента на ефективно количество от съединение с формула (I) или негова фармацевтично приемлива сол или солват.

В друг аспект изобретението предоставя използването на съединение с формула (I), негова фармацевтично приемлива сол или солват за производство на лекарствено средство за лечение на пациент - човек или животно, който страда от състояние, при което е благоприятно намаляването на плазмената концентрация на свободни мастни киселини, или понижаването на сърдечния пулс и проводимост, или когато терапията включва лечение на исхемична болест на сърцето, болест на периферните съдове или удар, или който страда от разстройство на централната нервна система, или асфикция по време на сън, или болка.

По отношение на споменатото по-горе исхемично лечение е установено е, че съгласно особено неочакван аспект на настоящото изобретение, не само прилагането на съединение с формула (I) преди исхемия предоставя защита срещу инфаркт на миокарда, а защита се осигурява също така ако съединението с формула (I) се приложи след исхемичен инцидент и преди

реперфузия. Това означава, че методите от настоящото изобретение са приложими не само когато исхемията е предвидена или очаквана, например при сърдечна хирургия, но също така и в случаите на внезапна или неочаквана исхемия, например при сърдечна криза и неустойчива аритмия.

Явно е, че позоваването на лечението включва действително лечение или профилактика, както и облекчаване на установени симптоми.

Фармацевтичният състав включва като активна съставка най-малко едно съединение с формула (I) или негова фармацевтично приемлива сол или солват в комбинация с фармацевтичен носител и/или ексципиент за използване в терапията, и по-специално при лечението на пациент - човек или животно, който страда от състояние, при което е благоприятно намаляването на плазмената концентрация на свободни мастни киселини, или понижаването на сърдечния пулс и проводимост, или когато терапията включва лечение на исхемична болест на сърцето, болест на периферните съдове или удар, или който страда от разстройство на централната нервна система, или асфикция по време на сън, или болка.

Настоящото изобретение предоставя освен това метод за получаване на фармацевтични състав, който метод включва смесване на най-малко едно съединение с формула (I) или негова фармацевтично приемлива сол или солват с фармацевтичен носител и/или ексципиент.

Съставите съгласно изобретението могат да бъдат формулирани за локално, орално, букално, парентерално или ректално приложение или под форма, подходяща за прилагане чрез инхалация или инсуфлация. Предпочита се оралното приложение. Съставите могат да бъдат адаптирани за постепенно освобождаване.

Фармацевтичният състав за локално приложение може да бъде подаден под формата на трансдермална плака.

Таблетките и капсулите за орално приложение могат да съдържат традиционните ексципиенти като свързващи вещества, например адхезивни разтвори на нишесте или поливинилпиролон; пълнители, например лактоза, микрокристална целулоза или царевично нишесте; мазилни средства, например магне-

зиев стеарат или стеаринова киселина; дезинтегратори, например картофено нишесте, натриева кроскармелоза или натриев нишестен глюколат; или омокрящи средства като натриев лаурилсулфат. Таблетките могат да бъдат обвити съгласно известни в практиката методи. Оралните течни препарати могат да бъдат например под формата на водни или маслени суспензии, разтвори, емулсии, сиропи, еликсири или под формата на сух прах за разтваряне във вода или друг подходящ разреждател преди употреба. Такива течни препарати могат да съдържат конвенционални добавки като суспендиращи средства, например сорбитолов сироп, метилцелулоза или карбоксиметилцелулоза; емулгатори, например сорбитанмоноолеат; неводни разреждатели (които могат да включват ядивни масла), например пропиленгликол или етилкалохол; и консерванти, например метили или пропилен-р-хидроксibenзоат или сорбинова киселина. Ако е необходимо, препаратите могат да съдържат също буферни соли и променящи вкуса, оцветяващи и подслаждащи средства (напр. манитол).

Съставите за букално приложение могат да бъдат приемани под формата на таблетки или бонбони, формулирани по традиционния начин.

Съединенията с формула (I) могат да бъдат формулирани за парентерално приложение чрез инжектиране или непрекъснато вливане и могат да бъдат под формата на единична дозирана форма в ампули или в съдчета за многократно дозиране и с прибавен към тях консервант. Съставите могат да бъдат приемани под формата на суспензии, разтвори, или емулсии в маслени или водни разреждатели и могат да съдържат формулиращи средства като суспендиращи, стабилизиращи и/или диспергиращи средства. Алтернативно активната съставка може да бъде в прахообразна форма за разтваряне в подходящ разтворител, например непиригенна вода, преди употреба.

Съединенията с формула (I) могат да бъдат формулирани във вид на свещички, например съдържащи конвенционалните основи за свещички като какаово масло или други глицериди.

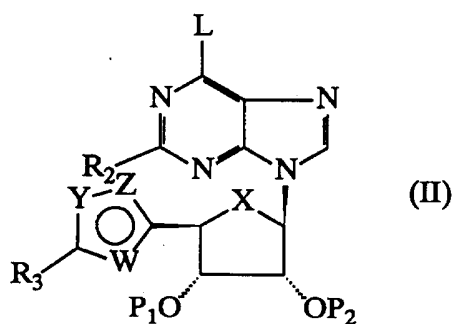
Предлаганата доза от съединенията от изобретението за прилагане на човек (с телесно тегло около 70 kg) е 1 mg до 2 g, за предпочита-

не 1 mg до 100 mg от активната съставка за единична доза, която може да бъде приемана например от 1 до 4 пъти на ден. Очевидно е, че може да бъде необходимо да се направят рутинни промени на дозата в зависимост от възрастта и състоянието на пациента. Дозата зависи също така и от начина на приложение.

В един следващ аспект на изобретението се предоставя използване на съединение с формула (I), или негова фармацевтично приемлива сол, или солват за производството на лекарствено средство за лечение на пациент - човек или животно, страдащ от състояние, при което е благоприятно намаляването на плазмената концентрация на свободни мастни киселини, или понижаването на сърдечния пулс и проводимост, или който пациент страда или е податлив на исхемична болест на сърцето, болест на периферните съдове или удар, или който пациент страда от разстройство на централната нервна система, или страда от асфиксия по време на сън, или страда от болка.

Съединенията с формула (I) и техните физиологично приемливи соли или солвати могат да бъдат получени по метода, описан тук, като споменатият метод представлява следващ аспект на изобретението. В следващото описание групите R_1 , R_2 и R_3 , ако друго не е указано, са според дефинираното за съединения с формула (I).

Съгласно първия общ метод А съединение с формула (I) може да бъде получено чрез взаимодействие на съединение с формула (II)



където L представлява отцепваща се група, като халогенен атом (например хлор), или свързваща група, годна да се прикачи към твърдата фаза на полимерната основа (например полистиренова смола) и може да бъде например $-SO_2C_{1-4}$ алкилен и P_1 и P_2 представляват водород, C_{1-6} правоверижен или разклонен алкил или под-

ходяща защитна група (например ацетилна или защитна група, където P_1 и P_2 образуват заедно алкилидинова група), със съединение с формула R_1NH_2 или негова сол в алкална среда. Заместителят в 4'-хетероциклената група, ако е необходимо, може да бъде защитен, например, виж Ход на реакцията Bb и V, описани по-долу.

Съединения с формула (II) могат да бъдат използвани за директно получаване на съединения с формула (I) посредством взаимодействие с групата R_1NH_2 в отсъствие или присъствие на разтворител като алкохол (например нисш алканол като изопропанол, трет-бутанол или 3-пентанол), етер (например тетраhydroфуран или диоксан), заместен амид (например диметилформамид), халогениран въглеродород (например хлороформ), ароматен въглеродород (например толуен), диметилсулфоксид (DMSO) или ацетонитрил, за предпочитане при повишена температура (например при температурата на кипене на разтворителя), в присъствието на подходящо вещество, свързващо киселините, например неорганични бази като натриев, цезиев или калиев карбонат, или органични бази като триетиламин, диизопропилетиламин или пиридин, евентуално в присъствието на палдиев катализатор (например палдиев ацетат) и фосфинов лиганд (например $R-(+)-2,2'$ -бис(дифенилфосфино)-1-1'-бинафтил).

Когато най-малко единият от Y, Z и W е N, алкилирането може евентуално да се извърши към N атом при Y, Z или W във всеки подходящ етап от синтеза, виж например Ход X, описан по-долу.

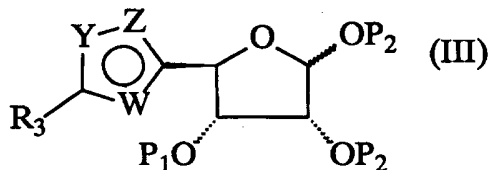
Където е уместно, горните реакции могат да бъдат предшествани или последвани, от отстраняване *in situ* на защитните групи P_1 и P_2 . Например, когато P_1 и P_2 представляват ацетил, това може да стане с амин, като амоняк или трет-бутиламин, в разтворител, като метанол, или когато P_1 и P_2 представляват алкилидин - посредством киселинна хидролиза, например с трифлуорооцетна киселина (TFA). Взаимното превръщане на защитните групи P_1 и P_2 може да стане на всеки етап от получаването на съединенията с формула (II), например когато P_1 и P_2 представляват ацетил, съединения с формула (II) могат да бъдат получени от съединения, в които P_1 и P_2 представляват заедно алкилидинова защитна група с киселина, катализираща отстранява-

нето на алкилидиновата защитна група, например със солна киселина в метанол, и следващо ацилиране *in situ*, например с оцетен анхидрид, в присъствието на база, като пиридин, в разтворител като дихлорометан.

С други думи взаимното превръщане на защитните групи P_1 и P_2 може да стане на всеки етап по време на получаването на съединения с формула (II).

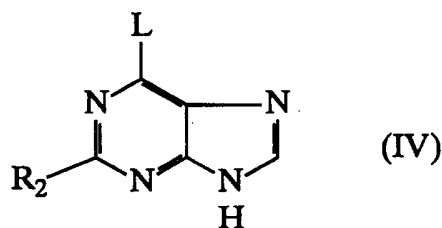
За специалиста в тази област е очевидно, че при получаването на съединения с формула (II) или (I) 4-хетероцикълът може да бъде образуван на всеки етап. Например, хетероциклите могат да бъдат получени от карбоксилна киселина или ацетиленови изходни вещества преди присъединяването на пуриновия пръстен (виж схеми 1, 1a и 2) или могат да бъдат получени след присъединяването на пуриновия пръстен (виж схеми 3, 4 и 5 и Ход W).

Съединения с формула (II), където $X = O$, може да бъде получено чрез взаимодействие на съединения с формула (III)



където P_3 представлява подходяща защитна група, например ацетил, или заместител като C_{1-3} алкил, и P_1 , P_2 и R_3 са според дефинираното по-горе, със съединения с формула (IV)

5



10

където L и R_2 са според дефинираното по-горе.

15

Уместно е, реакцията да се извърши в подходящ разтворител, като ацетонитрил, в присъствието на силилиращ реагент като триметилсилил трифлуорометансулфонат и база като диазобицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU). Алтернативно съединението с формула (IV) може първо да бъде силилирано с подходящ силилиращ реагент, например хексаметилдисилазан, със следващо взаимодействие на силилираното междинно съединение със съединение с формула (III) и подходяща люисова киселина, например триметилсилилтрифлуорометансулфонат в подходящ разтворител като ацетонитрил.

20

Съединенията с формула (IV) са или известни в практиката, или могат да бъдат получени от познати съединения по методи, аналогични на тези, използвани за получаването на известните съединения с формула (IV).

25

Както е описано по-горе, съединенията с формула (III) могат да бъдат получени от алтернативни защитени съединения чрез заместване на алтернативните защитни групи P_1 и P_2 с други групи P_1 и P_2 . Това е заместване на една защитна група с друга и е ясно за специалиста в тази област. Съединения с формула (III) могат да бъдат получени например при следващия синтез.

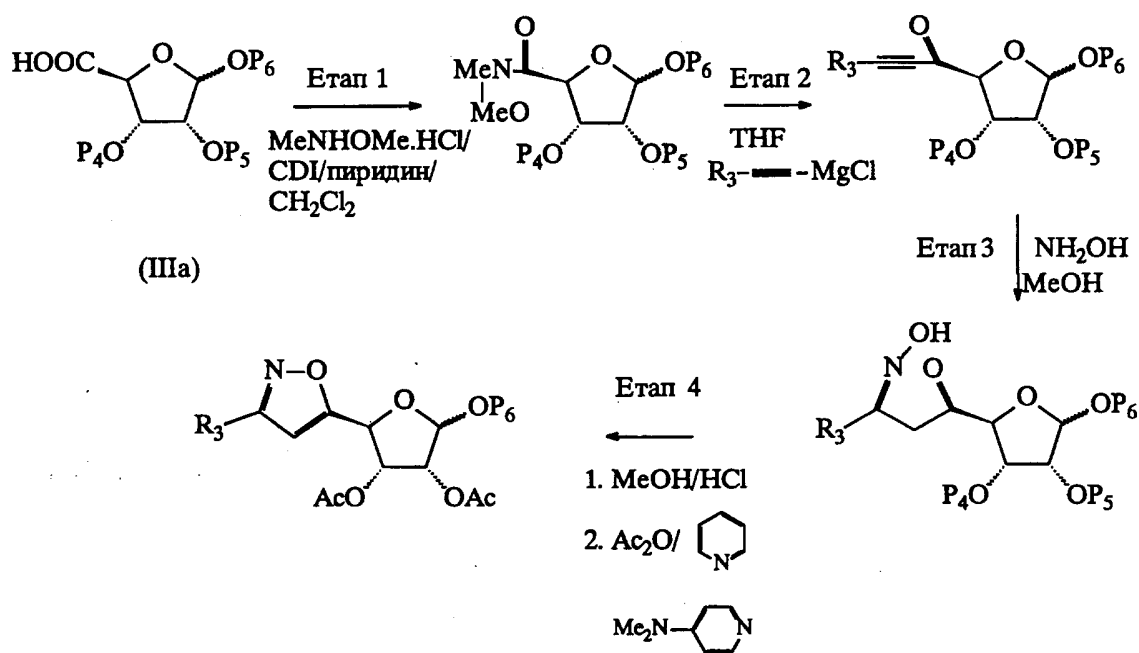
30

Съединения с формула (III) могат да бъдат получени например, когато хетероцикълът, дефиниран по-горе с W , Y и Z , представлява изоксазол (евентуално заместен) по следните реакционни схеми.

35

40

Схема 1



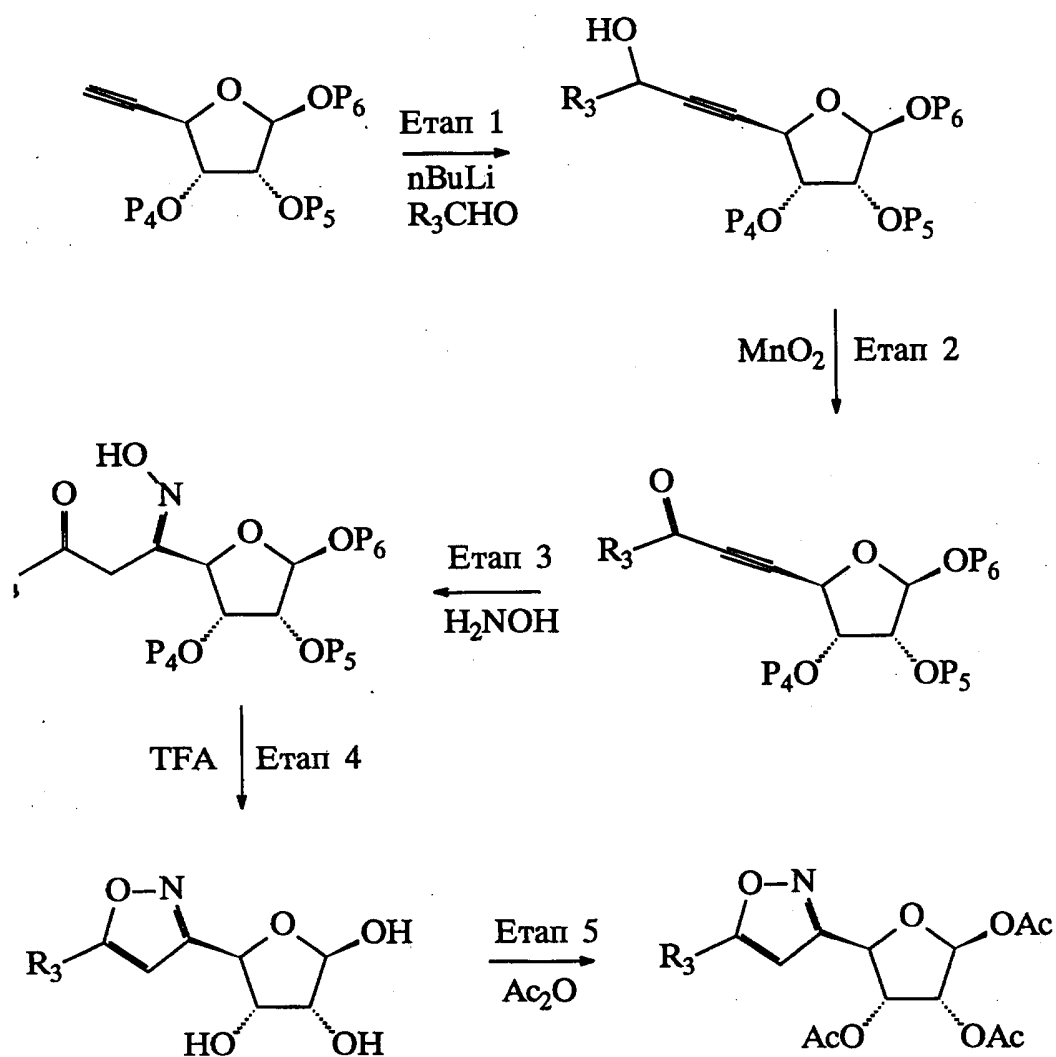
За специалиста в тази област на техниката са известни общите условия за етапи 1-4. Разбираемо е също така, че реагентите и условията, посочени в схема 1, са примерни условия и на специалиста в тази област са известни алтернативни реагенти и условия за постигане на същите химически трансформации. P_4 и P_5 заедно представляват алкилидин защитна група (групи). P_6 представлява C-M алкил. R_3 е според дефинираното преди това.

Въпреки че схема 1 показва получаването

на съединения с формула (III), в която хетероциклената група е изоксазол, за специалиста в тази област е ясно, че за получаване на съединения с формула (III) могат да бъдат използвани и други стандартни методи с други хетероцикли от карбоксикиселинни изходни вещества, например като съединение с формула (IIIa), виж Ход Q, както е описан по-долу.

Алтернативен метод за синтез на съединения с формула (III) е показан на схема 1a.

Схема 1а

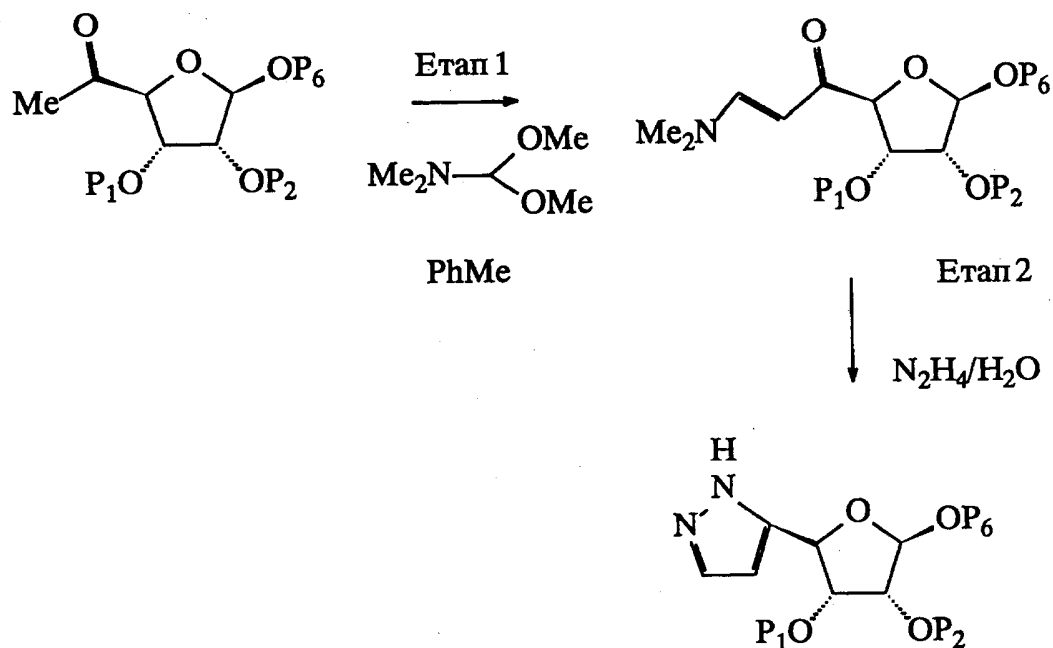


Общите условия за етапи 1-5 на схема 1а са известни на специалиста в тази област на техниката. R_3 , P_4 , P_5 и P_6 са според дефинираното преди това.

Схема 2 представлява метод за получава-

не на съединения с формула (III), когато $Y = N$, $Z = NH$, $W = CH$ и $R_3 = H$ или техни тавтомери. P_1 , P_2 и P_6 са според дефинираното преди това.

Схема 2



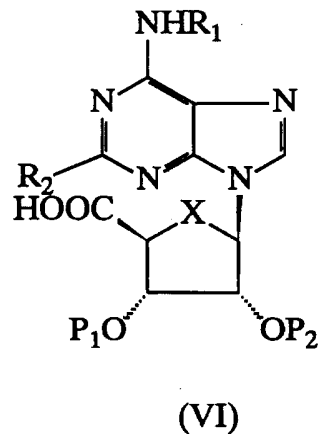
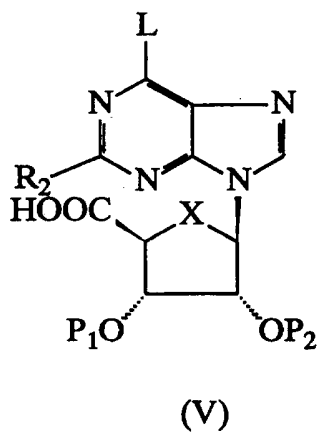
Следващият метод (В) включва превръщане на съединението с формула (I) в друго съединение с формула (I) чрез модифициране на групите R_1 , R_2 и/или R_3 в него. 25

Всичките съединения с формула (III) са нови междинни съединения и съставляват следващия аспект от настоящото изобретение.

Съединенията с формула R_1NH_2 са или известни съединения или могат да бъдат получени от познати съединения по обичайните методи. 30

Определени изомери на съединение с формула (I) могат да бъдат получени по конвенционалните методи, например чрез синтез от подходящо асиметрично изходно вещество по описаните тук методи, или когато е уместно, чрез разделяне на смес от изомери на съединение с формула (I) по обичайните начини, например посредством фракционна кристализация или хроматография.

Съгласно трети метод (С) съединенията с формула (I) могат да бъдат получени от съединения с формула (V) или (VI):



където R_1 , R_2 , X , L , P_1 и P_2 представляват групи според дефинираното преди това.

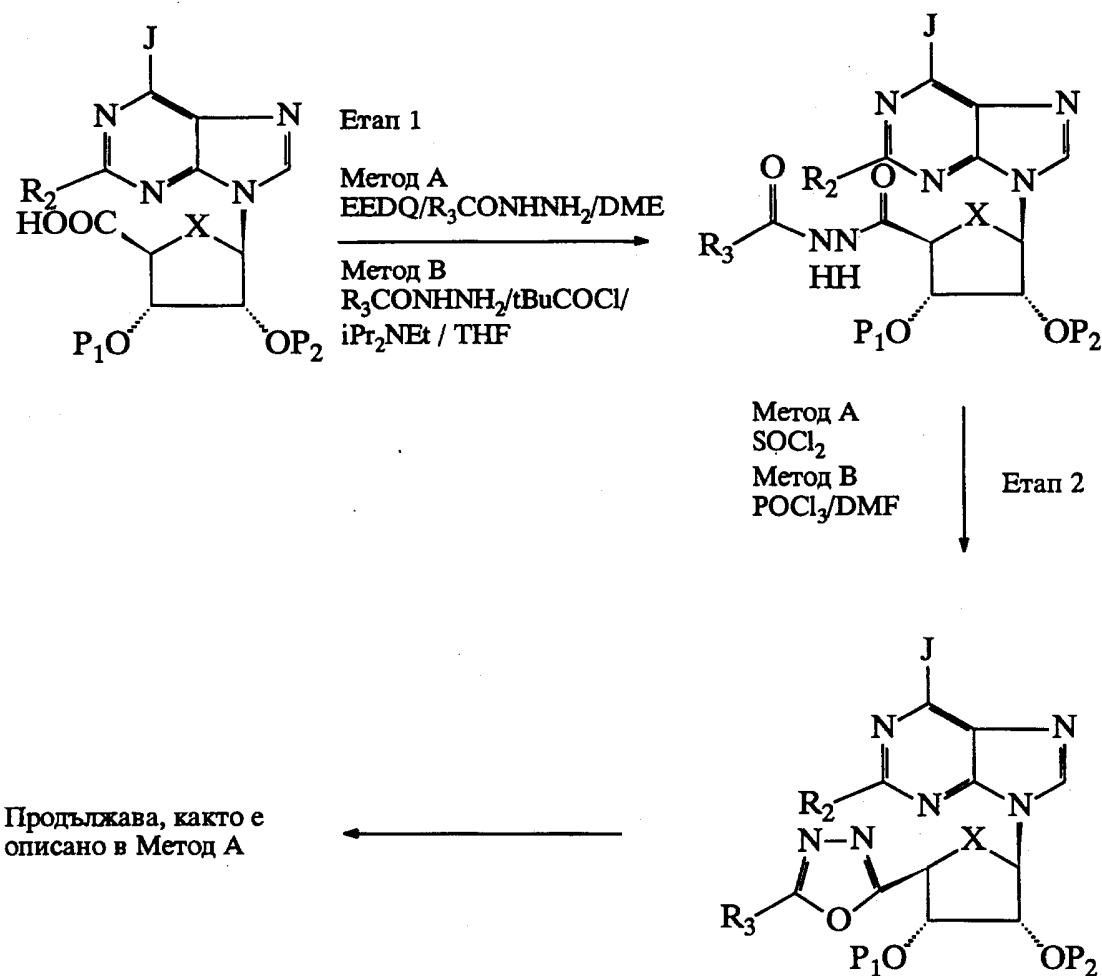
Също така съединения с формула (VI) могат да бъдат получени от съединения с формула (V) по методи, аналогични на този, описан по-горе при метод (A).

Синтезът на съединенията с формула (I) от съответните киселини с формула (V) и (VI) е разбираем за специалист, използващ конвенци-

оналните методи на синтез.

Като пример, когато в горната формула I $W = O$, $Y = N$ и $Z = N$, дефинирайки по този начин 1,3,4-оксадиазол, синтезът е съгласно реакционна схема 3. J представлява отцепващата се група L, както е дефинирана преди това, или група NHR_1 . R_2 , X , P_1 и P_2 са според дефинираното преди това.

Схема 3



Съединения с формула (I), в която $Z=O$, $Y=N$ и $W=N$ (дефинирайки по този начин 1,2,4-оксадиазол) могат да бъдат получени от съединения с формула (V) или (VI) по първия метод, включващ активиране на карбоксилната група в съединението с формула (V) или (VI), последвано от взаимодействие с амидоксим с формула $HO-N=C(R_3)NH_2$ в разтворител, като тетраhydroфуран или хлороформ, в присъствието на база, като пиридин или диизопропилетиламин,

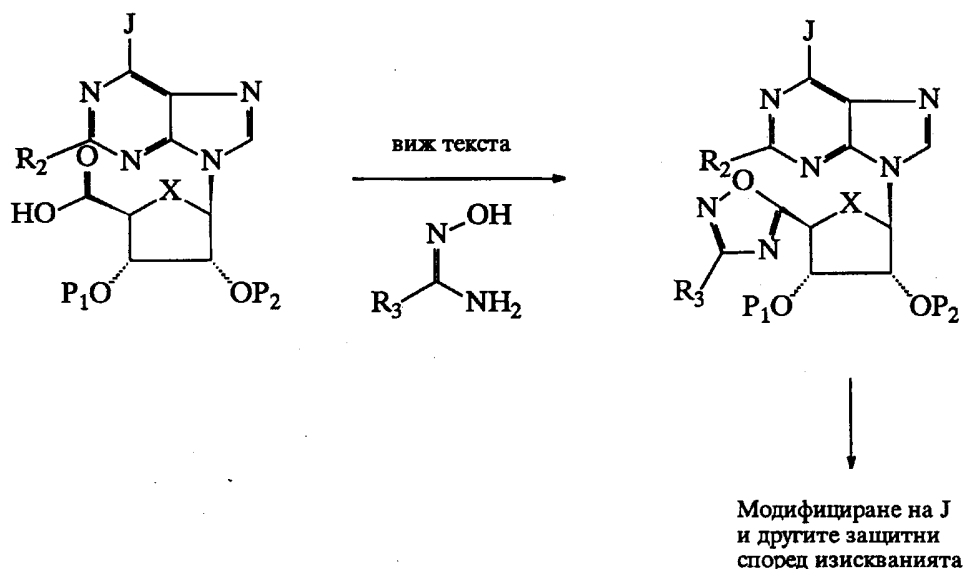
и следваща циклизация при температура 20°C-150°C в разтворител като толуен, тетраhydroфуран (THF) или хлороформ (виж схема 4). Методите на активиране на карбоксила включват взаимодействие с киселинен хлорид, като пивалоилхлорид, или киселинен анхидрид в присъствието на база като третичен амин, например диизопропилетиламин, или с тионилхлорид в диметилформамид (DMF). Могат също така да бъдат използвани активиращи реагенти, при-

лагани в пептидната химия, като 2-етокси-1-етоксикарбонил-1,2-дихидрохинолин (EEDQ) или 1-хидроксibenзотриазол и 1-(3-диметиламинопропил)-3-етил-карбодимид хидрохлорид. Хидроксилзащитните групи могат да бъдат отстранени в условия, известни на практикуващия в тази област на техниката. Например ацетонидната група

па може да бъде отстранена чрез третиране с киселина (при температура 0°C-150°C), като трифлуорооцетна киселина при подходящите 0-20°C или оцетна киселина при подходящите 50-150°C.

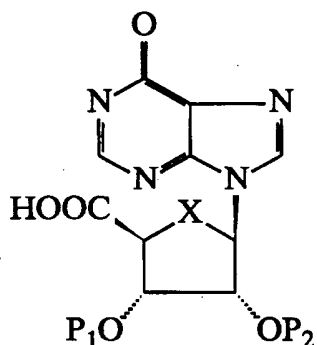
В схема 4 R₂, R₃, X, J, P₁ и P₂ са според дефинираното по-горе.

Схема 4



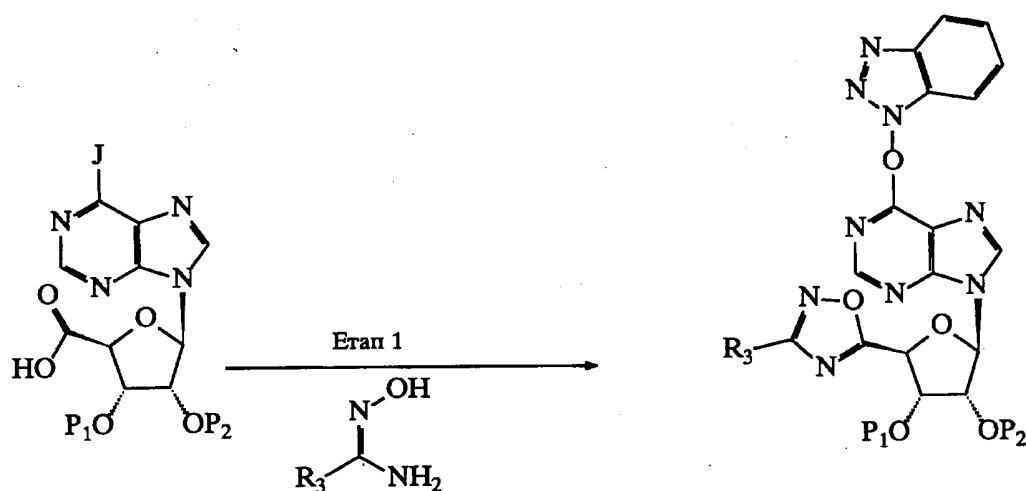
Съединение с формула (II) може да бъде получено алтернативно от съединение с формула (VII), виж например Ход U, както е описан по-долу. За специалист в тази област на техниката е ясно, че за получаване на съединения с формула (I) могат да бъдат използвани аналогични методи на Ход U с други 4-хетероцикли, виж например Ход М, както е описан по-долу.

Съгласно общия метод D съединение с формула (I) може да бъде получено от съединение с формула (V), както е показано на схема 5, при следващо отстраняване на защитните групи P₁ и P₂, както е описано преди това при метод А. За специалистите в тази област е явно, че за получаването на съединения с формула (I) могат да бъдат използвани аналогични методи на този, показан на схема 5, с други 4-хетероцикли, използващи алтернативни синтети на хетероциклите. На схема 5, R₁, R₃, J, P₁ и P₂ са според дефинираното преди това.

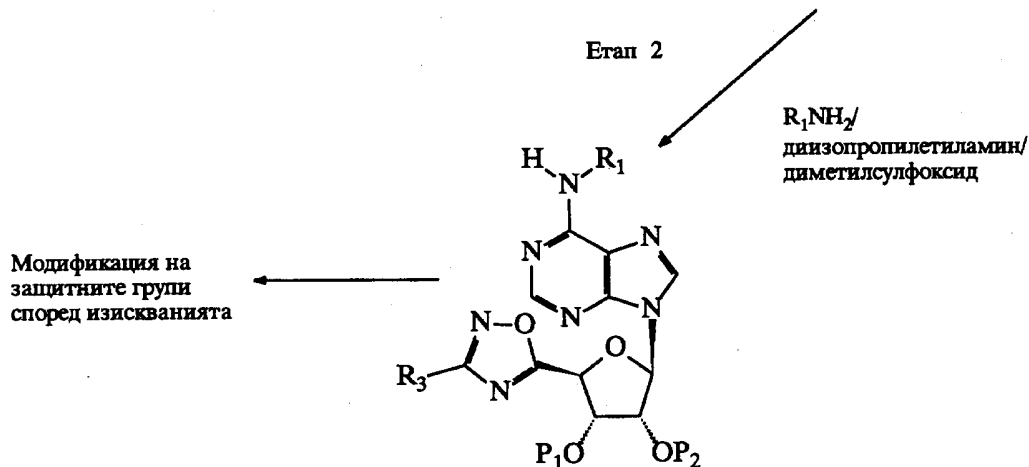


(VII)

Схема 5



/1-хидроксисбензотриазол/
1-(3-диметиламинопропил)-3-етил-карбодимид хидрохлорид/
диметилформамид/



По-нататък изобретението се илюстрира със следните неограничаващи го междинни съединения и примери.

Примери за изпълнение на изобретението

Подробното описание на експериментите е дадено по-долу за ходовете A-Z, Bb и Cc; данните за оставащите примери, получени по аналогични начини, са дадени в таблица 1.

Стандартните условия за високоефективната течна хроматография (HPLC) са следните:

Стандартна колона за автоматичната препаративна колонна хроматография HPLC, условия и елуент.

Автоматичната препаративна течна хроматография с голяма разрешаваща способност

(аутопреп. HPLC) се провежда при използване на колона Supelco ABZ + 5 m 100 mm x 22 mm вътрешен диаметър, елуирана със смес от разтворители, състояща се от i) 0.1% мравчена киселина във вода и ii) 0.05% мравчена киселина в ацетонитрил, елуентът е изразен като процент от ii) в сместа от разтворители, при дебит 4 ml на минута. Ако не е указано друго, елуентът е използван с градиент 0-95 % (ii) за 18.5 min.

Система LC/MS

Използвани са четири алтернативни системи течна хроматография/маспектроскопия (LC/MS):

Система A:

Тази система използва колона ABZ+PLUS, 3.3 cm x 4.6 mm вътрешен диаметър

тър, елуирана с разтворители: А - 0.1% обем/обем мравчена киселина + 0.077% тегло/обем амони-ев ацетат във вода; и В - 95:5 ацетонитрил:вода + 0.05% обем/обем мравчена киселина, при де-бит 1 ml на минута. Използвани са следните градиенти: 100% А за 0.7 min; А+В смеси, гра-диентен профил 0 - 100% В за 3.5 min; задържа-не при 100% В в продължение на 3.5 min; връ-щане до 100% А за 0.3 min.

Система В:

Тази система използва колона ABZ+PLUS, 3.3 cm x 2.0 mm вътрешен диаметър, елуирана с разтворители: А - 0.1% обем/обем мравчена ки-селина + 0.077% тегло/обем амони-ев ацетат във вода; и В - 95:5 ацетонитрил:вода + 0.05% обем/обем мравчена киселина, при дебит 0.8 ml на минута. Използвани са следните градиенти: А+В смеси, градиентен профил 0-100% В за 3.5 min; задържане при 100% В в продължение на 1.5 min; връщане до 100% А за 0.5 min.

Система С:

Тази система използва колона ABZ+PLUS, 3.3 cm x 4.6 mm вътрешен диаметър, елуирана с разтворители: А - 0.1% обем/обем мравчена ки-селина + 0.077% тегло/обем амони-ев ацетат във вода; и В - 95% ацетонитрил:вода + 0.05% обем/обем мравчена киселина, при дебит 3 ml на

минута. Използвани са следните градиенти: 100% А в продължение на 0.7 min; А+В смеси, градиентен профил 0-100% В за 3.7 min; задър-жане при 100% В в продължение на 0.9 min; връ-щане до 100% А за 0.2 min.

Система D:

Тази система използва колона ABZ+PLUS, 3.3 cm x 4.6 mm вътрешен диаметър, елуирана с разтворители: А - 0.1% обем/обем мравчена киселина във вода; и В - 95% ацетонитрил:вода + 0.07% обем/обем мрав-чена киселина, при дебит 1.5 ml на минута. Използвани са следните градиенти: 100% А в продължение на 0.2 min; А+В смеси, градиен-тен профил 0-100% В за 3.3 min; задържане при 100% В в продължение на 1 min; връщане до 100% А за 0.2 min.

Всичките системи LC/MS използват “платформен” микромаспектрометър с йони-зация чрез електроразпръскване, включване на положителни и отрицателни йони, обхват на ма-сата 80-1000 a.m.u. (атомни масови единици).

Пламъчната хроматография се извършва или върху силикагел Merck (Merck 9385), или върху предварително направени силикагелни патрони (Biotage).

Всичките температури са в °C.

Таблица на примерите Таблица 1. Примери

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
1	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2R-Хидрокси-циклопент-(R)-иламино)-пурин-9-ил]-5-(5-изопропил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тетрахидро-фуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход А	TLC SiO ₂ (CH ₂ Cl ₂ :MeOH: 880NH ₃ 90:10:1) R _f = 0.39 Микроанализ, получено: C, 52.9; H, 5.9; N, 22.7. C ₁₉ H ₂₃ N ₇ O ₅ изисква: C, 52.9; H, 5.8; N, 22.7.
2	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-Циклопентиламино-пурин-9-ил)-5-(5-фенил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тетрахидро-фуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход А	TLC SiO ₂ (CH ₂ Cl ₂ :MeOH: 880NH ₃ 94:6:1) R _f = 0.10 Микроанализ, получено: C, 57.1; H, 5.3; N, 21.0. C ₂₂ H ₂₃ N ₇ O ₄ изисква: C, 57.2; H, 5.3; N, 21.2.
3	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-трет-Бутил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-5-[6-(тетрахидропиран-4-иламино)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-диол	Виж по-долу (ход А)	Виж по-долу (ход А)
4	Етилестер на 4-{9-[5S-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-3R,4S-дихидрокси-тетрахидро-фуран-2R-ил]-9H-пурин-6-иламино}-пиперидин-1-карбоксилна киселина	Метод, аналогичен на ход А	LC/MS (Система В) R _t 2.55 мин. Масспектър m/z 517 [MH ⁺].
5	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-трет-Бутил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-5-[6-(2S-хидрокси-циклопент-(S)-иламино)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход А	LC/MS (Система В) R _t 2.35 мин. Масспектър m/z 446 [MM ⁺].

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
6	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-Изопропил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-5-[6-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход А	LC/MS (Система В) R _t 2.24 мин. Масспектър <i>m/z</i> 432 [MH ⁺].
7	(2S, 3S, 4R, 5R)-2-(5-трет-Бутил-[1, 3, 4]оксадиазол-2-ил)-5-(6-циклопентил-амино-пурин-9-ил)-тетрахидро-фуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход А	LC/MS (Система В) R _t 2.61 мин. Масспектър <i>m/z</i> 430 [MH ⁺].
8	(2S, 3S, 4R, 5R)-2-(5-трет-Бутил-[1, 3, 4]оксадиазол-2-ил)-5-[2-хлоро-6-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-диол формат	Виж по-долу (ход В)	Виж по-долу (ход В)
9	(2S, 3S, 4R, 5R)-2-(5-трет-Бутил-[1, 3, 4]оксадиазол-2-ил)-5-(2-хлоро-6-циклопентиламино-пурин-9-ил)-тетрахидро-фуран-3,4-диол формат	Метод, аналогичен на ход В	LC/MS (Система А) R _t 4.35 мин. Масспектър <i>m/z</i> 464 [MH ⁺].
10	(2S, 3S, 4R, 5R)-2-(5 - Циклопропил-[1, 3, 4]оксадиазол-2-ил)-5-[6-(2S-хидрокси-циклопент-(S)-иламино)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход А	LC/MS (Система D) R _t 2.32 мин. Масспектър <i>m/z</i> 430 [MH ⁺].

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
11.	(2R, 3R, 4S, 5S)-2-(6-Циклопентиламино-пурин-9-ил)-5-(5-циклопропил-[1, 3, 4]оксадиазол-2-ил)-тетрахидро-фуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход А	LC/MS (Система D) R _t 2.44 мин. Масспектър <i>m/z</i> 414 [MH ⁺].
12	Етилестер на 4-{9-[5S-(5-циклопропил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-3R,4S-дихидрокситетрахидро-фуран-2R-ил]-9H-пурин-6-иламино}-пиперидин-1-карбоксилна киселина	Метод, аналогичен на ход А	LC/MS (Система D) R _t 2.57 мин. Масспектър <i>m/z</i> 501 [MH ⁺].
13	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-Циклопентиламино-пурин-9-ил)-5-(5-циклопентил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тетрахидро-фуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход А	LC/MS (Система D) R _t 2.74 мин. Масспектър <i>m/z</i> 442 [MH ⁺].
14	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-трет-Бутил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-5-[6-(4-хлоро-2-флуоро-фениламино)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход А	LC/MS (Система B) R _t 2.99 мин. Масспектър <i>m/z</i> 490 [MH ⁺].
15	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-Циклопентиламино-пурин-9-ил)-5-[1,3,4]оксадиазол-2-ил-тетрахидро-фуран-3,4-диол	Виж по-долу (ход С)	Виж по-долу (ход С)
16	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-Етил-оксазол-2-ил)-5-[6-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-диол	Виж по-долу (ход D)	Виж по-долу (ход D)

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
17	(2S,3S,4R,5R)-2-(6-Циклопентиламино-пурин-9-ил)-5-(5-циклопропил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-тетрахидро-фуран-3,4-диол	Виж по-долу (ход E)	Виж по-долу (ход E)
18	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-изопропиламино-пурин-9-ил)-5-(5-метил-4H-[1,2,4]триазол-3-ил)-тетрахидро-фуран-3,4-диол трифлуороацетат	Виж по-долу (ход F)	Виж по-долу (ход F)
19	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-Циклопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-5-[6-(2S-хидрокси-циклопент-(S)-иламино)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-диол	Виж по-олу (ход G)	LC/MS (Система B) R _t 2.37 мин. Масспектър <i>m/z</i> 430 [MH ⁺].
20	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-Фенил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-5-[6-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход G	TLC SiO ₂ (CH ₂ Cl ₂ :EtOH: 880NH ₃) 100:8:1 R _f = 0.5 Микроанализ, получено: C, 54.8; H, 4.9; N, 20. Изискава: C, 55.3; H, 5.3; N, 19.6.
21	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-трет-Бутил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-5-[6-(2S-хидрокси-циклопент-(S)-иламино)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход G	LC/MS (Система B) R _t 2.57 мин. Масспектър <i>m/z</i> 446 [MH ⁺].

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
22	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-Циклопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-5-[6-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход G	LC/MS (Система B) R _t 2.39 мин. Масспектър m/z 430 [MH ⁺].
23	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(Тетрахидро-пиран-4-иламино)-пурин-9-ил]-5-(3-тиазол-5-ил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-тетрахидро-фуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход G	LC/MS (Система B) R _t 2.29 мин. Масспектър m/z 473 [MH ⁺].
24	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-Метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-5-[6-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход G	¹ HNMR δ (DMSO) 8.42 (1H,s,CH), 8.20 (1H,brs,CH), 7.82 (1H,brd,NH), 6.18 (1H,d,CH), 6.02 (1H,brd,OH), 5.90 (1H,brd,OH), 5.22 (1H,d,CH), 4.38 (1H,brs,CH), 3.94 (2H,brd,2xCH екваториален), 3.42 (2H,t,2xCH аксиален), 2.40 (3H,s,CH ₃), 1.90-1.60 (4H,2xm, 2xCH ₂). Микроанализ, получено: C, 50.6; H, 5.2; N, 24.3. Изисква: C, 50.6; H, 5.25; N, 24.3.

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
25	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(3-Флуоро-4-хидрокси-фениламино)-пурин-9-ил]-5-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-тетрахидро-фуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход G	LC/MS (Система C) R _t 2.53 мин. Масспектър m/z 430 [MH ⁺].
26	Етилестер на 4-{9-[5R-(5-трет-бутил-[1,2,4]-оксадиазол-3-ил)-3R,4S-дихидрокси-тетрахидро-фуран-2R-ил]-9H-пурин-6-иламино}-пиперидин-1-карбоксилна киселина	Виж по-долу (ход H)	LC/MS (Система B) R _t 2.76 мин. Масспектър m/z 517 [MH ⁺].
27	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-трет-Бутил-изоксазол-5-ил)-5-[6-(2S-хидрокси-циклопент-(S)-иламино)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-диол	Виж по-долу (ход I)	Виж по-долу (ход I)
28	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-трет-Бутил-изоксазол-5-ил)-5-[6-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-диол	Виж по-долу (ход I)	Виж по-долу (ход I)
29	(2R,3R,4S,5R)-2-(2H-Пиразол-3-ил)-5-(6-тетрахидро-пиран-4-иламино-пурин-9-ил)-тетрахидро-фуран-3,4-диол	Виж по-долу (ход J)	Виж по-долу (ход J)

Таблица 1. Примери

Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
30	(2R,3R,4S,5R)-2-(5-трет-Бутил-2H-пиразол-3-ил)-5-(6-циклопентиламино-пурин-9-ил)-тетраhydro-фуран-3,4-диол	Виж по-долу (ход К)	Виж по-долу (ход К)
31	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1S-Хидроксиметил-2-фенил-етиламино)-2-метокси-пурин-9-ил]-5-(3-етил-изоксазол-5-ил)-тетраhydro-фуран-3,4-диол	Виж по-долу (ход L)	Виж по-долу (ход L)
32	(1S,2R,3S,5R)-3-(3-Циклопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-5-[2S-хидрокси-циклопент-(S)-иламино)-пурин-9-ил]-циклопентан-1,2-диол	Виж по-долу (ход М)	Виж по-долу (ход М)
33	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(трет-Бутиламино)-9H-пурин-9-ил]-5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-тетраhydroфуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход G	LC/MS (Система С) R _t 2.91 мин. Масспектър m/z 402 [MH ⁺].
34	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-Циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-[6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил]тетраhydro-фуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход G	LC/MS (Система С) R _t 2.54 мин. Масспектър m/z 388 [MH ⁺].

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
35	(2R,3R,4S,5S)-2-(6- {[(1R,2R)-2- Хидроксициклопентил]- амино}-9H-пурин-9-ил)-5- (3-метил-1,2,4-оксадиазол- 5-ил)тетрахидрофуран-3,4- диол	Метод, аналогичен на ход G	LC/MS (Система C) R _t 2.32 мин. Масспектър <i>m/z</i> 404 [MH ⁺].
36	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-Метил- 1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-[6- (тетрахидро-2H-тиопиран- 4-иламино)-9H-пурин-9- ил]тетрахидрофуран-3,4- диол	Метод, аналогичен на ход G	LC/MS (Система C) R _t 2.54 мин. Масспектър <i>m/z</i> 420 [MH ⁺].
37	Етил-4-({9-[(2R,3R,4S,5S)- 3,4-дихидрокси-5-(3-метил- 1,2,4-оксадиазол-5- ил)тетрахидрофуран-2-ил]- 9H-пурин-6-ил}амино)- пиперидин-1-карбоксилат	Метод, аналогичен на ход G	LC/MS (Система C) R _t 2.56 мин. Масспектър <i>m/z</i> 475 [MH ⁺].
38	(2R,3R,4S,5S)-2-[6- (Изобутиламино)-9H- пурин-9-ил]-5-(3-метил- 1,2,4-оксадиазол-5-ил)- тетрахидрофуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход G	LC/MS (Система C) R _t 2.51 мин. Масспектър <i>m/z</i> 376 [MH ⁺].
39	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(Цикло- пентиламино)-9H-пурин-9- ил]-5-(3-метил-1,2,4- оксадиазол-5-ил)тетра- хидрофуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход G	LC/MS (Система C) R _t 2.47 мин. Масспектър <i>m/z</i> 388 [MH ⁺].

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
40	(2R,3R,4S,5S)-2-{6-[(Циклопропилметил)-амино]-9H-пурин-9-ил}-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тетраhydroфуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход G	LC/MS (Система C) R _t 2.41 мин. Масспектър <i>m/z</i> 374 [MH ⁺].
41	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(Циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тетраhydroфуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход G	LC/MS (Система C) R _t 2.17 мин. Масспектър <i>m/z</i> 360 [MH ⁺].
42	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-Флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тетраhydroфуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход G	LC/MS (Система C) R _t 2.71 мин. Масспектър <i>m/z</i> 414 [MH ⁺].
43	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,4-Дифлуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тетраhydroфуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход G	LC/MS (Система C) R _t 2.75 мин. Масспектър <i>m/z</i> 432 [MH ⁺].
44	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-{6-(циклопропилметил)амино}-9H-пурин-9-ил}тетраhydroфуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход N	LC/MS (Система C) R _t 2.77 мин. Масспектър <i>m/z</i> 416 [MH ⁺].

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
45	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[6-(изобутиламино)-9Н-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол	Виж по-долу ход N	LC/MS (Система C) R _t 2.88 мин. Масспектър <i>m/z</i> 418 [MH ⁺].
46	2-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-Бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3,4-дихидрокситетрахидрофуран-2-ил)-9Н-пурин-6-ил)амино]-N-метилетансулфонамид	Метод, аналогичен на ход N	LC/MS (Система C) R _t 2.54 мин. Масспектър <i>m/z</i> 483 [MH ⁺].
47	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[6-((1,1-диоксидотетрахидро-2Н-тиопиран-4-ил)амино)-9Н-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход N	LC/MS (Система C) R _t 2.51 мин. Масспектър <i>m/z</i> 494 [MH ⁺].
48	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[6-(2-хлоро-4-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход O	LC/MS (Система C) R _t 3.20 мин. Масспектър <i>m/z</i> 490 [MH ⁺].
49	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[6-(2,4-дифлуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол	Виж по-долу (ход O)	LC/MS (Система C) R _t 3.03 мин. Масспектър <i>m/z</i> 474 [MH ⁺].

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
50	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[6-(3,4-дифлуороанилино)-9H-пурин-9-ил]тетраhydroфуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход O	LC/MS (Система C) R _t 3.32 мин. Масспектър <i>m/z</i> 474 [MH ⁺].
51	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(Циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-5-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-тетраhydroфуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход N	LC/MS (Система C) R _t 2.39 мин. Масспектър <i>m/z</i> 388 [MH ⁺].
52	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(Изобутиламино)-9H-пурин-9-ил]-5-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-тетраhydroфуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход N	LC/MS (Система C) R _t 2.74 мин. Масспектър <i>m/z</i> 404 [MH ⁺].
53	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-[(Циклопропилметил)-амино]-9H-пурин-9-ил]-5-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-тетраhydroфуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход N	LC/MS (Система C) R _t 2.65 мин. Масспектър <i>m/z</i> 402 [MH ⁺].
54	2-({9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-Дихидрокси-5-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тетраhydroфуран-2-ил]-9H-пурин-6-ил}амино)-N-метилетансулфонамид	Метод, аналогичен на ход N	LC/MS (Система C) R _t 2.58 мин. Масспектър <i>m/z</i> 469 [MH ⁺].

Таблица 1. Примери

Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
55	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,4-дифлуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход O	LC/MS (Система C) R _t 2.96 мин. Масспектър m/z 460 [MH ⁺].
56	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(3,4-Дифлуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход O	LC/MS (Система C) R _t 3.20 мин. Масспектър m/z 460 [MH ⁺].
57	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-Флуоро-2-метиланилино)-9H-пурин-9-ил]-5-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход O	LC/MS (Система C) R _t 3.05 мин. Масспектър m/z 456 [MH ⁺].
58	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(Диметиламино)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[6-(тетрахидро-2H-пиран-4-иламино)-9H-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход G	TLC SiO ₂ (Cl ₂ CH ₂ :EtOH:880NH ₃ 95:5:0.5) R _f = 0.2 Микроанализ: получено C, 49.75; H, 5.90; N, 25.2. C ₁₈ H ₂₄ N ₈ O ₅ изисква: C, 49.5; H, 5.65; N, 25.6
59	(2R,3R,4S,5S)-2-{6-[отн-(1S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]хепт-2-иламино]-9H-пурин-9-ил}-5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход G	LC/MS (Система B) R _t 2.81 мин. Масспектър m/z 440 [MH ⁺]

Таблица 1. Примери

Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
60	Етил-4-({9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3,4-дихидрокситетрахидрофуран-2-ил]-9H-пурин-6-ил}амино)пиперидин-1-карбоксилат	Метод, аналогичен на ход G	LC/MS (Система B) R _t 2.57 мин. Масспектър m/z 501 [MH ⁺]
61	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход G	LC/MS (Система B) R _t 2.69 мин. Масспектър m/z 404 [MH ⁺]
62	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-Хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход G	LC/MS (Система B) R _t 3.05 мин. Масспектър m/z 474 [MH ⁺]
63	Етил-4-({9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-дихидрокси-5-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тетрахидрофуран-2-ил]-9H-пурин-6-ил}амино)пиперидин-1-карбоксилат	Метод, аналогичен на ход G	LC/MS (Система B) R _t 2.73 мин. Масспектър m/z 503 [MH ⁺]

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
64	(2R,3R,4S,5S)-2-{6-[отн-(1S,2R,4R)-Бицикло[2.2.1]хепт-2-иламино]-9H-пурин-9-ил}-5-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход G	LC/MS (Система А) R _t 4.27 мин. Масспектър m/z 442 [MH ⁺]
65	2-({9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-Циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3,4-дихидрокситетрахидрофуран-2-ил]-9H-пурин-6-ил}амино)-N-метилетансулфонамид	Метод, аналогичен на ход G	LC/MS (Система В) R _t 2.33 мин. Масспектър m/z 467 [MH ⁺]
66	(2R,3R,4S,5S)-2-[2-Хлоро-6-(1-етил-пропиламино)-пурин-9-ил]-5-(3-пропил-оксазол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формат	Метод, аналогичен на ход L	LC/MS (Система А) R _t 4.68 мин. Масспектър m/z 451 [MH ⁺]
67	(2R,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-Бутил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-5-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход F	LC/MS (Система С) R _t 3.01 мин. Масспектър m/z 489 [MH ⁺]
68	(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2-Хлоро-4-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-(5-изопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход F	LC/MS (Система С) R _t 2.89 мин. Масспектър m/z 475 [MH ⁺]

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
69	2-({9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-Дихидрокси-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тетраhydroфуран-2-ил]-9H-пурин-6-ил}амино)-N-метилетансулфонамид	Метод, аналогичен на ход G	Анализ: C ₁₅ H ₂₀ N ₈ O ₆ S Получен %: C, 40.93; H, 4.72; N, 24.89. Изискван %: C, 40.9; H, 4.63; N, 25.24 <i>m/z</i> [M+H] 441
70	(2R,3R,4S,5S)-2-{6-[(транс-4-Хидроксициклохексил)-амино]-9H-пурин-9-ил}-5-(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)тетраhydroфуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход D	<i>m/z</i> [M+H] 417
71	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-(6-{[(1R)-1-метил-2-фенилетил]амино}-9H-пурин-9-ил)-тетраhydroфуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход	Анализ: C ₂₁ H ₂₃ N ₇ O ₄ Получен %: C, 56.41; H, 5.32; N, 21.78. Изискван %: C, 56.49; H, 5.42; N, 21.96
72	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-Етил-1,3-оксазол-2-ил)-5-{6-[(транс-4-хидроксициклохексил)-амино]-9H-пурин-9-ил}тетраhydroфуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход D	Анализ: C ₂₀ H ₂₆ N ₆ O ₅ Получен %: C, 54.5; H, 6.0; N, 18.8. Изискван %: C, 55.8; H, 6.1; N, 19.5 <i>m/z</i> [M+H] 432
73	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-Етил-1,3-оксазол-2-ил)-5-[6-(3-флуоро-4-хидроксианилино)-9H-пурин-9-ил]-тетраhydroфуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход D	Анализ: C ₂₀ H ₁₉ FN ₆ O ₅ Получен %: C, 53.6; H, 4.65; N, 18.1. Изискван %: C, 53.2; H, 4.5; N, 18.6 <i>m/z</i> [M+H] 443

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
74	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(3-Флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход D	m/z [M+H] 413
75	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-Етил-1,3-оксазол-2-ил)-5-(6-{{(1S,2R)-2-флуороциклопентил}-амино}-9H-пурин-9-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход D	m/z [M+H] 419
76	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход D. Виж по-долу (ход P) за синтез на междинното съединение.	Rf = 0.18 (Дихлорометан: етанол:880 амоняк 100:10:1) m/z [M+H] 413
77	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[6-(тетрахидро-2H-пиран-4-иламино)-9H-пурин-9-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход G	LC/MS (Система А) R _t 2.53 мин. Масспектър m/z 446 [MH ⁺].
78	(2R,3R,4S,5S)-2-{6-[отн-(1S,2R,4R)-Бицикло[2.2.1]-хепт-2-иламино]-9H-пурин-9-ил}-5-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход G	LC/MS (Система А) Rt 3.03 мин. Масспектър m/z 456 [MH ⁺].

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
79	Етил-4-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3,4-дихидрокситетрахидрофуран-2-ил)-9Н-пурин-6-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат	Метод, аналогичен на ход G	LC/MS (Система А) Rt 2.77 мин. Масспектър m/z 4517 [МН+].
80	2-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-Бутил)изоксазол-5-ил]-3,4-дихидрокситетрахидрофуран-2-ил)-9Н-пурин-6-ил)амино]-N-метилетансулфонамид	Метод, аналогичен на ход I	LC/MS (Система В) Rt 3.76 мин. Масспектър m/z 482 [МН+].
81	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)изоксазол-5-ил]-5-(6-[[[(1S,2S)-2-флуороциклопентил]-амино]-9Н-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход I	LC/MS (Система В) Rt 4.20 мин. Масспектър m/z 447 [МН+].
82	Етил-4-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-3,4-дихидрокситетрахидрофуран-2-ил)-9Н-пурин-6-ил)амино]-пиперидин-1-карбоксилат	Метод, аналогичен на ход I	LC/MS (Система В) Rt 4.06 мин. Масспектър m/z 516 [МН+].
83	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)изоксазол-5-ил]-5-[6-(циклопентиламино)-9Н-пурин-9-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход I	LC/MS (Система В) Rt 4.18 мин. Масспектър m/z 429 [МН+].

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
84	2-({9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(5-Етил-1,3-оксазол-2-ил)-3,4-дихидрокситетрахидрофуран-2-ил]-9Н-пурин-6-ил}амино)-N,N-диметилетансулфонамид	Виж по-долу (ход Q).	Масспектър m/z $[MH]^+ = 468$
85	2-({9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(5-Етил-1,3-оксазол-2-ил)-3,4-дихидрокситетрахидрофуран-2-ил]-9Н-пурин-6-ил}амино)-N-метилетансулфонамид	Метод, аналогичен на ход Q.	Масспектър m/z $[MH]^+ = 454$
86	Етил-4-({9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(5-етил-1,3-оксазол-2-ил)-3,4-дихидрокситетрахидрофуран-2-ил]-9Н-пурин-6-ил}амино)пиперидин-1-карбоксилат	Аналогичен на ход Q.	Масспектър m/z $[MH]^+ = 488$
87	(2R,3R,4S,5S)-2-{6-[(2,3-Дихидроксипропил)амино]-9Н-пурин-9-ил}-5-(5-етил-1,3-оксазол-2-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход Q.	Масспектър m/z $[MH]^+ = 407$
88	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,4-Дифлуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(5-етил-1,3-оксазол-2-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход Q.	Масспектър m/z $[MH]^+ = 445$

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
89	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-Етил-1,3-оксазол-2-ил)-5-(6-[(1S,2S)-2-хидроксициклопентил]-амино}-9Н-пурин-9-ил)тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход Q.	Масспектър m/z [MH] ⁺ = 417
90	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-Етил-1,3-оксазол-2-ил)-5-{6-[(3R)-тетраhydroфуран-3-иламино]-9Н-пурин-9-ил}-тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход Q	Масспектър m/z [MH] ⁺ = 403
91	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-[[1R)-2-Метокси-1-метилетил]амино}-9Н-пурин-9-ил)-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-тетраhydroфуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход С	Микроанализ, получено: С, 46.7; Н, 5.3; N, 23.6. С ₁₆ Н ₂₁ Н ₇ О ₅ изисква: С, 46.9; Н, 5.7; N, 23.95.
92	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(Циклопентиламино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тетраhydroфуран-3,4-диол	Виж подолу (ход R).	TLC SiO ₂ (етилацетат: метанол 19:1) R _f = 0.30 NMR (DMSO) 8.43 (1H,s,CH); 8.20 (1H,br.s,CH); 7.79 (1H,br.d,NH); 6.45 (2H, v.br.s,2 xOH); 6.16(1H,d,CH); 5.24 (1H,d,CH); 4.89 1H,t,CH); 4.73 (1H,t,CH); 4.58 1H,br.m,CH); 2.42 (3H,s,Me); 2.10-1.50 (8H,m,4xCH ₂)

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
93	(2R,3R,4S,5S)-2-(6- {[(1R,2R)-2-Хидрокси- циклопентил]-амино}-9Н- пурин-9-ил)-5-(5-фенил- 1,3,4-оксадиазол-2- ил)тетраhydroфуран-3,4- диол	Метод, аналогичен на ход А	TLC SiO ₂ (CH ₂ Cl ₂ :MeOH: 880NH ₃ 92:8:0.3) R _f = 0.14 Микроанализ, получено: C, 55.7; H, 5.1; N, 20.5. C ₂₂ H ₂₃ N ₇ O ₅ изисква: C, 55.7; H, 5.1; N, 20.7
94	(2R,3R,4S,5S)-2-{6-[отн- (1S,5S,6R)-Бицикло[3.2.0]- хепт-6-иламино]-9Н-пурин- 9-ил}-5-(3-метил-1,2,4- оксадиазол-5- ил)тетраhydroфуран-3,4- диол	Метод, аналогичен на ход G	Микроанализ, получено: C, 54.2; H, 5.7; N, 22.65. C ₁₉ H ₂₃ N ₇ O ₄ . 0.5 MeOH изисква: C, 54.5; H, 5.9; N, 22.8.
95	(2R,3R,4S,5S)-2-{6-[отн- (1S,2S,4R)- Бицикло[2.2.1]хепт-2- иламино]-9Н-пурин-9-ил}- 5-(3-метил-1,2,4- оксадиазол-5- ил)тетраhydroфуран-3,4- диол	Метод, аналогичен на ход G	Микроанализ, получено: C, 54.4; H, 5.7; N, 23.1. C ₁₉ H ₂₃ N ₇ O ₄ . 0.4H ₂ O изисква: C, 54.25; H, 5.7; N, 23.3.
96	(2R,3R,4S,5S)-2-{6-[отн- (1S,2R,4R)- Бицикло[2.2.1]хепт-2- иламино]-9Н-пурин-9-ил}- 5-[5-(трет-бутил)-1,3,4- оксадиазол-2- ил]тетраhydroфуран-3,4- диол	Метод, аналогичен на ход А	LC/MS (Система B) R _t 3.18 мин. Масспектър m/z 544 [MH ⁺]

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
97	(2R,3R,4S,5S)-2-{6-[отн-(1S,2R,4R)-Бицикло[2.2.1]хепт-2-иламино]-9H-пурин-9-ил}-5-(5-изопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тетраhydroфуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход А	LC/MS (Система В) R _t 2.66 мин. Масспектър m/z 442 [MH ⁺]
98	Етил-4-({9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-дихидрокси-5-(5-изопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тетраhydroфуран-2-ил]-9H-пурин-6-ил}амино)пиперидин-1-карбоксилат	Метод, аналогичен на ход А	LC/MS (Система В) R _t 2.47 мин. Масспектър m/z 503 [MH ⁺]
99	2-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[5-(трет-Бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,4-дихидрокси-тетраhydroфуран-2-ил]-9H-пурин-6-ил)амино]-N-метилетансулфонамид	Метод, аналогичен на ход А	LC/MS (Система В) R _t 2.32 мин. Масспектър m/z 483 [MH ⁺]
100	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-Бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(6-[(1R,2R)-2-флуороциклопентил]-амино)-9H-пурин-9-ил)тетраhydroфуран-3,4-диол	Метод, аналогичен на ход А	LC/MS (Система В) R _t 2.63 мин. Масспектър m/z 448 [MH ⁺]

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
101	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[6-(тетраhydro-2H-пиран-4-иламино)-9H-пурин-9-ил]тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход G	LC/MS (Система B) R _t 2.53 мин. Масспектър <i>m/z</i> 446 [MH ⁺]
102	(2R,3R,4S,5S)-2-{6-[отн-1S,2R,4R)-Бицикло[2.2.1]хепт-2-иламино]-9H-пурин-9-ил}-5-[3-трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход G	LC/MS (Система B) R _t 3.03 мин. Масспектър <i>m/z</i> 456 [MH ⁺]
103	Етил-4-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3,4-дихидрокситетраhydroфуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат	Аналогичен на ход G	LC/MS (Система B) R _t 2.77 мин. Масспектър <i>m/z</i> 517 [MH ⁺]
104	2-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-Бутил)изоксазол-5-ил]-3,4-дихидрокситетраhydroфуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)амино]-N-метилетансулфонамид	Аналогичен на ход I	LC/MS (Система A) R _t 3.76 мин. Масспектър <i>m/z</i> 482 [MH ⁺]

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
105	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)изоксазол-5-ил]-5-(6-{{(1S,2S)-2-флуороциклопентил}-амино}-9H-пурин-9-ил)-тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход I	LC/MS (Система А) R _t 4.20 мин. Масспектър m/z 447 [MH ⁺]
106	Етил-4-[(9-{{(2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-3,4-дихидрокситетраhydroфуран-2-ил}-9H-пурин-6-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат	Аналогичен на ход I	LC/MS (Система А) R _t 4.06 мин. Масспектър m/z 516 [MH ⁺]
107	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)изоксазол-5-ил]-5-[6-(циклопентиламино)-9H-пурин-9-ил]-тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход I	LC/MS (Система А) R _t 4.18 мин. Масспектър m/z 429 [MH ⁺]
108	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-Циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[6-(тетраhydro-2H-пиран-4-иламино)-9H-пурин-9-ил]тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход А	LC/MS (Система D) R _t 2.28 мин. Масспектър m/z 430 [MH ⁺]
109	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-Циклопентил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(6-{{(1S,2S)-2-хидроксициклопентил}амино}-9H-пурин-9-ил)-тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход А	LC/MS (Система D) R _t 2.59 мин. Масспектър m/z 458 [MH ⁺]

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
110	Етил-4-({9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(5-циклопентил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3,4-дихидрокситетрахидрофуран-2-ил]-9H-пурин-6-ил}амино)пиперидин-1-карбоксилат	Аналогичен на ход А	LC/MS (Система D) R _t 2.82 мин. Масспектър m/z 529 [MH ⁺]
111	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-Циклопентил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(6-[(1R,2R)-2-флуороциклопентил]-амино)-9H-пурин-9-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход А	LC/MS (Система D) R _t 2.93 мин. Масспектър m/z 460 [MH ⁺]
112	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-Хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход А	LC/MS (Система B) R _t 2.84 мин. Масспектър m/z 474 [MH ⁺]
113	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-Хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-(5-циклопентил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход А	LC/MS (Система B) R _t 3.05 мин. Масспектър m/z 502 [MH ⁺]
114	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-Бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[6-(2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход А	LC/MS (Система D) R _t 2.88 мин. Масспектър m/z 456 [MH ⁺]

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
115	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[6-(2,3-дифлуороанилино)-9H-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход А	LC/MS (Система D) R _t 2.96 мин. Масспектър m/z 474 [MH ⁺]
116	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-Бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[6-(2-хлоро-4-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход А	LC/MS (Система D) R _t 3.05 мин. Масспектър m/z 490 [MH ⁺]
117	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-Бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[6-(4-флуоро-2-метиланилино)-9H-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход А	LC/MS (Система D) R _t 2.86 мин. Масспектър m/z 470 [MH ⁺]
118	(2R,3R,4S,5R)-2-{2-Хлоро-6-[(1-етилпропил)амино]-9H-пурин-9-ил}-5-(5-етилизоксазол-3-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол формат	Виж подолу (ход S).	LC/MS (Система C) R _t 3.41 мин. Масспектър m/z 437 [MH ⁺]
119	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)изоксазол-5-ил]-5-{6-[(1,1-диоксидотетрахидро-2H-тиопиран-4-ил)амино]-9H-пурин-9-ил}тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход I (последните 2 етапа в обратен ред)	LC/MS (Система C) R _t 2.61 мин. Масспектър m/z 493 [MH ⁺]

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
120	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)изоксазол-5-ил]-5-[6-(2-хлоро-4-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход I (последните 2 етапа в обратен ред)	LC/MS (Система C) R _t 3.29 мин. Масспектър m/z 489/491 [MH ⁺]
121	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)изоксазол-5-ил]-5-[6-(4-флуоро-2-метиланилино)-9H-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход I (последните 2 етапа в обратен ред)	LC/MS (Система C) R _t 3.09 мин. Масспектър m/z 469 [MH ⁺]
122	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)изоксазол-5-ил]-5-[6-(2-хлороанилино)-9H-пурин-9-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход I (последните 2 етапа в обратен ред)	LC/MS (Система C) R _t 3.25 мин. Масспектър m/z 471/473 [MH ⁺]
123	2-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[5-(трет-Бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,4-дихидрокситетрахидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)амино]-N-етилетансулфонамид	Аналогичен на ход T	LC/MS (Система C) R _t 2.52 мин. Масспектър m/z 497 [MH ⁺].
124	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-Бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(6-[2-(етилсулфонил)етил]-амино)-9H-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход A	LC/MS (Система C) R _t 2.45 мин. Масспектър m/z 482 [MH ⁺].

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
125	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-Бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(6-{[2-(бутилсулфонил)етил]-амино}-9H-пурин-9-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход А	LC/MS (Система С) R _t 2.6 мин. Масспектър m/z 510 [MH ⁺].
126	2-[(9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[5-(трет-Бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,4-дихидрокситетрахидрофуран-2-ил}-9H-пурин-6-ил)амино]-N-(3-метилфенил)етансулфонамид	Аналогичен на ход А	LC/MS (Система С) R _t 2.79 мин. Масспектър m/z 559 [MH ⁺].
127	2-[(9-{(2R,3R,4S,5S)-3,4-Дихидрокси-5-(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)-тетрахидрофуран-2-ил}-9H-пурин-6-ил)амино]-N-метилетансулфонамид	Ход V	Масспектър m/z 440 [MH ⁺]. TLC SiO ₂ (дихлорометан:етанол:амоняк 50:8:1) R _f = 0.21
128	2-[(9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[5-трет-Бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,4-дихидрокситетрахидрофуран-2-ил}-9H-пурин-6-ил)амино]-N-фенилетансулфонамид	Аналогичен на ход А	LC/MS (Система С) R _t 2.7 мин. Масспектър m/z 545 [MH ⁺].

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
129	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(Циклопентиламино)-9H-пурин-9-ил]-5-[3-(метоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход G	Анализ: Получено (%): C, 49.5; H, 5.4; N, 21.9. Изисквано за C ₁₈ H ₂₃ N ₇ O ₅ . 1.2 H ₂ O: C, 49.3; H, 5.8; N, 22.3.
130	(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(Циклопентиламино)-9H-пурин-9-ил]-5-(1,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)тетраhydroфуран-3,4-диол трифлуороацетат	Ход X	Анализ: Получено (%): C, 44.4; H, 4.8; N, 20.4. Изисквано за C ₁₈ H ₂₄ N ₈ O ₃ . CF ₃ CO ₂ H.1.5 H ₂ O: C, 44.4; H, 5.2; N, 20.7.
131	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-Етил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил]тетраhydroфуран-3,4-диол	От междинно съединение 17; аналогичен на ход C	Анализ: Получено (%): C, 50.0; H, 5.7; N, 24.7. C ₁₆ H ₂₁ N ₇ O ₄ .0.1 CH ₂ Cl ₂ . 0.1 H ₂ O изисква: C, 50.1; H, 5.6; N, 25.4. TLC SiO ₂ (дихлорометан: метанол: амоняк 94:6:1) R _f = 0.21.
132	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-[(1S,2S)-2-Хидроксициклопентил]-амино}-9H-пурин-9-ил)-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход A	Анализ: Получено (%): C, 48.9; H, 5.4; N, 21.8. C ₁₇ H ₂₁ N ₇ O ₅ . 0.9 H ₂ O. 0.4EtOAc изисква: C, 49.1; H, 5.8; N, 21.6. TLC SiO ₂ (етилацетат:метанол 7:1) R _f = 0.45.
133	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(Метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[6-(2-хлоро-4-флуоро-анилино)-9H-пурин-9-ил]-тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход G	LC/MS (Система C) R _t 2.91 мин. Масспектър m/z 448 [MH ⁺].

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
134	(2R,3R,4S,5S)-2-{2-Хлоро-6-[(1-етилпропил)амино]-9Н-пурин-9-ил}-5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тетраhydroфуран-3,4-диол формат (1:2)	Аналогичен на ходове В и R	LC/MS (Система С) R _t 3.22 мин. Масспектър <i>m/z</i> 450 [МН ⁺].
135	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-Етилизоксазол-5-ил)-5-[6-(тетраhydro-2Н-пиран-4-иламино)-9Н-пурин-9-ил]тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход L	LC/MS (Система С) R _t 2.46 мин. Масспектър <i>m/z</i> 417[МН ⁺].
136	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-Етилизоксазол-5-ил)-5-(6-[(1S,2S)-2-хидроксициклопентил]-амино)-9Н-пурин-9-ил)-тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход L	LC/MS (Система С) R _t 2.51 мин. Масспектър <i>m/z</i> 417[МН ⁺].
137	N-Етил-2-({9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-етилизоксазол-5-ил)-3,4-дихидрокси-тетраhydroфуран-2-ил]-9Н-пурин-6-ил}амино)етансулфонамид	Аналогичен на ход L	LC/MS (Система С) R _t 2.53 мин. Масспектър <i>m/z</i> 468 [МН ⁺].
138	Етил-4-({9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-етилизоксазол-5-ил)-3,4-дихидрокси-тетраhydroфуран-2-ил]-9Н-пурин-6-ил}амино)пиперидин-1-карбоксилат	Аналогичен на ход L	LC/MS (Система С) R _t 2.74 мин. Масспектър <i>m/z</i> 488 [МН ⁺].

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
139	(2R,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-Бутил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-5-[6-(тетрахидро-2H-пиран-4-иламино)-9H-пурин-9-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход F	LC/MS (Система C) R _t 2.30 мин. Масспектър m/z 445 [MH ⁺].
140	(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(4-Хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход F	LC/MS (Система C) R _t 2.47 мин. Масспектър m/z 433 [MH ⁺].
141	(2R,3S,4R,5R)-2-(5-Изопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-[6-(тетрахидро-2H-пиран-4-иламино)-9H-пурин-9-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход F	LC/MS (Система C) R _t 2.21 мин. Масспектър m/z 431 [MH ⁺].
142	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-амино-2-хлоро-9H-пурин-9-ил)-5-(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход Q	Анализ: Получено (%): C, 43.73; H, 3.32; N, 23.04. C ₁₃ H ₁₃ N ₆ O ₄ Cl.0.1 CF ₃ CO ₂ H изисква: C, 43.54; H, 3.63; N, 23.08. Масспектър m/z 353 [MH ⁺].
143	(2R,3R,4S,5S)-2-[2-Хлоро-6-(2-хлоро-4-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход Q	LC/MS (Система C) R _t 3.19 мин. Масспектър m/z 482 [MH ⁺].

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
144	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-Хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-метилизоксазол-5-ил)тетраhydroфуран-3,4-диол	Ход Wb	LC/MS (Система С) R _t 2.95 мин. Масспектър m/z 447 [MH ⁺].
145	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-Хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-пропилизоксазол-5-ил)тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход Wb	LC/MS (Система С) R _t 3.23 мин. Масспектър m/z 475 [MH ⁺].
146	2-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-Бутил)изоксазол-5-ил]-3,4-дихидрокситетраhydroфуран-2-ил)-9Н-пурин-6-ил)амино]-N-изопропилетансулфонамид	Аналогичен на ход I	LC/MS (Система С) R _t 32.75 мин. Масспектър m/z 510 [MH ⁺].
147	(2R,3R,4S,5S)-2-[2-Хлоро-6-(тетраhydro-2Н-пиран-4-иламино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-етилизоксазол-5-ил)тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход L	LC/MS (Система С) R _t 2.83 мин. Масспектър m/z 451/453 [MH ⁺].
148	Етил-4-({2-хлоро-9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-етилизоксазол-5-ил)-3,4-дихидрокситетраhydroфуран-2-ил]-9Н-пурин-6-ил}амино)пиперидин-1-карбоксилат	Аналогичен на ход L	LC/MS (Система С) R _t 3.10 мин. Масспектър m/z 522/524 [MH ⁺].

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
149	(2R,3R,4S,5S)-2-(2-Хлоро-6- {(1S,2S)-2- хидроксициклопентил]ами- но}-9Н-пурин-9-ил)-5-(3- етилизоксазол-5-ил)- тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход L	LC/MS (Система С) R _t 2.81 мин. Масспектър m/z 451/453 [MН ⁺].
150	(2R,3R,4S,5S)-2-(2-Хлоро-6- {2-(етилсулфонил)етил]- амино}-9Н-пурин-9-ил)-5- (3-етилизоксазол-5-ил)- тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход L	LC/MS (Система С) R _t 2.75 мин. Масспектър m/z 487/489 [MН ⁺].
151	(2R,3R,4S,5S)-2-[2-Хлоро-6- (4-хлоро-2- флуороанилино)-9Н-пурин- 9-ил]-5-(3-етилизоксазол-5- ил)тетрахидрофуран-3,4- диол	Аналогичен на ход L	LC/MS (Система С) R _t 3.33 мин. Масспектър m/z 495/497 [MН ⁺].
152	(2R,3R,4S,5S)-2-[2-Хлоро-6- (2-хлоро-4- флуороанилино)-9Н-пурин- 9-ил]-5-(3-етилизоксазол-5- ил)тетрахидрофуран-3,4- диол	Аналогичен на ход L	LC/MS (Система С) R _t 3.23 мин. Масспектър m/z 495 [MН ⁺].
153	(2R,3R,4S,5S)-2-[2-Хлоро-6- (2-флуороанилино)-9Н- пурин-9-ил]-5-(3- етилизоксазол-5-ил)- тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход L	LC/MS (Система С) R _t 3.08 мин. Масспектър m/z 461/463 [MН ⁺].
154	(2R,3R,4S,5S)-2-[2-Хлоро-6- (2-хлороанилино)-9Н- пурин-9-ил]-5-(3- етилизоксазол-5-ил)- тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход L	LC/MS (Система С) R _t 3.22 мин. Масспектър m/z 477 [MН ⁺].

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
155	(2R,3R,4S,5S)-2-(6- {[(1S,2S)-2- Хидроксициклопентил]- амино}-9H-пурин-9-ил)-5- [3-(хидроксиметил)- изоксазол-5-ил]- тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход V	LC/MS (Система C) R _t 2.25 мин. Масспектър <i>m/z</i> 419 [MH ⁺].
156	Етил-4-[(9-{(2R,3R,4S,5S)- 3,4-дихидрокси-5-[3- (хидроксиметил)изоксазол- 5-ил]тетрахидрофуран-2- ил}-9H-пурин-6- ил)амино]пиперидин-1- карбоксилат	Аналогичен на ход V	LC/MS (Система C) R _t 2.46 мин. Масспектър <i>m/z</i> 490 [MH ⁺].
157	(2S,3S,4R,5R)-2-[3- (Хидроксиметил)- изоксазол-5-ил]-5-[6- (тетрахидро-2H-пиран-4- иламино)-9H-пурин-9-ил]- тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход V	LC/MS (Система C) R _t 2.20 мин. Масспектър <i>m/z</i> 419 [MH ⁺].
158	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4- Хлоро-2-флуороанилино)- 9H-пурин-9-ил]-5-(3- етилизоксазол-5-ил)- тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход L	LC/MS (Система C) R _t 3.10 мин. Масспектър <i>m/z</i> 461 [MH ⁺].
159	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2- Хлоро-4-флуороанилино)- 9H-пурин-9-ил]-5-(3- етилизоксазол-5- ил)тетрахидрофуран-3,4- диол	Аналогичен на ход L	LC/MS (Система C) R _t 2.99 мин. Масспектър <i>m/z</i> 461 [MH ⁺].

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
160	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-Етилизоксазол-5-ил)-5-[6-(2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход L	LC/MS (Система С) R _t 2.81 мин. Масспектър <i>m/z</i> 427 [МН ⁺].
161	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-Хлороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-етилизоксазол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход L	LC/MS (Система С) R _t 2.98 мин. Масспектър <i>m/z</i> 443 [МН ⁺].
162	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-Бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[6-(пиперидин-4-иламино)-9Н-пурин-9-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход Y	LC/MS (Система С) R _t 2.11 мин. Масспектър <i>m/z</i> 445 [МН ⁺].
163	(2R,3R,4S,5R)-2-{2-Хлоро-6-[(1-етилпропил)амино]-9Н-пурин-9-ил}-5-(5-етилизоксазол-3-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол формат	Ход S	LC/MS (Система С) R _t 3.41 мин. Масспектър <i>m/z</i> 437 [МН ⁺].
164	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-Бромоизоксазол-5-ил)-5-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол	Ход W	LC/MS (Система С) R _t 3.22 мин. Масспектър <i>m/z</i> 511 [МН ⁺].
165	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-Хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-[3-(3,5-дифлуорофенил)изоксазол-5-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход W	LC/MS (Система С) R _t 3.55 мин. Масспектър <i>m/z</i> 545 [МН ⁺].

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
166	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)изоксазол-5-ил]-5-(6-{{1-(метилсулфонил)-пиперидин-4-ил}амино}-9Н-пурин-9-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход Y	LC/MS (Система С) R _t 2.69 мин. Масспектър m/z 522 [MН ⁺]
167	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-5-(6-{{1-(пропилсулфонил)-пиперидин-4-ил}амино}-9Н-пурин-9-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход Y	LC/MS (Система С) R _t 2.90 мин. Масспектър m/z 550 [MН ⁺]
168	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)изоксазол-5-ил]-5-(6-{{1-(изопропилсулфонил)-пиперидин-4-ил}амино}-9Н-пурин-9-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход Y	LC/MS (Система С) R _t 2.87 мин. Масспектър m/z 550 [MН ⁺]
169	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)изоксазол-5-ил]-5-(6-{{1-(етилсулфонил)-пиперидин-4-ил}амино}-9Н-пурин-9-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход Y	LC/MS (Система С) R _t 2.77 мин. Масспектър m/z 536 [MН ⁺]
170	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)изоксазол-5-ил]-5-[2-хлоро-6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход I	LC/MS (Система С) R _t 3.60 мин. Масспектър m/z 524 [MН ⁺]

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
171	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)изоксазол-5-ил]-5-[2-хлоро-6-(2-хлоро-4-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход I	LC/MS (Система C) R _t 3.50 мин. Масспектър <i>m/z</i> 524 [MH ⁺]
172	2-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-Бутил)изоксазол-5-ил]-3,4-дихидрокситетраhydroфуран-2-ил}-2-хлоро-9H-пурин-6-ил)амино]-N-етилетансулфонамид	Аналогичен на ход I	LC/MS (Система C) R _t 2.94 мин. Масспектър <i>m/z</i> 530 [M ⁺]
173	2-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-трет-Бутил)изоксазол-5-ил]-3,4-дихидрокси-тетраhydroфуран-2-ил}-2-хлоро-9H-пурин-6-ил)амино]-N-изоопропил-етансулфонамид	Аналогичен на ход I	LC/MS (Система C) R _t 3.04 мин. Масспектър <i>m/z</i> 544 [M ⁺]
174	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)изоксазол-5-ил]-5-[2-хлоро-6-(тетраhydro-2H-пиран-4-иламино)-9H-пурин-9-ил]-тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход I	LC/MS (Система C) R _t 2.96 мин. Масспектър <i>m/z</i> 479 [MH ⁺]
175	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-Хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-(3-пиридин-3-илизоксазол-5-ил)тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход W	LC/MS (Система C) R _t 3.02 мин. Масспектър <i>m/z</i> 510 [MH ⁺]

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
176	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-Хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-[3-(4-хидроксипентил)изоксазол-5-ил]тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход W	LC/MS (Система С) R _t 3.35 мин. Масспектър <i>m/z</i> 505 [MH ⁺]
177	2-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-Бутил)изоксазол-5-ил]-3,4-дихидрокси-тетраhydroфуран-2-ил)-9Н-пурин-6-ил)амино]-N-етилетансулфонамид	Аналогичен на ход I	LC/MS (Система С) R _t 2.65 мин. Масспектър <i>m/z</i> 496 [MH ⁺]
178	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(Циклопентиламино)-9Н-пурин-9-ил]-5-[5-(трифлуорометил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход А	LC/MS (Система С) R _t 2.80 мин. Масспектър <i>m/z</i> 442 [MH ⁺]
179	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-[[1S,2S)-2-Хидроксициклопентил]-амино]-9Н-пурин-9-ил)-5-[5-(трифлуорометил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход А	LC/MS (Система С) R _t 2.48 мин. Масспектър <i>m/z</i> 458 [MH ⁺]
180	Етил-4-[(9-((2R,3R,4S,5S)-3,4-дихидрокси-5-[5-(трифлуорометил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-тетраhydroфуран-2-ил)-9Н-пурин-6-ил)амино]-пиперидин-1-карбоксилат	Аналогичен на ход А	LC/MS (Система С) R _t 2.74 мин. Масспектър <i>m/z</i> 529 [MH ⁺]

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
181	2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-Хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход Сс	LC/MS (Система С) R _t 2.77 мин. Масспектър m/z 448 [MH ⁺]
182	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-Хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход W	LC/MS (Система С) R _t 3.15 мин. Масспектър m/z 473 [MH ⁺]
183	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)изоксазол-5-ил]-5-{6-[(1-бутирилпиперидин-4-ил)амино]-9Н-пурин-9-ил}-тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход Y	LC/MS (Система С) R _t 2.74 мин. Масспектър m/z 514 [MH ⁺]
184	Изопропил 4-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-3,4-дихидрокситетрахидрофуран-2-ил)-9Н-пурин-6-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат	Аналогичен на ход Y	LC/MS (Система С) R _t 3.10 мин. Масспектър m/z 530 [MH ⁺]
185	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)изоксазол-5-ил]-5-(6-{[1-(2,2,2-трифлуороацетил)пиперидин-4-ил]амино}-9Н-пурин-9-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход Y	LC/MS (Система С) R _t 3.05 мин. Масспектър m/z 540 [MH ⁺]

Таблица 1. Примери

Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
186	Метил-4-[(9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-3,4-дихидрокси-тетрахидрофуран-2-ил}-9H-пурин-6-ил)амино]-пиперидин-1-карбоксилат	Аналогичен на ход Y	LC/MS (Система C) R _t 2.73 мин. Масспектър <i>m/z</i> 502 [MH ⁺]
187	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-Хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход V	LC/MS (Система C) R _t 2.67 мин. Масспектър <i>m/z</i> 463 [MH ⁺]
188	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-Хлоро-4-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход V	LC/MS (Система C) R _t 2.56 мин. Масспектър <i>m/z</i> 463 [MH ⁺]
189	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход V	LC/MS (Система C) R _t 2.40 мин. Масспектър <i>m/z</i> 429 [MH ⁺]
190	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-сhгоанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход V	LC/MS (Система C) R _t 2.54 мин. Масспектър <i>m/z</i> 445 [MH ⁺]

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
191	2R,3R,4S,5S)-2-(2-Хлоро-6- {[(1S,2S)-2-хидрокси- циклопентил]-амино}-9Н- пурин-9-ил)-5-[3- хидроксиметил)изоксазол- 5-ил]тетраhydroфуран-3,4- диол	Аналогичен на ход Bb	LC/MS (Система С) R _t 2.32 мин. Масспектър <i>m/z</i> 453/455 [MН ⁺]
192	(2R,3R,4S,5S)-2-[2-Хлоро-6- (тетраhydro-2Н-пиран-4- иламино)-9Н-пурин-9-ил]- 5-[3-(хидроксиметил)- изоксазол-5- ил]тетраhydroфуран-3,4- диол	Аналогичен на ход Bb	LC/MS (Система С) R _t 2.32 мин. Масспектър <i>m/z</i> 453/455 [MН ⁺]
193	2-[(2-Хлоро-9- {(2R,3R,4S,5S)-3,4- дихидрокси-5-[3- (хидроксиметил)изоксазол- 5-ил]тетраhydroфуран-2- ил}-9Н-пурин-6-ил)амино]- N-етилетансулфонамид	Аналогичен на ход Bb	LC/MS (Система С) R _t 2.32 мин. Масспектър <i>m/z</i> 504/506 [MН ⁺]
194	Етил-4-[(2-хлоро-9- {(2R,3R,4S,5S)-3,4- дихидрокси-5-[3- (хидроксиметил)изоксазол- 5-ил]тетраhydroфуран-2- ил}-9Н-пурин-6- ил)амино]пиперидин-1- карбоксилат	Аналогичен на ход Bb	LC/MS (Система С) R _t 2.60 мин. Масспектър <i>m/z</i> 524 [MН ⁺]

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
195	(2R,3R,4S,5S)-2-[2-Хлоро-6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-[3-(хидроксиметил)-изоксазол-5-ил]-тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход Bb	LC/MS (Система C) R _t 3.10 мин. Масспектър <i>m/z</i> 497 [MH ⁺]
196	(2R,3R,4S,5S)-2-[2-Хлоро-6-(2-хлоро-4-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-[3-(хидроксиметил)-изоксазол-5-ил]-тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход Bb	LC/MS (Система C) R _t 3.02 мин. Масспектър <i>m/z</i> 497/499 [MH ⁺]
197	(2R,3R,4S,5S)-2-[2-Хлоро-6-(2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход Bb	LC/MS (Система C) R _t 2.72 мин. Масспектър <i>m/z</i> 463 [MH ⁺]
198	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-Етилизоксазол-5-ил)-5-[2-метокси-6-(тетраhydro-2Н-пиран-4-иламино)-9Н-пурин-9-ил]-тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход L	LC/MS (Система C) R _t 2.57 мин. Масспектър <i>m/z</i> 447 [MH ⁺]
199	Етил-4-({9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-етилизоксазол-5-ил)-3,4-дихидроxitетраhydroфуран-2-ил]-2-метокси-9Н-пурин-6-ил}амино)-пиперидин-1-карбоксилат	Аналогичен на ход L	LC/MS (Система C) R _t 2.75 мин. Масспектър <i>m/z</i> 518 [MH ⁺]

Таблица 1. Примери

Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
200	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-Етилизоксазол-5-ил)-5-(6-{{(1S,2S)-2-хидроксициклопентил}амино}-2-метокси-9Н-пурин-9-ил)-тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход L	LC/MS (Система С) R _t 2.66 мин. Масспектър <i>m/z</i> 447 [МН ⁺]
201	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-етилизоксазол-5-ил)-5-(6-{{2-(етилсулфонил)-етил}амино}-2-метокси-9Н-пурин-9-ил)-тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход L	LC/MS (Система С) R _t 2.42 мин. Масспектър <i>m/z</i> 483 [МН ⁺]
202	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-Хлоро-4-флуороанилино)-2-метокси-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-етилизоксазол-5-ил)тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход L	LC/MS (Система С) R _t 3.12 мин. Масспектър <i>m/z</i> 491 [МН ⁺]
203	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-Етилизоксазол-5-ил)-5-[6-(2-флуороанилино)-2-метокси-9Н-пурин-9-ил]тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход L	LC/MS (Система С) R _t 2.95 мин. Масспектър <i>m/z</i> 457 [МН ⁺]
204	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-Хлоро-2-флуороанилино)-2-метокси-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-етилизоксазол-5-ил)тетраhydroфуран-3,4-диол	Аналогичен на ход L	LC/MS (Система С) R _t 3.20 мин. Масспектър <i>m/z</i> 491 [МН ⁺]

Таблица 1. Примери			
Пр. No	Наименование	Данни за експерим. (заб. 1)	Характеристични данни
205	2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-Бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[6-(циклопропил-амино)-9H-пурин-9-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход N	LC/MS (Система C) R _t 2.53 мин. Масспектър m/z 402 [MH ⁺]
206	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-Бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[2-хлоро-6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход Cc	LC/MS (Система C) R _t 3.32 мин. Масспектър m/z 524 [MH ⁺]
207	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-Хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-(5-изопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол	Аналогичен на ход Z	LC/MS (Система C) R _t 2.96 мин. Масспектър m/z 476 [MH ⁺]

Описание на експеримента за ход (A)
Междинно съединение 1
N²-(2,2-диметил-пропионил)-хидразид на (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлоро-пурин-9-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина
(3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлоро-пурин-9-ил)-2,2-диметил-тетрахидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина (2.5 g), суспендирана в 1,2-диметоксиметан (100 ml) се третира с 2,2-диметилпропионова киселина хидразид (1.1 g) и 2-етокси-1-етоксикарбонил-1,2-дихидрохиолин (EEDQ) и сместа се загрява на обратен хладник в продължение на 16 h. Сместа се излива във воден разтвор на лимонена киселина (250 ml) и се екстрахира с етилацетат; органичните слоеве се промиват с лимонена киселина и солна луга, изсушават се (MgSO₄) и се изпаряват във вакуум, давайки суровия продукт. Пречистването посредством бърза хроматография върху си-

30 ликагел (патрон Biotage), елуиран със смес етилацетат:циклохексан 65:35, дава съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (1.92 g).

LC/MS (Система B): R_t 2.49 min.

35 Масспектър m/z 439 [MH⁺].

Междинно съединение 2

9-[6S-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-(3aR,6aS)-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил]-6-хлоро-9H-пурин

40 N²-(2,2-диметил-пропионил)-хидразид на (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлоро-пурин-9-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина (1.5 g) се разтваря в тионилхлорид (15 ml) и разтворът се облъчва в микровълнова пещ при мощност 150 W в продължение на 7 min. Излишъкът от тионилхлорид се изпарява във вакуум, давайки суровия продукт, който се разтваря в сух ацетонитрил (6 ml) и се

50

загрява на обратен хладник в продължение на 3 h. Разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства посредством бърза хроматография върху силикагел, елуиран със смес етилацетат:циклохексан 35:65 - 40:60, давайки съединението, посочено в заглавието, във вид на бяло твърдо вещество (0.645 g).

LC/MS (Система В) R_t 2.86 min.

Масспектър m/z 421 $[MH^+]$.

Междинно съединение 3

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-5-(6-хлоро-пурин-9-ил)-тетрахидро-фуран-3,4-диол

9-[6S-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-(3aR,6aS)-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил]-6-хлоро-9H-пурин (0.64 g) се третира със смес 10:1 трифлуорооцетна киселина:вода (9 ml) при 0°C в продължение на 5 h, и сместа се оставя да престои в хладилник (2°) една нощ. Сместа се изпарява във вакуум до малък обем (около 1 ml), излива се в леденостуден воден разтвор на натриев бикарбонат и се екстрахира с етилацетат (3x50 ml). Органичните слоеве се промиват със солна луга, изсушават се ($MgSO_4$) и се изпаряват във вакуум, при което се получава суровия продукт (371 mg).

LC/MS (Система В) R_t 2.42 min;

Масспектър m/z 381 $[MH^+]$.

Пример 3.

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-5-[6-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-диол

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-5-(6-хлоро-пурин-9-ил)-тетрахидро-фуран-3,4-диол (41 mg) се загрива на обратен хладник с 4-аминотетрахидропиран хидрохлорид (59 mg), диизопропилетиламин (0.11 ml), и изопропанол (5 ml) в продължение на 15 h. Разтворителят се изпарява във вакуум и остатъкът се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуиран със смес етилацетат:метанол 100:0 - 90:10, давайки съединението, посочено в заглавието (37 mg).

LC/MS (Система В) R_t 2.31 min;

Масспектър m/z 446 $[MH^+]$.

Описание на експеримента за ход (В)

Междинно съединение 4

2-хлоро-N-(тетрахидро-пиран-4-ил)-аденозин

Смес от 4R-ацетокси-5R-ацетоксиметил-2R-(2,6-дихлоро-пурин-9-ил)-тетрахидрофуран-3R-илестер на оцетната киселина (10 g), диизопропилетиламин (5.7 ml) и 4-аминотетрахидропиран хидрохлорид (2.02 g), в изопропанол (200 ml) се загрива при 50° в продължение на 4 h. Охладената смес се изпарява във вакуум, остатъкът се разтваря повторно в метанол (200 ml) и през разтвора в продължение на 2 h се пропуска газообразен амоняк. Сместа се разбърква една нощ при 22°C и се изпарява във вакуум, давайки кафяв маслообразен остатък. Пречистването посредством бърза хроматография върху силикагел (Merck 9385), елуиран със смес 75:8:1 DCM:EtOH:880 NH_3 до 50:8:1 DCM:EtOH:880 NH_3 , дава съединението, посочено в заглавието, под формата на бледокафяво маслообразно вещество (7.81 g).

LC/MS (Система В) R_t 2.24 min;

Масспектър m/z 3.86 $[MH^+]$.

Междинно съединение 5

{6R-[2-хлоро-6-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-пурин-9-ил]-2,2-диметил-тетрахидро-(3aR,6aR)-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил}-метанол

Разтвор на 2-хлоро-N-(тетрахидро-пиран-4-ил)-аденозин (7.81 g) в ацетон (500 ml) се третира с 2,2-диметоксипропан (14.7 ml) и р-толуенсулфонова киселина (3.8 g) и сместа се разбърква една нощ при 22°C. Образува се бяла утайка. Сместа се изпарява във вакуум и остатъкът се разделя между етилацетат (700 ml) и воден разтвор на натриев бикарбонат (500 ml). Органичният слой се промива с воден разтвор на натриев бикарбонат (2 x 250 ml), изсушава се (Na_2SO_4) и се изпарява във вакуум, давайки бледокафява пена (7 g). Пречистването посредством бърза хроматография върху силикагел (Merck 9385), елуиран със смес етилацетат:циклохексан 4:1, дава съединението, посочено в заглавието, под формата на бледожълта пена (5.7 g).

LC/MS (Система В) R_t 2.68 min;

Масспектър m/z 426 $[MH^+]$.

Междинно съединение 6

(3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-хлоро-6-(тетрахидро-пиран-4-иламино)-пурин-9-ил]-2,2-диметил-тетрахидро-фуро[3,4-d][1,3] диоксол-4-карбоксилна киселина

Разтвор на {6R-[2-хлоро-6-(тетрахидро-

пиран-4-иламино)-пурин-9-ил]-2,2-диметил-тетра-
 рахидро-(3aR,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-
 ил]-метанол (2.5 g) в етилацетат (90 ml) се тре-
 тира с наситен воден разтвор на натриев бикар-
 бонат (60 ml) и двуфазната смес се разбърква
 бързо при 0°C. След разбъркване в продълже-
 ние на 5 min при 0°C се прибавя калиев бромид
 (70 mg), последван от 2,2,6,6-тетраметил-1-
 пиперидинилокси, свободен радикал (ТЕМРО)
 (4.6 mg). Към охладената разбърквана смес в
 продължение на 15 min на капки се прибавя пря-
 сно приготвен разтвор на натриев бикарбонат
 (185 mg) във воден разтвор на натриев хипох-
 лорит (3.2 ml) и вода. Сместа се разбърква още
 20 min при 0°C. Правят се две допълнителни до-
 бавки на калиев бромид, ТЕМРО и прясно при-
 готвен натриев бикарбонат/воден разтвор на
 натриев хипохлорит в същите количества, как-
 то преди това, последвани всеки път от разбър-
 кване при 0°C в продължение на 15-20 min.
 Сместа се излива в етилацетат (400 ml), разкла-
 ща се с натриев сулфит (10 g), разрежда се с во-
 да (300 ml), разклаща се и органичният и водни-
 ят слой се разделят. Водният слой се подкисля-
 ва до pH 1-2 с 2N разтвор на солна киселина и се
 екстрахира с етилацетат (2 x 300 ml).
 Органичните слоеве се смесват с този от втора-
 та идентична реакция и се изпаряват във вакуум,
 давайки продукта под формата на кремава пяна
 (4.47 g).

LC/MS (Система В) R_t 2.81 min;

Масспектър m/z 440 [MH⁺].

Междинно съединение 7

N-(2,2-диметил-пропионил)-хидразид на
 (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-хлоро-6-(тетрахидро-пи-
 ран-4-иламино)-пурин-9-ил]-2,2-диметил-тетра-
 хидро-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна
 киселина

Към разбъркван разтвор на (3aS,4S,6R,-
 6aR)-6-[2-хлоро-6-(тетрахидро-пиран-4-илами-
 но)-пурин-9-ил]-2,2-диметил-тетрахидро-фу-
 ро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина
 (350 mg) в сух тетрахидрофуран (8 ml) при 0°C
 под азот се прибавя диизопронилетиламин
 (0.487 ml). След 5 min се прибавя пивалоилхлор-
 ид (0.098 ml) и сместа се разбърква в продъл-
 жение на 2.5 h при 0°C. Прибавя се хидразид на
 2,2-диметилпропионова киселина в тетрахидро-
 фуран (2 ml) при 0° и разбъркването продължа-
 ва една нощ при 0-22°C. Сместа се концентрира

във вакуум и се разделя между етилацетат (2 x
 30 ml) и наситен воден разтвор на натриев би-
 карбонат (30 ml). Органичните слоеве се про-
 миват със солна луга (50 ml), изсушават се
 (MgSO₄) и се изпаряват във вакуум. Остатъкът
 се превръща в азеотропна смес с дихлорометан
 (10 ml), давайки съединението, посочено в
 заглавието, под формата на кремаво твърдо ве-
 щество (357 mg).

LC/MS (Система В) R_t 2.76 min;

Масспектър m/z 538 [MH⁺].

Междинно съединение 8

{9-[6S-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадиазол-2-
 ил)-2,2-диметил-тетрахидро-(3aR,6aS)-
 фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил]-2-хлоро-9H-
 пурин-6-ил}-(тетрахидро-пиран-4-ил)-амин

N'-(2,2-диметил-пропионил)-хидразид на

(3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-хлоро-6-(тетрахидро-пи-
 ран-4-иламино)-пурин-9-ил]-2,2-диметил-тетра-
 хидро-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна
 киселина (150 mg) се разтваря в N,N-диметил-
 формамид (1.2 ml) и разтворът се охлажда до
 0°C под азот. Към охладения разбъркван разт-
 вор се прибавя фосфорен оксихлорид (0.039 ml).

25 Разтворът се разбърква 1 h при 0°C и 16 h при
 22°C. Сместа се охлажда до 0°C, прибавя се още
 фосфорен оксихлорид (0.026 ml) и получената
 смес се разбърква в продължение на 1 h при 0°C
 и 20 h при 22°C. Сместа се изпарява частично

30 във вакуум и се разделя между етилацетат (2 x
 30 ml) и воден разтвор на натриев бикарбонат
 (30 ml). Органичните слоеве се изсушават
 (MgSO₄) и концентрират във вакуум, давайки
 жълто масло. Пречистването посредством бър-
 за хроматография върху силикагел, елуиран с
 30-100% етилацетат в циклохексан, дава
 съединението, посочено в заглавието (60 mg).

LC/MS (Система А) R_t 4.41 min;

Масспектър m/z 520 [MH⁺].

Пример 8.

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-трет-бутил-[1,3,4]ок-
 сиадиазол-2-ил)-5-[2-хлоро-6-(тетрахидро-пиран-
 4-иламино)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-
 диол-формат

45 {9-[6S-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадиазол-2-
 ил)-2,2-диметил-тетрахидро-(3aR,6aS)-фу-
 ро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил]-2-хлоро-9H-пури-
 н-6-ил}-(тетрахидро-пиран-4-ил)-амин (60 mg) се
 разтваря в смес 10:1 трифлуорооцетна кисели-
 на:вода (2 ml) и сместа се разбърква 1 h при 0°C

и 4 h при 22°C. Сместа се изпарява във вакуум и се превръща в азеотропна смес с толуен (2 x 6 ml). Остатъкът се пречиства посредством препаративна HPLC (градиентен профил 5-90% (ii) в продължение на 18.5 min), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (37 mg).

LC/MS (Система А) R_f 3.86 min;

Масспектър m/z 480 $[MH^+]$.

Описание на експеримента за ход (C)

Междинно съединение 9

Метилестер на (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-циклопентиламино-пурин-9-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина

Разтвор на (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-циклопентиламино-пурин-9-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина (3.018 g) и 2-етокси-1-етоксикарбонил-1,2-дихидрохинолин (2.66 g) в метанол (120 ml) се загрева на обратен хладник в продължение на 17 h. Получената смес се концентрира във вакуум и остатъкът се разтваря в етилацетат (150 ml). Разтворът се промива с 0.5 M воден разтвор на лимонена киселина (3 x 25 ml) и солна луга (50 ml), изсушава се (магнезиев сулфат) и се изпарява във вакуум, давайки бяла пена. Пречистването посредством колонна хроматография върху силикагел, елуиран със смес етилацетат:циклохексан (1:1), дава съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (2.32 g).

TLC SiO_2 (CH_2Cl_2 :MeOH:880 NH_3 94:6:1) R_f = 0.62.

Междинно съединение 10

Хидразид на (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-циклопентиламино-пурин-9-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина

Смес от метилестер на (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-циклопентиламино-пурин-9-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина (0.48 g) и хидразин хидрат (0.29 ml) в метанол (10 ml) се загрева при кипене в продължение на 28 h. След охлаждане до стайна температура сместа се концентрира във вакуум и остатъкът се изпарява двукратно с дихлорометан (2 x 20 ml), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (0.49 g).

NMR (DMSO) 9.4 (1H, brs, NH), 8.32 (1H, s, CH), 8.20 (1H, s, CH), 7.90 (1H, brd, NH), 6.35 (1H, brs, CH), 5.28 (2H, brm, 2 x CH), 4.65 (1H, brs, CH), 4.50 (1H, brm, CH), 4.20 (2H, brs, NH₂), 2.0-1.5 (11H, 2xm + s, 4 x CH₂ + CH₃)

Междинно съединение 11

Циклопентил-[9-(2,2-диметил-6S-[1,3,4]оксадиазол-2-ил-тетрахидро-(3aR,6aS)-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил)-9H-пурин-6-ил]-амин

Смес от (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-циклопентиламино-пурин-9-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина хидразид (0.5 g) и триетилортоформат (5 ml, 4.45 g) се загрева при кипене в продължение на 48 h; при охлаждане разтворът се изпарява, давайки кафяво масло. Пречистването посредством бърза хроматография върху силикагел, елуиран със смес етилацетат:циклохексан (3:1), дава съединението, посочено в заглавието, под формата на кремава пена (0.157 g).

TLC SiO_2 (Етилацетат:циклохексан 3:1) R_f = 0.17.

Пример 15.

(2R,3R,4S,5S)-2-(6-циклопентиламино-пурин-9-ил)-5-[1,3,4]оксадиазол-2-ил-тетрахидро-фуран-3,4-диол

Към циклопентил-[9-(2,2-диметил-6S-[1,3,4]оксадиазол-2-ил-тетрахидро-(3aR,6aS)-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил)-9H-пурин-6-ил]-амин (0.157 g) при 0°C се прибавят трифлуороцетна киселина (1.5 ml) и вода (0.15 ml) и сместа се разбърква в продължение на 2 h. Полученият разтвор се излива в 8% воден разтвор на натриев бикарбонат (10 ml) и се екстрахира с етилацетат (4 x 20 ml); органичните слоеве се изсушават ($MgSO_4$), филтруват се и се изпаряват до сухо, давайки бледокремава пена (0.148 g). Прибавя се метанол (20 ml) и твърдото вещество се отфилтрува, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (0.46 g).

TLC SiO_2 (Етилацетат) R_f = 0.13;

Анализ, получено: C, 50.77; H, 5.14; N, 25.53%,

$C_{16}H_{19}N_7O_4 \cdot 0.2 MeOH \cdot 0.1 H_2O$ изисква: C, 50.99; H, 5.3; N, 25.7%.

Описание на експеримента за ход (D)

Междинно съединение 12

(3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлоро-пурин-9-ил)-

2,2-диметил-тетраhydro-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина (2-оксо-бутил)-амид

Разтвор на (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлоро-пурин-9-ил)-2,2-диметил-тетраhydro-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина (1.3 g) в сух тетраhydroфуран (30 ml) се охлажда до 3°C преди да се прибави триетиламин (1.07 ml). След разбъркване в продължение на 15 min при 3°C се прибавя триметилацетилхлорид (0.56 ml) и суспензията се разбърква в продължение на 40 min при 3°C. Тази суспензия се прибавя към разбърквана смес от 2-оксобутиламин хидрохлорида в ацетонитрил (50 ml), съдържащ триетиламин (2.3 ml). Сместа се оставя да се затопли до стайна температура, разбърква се една нощ и се разделя между етилацетат (150 ml) и 10% воден разтвор на натриев хлорид (100 ml). Отделената водна фаза се екстрахира допълнително с етилацетат (2 x 100 ml) и смесените органични екстракти се промиват със солна луга (70 ml), изсушават се и се концентрират във вакуум, давайки тъмночервена смола (1.83 g). Пречистването посредством хроматография върху силикагел (Merck 7734), елуиран със смес дихлорометан:етанол:амоняк (250:8:1) дава съединението, посочено в заглавието, под формата на жълто-кафява пяна (1.11 g).

NMR делта (CDCl₃) 8.68 (1H, s, CH), 8.27 (1H, s, CH), 6.73 (1H, brt, NH), 6.30 (1H, d, CH), 5.64 (1H, dd, CH), 5.46 (1H, dd, CH), 4.80 (1H, d, CH), 3.76 (2H, ABX, CH₂), 2.26 (2H, q, CH₂), 1.65 (3H, s, -CH₃), 1.42 (3H, s, -CH₃), 0.99 (3H, t, CH₃).

Междинно съединение 13

6-хлоро-9-[6S-(5-етил-оксазол-2-ил)-2,2-диметил-тетраhydro-(3aR,6aS)-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил]-9H-пурин

Към разбъркван разтвор на (2-оксо-бутил)-амид на (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлоро-пурин-9-ил)-2,2-диметил-тетраhydro-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина (1.05 g), в ацетонитрил (60 ml) се прибавя фосфорен оксихлорид (1.43 g). Разтворът се разбърква при кипене в продължение на 5.5 h преди отстояване една нощ при стайна температура. Разбъркването продължава още 4.5 h при кипене и сместа се охлажда и се разделя между етилацетат (150 ml) и 8% воден разтвор на натриев бикарбонат (100 ml). Отделената водна фаза се ек-

рахира допълнително с етилацетат (1 x 100 ml) и смесените органични екстракти се изсушават и концентрират във вакуум, давайки червена смола (1.8 g). Пречистването посредством хроматография върху силикагел (Merck 7734), елуиран със смес дихлорометан:етанол:амоняк (250:8:1) дава съединението, посочено в заглавието, под формата на жълта смола (0.86 g).

TLC SiO₂ (CH₂Cl₂:EtOH:880NH₃, 100:8:1)

R_f = 0.5.

Междинно съединение 14

(2R,3R,4S,5S)-2-(6-хлоро-пурин-9-ил)-5-(5-етил-оксазол-2-ил)-тетраhydro-фуран-3,4-диол

Към охладен (0°) 6-хлоро-9-[6S-(5-етил-оксазол-2-ил)-2,2-диметил-тетраhydro-(3aR,6aS)-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил]-9H-пурин (0.85 g) се прибавя студена (0°C) смес от трифлуорооцетна киселина (8.2 ml) и вода (0.8 ml). Сместа се разбърква при 0°C в продължение на 5 h преди да се остави в хладилник за една нощ. Сместа се концентрира във вакуум, давайки жълт остатък, който се превръща в азеотропна смес с дихлорометан:етанол:амоняк (75:8:1) (3 x 40 ml), давайки жълта течност (4 ml). Последната се разрежда с етанол (5 ml) и се пречиства посредством хроматография върху силикагел (Merck 7734), елуиран със смес дихлорометан:етанол:амоняк (100:8:1) (50:8:1), давайки диола от заглавието под формата на бледожълто твърдо вещество (0.355 g).

NMR делта (DMSO) 9.00 (1H, s, CH), 8.85 (1H, s, CH), 6.99 (1H, fina t, CH), 6.1-5.9 (2H, 2x brs, 2 x OH), 5.05 (1H, d, CH), 4.89 (1H, t, CH), 4.70 (1H, t, CH), 2.7 (2H, dq, CH₂), 1.20 (3H, t, CH₃).

Пример 16.

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-етил-оксазол-2-ил)-5-[6-(тетраhydro-пиран-4-иламино)-пурин-9-ил]-тетраhydro-фуран-3,4-диол

Към разтвор на (2R,3R,4S,5S)-2-(6-хлоро-пурин-9-ил)-5-(5-етил-оксазол-2-ил)-тетраhydro-фуран-3,4-диол (0.19 g) в изопропанол (15 ml) се прибавя диизопропилетиламин (0.3 ml) и 4-амино-тетраhydroпиран хидрохлорид (0.135 g). След разбъркване при кипене в продължение на 16 h се прибавя допълнително количество диизопропилетиламин (0.2 ml) и 4-аминотетраhydroпиран хидрохлорид (60 mg). Разбъркването продължава още 20 h при кипене преди сместа

да се охлади и концентрира във вакуум, давайки жълта смола (0.8 g). Пречистването посредством хроматография върху силикагел (Merck 7734) с дихлорометан:етанол:амоняк (250:8:1) - (100:8:1), дава съединението, под формата на бяла пяна (0.182 g). Масспектър m/z 417 $[M]^+$

NMR делта ($CDCl_3$) 8.27 (1H, s, CH), 8.13 (1H, s, CH), 6.72 (1H, s, CH), 6.6-6.2 (1H, vbrs, -OH), 6.21 (1H, d, CH), 5.98 (1H, brd, NH), 5.31 (1H, d, CH), 4.79 (2H, m, 2 x CH), 4.40 (1H, brs, CH), 4.02 (2H, brd, 2 x CH екваториален), 3.57 (2H, t, 2 x CH аксиален), 2.66 (2H, q, CH_2), 2.07 (2H, brd, 2 x CH екваториален), 1.63 (2H, brq, 2 x CH аксиален), 1.23 (3H, t, CH_3).

Описание на експеримента за ход (E) 15

Пример 17.

(2S,3S,4R,5R)-2-(6-циклопентиламино-пурин-9-ил)-5-(5-циклопропил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-тетрахидро-фуран-3,4-диол

N^7 -[6R-(6-циклопентиламино-пурин-9-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-(3aS,6aR)-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4S-карбонил]-хидразид на циклопропанкарбоксилна киселина (12 mg) се загрева в продължение на 8 h при 80°C с реактив на Lawesson (19 mg) в ацетонитрил (2 ml). Допълнително се прибавя реактив на Lawesson (40 mg) и сместа се загрева при 70°C в продължение на 16 h. Разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства посредством хроматография върху силикагел (патрон Varian Bondelut), елуиран със смес етилацетат:циклохексан 20:80 - 100:0 и етилацетат:метанол 98:2 - 95:5, давайки защитения продукт (31 mg). Този продукт се третира с трифлуорооцетна киселина (1 ml) и вода (0.1 ml) и разтворът се оставя да престои една нощ (19 h) при 4°C. Сместа се излива в леденостуден воден разтвор на натриев бикарбонат (15 ml) и се екстрахира с етилацетат (3 x 15 ml). Органичните слоеве се промиват със солна луга, изсушават се ($MgSO_4$) и се изпаряват във вакуум, давайки безцветна смола. Пречистването посредством автоматизирана HPLC (градиентен профил 30-60% (ii) в продължение на 20 min) дава съединението, посочено в заглавието (1.33 mg).

LC/MS (Система A) R_t 4.0 min 45

Масспектър m/z 430 $[M]^+$.

Описание на експеримента за ход (F)

Междинно съединение 15

(3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-изопропиламино-пурин-9-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-фууро[3,4-

d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина

Смес от (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлоро-пурин-9-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина (5.82 g) и изопропиламин (7.27 ml) в изопропанол (20 ml) се загрева на обратен хладник в продължение на 40 h, охлажда се до стайна температура и се концентрира във вакуум. Полученият остатък се разделя между етилацетат (75 ml) и лимонена киселина (0.5M, 75 ml). Слоевете се разделят и органичната фаза се промива с разтвор на лимонена киселина (2 x 50 ml). Смесените органични екстракти се промиват с вода (50 ml) и солна луга (80 ml), изсушават се ($MgSO_4$), филтруват се и се концентрират във вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на светлокафява пяна (4.49 g).

TLC SiO_2 (етилацетат) $R_f = 0.35$.

Междинно съединение 16

Метилестер на (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-изопропиламино-пурин-9-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина

Смес от (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-изопропиламино-пурин-9-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина (4.82 g) и 2-етокси-N-етоксикарбонил-1,2-дихидрохинолин (EEDQ, 3.36 g) в метанол (150 ml) се загрева на обратен хладник в продължение на 60 h. След охлаждане до стайна температура разтворът се концентрира във вакуум и полученият остатък се разделя между етилацетат (100 ml) и разтвор на лимонена киселина (0.5M, 75 ml). Водният слой се екстрахира с етилацетат (4 x 25 ml) и смесените органични екстракти се промиват с вода (50 ml) и солна луга (75 ml), изсушават се ($MgSO_4$), филтруват се и се концентрират във вакуум. Полученият остатък се пречиства посредством бърза хроматография върху силикагел, елуиран със смес етилацетат:циклохексан (1:1) давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (3.76 g).

TLC SiO_2 (етилацетат:циклохексан 1:1) $R_f = 0.20$.

Междинно съединение 17

Хидразид на (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-изопропиламино-пурин-9-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина

Смес от метилестер на (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-изопропиламино-пурин-9-ил)-2,2-диметилтетрахидро-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина (3.76 g) и хидразин хидрат (1.26 ml) в метанол (140 ml) се загрява на обратен хладник в продължение на 48 h. След охлаждане до стайна температура сместа се концентрира във вакуум и остатъкът се разпръсква с етилацетат, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (3.3 g).

Анализ, получено: C, 51.5; H, 6.5; N, 23.6%,

$C_{16}H_{23}N_7O_4 \cdot 0.4 EtOAc$ изисква: C, 51.0; H, 6.4; N, 23.8%.

Пример 18.

(2R,3R,4S,5R)-2-(6-изопропиламино-пурин-9-ил)-5-(5-метил-4H-[1,2,4]триазол-3-ил)-тетрахидро-фуран-3,4-диол трифлуороацетат

Смес от хидразид на (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-изопропиламино-пурин-9-ил)-2,2-диметилтетрахидро-фуоро[3,4-d][1,3] диоксол-4-карбоксилна киселина (0.5 g), етилацетимидат хидрохлорид (0.24 g) и триетиламин (0.55 ml) в етанол (10 ml) се загрява на обратен хладник в продължение на 72 h и се охлажда до стайна температура. Разтворителят се изпарява във вакуум и остатъкът се пречиства посредством бърза хроматография върху силикагел (Merck 9385), елуиран със смес етилацетат:метанол (9:1), като дава бяло твърдо вещество (0.37 g), което се третира с трифлуорооцетна киселина (3.6 ml) и вода (0.36 ml); сместа се разбърква в продължение на 6 h при 0°C. Полученият разтвор се изпарява до сухо, прибавя се толуен и сместа отново се изпарява до сухо. Полученият остатък се разпръсква с етилацетат, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (0.41 g).

NMR (DMSO) 8.71 (1H, brs, NH), 8.40-8.20 (2H, s + brs 2 x CH), 6.11 (1H, d, CH), 5.00 (1H, d, CH), 4.73 (1H, t, CH), 4.44 (2H, t + brm, 2 x CH), 2.42 (3H, s, CH₃), 1.27 (6H, d, 2 x CH₃).

Анализ, получено: C, 42.9; H, 4.45; N, 23.5%,

$C_{15}H_{20}N_8O_3$ изисква: C, 43.0; H, 4.4; N, 23.6%

Описание на експеримента за ход (G)

Междинно съединение 18

6-хлоро-9-[6S-(3-циклопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-(3aR,-

6aS)-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил]-9H-пурин

Суспензия от (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлоро-пурин-9-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина (4.17 g) в безводен тетраhydroфуран (80 ml) се охлажда под азот до 5°C. Към суспензията се прибавя диизопропилетиламин (4.68 ml). След 10 min се прибавя пивалоилхлорид (1.65 ml), сместа се разбърква 1 h при 0°C и се оставя да се затопли до стайна температура в продължение на 1 h. Отново се охлажда до 5°C, на капки се прибавя циклопропиламидоксим (1.47 g), отстранява се охлаждащата баня и разбъркването продължава 18 h при 22°C. Диизопропилетиламинхидрохлоридът се отделя чрез филтруване и се промива с тетраhydroфуран (100 ml), филтратът се загрява при кипене в продължение на 10 h, охлажда се и се концентрира във вакуум, давайки остатък, който се пречиства посредством хроматография върху силикагел (патрон Varian Mega Bondelut), елуиран със смес етилацетат:циклохексан (3:1), при което се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (1.99 g).

LC/MS (Система B): $R_t = 2.91$ min;

Масспектър m/z 405 (MH⁺).

Междинно съединение 19

(2R,3R,4S,5S)-2-(6-хлоро-пурин-9-ил)-5-(3-циклопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-тетрахидро-фуран-3,4-диол

Разтвор на 6-хлоро-9-[6S-(3-циклопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-(3aR,6aS)-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил]-9H-пурин (1.99 g) в студена смес от трифлуорооцетна киселина:вода (9:1; 25 ml) се държи в продължение на 20 h при 4°C. Полученият разтвор се алкализира на ледена баня с наситен разтвор на натриев бикарбонат (200 ml), екстрахира се с етилацетат (3 x 70 ml) и екстрактите се изсушават (MgSO₄) и концентрират във вакуум. Полученото кафяво масло се пречиства посредством хроматография върху силикагел (патрон Varian Mega Bondelut), елуиран със смес дихлорометан:метанол (10:1) давайки съединението, посочено в заглавието (1.29 g) под формата на бяло твърдо вещество.

LC/MS (Система B): $R_t = 2.42$ min;

Масспектър m/z 365 (MH⁺).

Пример 19.

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-циклопропил-[1,2,4]-

оксадиазол-5-ил)-5-[6-(2S-хидрокси-циклопент-(S)-иламино)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-диол

Към разтвор на (2R,3R,4S,5S)-2-(6-хлоропурин-9-ил)-5-(3-циклопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-тетрахидро-фуран-3,4-диол (50 mg) в изопропанол (5 ml) се прибавя диизопропилетиламин (0.072 ml) и транс-(1S,2S)-2-аминоциклопентанол хидрохлорид (37.8 mg). Сместа се загрява при кипене в продължение на 48 h, охлажда се до стайна температура и се концентрира до сухо във вакуум, давайки остатък, който се пречиства посредством твърдофазна екстракция (5 g, патрон Varian Mega Bondelut, свързана фаза - аминопропил, елуиран с (i) CHCl_3 , (ii) етилацетат:циклохексан (1:1), (iii) етилацетат, (iv) дихлорометан, (v) дихлорометан:метанол (20:1), (vi) дихлорометан:метанол (10:1) и (vii) метанол давайки съединението, посочено в заглавието (47.3 mg).

LC/MS (Система B): $R_t = 2.37$ min;
Масспектър m/z 430 (MH^+).

Описание на експеримента за ход (H)

Междинно съединение 20

Етилестер на 4-[9-(6S-карбокси-2,2-диметил-тетрахидро-(3aR,6aS)-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил)-9H-пурин-6-иламино]-пиперидин-1-карбоксилна киселина

Смес от етил-4-амино-пиперидинкарбоксилат (1.80 ml), (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлоропурин-9-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина (2.0 g) и диизопропилетиламин (2.74 ml) се загрява при кипене в изопропанол (100 ml) в продължение на 70 h. След охлаждане до стайна температура сместа се концентрира във вакуум. Към остатъка се прибавя вода (100 ml) и сместа се подкислява до pH 4 (лимонена киселина). Сместа се екстрахира бързо с дихлорометан (3 x 50 ml) и екстрактите се изсушават (MgSO_4) и се концентрират във вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на жълто твърдо вещество (2.56 g).

LC/MS (Система B): $R_t = 2.62$ min;
Масспектър m/z 477.

Междинно съединение 21

Етилестер на 4-[9-(6S-карбамоил-2,2-диметил-тетрахидро-(3aR,6aS)-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил)-9H-пурин-6-иламино]-пиперидин-1-карбоксилна киселина

Охладен (0°C) разтвор на етилестер на 4-[9-(6S-карбокси-2,2-диметил-тетрахидро-(3aR,6aS)-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил)-9H-пурин-6-иламино]-пиперидин-1-карбоксилна киселина (2.56 g) в безводен дихлорометан (50 ml) се третира с триетиламин (0.82 ml) и пивалоилхлорид (0.73 ml). В разтвора в продължение на 70 min се пропуска амоняк. Сместа се изпарява до сухо във вакуум, давайки суровия продукт, който се разтваря в етилацетат и се промива с вода (3 x 70 ml). Екстрактите се изсушават (MgSO_4) и се концентрират във вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бледооранжево твърдо вещество (1.97 g).

LC/MS (Система B): $R_t = 2.54$ min;

Масспектър m/z 476 (MH^+).

Междинно съединение 22

Етилестер на 4-[9-(6R-циано-2,2-диметил-(3aR,6aR)-тетрахидро-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил)-9H-пурин-6-иламино]-пиперидин-1-карбоксилна киселина

Разтвор на етилестер на 4-[9-(6S-карбамоил-2,2-диметил-тетрахидро-(3aR,6aS)-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил)-9H-пурин-6-иламино]-пиперидин-1-карбоксилна киселина (1.97 g) в безводен ацетонитрил (40 ml) се третира с 4-диметиламинопиридин (1.01 g). Сместа се охлажда до 0°C и на капки се прибавя фосфорен оксихлорид (1.93 ml). Сместа се оставя да се затопли до стайна температура и се разбърква при тази температура в продължение на 1 h, след което се загрява при кипене в продължение на 7 h. След охлаждане сместа се изпарява до сухо във вакуум, давайки суровия продукт, който се разтваря във вода (50 ml) и се екстрахира с етилацетат (3 x 70 ml). Екстрактите се концентрират във вакуум, като се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на бледооранжево твърдо вещество (1.91 g).

LC/MS (Система A): $R_t = 4.09$ min;

Масспектър m/z 458 (MH^+).

Междинно съединение 23

Етилестер на 4-[9-(6R-(N-хидроксикарба-мимидоил)-2,2-диметил-тетрахидро-(3aR,6aR)-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил)-9H-пурин-6-иламино]-пиперидин-1-карбоксилна киселина

Етилестер на 4-[9-(6R-циано-2,2-диметил-(3aR,6aR)-тетрахидро-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил)-9H-пурин-6-иламино]-пиперидин-1-карбоксилна киселина (1.0 g) и хидроксила-

мин (50%; 0.29 ml) се загряват при кипене в етанол (25 ml) в продължение на 9 h. След охлаждане сместа се концентрира във вакуум и остатъкът се съизпарява в толуен (50 ml), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на жълто твърдо вещество (1.25 g).

LC/MS (Система А): $R_t = 3.82$ min;

Масспектър m/z 490 (MH^+).

Междинно съединение 24

Етилестер на 4-{9-[6R-(5-трет-бутил-1,2,4)оксадиазол-3-ил]-2,2-диметил-тетрахидро-(3aR,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил]-9H-пурин-6-иламино)-пиперидин-1-карбоксилна киселина

Етилестер на 4-{9-[6R-(N-хидроксикарбамимидоил)-2,2-диметил-тетрахидро-(3aR,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил]-9H-пурин-6-иламино)-пиперидин-1-карбоксилна киселина (1.0 g) се разбърква с пивалова киселина (15 ml) и пивалоиланхидрид (0.49 ml) при температура на околната среда в продължение на 2 h, след което се загрява при кипене в продължение на 9 h. След охлаждане остатъкът се третира с наситен разтвор на натриев бикарбонат (100 ml) и се екстрахира с етилацетат (4 x 100 ml). Екстрактите се изсушават ($MgSO_4$) и се концентрират във вакуум. Към остатъка се прибавя диетилетер (100 ml). Образува се кафява утайка, която се отфильтрува и филтратът се концентрира във вакуум, давайки суровия продукт. Пречистването посредством хроматография върху силикагел (патрон Varian Mega Bondelut), елуиран с етилацетат, дава съединението, посочено в заглавието, под формата на бледооранжево масло (0.360 g).

LC/MS (Система В): $R_t = 3.13$ min;

Масспектър m/z 557 (MH^+).

Пример 26.

Етилестер на 4-{9-[5R-(5-трет-бутил-1,2,4)оксадиазол-3-ил]-3R,4S-дихидрокси-тетрахидро-фуран-2R-ил]-9H-пурин-6-иламино)-пиперидин-1-карбоксилна киселина

Разтвор на етилестер на 4-{9-[6R-(5-трет-бутил-1,2,4)оксадиазол-3-ил]-2,2-диметил-тетрахидро-(3aR,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил]-9H-пурин-6-иламино)-пиперидин-1-карбоксилна киселина (360 mg) в студена смес от трифлуорооцетна киселина:вода (9:1; 5 ml) се охлажда до $0^\circ C$ в продължение на 20 h. Полученият разтвор се неутрализира с леденостуден наси-

тен разтвор на натриев бикарбонат (70 ml), екстрахира се с етилацетат (3 x 50 ml) и екстрактите се изсушават ($MgSO_4$) и се концентрират във вакуум. Препаративната високоефективна течна хроматография се провежда в колона Supelcosil LC-ABZ (размер 21.2 mm x 10 cm), работеща при 8 ml/min (елуентите са А: 0.1% трифлуорооцетна киселина/вода, В: 0.01% трифлуорооцетна киселина в 95:5 ацетонитрил/вода) (градиентен профил 15-95% в продължение на 25 min), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (6.9 mg).

LC/MS (Система В): $R_t = 2.76$ min;

Масспектър m/z 517 (MH^+).

Описание на експеримента за ход (I)

Междинно съединение 25

(3aS,4S,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметил-тетрахидро-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина метокси-метил-амид

(3aS,4S,6R,6aR)-метокси-2,2-диметил-тетрахидро-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина (11 g) се разтваря в дихлорометан (100 ml), в продължение на 10 min при $22^\circ C$ на порции се прибавя карбонилдимидазол (8.47 g) и разтворът се разбърква в продължение на 0.5 h при $22^\circ C$. N,O-диметилхидроксиламин хидрохлорид (12.5 g) се разтваря във вода (50 ml), прибавя се 10N натриев хидроксид (20 ml) и разтворът се екстрахира с дихлорометан (3 x 50 ml). Дихлорометановите екстракти се изсушават (Na_2SO_4) и филтруват и разтворът се прибавя към горния разтвор. След разбъркване в продължение на 3 дни разтворът се промива с 0.5M лимонена киселина (200 ml) и 8% натриев бикарбонат (200 ml), изсушава се (Na_2SO_4) и се изпарява във вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на безцветно масло (14.2 g).

TLC: SiO_2 (етер) $R_f = 0.33$.

Междинно съединение 26

1-(6R-метокси-2,2-диметил-тетрахидро-(3aS,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4S-ил)-4,4-диметил-пент-2-ин-1-он

3,3-диметил-1-бутин (10 g) в THF (90 ml) се прибавя бавно под азот при $0-5^\circ C$ към 3.0 M разтвор на метилмагнезиев хлорид в THF (50 ml) и се разбърква при $0-5^\circ C$ в продължение на 5 h. В продължение на 20 min при $0-5^\circ C$ се прибавя метоксиметиламин на (3aS,4S,6R,6aR)-6-меток-

си-2,2-диметил-тетраhydro-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина (14.17 g) в THF (20 ml) и разтворът се разбърква 2 h при 0-5°C. Реакционната смес се гаси с 30% амониев хлорид (150 ml) и 2M солна киселина (15 ml) и се екстрахира с етилацетат (2 x 150 ml). Смесените органични фази се изсушават (Na₂SO₄) и се изпаряват във вакуум, а остатъкът се пречиства посредством бърза хроматография върху силикагел (150 g), елуиран със смес циклохексан:диетил етер (2:1), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на безцветно твърдо вещество (4.01 g).

TLC: SiO₂ (етер) R_f = 0.55.

Междинно съединение 27

1-(6R-метокси-2,2-диметил-тетраhydro-(3aS,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4S-ил)-4,4-диметил-пентан-1,3-дион-3-оксим

1-(6R-метокси-2,2-диметил-тетраhydro-(3aS,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4S-ил)-4,4-диметил-пент-2-ин-1-он (573 mg) се разтваря в метанол (6 ml) и се прибавя 50% воден разтвор на хидроксиламин (0.19 ml). След отстояване в продължение на 5 h при 23°C разтворът се концентрира във вакуум, разрежда се с вода (10 ml) и се екстрахира с етилацетат (2 x 15 ml). Екстрактите се изсушават (Na₂SO₄) и се изпаряват във вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на безцветно масло (0.635 g).

TLC: SiO₂ (циклохексан-Et₂O 3:2) R_f = 0.16.

Междинно съединение 28

4R-ацетокси-2S-(3-трет-бутил-изоксазол-5-ил)-5-метокси-тетраhydro-фуран-3R-илестер на оцетната киселина

1-(6R-метокси-2,2-диметил-тетраhydro-(3aS,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4S-ил)-4,4-диметил-пентан-1,3-дион 3-оксим (632 mg) се разтваря в метанол (15 ml) и се прибавя концентрирана солна киселина (1 ml). Полученият разтвор се загрява на обратен хладник под азот в продължение на 20 h, охлажда се и се изпарява във вакуум. Остатъкът се разтваря в пиридин (10 ml) и се прибавят 4-диметиламинопиридин (1 mg) и оцетен анхидрид (2 ml). Разтворът се оставя да престои при 22°C / 3 h и разтворителите се отстраняват във вакуум. Остатъкът се разтваря в етилацетат (100 ml), промива се с 8% натриев бикарбонат (50 ml), изсушава се (Na₂SO₄) и се изпарява във вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бледожълта

смола (575 mg).

Масспектър m/z 342 (MH⁺).

Междинно съединение 29

4R-ацетокси-5S-(3-трет-бутил-изоксазол-5-ил)-2R-(6-хлоро-пурин-9-ил)-тетраhydro-фуран-3R-илестер на оцетната киселина

6-хлоропурин (1.36 g), толуен (20 ml) и хексаметилдисилазан (10 ml) се загряват на обратен хладник под азот в продължение на 2 h, охлажда се и се изпаряват във вакуум. Остатъкът се съизпарява със сух толуен (12 ml) и се разтваря в сух ацетонитрил (20 ml), прибавят се 4R-ацетокси-2S-(3-трет-бутил-изоксазол-5-ил)-5-метокси-тетраhydroфуран-3R-илестер на оцетна киселина (1.01 g) и триметилсилил трифлуорометансулфонат (1.8 ml) и разтворът се загрява на обратен хладник под азот в продължение на 5 h. Разтворът се охлажда, излива се в 8% натриев бикарбонат (150 ml) и се екстрахира с етилацетат (2 x 100 ml). Екстрактите се смесват, изсушават се (Na₂SO₄) и се изпаряват във вакуум. Остатъкът се пречиства посредством бърза хроматография върху силикагел (200 g), елуиран със смес циклохексан-етер (1:1-1:4), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на безцветна пяна (0.953 g).

LCMS (система A) R_t = 4.35 min.

Пример 27.

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-трет-бутил-изоксазол-5-ил)-5-[6-(2S-хидроксициклопент-(S)-иламин)-пурин-9-ил]-тетраhydro-фуран-3,4-диол

4R-ацетокси-5S-(3-трет-бутил-изоксазол-5-ил)-2R-(6-хлоропурин-9-ил)-тетраhydro-фуран-3R-илестер на оцетната киселина (70 mg) и транс-(1S,2S)-2-аминоциклопентанол хидрохлорид (62 mg) се разтварят в изопропанол (10 ml), прибавя се диизопропилетиламин (0.16 ml) и разтворът се загрява на обратен хладник в продължение на 17 h. Разтворителят се изпарява във вакуум и остатъкът се разтваря в наситен метанолов разтвор на амоняк (7 ml) и се оставя да престои в продължение на 3 h. Разтворителят се отстранява във вакуум и остатъкът се пречиства посредством хроматография върху силикагел (5 g), елуиран със смес етилацетат-метанол (10:1). Следващото пречистване посредством автопрепаративна HPLC дава съединението, посочено в заглавието, под формата на безцветна смола (40 mg).

LCMS (система А): $R_t = 3.81$ min;

Масспектър: m/z 445 (MH^+).

Пример 28.

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-трет-бутил-изоксазол-5-ил)-5-[6-(тетраhydro-пиран-4-иламино)-пурин-9-ил]-тетраhydro-фуран-3,4-диол

4R-ацетокси-5S-(3-трет-бутил-изоксазол-5-ил)-2R-(6-хлоро-пурин-9-ил)-тетраhydro-фуран-3R-илестер на оцетната киселина (70 mg) и 4-аминотетраhydroпиран хидрохлорид (62 mg) се разтварят в изопропанол (10 ml), прибавя се диизопропилетиламин (0.16 ml) и разтворът се загрява на обратен хладник в продължение на 17 h. Разтворителят се отстранява във вакуум и остатъкът се разтваря в наситен метанолов разтвор на амоняк (7 ml) и се оставя да престои в продължение на 3 h. Разтворителят се отстранява във вакуум и остатъкът се пречиства посредством твърдофазна екстракция (силикагелен патрон Varian Bondelut, свързана фаза аминопропил), елуиран със смес етилацетат-метанол (10:1). Следващото пречистване посредством автопрепаративна HPLC дава съединението, посочено в заглавието, под формата на безцветна смола (31 mg).

LCMS (система А): $R_t = 3.78$ min;

Масспектър m/z 445 (MH^+).

Описание на експеримента за ход (J)

Междинно съединение 30

(E)-3-диметиламино-1-(6R-метокси-2,2-диметил-тетраhydro-(3aS,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4S-ил)-пропенон

1-(6R-метокси-2,2-диметил-тетраhydro-(3aS,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]диокс-4S-ил)-етанон (0.62 g) се разтваря в толуен (25 ml), прибавя се диметилформаид диметилацетат (5 ml) и разтворът се загрява на обратен хладник под азот в продължение на 17 h. Разтворителите се отстраняват във вакуум и остатъкът се пречиства посредством бърза хроматография върху силикагел (30 g), елуиран с етилацетат, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на жълта смола (0.102 g).

Масспектър m/z 272 (MH^+).

Междинно съединение 31

5-(6R-метокси-2,2-диметил-тетраhydro-(3aR,6aR)-фуоро[3,4-1H-пиразол

(E)-3-диметиламино-1-(6R-метокси-2,2-диметил-тетраhydro-(3aR,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]-диоксол-4R-ил)-пропенон (102 mg) се разтваря

в метанол (15 ml), прибавя се хидразин хидрат (0.5 ml) и разтворът се загрява в продължение на 1.5 h на обратен хладник. Разтворителите се отстраняват във вакуум и остатъкът се пречиства посредством бърза хроматография върху силикагел, елуиран с диетилетер давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на безцветна смола (47 mg).

Масспектър m/z 241 (MH^+).

Междинно съединение 32

4R-ацетокси-2R-(1-ацетил-1H-пиразол-3-ил)-5R-метокси-тетраhydro-фуран-3R-илестер на оцетната киселина

5-(6R-метокси-2,2-диметил-тетраhydro-(3aR,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил)-1H-пиразол (1.66 g) се разтваря в метанол (120 ml), третира се с концентрирана солна киселина (1 ml), загрява се в продължение на 22 h на обратен хладник, охлажда се и се изпарява във вакуум. Остатъкът се разтваря в пиридин (80 ml), прибавя се оцетен анхидрид (4 ml) и разтворът се оставя да престои в продължение на 3 h. Разтворителите се отстраняват във вакуум и остатъкът се разтваря в етилацетат (200 ml) и се промива последователно с 0.5 M лимонена киселина (100 ml), 8% натриев бикарбонат (100 ml) и солна луга (100 ml). Органичната фаза се изсушава (Na_2SO_4), изпарява се във вакуум и остатъкът се пречиства посредством бърза хроматография върху силикагел, елуиран със смес циклохексан-диетил етер (2:1-1:1) давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на безцветна смола (646 mg).

Масспектър m/z 327 (MH^+), 344 (MNH_4^+)

Междинно съединение 33

4R-ацетокси-5R-(1-ацетил-1H-пиразол-3-ил)-2R-(6-хлоро-пурин-9-ил)-тетраhydro-фуран-3R-ил естер на оцетната киселина

6-хлоропурин (1 g) се суспендира в толуен (40 ml), прибавя се хексаметилдисилазан (10 ml) и сместа се загрява на обратен хладник в продължение на 1 h. След охлаждане разтворителите се изпаряват във вакуум, следва съизпаряване с толуен (10 ml). Остатъкът се разтваря в сух ацетонитрил (40 ml), прибавят се 4R-ацетокси-2R-(1-ацетил-1H-пиразол-3-ил)-5R-метокси-тетраhydro-фуран-3R-илестер на оцетната киселина (645 mg), DBU (1 ml) и триметилсилил трифлуорометансулфонат (1 ml) и полученият разтвор се загрява в продължение на 3 h на об-

ратен хладник под азот. Охладеният разтвор се излива в 8% натриев бикарбонат (150 ml) и се екстрахира с етилацетат (2 x 100 ml). Смесените екстракти се изсушават (Na_2SO_4) и се изпаряват във вакуум, давайки смес, която се пречиства посредством бърза хроматография върху силикагел, елуиран със смес етер-циклохексан (3:1), давайки съединението, посочено в заглавието (42 mg).

Масспектър m/z 449/451 (MH^+).

Междинно съединение 34

(2R,3R,4S,5R)-2-(6-хлоро-пурин-9-ил)-5-(2H-пиразол-3-ил)-тетрахидро-фуран-3,4-диол

4R-ацетокси-5-(1-ацетил-1H-пиразол-3-ил)-2R-(6-хлоро-пурин-9-ил)-тетрахидро-фуран-

3R-илестер на оцетната киселина (42 mg) се разтваря в метанол (3 ml) и се охлажда до 0°C .

Прибавя се трет-бутиламин (0.2 ml) и разтворът се оставя да престои в продължение на 25 min при 0°C . Разтворителите се отстраняват във вакуум до получаване на съединението, посочено в заглавието (35 mg).

Масспектър m/z 323/325 (MH^+).

Пример 29.

(2R,3R,4S,5R)-2-(2H-пиразол-3-ил)-5-(6-тетрахидро-пиран-4-иламино-пурин-9-ил)-тетрахидро-фуран-3,4-диол

(2R,3R,4S,5R)-2-(6-хлоро-пурин-9-ил)-5-(2H-пиразол-3-ил)-тетрахидро-фуран-3,4-диол

(35 mg) се разтваря в изопропанол (3 ml), прибавят се N,N-ди-изопропилетиламин (0.12 ml) и тетрахидро-пиран-4-иламин хидрохлорид (46 mg) и полученият разтвор се загрява в продължение

на 17 h на обратен хладник под азот. Разтворителят се отстранява във вакуум, остатъкът се разтваря в метанол (10 ml) и се прибавя 8% натриев бикарбонат (3 ml), последван от силикагел (3 g).

Разтворителите се отстраняват във вакуум и остатъкът се поставя в колонна за бърза хроматография със силикагел, уплътнен в дихлорометан.

Елуирането с дихлорометан-метанол (4:1) дава съединението, посочено в заглавието, под формата на бистра вискозна смола (5.2 mg).

LC/MS (система A) $R_t = 3.34$ min;

Масспектър m/z 388 (MH^+).

Описание на експеримента за ход (K)

Междинно съединение 35

Метокси-метил-амид на (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлоропурин-9-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина

(3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлоро-пурин-9-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина

(3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлоро-пурин-9-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина

(3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлоро-пурин-9-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина (35.88 g) се разтваря в дихлорометан (300 ml) и се третира с 1,1-карбонилдимидазол (20.5 g) при охлаждане в лед. Разтворът се разбърква в продължение на 1 h при 22°C , прибавят се N,O-диметилхидроксиламин хидрохлорид (12.3 g) и пиридин (15 ml) и разбъркването продължава 24 h при 22°C . Разтворът се промива с 0.5M лимонена киселина (250 ml) и 8% натриев бикарбонат (200 ml), изсушава се (Na_2SO_4) и се изпарява във вакуум. Остатъкът се пречиства посредством бърза хроматография върху силикагел, елуиран с етилацетат, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на безцветно твърдо вещество (26.4 g).

LCMS (система A) $R_t = 3.77$ min;
Масспектър m/z 384/386 (MH^+).
Междинно съединение 36
Метокси-метил-амид на (3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(6-тиоксо-1,6-дихидро-пурин-9-ил)-тетрахидро-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина
Метокси-метил-амид на (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлоро-пурин-9-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-фуро[3,4-d][1,3]диоксид-4-карбоксилна киселина (23.3 g) се суспендира в етанол (250 ml) и се третира с натриев кисел сулфид (10 g). Сместа се разбърква на обратен хладник под азот в продължение на 3 h, охлажда се и се изпарява във вакуум. Остатъкът се разтваря във вода (250 ml), подкислява се с 0.5M лимонена киселина (около 40 ml), филтрува се и отфилтруваното твърдо вещество се промива с вода (250 ml) и изопропанол (100 ml) и се изсушава във вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на жълто твърдо вещество (16.3 g).

LC/MS (система A) $R_t = 3.53$ min;

Масспектър m/z 382 (MH^+).

Междинно съединение 37

{9-[6R-(5-трет-бутил-2H-пиразол-3-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-(3,6aR)-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил]-9H-пурин-6-ил}-циклопентиламин

Метокси-метил-амид на (3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(6-тиоксо-1,6-дихидро-пурин-9-ил)-тетрахидро-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина (1 g) се разтваря при загряване в N,N-диметилформамид (DMF) (25 ml) и

Метокси-метил-амид на (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлоро-пурин-9-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-фуро[3,4-d][1,3]диоксид-4-карбоксилна киселина (23.3 g) се суспендира в етанол (250 ml) и се третира с натриев кисел сулфид (10 g).

Сместа се разбърква на обратен хладник под азот в продължение на 3 h, охлажда се и се изпарява във вакуум. Остатъкът се разтваря във вода (250 ml), подкислява се с 0.5M лимонена киселина (около 40 ml), филтрува се и отфилтруваното твърдо вещество се промива с вода (250 ml) и изопропанол (100 ml) и се изсушава във вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на жълто твърдо вещество (16.3 g).

LC/MS (система A) $R_t = 3.53$ min;

Масспектър m/z 382 (MH^+).

Междинно съединение 37

{9-[6R-(5-трет-бутил-2H-пиразол-3-ил)-2,2-диметил-тетрахидро-(3,6aR)-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил]-9H-пурин-6-ил}-циклопентиламин

Метокси-метил-амид на (3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(6-тиоксо-1,6-дихидро-пурин-9-ил)-тетрахидро-фуро[3,4-d][1,3]диоксид-4-карбоксилна киселина (1 g) се разтваря при загряване в N,N-диметилформамид (DMF) (25 ml) и

Метокси-метил-амид на (3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(6-тиоксо-1,6-дихидро-пурин-9-ил)-тетрахидро-фуро[3,4-d][1,3]диоксид-4-карбоксилна киселина (1 g) се разтваря при загряване в N,N-диметилформамид (DMF) (25 ml) и

Метокси-метил-амид на (3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(6-тиоксо-1,6-дихидро-пурин-9-ил)-тетрахидро-фуро[3,4-d][1,3]диоксид-4-карбоксилна киселина (1 g) се разтваря при загряване в N,N-диметилформамид (DMF) (25 ml) и

Метокси-метил-амид на (3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(6-тиоксо-1,6-дихидро-пурин-9-ил)-тетрахидро-фуро[3,4-d][1,3]диоксид-4-карбоксилна киселина (1 g) се разтваря при загряване в N,N-диметилформамид (DMF) (25 ml) и

Метокси-метил-амид на (3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(6-тиоксо-1,6-дихидро-пурин-9-ил)-тетрахидро-фуро[3,4-d][1,3]диоксид-4-карбоксилна киселина (1 g) се разтваря при загряване в N,N-диметилформамид (DMF) (25 ml) и

Метокси-метил-амид на (3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(6-тиоксо-1,6-дихидро-пурин-9-ил)-тетрахидро-фуро[3,4-d][1,3]диоксид-4-карбоксилна киселина (1 g) се разтваря при загряване в N,N-диметилформамид (DMF) (25 ml) и

се филтрува на горещо. Филтратът се третира с диизопропилетиламин (0.5 ml) и смола Мери-филд (хлорометилна форма, 2 g, 0.8 mmol/g, 1% омрежена) и сместа се разклаща в продължение на 24 h. Сместа се филтрува и отфилтруваната смола се промива с DMF (2 x 15 ml), дихлорометан (2 x 15 ml) и етер (3 x 15 ml). Горната смола се прибавя към разтвор на 3,3-диметил-1-бутинилмагнезиев хлорид (получен чрез третиране на 3,3-диметил-1-бутин [2 ml] с 3.0 М метилмагнезиев хлорид в тетраhydroфуран (THF) [4 ml] в THF [25 ml] при 22°C в продължение на 17 h) в THF при 0-5°C и сместа се разбърква в продължение на 6 h при 0-5°C. Прибавят се 2M солна киселина (6 ml) и THF (12 ml) и след разклащане в продължение на 10 min смолата се филтрува и се промива с THF (2 x 15 ml) и етер (2 x 15 ml). Смолата се ресуспендира в DMF (25 ml), прибавя се хидразин хидрат (2 ml) и сместа се разклаща в продължение на 17 h. Сместа се филтрува, промива се с DMF (30 ml), дихлорометан (2 x 10 ml) и етер (3 x 10 ml), ресуспендира се в дихлорометан (15 ml), третира се с 3-хлоропероксibenзоена киселина (57-81%, 0.50 g) и се разклаща в продължение на 17 h при 22°C. Смолата се отфилтрува и се промива с дихлорометан (3 x 10 ml) и етер (2 x 10 ml). Остатъкът в THF (10 ml) се третира с циклопентиламин (88 ml) и диизопропилетиламин (0.16 ml) и сместа се разклаща в продължение на 17 h при 22°C. Сместа се филтрува, промива се с THF-метанол (3:1, 2 x 10 ml) и филтратът и промивната течност се изпаряват във вакуум. Пречистването посредством автоматизирана препаративна HPLC дава съединението, посочено в заглавието (20 mg).

LC/MS (система А) $R_f = 4.48$ min;

Масспектър m/z 468 (MH^+).

Пример 30.

(2R,3R,4S,5R)-2-(5-трет-бутил-2H-пиразол-3-ил)-5-(6-циклопентиламино-пурин-9-ил)-тетраhydro-фуран-3,4-диол

{9-[6R-(5-трет-бутил-2H-пиразол-3-ил)-2,2-диметил-тетраhydro-(3aR,6aR)-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил]-9H-пурин-6-ил}-циклопентиламин (20 mg) се разтваря в смес трифлуорооцетна киселина-вода (9:1, 4 ml) и сместа се оставя да престои в продължение на 17 h при 0-5°C. Разтворът се изпарява във вакуум (температура на банята <30°C) и се гаси с 2M разтвор

на натриев карбонат (15 ml). Сместа се екстрахира с етилацетат (2 x 15 ml) и смесените екстракти се изсушават (Na_2SO_4) и се изпаряват във вакуум. Остатъкът се пречиства посредством хроматография върху силикагел (патрон Varian Bondelut), елуиран със смес етилацетат-метанол (9:1), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бистра смола (19 mg).

LC/MS (система А) $R_f = 4.0$ min;

Масспектър m/z 428 (MH^+).

Описание на експеримента за ход (L)

Междинно съединение 38

3-етил-5-(6R-метокси-2,2-диметил-тетраhydro-(3aR,6aR)-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-48-ил)-изоксазол

Към разбърквана смес от 4R-етинил-6R-метокси-2,2-диметил-тетраhydro-(3aR,6aR)-фууро[3,4-d][1,3]диоксол [литературен източник: *Helv. Chim. Acta* 1980, 63, 1181-1189.] (0.271 g) и фенилизоцианат (0.328 ml) в сух толуен (1.5 ml) под азот, за 5 min се прибавя смес от 1-нитропропан (0.134 ml) и триетиламин (0.038 ml) в сух толуен (1 ml). По време на прибавянето бавно се образува утайка. Получената смес се загрява в продължение на 18 h при температура между 73°C и 82°C. Охладената реакционна смес се филтрува през силикагел, промива се добре с етер и след това с 40% етилацетат-циклохексан. Отстраняването на разтворителя във вакуум дава светлокафяво твърдо вещество (0.487 g), което се подлага на бърза хроматография върху силикагел, елуиран със смес етилацетат: циклохексан 20:80-30:70, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бистро масло (0.329 g).

TLC (циклохексан-етилацетат 3:2) $R_f = 0.49$.

Междинно съединение 39a

4R,5S-диацетокси-2S-(3-етил-изоксазол-5-ил)-тетраhydro-фуран-3R-илестер на оцетната киселина и

Междинно съединение 39b

4R,5R-диацетокси-2S-(3-етил-изоксазол-5-ил)-тетраhydro-фуран-3R-илестер на оцетната киселина

Разтвор на 3-етил-5-(6R-метокси-2,2-диметил-тетраhydro-(3aR,6aR)-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-48-ил)-изоксазол (0.355 g) в смес от трифлуорооцетна киселина (5 ml) и вода (0.05 ml) се разбърква при стайна температура в продължение на 27 h, след което се изпарява във вакуум.

Остатъкът се превръща в азеотропна смес с толуен (x 3), разтваря се под азот в сух дихлорометан (10 ml) и се охлажда до 0°C. Прибавят се 4-(N,N-диметиламино)пиридин (0.048 g), триетиламин (8.3 ml) и след него оцетен анхидрид (2.49 ml). Сместа се разбърква в продължение на една нощ при 0° до стайна температура. Получената смес се изпарява във вакуум, давайки кафява течност (1.34 g). Пречишването посредством бърза хроматография върху силикагел, елуиран със смес етилацетат:циклохексан 20:80:40:60, дава 4R,5S-диацетокси-2S-(3-етил-изоксазол-5-ил)-тетрахидро-фуран-3R-илестер на оцетната киселина (0.192 g) под формата на светлокафяво масло, последван от 4R,5R-диацетокси-2S-(3-етил-изоксазол-5-ил)-тетрахидро-фуран-3R-илестер на оцетната киселина (0.16 g) под формата на светлокафяво масло.

Междинно съединение 39a: SiO₂TLC (циклохексан-етилацетат 3:2), R_f = 0.28;

Междинно съединение 39b: SiO₂TLC (циклохексан-етилацетат 3:2), R_f = 0.22.

Междинно съединение 40

4R-ацетокси-2R-(2,6-дихлоро-пурин-9-ил)-5S-(3-етил-изоксазол-5-ил)-тетрахидро-фуран-3R-илестер на оцетната киселина

Към смес от 4R,5S-диацетокси-2S-(3-етил-изоксазол-5-ил)-тетрахидро-фуран-3R-илестер на оцетната киселина и 4R,5R-диацетокси-2S-(3-етил-изоксазол-5-ил)-тетрахидро-фуран-3R-илестер на оцетната киселина (0.909 g) в сух ацетонитрил (5 ml) при стайна температура под азот се прибавя 2,6-дихлоропуридин (0.779 g) и DBU (0.692 ml), последвани от триметилсилилтрифлат (0.99 ml). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 20 h и се гаси с наситен воден разтвор на натриев карбонат (30 ml). Екстракцията с етилацетат (3 x 40 ml) дава кафява течност (3.54 g). Пречишването посредством бърза хроматография върху силикагел, елуиран със смес етилацетат:циклохексан 40:60-50:50, дава съединението, посочено в заглавието, под формата на кремавобяла пяна (0.798 g).

TLC SiO₂ (циклохексан-етилацетат 2:3), R_f = 0.25.

Междинно съединение 41

4R-ацетокси-2R-[2-хлоро-6-(1S-хидроксиметил-2-фенил-етиламино)-пуридин-9-ил]-5S-(3-етил-изоксазол-5-ил)-тетрахидро-фуран-3R-

илестер на оцетната киселина

4R-ацетокси-2R-(2,6-дихлоро-пуридин-9-ил)-5S-(3-етил-изоксазол-5-ил)-тетрахидро-фуран-3R-илестер на оцетната киселина (151 mg), (S)-фенилаланинол (53 mg) и ди-изопропилетиламин (67 ml) се разтварят в изопропанол (2 ml) и се загряват при 50°C в продължение на 7.5 h. Разтворителят се отстранява във вакуум, давайки суровото съединение от заглавието под формата на бистра смола. (260 mg).

LC/MS (система) R_t = 4.63 min;

Масспектър m/z 585/587.

Пример 31.

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-1S-хидроксиметил-2-фенил-етиламино)-2-метокси-пуридин-9-ил]-5-(3-етил-изоксазол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол

4R-ацетокси-2R-[2-хлоро-6-(1S-хидроксиметил-2-фенил-етиламино)-пуридин-9-ил]-5S-(3-етил-изоксазол-5-ил)-тетрахидро-фуран-3R-илестер на оцетната киселина (259 mg) се прибавя към 25% натриев метоксид в метанол (4 ml) и сместа се разбърква при 22°C в продължение на 8 h. Разтворителят се отстранява във вакуум и остатъкът се пречиства посредством бърза хроматография върху силикагел, елуиран със смес етил ацетат-метанол (10:1), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бледожълта смола (101 mg).

LC/MS (система A) R_t 4.04 min;

Масспектър m/z 497 (MH⁺).

Описание на експеримента за ход (M)

Междинно съединение 42

(3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(6-оксо-1,6-дихидро-пуридин-9-ил)-циклопента[1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина

Калиев перманганат (3.0 g) и калиев хидроксид (1.0 g) се разбъркват заедно във вода (60 ml) в продължение на една нощ при стайна температура, след което разтворът се охлажда до 0°C. [3aS-(3a,4,6,6a)] 1,9-дихидро-9-[тетрахидро-6-(хидроксиметил)-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-диоксол-4-ил]-6H-пуридин-6-он (2.92 g) се прибавя бавно така, че температурата на реакционната смес се поддържа под 5°C. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 5 h, след което се охлажда до 0°C и се третира с натриев метабисулфит (4.2 g). Внимателно се прибавя солна киселина (5M) за довеждане на pH до около 3.5. Разтворът се съх-

ранява една нощ при 4°C и получената утайка се събира, промива се със студена вода и се изсушава във вакуум. Получава се съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (1.82 g).

Масспектър m/z 321 (MH^+).

Междинно съединение 43

6-хлоро-9-[2,2-диметил-6S-(3-циклопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-тетрахидро-(3aS,6aR)-циклопента[1,3]диоксол-4R-ил]-9H-пурин (3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(6-оксо-1,6-дихидро-пурин-9-ил)-циклопента[1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина (118 mg) в безводен хлороформ (4.5 ml) се загрява до кипене с диметилформаид (29 ml) и тионилхлорид (108 ml) в продължение на 4 h. След охлаждане до стайна температура излишъкът от разтворителя и реагентите се отстраняват чрез изпаряване и остатъкът се разтваря в безводен хлороформ (1.5 ml). Сместа се прибавя към охладен (0°C) разтвор на циклопропиламидоксим (110 mg) и пиридин (41 ml) в хлороформ (2.5 ml). Сместа се загрява до кипене в продължение на 24 h. След охлаждане сместа се изпарява до сухо и остатъкът се пречиства посредством бърза хроматография върху силикагел, елуиран със смес етилацетат/циклохексан (40:60). При изпарение се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на безцветна смола (56 mg).

Масспектър m/z 403 (MH^+).

Междинно съединение 44

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-хлоро-пурин-9-ил)-5-(3-циклопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклопентан-1,2-диол

6-хлоро-9-[2,2-диметил-6S-(3-циклопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-тетрахидро-(3aS,6aR)-циклопента[1,3]диоксол-4R-ил]-9H-пурин (50 mg) се третира със студена смес (0°C) трифлуорооцетна киселина-вода (2 ml; 9:1). Сместа се съхранява при 4°C една нощ и се изпарява до сухо. Получава се съединението, посочено в заглавието, под формата на безцветна смола (60 mg).

Масспектър m/z 363 (MH^+).

Пример 32

(1S,2R,3S,5R)-3-(3-циклопропил-[1,2,4]-оксадиазол-5-ил)-5-[2S-хидрокси-циклопент(S)-иламино-пурин-9-ил]-[циклопентан-1,2-диол

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-хлоро-пурин-9-ил)-5-(3-циклопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклопентан-1,2-диол (57 mg) в изопропанол (5 ml)

се третира една нощ при температурата на кипене с транс-(1S,2S)-2-аминоциклопентанол хидрохлорид (34 mg) и диизопропилетиламин (85 μ mol). Излишъкът от разтворител се изпарява и остатъкът се пречиства посредством автоматизирана препаративна високоефективна течна хроматография (HPLC). Съединението, посочено в заглавието, се получава под формата на почти безцветно стъклообразно вещество (15 mg).

LC/MS (Система C): $R_t = 2.4$ min;

Масспектър m/z 428 (MH^+).

Описание на експеримента за ход (N)

Междинно съединение 45

9-((3aR,4R,6S,6aR)-6-[3-трет-бутил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-диметилтетрахидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-6-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-илокси)-9H-пурин

Към разтвор на (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлоро-пурин-9-ил)-2,2-диметилтетрахидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина (10 g) в диметилформаид (200 ml) се прибавя 1-хидроксибензо-триазол (3.96 g) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодимид хидрохлорид (5.62 g). Прибавя се трет-бутилацетамидоксим (3.40 g) в диметилформаид (30 ml) и сместа се разбърква при 20°C в продължение на 24 h под азот. След това сместа се загрява допълнително още 36 h при 70°C. Получената смес след това се охлажда до 20°C, алкализира се с наситен разтвор на натриев бикарбонат (200 ml) и се екстрахира с етилацетат (2 x 150 ml). Органичните слоеве се промиват със солна луга (300 ml), изсушават се ($MgSO_4$), изпаряват се до сухо във вакуум и се разпрашават с етер, давайки жълто твърдо вещество (11.08 g). Пречистването му посредством хроматография върху силикагел, елуиран със смес етилацетат:циклохексан (3:7), дава съединението, посочено в заглавието (4.75 g) под формата на бяло твърдо вещество.

LC/MS (Система C): $R_t = 3.46$ min;

Масспектър m/z 520 [MH^+].

Междинно съединение 46

9-((3aR,4R,6S,6aR)-6-[3-трет-бутил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-диметилтетрахидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-N-изобутил-9H-пурин-6-амин

Към разтвор на 9-((3aR,4R,6S,6aR)-6-[3-трет-бутил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-димер-

тилтетрахидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил}-6-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-илокси)-9H-пурин (50 mg) в диметил-сулфоксид (0.4 ml) се прибавя ди-
 изопропилетиламин (0.1 ml) и изобутиламин (0:038 ml). Сместа се разбърква в продължение на 16 h при 20°C под азот. След това сместа се
 изпарява до сухо във вакуум, давайки остатък, който се пречиства посредством автоматизирана препаративна HPLC, давайки съединението,
 посочено в заглавието (14 mg), под формата на бяло съединение.

LC/MS (система C): $R_t = 3.38$;

Масспектър m/z 458 [MH⁺].

Пример 45.

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[6-(изобутиламино-9H-пурин-9-ил)]тетрахидрофуран-3,4-диол

Разтвор на 9-{(3aR,4R,6S,6aR)-6-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилтетрахидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил}-N-изобутил-9H-пурин-6-амин (14 mg) в студена смес от трифлуорооцетна киселина:вода (9:1; 1 ml) се държи в продължение на 18 h при 4°C. Полученият раз-
 твор се алкализира на ледена баня с наситен воден разтвор на натриев карбонат (20 ml), екстрахира се с етилацетат (2 x 20 ml), екстрактите се изсушават (MgSO₄) и се изпаряват до сухо във вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието (7.66 mg) под формата на бяло твърдо вещество.

LC/MS (Система C): $R_t = 2.85$ min;

Масспектър m/z 418 [MH⁺].

Описание на експеримента за ход (O)

Междинно съединение 47

9-{(3aR,4R,6S,6aR)-6-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилтетрахидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил}-N-(2,4-дифлуорофенил)-9H-пурин-6-амин

9-{(3aR,4R,6S,6aR)-6-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилтетрахидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил}-6-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-илокси)-9H-пурин (50 mg) се разваря в 2,4-дифлуороанилин (0.4 ml) и сместа се загрява при 80°C в продължение на 96 h. След това сместа се охлажда до 20°C и се разделя между дихлорометан (25 ml) и 1M разтвор на солна киселина (15 ml) Отделената водна фаза се екстрахира допълнително с дихлорометан (1 x 25 ml) и смесените органични екстракти се изпаряват до сухо във вакуум. Пречистването посредством

автоматизирана препаративна HPLC дава съединението, посочено в заглавието (18.3 mg), под формата на тъмно мораво смола.

LC/MS (Система C) $R_t = 2.85$ min;

Масспектър m/z 418 [MH⁺].

Пример 49.

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[6-(2,4-дифлуороанилино)-9H-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол

Разтвор на 9-{(3aR,4R,6S,6aR)-6-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2-диметилтетрахидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил}-N-(2,4-дифлуорофенил)-9H-пурин-6-амин (18.3 mg) в студена смес от трифлуорооцетна киселина:вода (9:1, 1 ml) се държи в продължение на 18 h при 4°C. Полученият разтвор се алкализира на ледена баня с наситен разтвор на натриев бикарбонат (20 ml), екстрахира се с етилацетат (2 x 20 ml), екстрактите се изсушават (MgSO₄) и се изпаряват до сухо във вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието (14,3 mg), под формата на мораво твърдо вещество.

LC/MS (Система C) $R_t = 3.03$ min;

Масспектър m/z 474 [MH⁺].

Описание на експеримента за ход (P)

Междинно съединение 48

(3aR,4S,6R,6aR)-6-(6-хлоро-9H-пурин-9-ил)-N-(2-хидроксипропил)-2,2-диметилтетрахидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксо-4-карбоксамид

Към разбъркван разтвор на (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлоро-пурин-9-ил)-2,2-диметилтетрахидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина (10.0 g) в хлороформ (100 ml) се прибавя тионилхлорид (4.3 ml). Сместа се загрява при температурата на кипене под азот в продължение на 60 min. След охлаждане до 20°C разтворителят се отстранява във вакуум и остатъкът се превръща в азеотропна смес с толуен (2 x 50 ml). Суспензия от остатъка в хлороформ (50 ml) и разтвор на 1-амино-2-пропанол (2.3 ml) и диизопропилетиламин (5.1 ml) в хлороформ (50 ml) се прибавят на капки с еднаква скорост в продължение на 10 min при 0°C към хлороформ (50 ml). Сместа се разбърква 18 h при 20°C. Прибавя се фосфатен буфер (pH 6.5, 100 ml) и фазите се разделят. Водната фаза се екстрахира с хлороформ (50 ml). Смесените хлороформени слоеве се изсушават с натриев сулфат и разтворителят се отстранява във вакуум, да-

вайки съединението, посочено в заглавието, във вид на бяла пяна (6.63 g).

Масспектър m/z 398 [MH⁺].

Междинно съединение 49

(3aR,4S,6R,6aR)-6-(6-хлоро-9H-пурин-9-ил)-2,2-диметил-N-(2-оксопропил)тетрахидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксамид

Към смес от (3aR,4S,6R,6aR)-6-(6-хлоро-9H-пурин-9-ил)-N-(2-хидроксипропил)-2,2-диметилтетрахидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксамид (6.60 g) и разпратени 4A молекулни сита (10 g) в дихлорометан (165 ml) при 0°C се прибавя оцетна киселина (3.0 ml), последвана от прибавен на порции пиридиндихромат (9.36 g). Сместа се разбърква в продължение на 15 min при 0°C и след това 2 h при 20°C. Прибавя се изопропанол (10 ml) и сместа се разбърква в продължение на 15 min. Прибавят се силикагел (Merck 9385, 9.9 g) и етилацетат (165 ml) и реакционната смес се разбърква допълнително още 15 min. Сместа се филтрува през целит и утайката на филтъра се промива с етилацетат (300 ml), филтратът се изпарява във вакуум, давайки кафяво твърдо вещество. Пречистването посредством бърза хроматография върху силикагел, елуиран със смес дихлорометан:метанол (100:3), дава светлокафява пяна. Следващото пречистване посредством хроматография върху силикагел (Merck 9385), елуиран с етилацетат, и след това със смес етилацетат:метанол (100:2) дава съединението, посочено в заглавието, под формата на бяла пяна (4.6 g).

TLC SiO₂ (етилацетат:метанол 100:20) R_f = 0.4.

Описание на експеримента за ход (Q)

Междинно съединение 50

(3aR,4S,6R,6aR)-N-(2-хидросибутил)-6-метокси-2,2-диметилтетрахидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксамид

Към разтвор на фуоро[3,4-d]-1,3-диоксол-бета-D рибосуфурозна киселина (5.0 g) в дихлорометан (50 ml) се прибавя карбонил-диимидазол (4.83 g), сместа се разбърква в продължение на 20 min при 20°C, прибавя се 1-амино-2-бутанол (2.45 g) и се разбърква при 20°C под азот в продължение на 18 h. Сместа се разрежда с етер (50 ml) и се промива с наситен разтвор на лимонена киселина (100 ml) и наситен воден разтвор на натриев карбонат (100 ml). Слоевете се разделят и органичните слоеве се концентри-

рат във вакуум; полученият остатък се пречиства посредством бърза колонна хроматография върху силикагел, елуиран със смес 1:1 етилацетат:циклохексан, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бистра смола (3.81 g).

Масспектър m/z 290 [MH⁺]

Междинно съединение 51

(3aR,4S,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметил-

N-(2-оксобутил)-тетрахидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксамид

Към разтвор на (3aR,4S,6R,6aR)-N-(2-хидросибутил)-6-метокси-2,2-диметилтетрахидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксамид (3.81 g) в безводен дихлорометан (115 ml), съдържащ разпратени 4A молекулни сита (5.7 g), при 0°C под азот на порции се прибавят оцетна киселина (2.59 ml) и калиев дихромат (7.93 g). Реакционната смес се разбърква в продължение на 15 min при 0°C и още 2 h при 20°C. Сместа се гаси с изопропанол (40 ml) и се разбърква в продължение на 30 min, прибавят се силикагел (Merck 9385) (40 g) и етилацетат (100 ml) и сместа се разбърква допълнително още 30 min. Тази смес се филтрува през филтър 'harborlite®' и филтратът се концентрира във вакуум, давайки суровия продукт, който се пречиства посредством бърза колонна хроматография върху силикагел, елуиран със смес 2:1 етилацетат:циклохексан, давайки съединението, посочено в заглавието (1.91 g).

¹H NMR делта 7.405 (1H, br t, -NH), 5.125 (1H, br s, CH), 5.095 (1H, dd, CH), 4.655 (1H, br s, CH), 4.565 (1H, d, CH), 4.155 (2H, m, CH₂), 3.555 (3H, s, OMe), 2.505 (2H, q, CH₂), 1.505 (3H, s, -Me), 1.355 (3H, s, -Me), 1.105 (3H, t, -CH₃).

Междинно съединение 52

2-[(3aR,4S,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрахидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-5-етил-1,3-оксазол

Към разтвор на (3aR,4S,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметил-N-(2-оксобутил)тетрахидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксамид (740 mg) в сух толуен (10 ml) под азот се прибавя фосфорен оксихлорид (1.44 ml) и сместа се загрява на обратен хладник в продължение на 3.5 h. Реакционната смес се охлажда до 0°C, гаси се с наситен воден разтвор на натриев карбонат (30 ml), разбърква се енергично в продължение на 30 min и се екстрахира с етилацетат (4 x 50 ml); орга-

ничните слоеве се смесват, промиват се със солна луга (30 ml), изсушават се ($MgSO_4$) и се концентрират във вакуум, давайки суровия продукт, който се пречиства посредством бърза колонна хроматография върху силикагел, елуиран със смес от 5:1 до 7:2 циклохексан:етилацетат, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на жълто масло (0.83 g).

Масспектър m/z 270 [MH^+].

Междинно съединение 53

(2S,3R,4R,5R)-2,4-бис(ацетилокси)-5-(5-етил-1,3-оксазол-2-ил)тетраhydroфуран-3-илацетат

Към 2-[(3aR,4S,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетраhydroфурано-[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-5-етил-1,3-оксазол (0.83 g) се прибавя смес трифлуорооцетна киселина:вода 9:1 (3.56 ml) и сместа се разбърква в продължение на 3.5 h при 20°C. Разтворителите се отстраняват във вакуум, давайки оранжево-кафяво масло. Това вещество се разтваря в пиридин (7 ml), под азот се прибавя оцетен анхидрид (2.76 ml) и сместа се разбърква 18 h при 22°C. Сместа се концентрира във вакуум, разрежда се с етилацетат (50 ml) и се промива с 1M HCl (50 ml), наситен воден разтвор на натриев карбонат (3 x 50 ml) и солна луга (50 ml); органичният слой се изсушава ($MgSO_4$) и разтворителят изпарява до сухо до получаване на съединението, посочено в заглавието, под формата на оранжево-кафяво масло (0.854 g).

Масспектър m/z 342 [MH^+].

Междинно съединение 54

(2R,3R,4R,5S)-4-ацетилокси)-2-(6-хлоро-9H-пури-9-ил)-5-(5-етил-1,3-оксазол-2-ил)тетраhydroфуран-3-илацетат

Към 6-хлоропури-9-ил (0.854 g) се прибавят 1,1,1,3,3,3-хексаметилдисилазан (4 ml) и толуен (15 ml) и сместа се загрява на обратен хладник в продължение на 2 h. Разтворителят се отстранява във вакуум, остатъкът се превръща в азетропна смес с толуен (1x8 ml) и сместа се изпарява до сухо. Към този остатък се прибавят (2S,3R,4R,5S)-2,4-бис(ацетилокси)-5-(5-етил-1,3-оксазол-2-ил)тетраhydroфуран-3-илацетат (0.854 g) в ацетонитрил (20 ml), триметилсилiltrифлат (0.624 ml) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0.374 ml). Реакционната смес се разбърква 18 h при 20°C и 3 h при 80°C, след което се оставя да се охлади. Сместа се излива в наситен воден разтвор на бикарбонат (40 ml) и се ек-

страхира с дихлорометан (4 x 40 ml); органичните слоеве се смесват, изсушават се ($MgSO_4$) и разтворителят се отстранява във вакуум, давайки суровия продукт, който се пречиства посредством бърза хроматография върху силикагел, елуиран със смес циклохексан:етилацетат 4:1 и след това 3:2 до получаване на съединението, посочено в заглавието, под формата на бистра смола (355 mg).

Масспектър m/z 436 [MH^+].

Пример 84.

2-{(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(5-етил-1,3-оксазол-2-ил)-3,4-хидрокситетра-хидрофуран-2-ил]-9H-пури-6-ил)амино-N,N-диметилетансулфонамид

Към разтвор на (2R,3R,4R,5S)-4-(ацетилокси)-2-(6-хлоро-9H-пури-9-ил)-5-(5-етил-1,3-оксазол-2-ил)тетраhydroфуран-3-илацетат (50 mg) в изопропанол (5 ml) се прибавят N,N-диизопропилетиламин (0.120 ml) и N,N-диметил-2-аминоетансулфонамид хидрохлорид (86 mg). Сместа се разбърква при температурата на кипене под азот в продължение на 48 h и след това се охлажда. Прибавя се метанол/амонячен разтвор (4 ml), сместа се разклаща и се оставя да престои в продължение на 24 h. Разтворителят се изпарява и полученият остатък се пречиства посредством автоматизирана препаративна HPLC, давайки съединението, посочено в заглавието (8.6 mg).

Масспектър m/z 468 [MH^+].

Описание на експеримента за ход (R)

Междинно съединение 55

N-{9-[(3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тетраhydroфурано-[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-9H-пури-6-ил}-N-циклопентиламин

Смес от (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-циклопентиламино-пури-9-ил)-2,2-диметил-тетраhydroфурано-[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксилна киселина (0.2 g), 2-етокси-1-етоксикарбонил-1,2-дихидрохинолин (146 mg), ацеталдоксим (76 mg) и диметоксиетан (DME, 25 ml) се загрява на обратен хладник в продължение на 4 дни и след това се охлажда до 22°C. Сместа се концентрира във вакуум и към остатъка се прибавя етилацетат (40 ml). Получената суспензия се промива с 0.5M разтвор на лимонена киселина (3 x 20 ml) и промивните води се екстрахират с етилацетат (2 x 20 ml). Смесените органични екст-

ракти се промиват с вода (20 ml) и солна луга (30 ml) и се изсушават ($MgSO_4$). След концентриране във вакуум остатъкът се пречиства посредством хроматография върху силикагел, елуиран със смес етилацетат:циклохексан (1:1), давайки съединението, посочено в заглавието (63 mg).

NMR ($CDCl_3$) 5 8.03 (1H, br. s., хетероциклена CH); 7.84 (1H, s, хетероциклена CH); 6.29 (1H, br. s, CH); 5.84 (1H, dd, CH); 5.64 (1H, d, CH); 5.48 (1H, d, CH); 4.56 (1H, br. s, CH); 2.19 (3H, s, Me); 1.85-1.5 (1H, m + s, 6x $1/2CH_2$ + Me); 1.45 (3H, s, Me); 1.25-0.85 (1H, m, 2 x $1/2CH_2$).

Пример 39.

(2r,3r,4s,5s)-2-[6-циклопентиламино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол

Смес от N-{9-[(3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тетрахидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-9Н-пурин-6-ил}-N-циклопентиламин (63 mg), трифлуороцетна киселина (1 ml) и вода (0.1 ml) се разбърква в продължение на 6 h при 0° и след това се разрежда с етилацетат (20 ml). Сместа се неутрализира с разтвор на натриев бикарбонат и водната фаза се екстрахира с етилацетат (2 x 10 ml). Смесените органични екстракти се промиват с вода (8 ml) и солна луга (10 ml) и се изсушават ($MgSO_4$). След концентриране във вакуум остатъкът се пречиства посредством бърза колонна хроматография върху силикагел, елуиран със смес етилацетат: метанол (19:1), давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяла пяна (42 mg).

TLC SiO_2 (етилацетат:метанол 19:1) R_f = 0.30

NMR (DMSO) делта 8.43 (1H, s, CH); 8.20 (1H, br.s, CH); 7.79 (1H, br.d, NH); 6.45 (2H, v.br.s, 2 x OH); 6.16 (H, d, CH); 5.24 (1H, d, CH); 4.89 (1H, t, CH); 4.73 (1H, t, CH); 4.58 (1H, br.m, CH); 2.42 (3H, s, Me); 2.10-1.50 (8H,t,4x CH_2)

Описание на експеримента за ход (S)

Междинно съединение 56

1-[3aR,4R,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрахидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пент-1-ин-3-ол

Разтвор на 4R-етинил-6R-метокси-2,2-диметил-тетрахидро-(3aR,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол (1.5 g) в тетраhydroфуран (20 ml) се ок-

лажда до -78°C в продължение на 15 min под азот. Със спринцовка се прибавя разтвор на пропионалдеhid (1.09 ml) в тетраhydroфуран (0.5 ml) и разбъркването продължава 5 h. Сместа се оставя да се затопли до 22°C и се разбърква допълнително още 16 h. Разтворителите се отстраняват във вакуум и полученото оранжево масло се разделя между етер и воден разтвор на амониен хлорид. Органичните слоеве се промиват с допълнително количество воден разтвор на амониен хлорид, изсушават се ($MgSO_4$) и се концентрират във вакуум, давайки жълто масло. Пречистването посредством хроматография върху силикагел (патрон Varian Bondelut), елуиран с (i) циклохексан, (ii) дихлорометан, (iii) етер, (iv) етилацетат дава съединението, посочено в заглавието, под формата на безцветно масло (1.33 g).

TLC SiO_2 (етер:циклохексан 1:1) R_f = 0.39.

Междинно съединение 57

1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрахидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пент-1-ин-3-он

Разтвор на 1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрахидро-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пент-1-ин-3-ол (1.3 g) в дихлорометан (100 ml) се прибавя при 0°C към разбърквала суспензия от манганов диоксид (60 g) в дихлорометан. Сместа се разбърква в продължение на 3 h при 0°C, филтрува се през магнезиев сулфат (50 g) и разтворителят се отстранява във вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на безцветно масло (550 mg).

NMR делта ($CDCl_3$) 5.07 (1H, s, CH); 4.97 (1H, d, CH); 4.93 (1H, s, CH); 4.68 (1H, d, CH); 3.41 (3H, s, OMe); 2.58 (2H, q, CH_2); 1.47 (3H, s, Me); 1.31 (3H, s, Me); 1.14 (3H, t, Me).

Междинно съединение 58

1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрахидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пентан-1,3-дион 1-оксим

Смес от 1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрахидро-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пент-1-ин-3-он (550 mg) и хидроксиламин (50% разтвор във вода) (0.2 ml) в етанол (10 ml) се разбърква една нощ при 22°C. Сместа се концентрира във вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на жълто масло (554 mg).

NMR делта ($CDCl_3$) 5.36, 5.31 (1H, 2 x d,

CH); 5.00 (1H, d, CH); 4.92 (1H, d, CH); 4.65 (1H, 2 x d, CH); 3.40, 3.35 (3H, 2 x s, OMe); 3.03-2.85 (2H, 2 x AB, CH₂); 1.92 (2H, m, CH₂); 1.50, 1.34 (6H, 2 x s, 2 x Me); 1.03 (3H, 2 x t, Me).

Междинно съединение 59

(3R,4S,5R)-5-(5-етилизоксазол-3-ил)тетрахидрофуран-2,3,4-триол

1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрахидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-пентап-1,3-дион-1-оксим (0.5 g) се разтваря във воден разтвор на оцетна киселина (18 mg) и сместа се загрява в продължение на 2 h при 100°C. Разтворът се охлажда и се концентрира във вакуум, давайки кафяво масло, което се превръща в азеотропна смес с толуен. Пречистването посредством хроматография върху силикагел (силикагелен патрон Varian Bondelut), елуиран с (i) дихлорометан, (ii) етер, (iii) етилацетат, (iv) метанол, дава съединението, посочено в заглавието (150 mg).

TLC SiO₂ (етер) R_f = 0.17.

Междинно съединение 60

(2R,3R,4R)-4,5-бис(ацетилокси)-2-(5-етилизоксазол-3-ил)тетрахидрофуран-3-илацетат

(3R,4S,5R)-5-(5-етилизоксазол-3-ил)тетрахидрофуран-2,3,4-триол, изомер 1 (150 mg) се разтваря в пиридин (4 ml) и сместа се третира с оцетен анхидрид (0.983 ml). Полученият разтвор се разбърква в продължение на 18 h при 22°C. Сместа се концентрира във вакуум, давайки кафяво масло. Пречистването посредством хроматография върху силикагел (патрон Varian Bondelut SiO₂), елуиран с (i) дихлорометан, (iv) етер (iii) етилацетат, дава съединението, посочено в заглавието, под формата на бледожълто твърдо вещество (142 mg).

TLC SiO₂ (етер) R_f = 0.53.

Междинно съединение 61

(2R,3R,4R,5R)-4-(ацетилокси)-2-(2,6-дихлоро-9H-пурин-9-ил)-5-(5-етилизоксазол-3-ил)тетрахидрофуран-3-илацетат

(2R,3R,4R)-4,5-бис(ацетилокси)-2-(5-етилизоксазол-3-ил)тетрахидрофуран-3-илацетат, изомер 1 (193 mg) се разтваря в ацетонитрил (5 ml) и се третира през спринцовка в продължение на 5 min последователно с 2,6-дихлоропуридин (213 mg), 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) (0.186 ml) и триметилсилил-трифлуорометансулфонат (TMSOTf) (0.225 ml). Бистрият жълт разтвор се разбърква 40 h при 22°C, 21 h

при 60°C и 6 h при 80°C. Сместа се охлажда до стайна температура и се добавят още DBU (0.186 ml) и TMSOTf (0.225 ml). След разбъркване при 22°C в продължение на 36 h жълтата смес се загрява една нощ при 60°C и 6 h при 80°C. Разтворителите се отстраняват във вакуум и полученият кафяв маслообразен остатък се разтваря в етилацетат и се промива с вода (20 ml, 3:1). Водният слой се екстрахира с етилацетат и смесените органични слоеве се изсушават (MgSO₄) и се изпаряват във вакуум, давайки кафяв маслообразен остатък. Остатъкът се разпрашава с дихлорометан и бялото твърдо вещество се отстранява посредством филтруване. Изпаряването на филтрата дава жълто-кафяво твърдо вещество. Пречистването посредством бърза хроматография върху силикагел, елуиран със смес етер:циклохексан (1:1) дава съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (161 mg).

LC/MS (Система C) R_t = 3.34 min;

Масспектър m/z 470, 472 [MН⁺], [MН+2⁺].

Междинно съединение 62

(2R,3R,4R,5R)-4-(ацетилокси)-2-(2-хлоро-6-[(1-етилпропил)амино]-9H-пурин-9-ил)-5-(5-етилизоксазол-3-ил)тетрахидрофуран-3-илацетат

(2R,3R,4R,5R)-4-(ацетилокси)-2-(2,6-дихлоро-9H-пурин-9-ил)-5-(5-етилизоксазол-3-ил)тетрахидрофуран-3-илацетат (125 mg) се разтваря в изопропанол (5 ml) и разтворът се третира с диизопропилетиламин (0.06 ml), последван от 1-етилпропиламин (0.044 ml). Сместа се загрява при 50°C под азот в продължение на 16 h. Разтворителят се отстранява във вакуум и сместа се разделя между етилацетат и 1M солна киселина. Органичните слоеве се промиват с наситен разтвор на натриев бикарбонат и солна луга, изсушават се (MgSO₄) и се изпаряват във вакуум. Пречистването посредством хроматография върху силикагел (патрон Varian Bondelut), елуиран с (i) дихлорометан, (ii) етер и (iii) етилацетат, дава съединението, посочено в заглавието, под формата на безцветно масло (108 mg).

TLC SiO₂ (етер) R_f = 0.26.

Пример 163.

(2R,3R,4S,5R)-2-(2-хлоро-6-[(1-етилпропил)амино]-9H-пурин-9-ил)-5-(5-ети-

лизоксазол-3-ил)тетраhydroфуран-3,4-диол формат

Смес от (2R,3R,4R,5R)-4-(ацетилокси)-2-{2-хлоро-6-[(1-етилпропил)амино]-9H-пурин-9-ил}-5-(5-етилизоксазол-3-ил)тетраhydroфуран-3-илацетат (30 mg) и 2-морфолиноетиламин (0.037 ml) се загрява при 90°C в продължение на 24 h в диметилсулфоксид (0.5 ml). Загряването продължава 60 h при 90°C. Пречистването посредством препаративна HPLC (градиентен профил 5-95% (ii) в продължение на 18.25 min) дава съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (6 mg).

LC/MS (Система C) $R_t = 3.41$ min;

Масспектър m/z 437 $[M]^+$

Описание на експеримента за ход (T)

Междинно съединение 63

9-{(3aR,4R,6S,6aR)-6-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,2-диметилтетраhydroфуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил-N-(4-хлоро-2-флуорофенил)-9H-пурин-6-амин

9-[6S-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-2,2-диметил-тетраhydro-(3aR,6aS)-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил]-6-хлоро-9H-пурин (2.8 g) се третира с 4-хлоро-2-флуороанилин (4.48 ml), паладиев ацетат (146 mg) и (K)-2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтил (620 mg) в сух толуен (34 ml) и сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 5 min (реакцията се провежда в седем порции). Прибавя се цезиев карбонат (3.08 g, в седемте порции) и смесите се загряват при 86-96°C в продължение на 16 h. Смесите се разбъркват и се разделят между вода (200 ml) и дихлорометан (3 x 120 ml). Органичните слоеве се промиват със солна луга, изсушават се ($MgSO_4$) и се изпаряват във вакуум, давайки кафяво масло (8.7 g). Пречистването посредством хроматография върху силикагел, елуиран със смес етилацетат:циклохексан 30:70, дава белезникаво твърдо вещество (2.35 g).

LC/MS (Система C) $R_t = 3.41$ min;

Масспектър m/z 530 $[M]^+$.

Пример 14.

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-5-[6-(4-хлоро-2-флуоро-фениламино)-пурин-9-ил]-тетраhydro-фуран-3,4-диол

9-{(3aR,4R,6S,6aR)-6-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,2-диметилтетраhydroфуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил}-N-(4-хлоро-2-

флуорофенил)-9H-пурин-6-амин (2.35 g) се разтваря в трифлуоро-оцетна киселина (20 ml) и вода (2 ml) с охлаждане на ледена баня и сместа се оставя да престои в продължение на 17 h при 4°C. Сместа се излива бавно в леденостуден наситен воден разтвор на натриев карбонат (400 ml) и се екстрахира с етилацетат (3 x 200 ml). Органичните слоеве се промиват със солна луга, изсушават се ($MgSO_4$) и се изпаряват във вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на тъмножълто твърдо вещество (2.30 g).

LC/MS (Система C) $R_t = 3.04$ min;

Масспектър m/z 490 $[M]^+$.

Описание на експеримента за ход (U)

Междинно съединение 64

9-[6S-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-2,2-диметил-тетраhydro-(3aR,6aS)-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил]-6-хлоро-9H-пурин

1-деокси-1-(1,6-дихидро-6-оксо-9H-пурин-9-ил)-2,3-O-(1-метилетилиден)-бета-D-рибофуранова киселина (0.4 g) се разтваря в тетраhydroфуран (10 ml), прибавя се диизопропиламин (0.075 ml) и реакционната смес се разбърква в продължение на 10 min при 0°C. След това към сместа се прибавя пивалоилхлорид (0.016 ml) и реакционната смес се разбърква при 0°C в продължение на 3 h. Трет-бутилхидразид трифлуороацетат (0.36 g) се разтваря в тетраhydroфуран, охлажда се до 0°C и се третира с диизопропил етил амин (0.24 ml); този разтвор впоследствие се прибавя към реакционната смес. Последната се оставя да се затопли до 20°C и се разбърква в продължение на 20 h. Разтворителят се отстранява във вакуум и полученият остатък се пречиства посредством бърза хроматография (силикагел, елуиран с 5% метанол в дихлорометан), давайки съответния диацилхидразид (0.41 g).

Диацилхидразидното междинно съединение (30 mg) се разтваря в диметилформамид (3 ml) и се охлажда до 0°C. Прибавя се фосфорен оксихлорид (45 mg) и реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 18 h и 2 h при 90°C. Разтворителят се отстранява във вакуум и полученият остатък се пречиства посредством автоматизирана препаративна HPLC, давайки съединението, посочено в заглавието (20 mg).

¹ R.A. Olsson et al. J. Med. Chem., 1986,

29, 1683.

Описание на експеримента за ход (V)

Междинно съединение 65

(2R,3R,4R,5S)-4-(Ацетилокси)-5-{3-
[(ацетилокси)метил]изоксазол-5-ил}-2-(6-хлоро-
9Н-пурин-9-ил)тетрахидрофуран-3-илацетат

Към 6-хлоропурин (1.08 g) се прибавя 1,1,1,3,3,3-хексаметилдисилазан (20 ml) и сместа се загрява в продължение на 2.5 h под азот при 100°C. Реакционната смес се оставя да се охладя. Разтворителят се отстранява във вакуум, остатъкът се превръща в азеотропна смес с безводен толуен (2 x 2.5 ml) и сместа се изпарява до сухо, давайки белезникаво твърдо вещество. Към него се прибавя 4R-ацетокси-2S-(3-ацетоксиметил-изоксазол-5-ил)-5R-метокси-тетрахидрофуран-3R-илестер на оцетната киселина (450 mg) в безводен ацетонитрил (15 ml) под азот, сместа се охлажда до 0°C и се прибавя триметилсилилтрифлуорометансулфонат (1.4 ml). Сместа се оставя да се затопли до 20°C за 20 min, след което се загрява до 80°C в продължение на 16 h. След охлаждане сместа се излива в наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (40 ml) и се екстрахира с етилацетат (3 x 70 ml); органичните слоеве се смесват, промиват се със солна луга (50 ml), изсушават се (MgSO₄) и се концентрират до сухо, давайки суровия продукт, който се пречиства посредством бърза колонна хроматография върху силикагел, елуиран със смес 1:1 етилацетат:циклохексан до получаване на съединението, посочено в заглавието, под формата на бистро масло (310 mg).

LC/MS (Система C) R_t = 2.76 min;Масспектър m/z 480/482 [MН⁺]/[MН+2⁺]. 35

Пример 155.

(2R,3R,4S,5S)-2-(6-[(1S,2S)-2-хидроксициклопентил]амино)-9Н-пурин-9-ил)-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол

Към разтвор на (2R,3R,4R,5S)-4-(ацетилокси)-5-{3-[(ацетилокси)метил]изоксазол-5-ил}-2-(6-хлоро-9Н-пурин-9-ил)тетрахидрофуран-3-илацетат (20 mg) в изопропилалкохол (2 ml) се прибавя N,N-диизопропилетиламин (0.043 ml) и 2-хидроксициклопентиламин хидрохлорид (11.4 mg). Сместа се разбърква в продължение на 18 h при 50°C под азот, охлажда се и се изпарява до сухо във вакуум. Полученият остатък се пречиства посредством автоматизирана препаративна

HPLC (градиентен профил 5%-90% (ii) в продължение на 20 min), давайки междинния триацетокси защитен продукт.

Към този остатък се прибавя метанол (1 ml) и трет-бутиламин (0.013 ml) и сместа се разбърква в продължение на 3 h при 0°C. Разтворителят се изпарява във вакуум, при което се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (5 mg).

LC/MS (Система C) R_t = 2.25 min;Масспектър m/z 419 [MН⁺].

Описание на експеримента за ход (W)

Междинно съединение 66

(2R,3R,4R,5R)-4-(ацетилокси)-2-етинил-5-метокситетрахидрофуран-3-илацетат

4R-етинил-6R-метокси-2,2-диметилтетрахидро-(3aR,6aR)-фуро[3,4-d][1,3]диоксол (0.965 g) се загрява в продължение на 6 h на обратен хладник с концентрирана солна киселина (1.0 ml) в метанол (30 ml). Метанолът се изпарява във вакуум, прибавя се още метанол и загряването на обратен хладник продължава още 16 h. Прибавя се пиридин (1.6 ml), метанолът се изпарява във вакуум, добавя се още метанол и сместа се изпарява до сухо във вакуум. Прибавя се сух толуен (10 ml) и сместа отново изпарява до сухо. Остатъкът се разтваря в сух дихлорометан и се третира с пиридин (1.6 ml), 4-диметиламинопиридин (25 mg) и оцетен анхидрид (1.37 ml) и сместа се разбърква в продължение на 18 h при 22°C под азот. Изпарява се до сухо във вакуум и остатъкът се разделя между наситен воден разтвор на лимонена киселина (100 ml) и дихлорометан (2 x 75 ml). Органичните слоеве се промиват с наситен воден разтвор на натриев карбонат, изсушават се (MgSO₄) и се изпаряват във вакуум, давайки бledoжълто масло (1.19 g).

Пречистването посредством хроматография върху силикагел (10-грамов патрон Varian Bondelut), елуиран със смес етилацетат:циклохексан 5:95-30:70) дава съединението, посочено в заглавието, под формата на безцветно масло (724 mg).

TLC SiO₂ (етилацетат:циклохексан 25:75) R_f = 0.3.

Междинно съединение 67

(2R,3R,4R,5R)-4-(ацетилокси)-2-(6-хлоро-9Н-пурин-9-ил)-5-етинилтетрахидрофуран-3-илацетат

6-хлоропурин (250 mg) се загрева при 130° (маслена баня) с разбъркване под азот в продължение на 2 h с хексаметилдисилазан (6 ml). Излишъкът от реагент се изпарява във вакуум и остатъкът се превръща в азеотропна смес със сух толуен (3x5 ml), при което се получава бледожълто твърдо вещество. (2R,3R,4R,5R)-4-(ацетил-окси)-2-етинил-5-метокситетрахидрофуран-3-илацетат (121 mg) се превръща в азеотропна смес със сух толуен (2x5 ml), разтваря се в сух ацетонитрил и се прибавя към силилирания пурин, последван от триметилсилилтрифлуорометансулфонат (0.334 ml). Сместа се загрева в продължение на 2 h при 73-74°. Излива се в наситен воден разтвор на натриев карбонат и се екстрахира с етилацетат (3 x 60 ml). Органичните слоеве се промиват със солна луга, изсушават се (MgSO₄) и се изпаряват във вакуум, давайки жълто масло (203 mg).

Пречиштането посредством хроматография върху силикагел (патрон Varian Bondelut), елуиран със смес етилацетат: циклохексан 10:90-60:40, дава съединението, посочено в заглавието, под формата на безцветна смола (84 mg).

TLC SiO₂ (Етилацетат:циклохексан 50:50) R_f = 0.25.

Междинно съединение 68

(2R,3R,4R,5R)-4-(ацетилокси)-2-[6-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-илокси)-9H-пурин-9-ил]-5-етинилтетрахидрофуран-3-илацетат

(2R,3R,4R,5R)-4-(ацетилокси)-2-(6-хлоро-9H-пурин-9-ил)-5-етинилтетрахидрофуран-3-илацетат (104 mg) се третира с 1-хидроксибензотриазол (136 mg) в сух DMF (3 ml) в продължение на 45 h при 22°C. Сместа се излива в леденостудена 1M солна киселина (50 ml) и се екстрахира с дихлорометан (3 x 25 ml); органичните слоеве се промиват с вода (20 ml) и наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (20 ml), изсушават се (MgSO₄) и се изпаряват във вакуум, давайки безцветна смола (148 mg).

LC/MS (Система C): R_t 3.19 min;

Масспектър m/z 464 [MH⁺].

Междинно съединение 69

(2R,3R,4R,5R)-4-(ацетилокси)-2-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-етинилтетрахидрофуран-3-илацетат

(2R,3R,4R,5R)-4-(ацетилокси)-2-[6-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-илокси)-9H-пурин-9-ил]-5-етинилтетрахидрофуран-3-илацетат се третира

с 2-флуоро-4-хлороанилин (0.63 ml) и сместа се загрева при 60°C в продължение на 22.5 h. Сместа се пречиства посредством хроматография върху силикагел (патрон Varian Bondelut), елуиран със смес етилацетат:циклохексан 10:90-60:40, давайки съединението, посочено в заглавието (55 mg).

TLC SiO₂ (Етилацетат:циклохексан 50:50) R_f = 0.3.

Междинно съединение 70

(2R,3R,4R,5S)-4-(ацетилокси)-5-(3-бромоизоксазол-5-ил)-2-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3-илацетат

(2R,3R,4R,5R)-4-(ацетилокси)-2-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-етинилтетрахидрофуран-3-илацетат (20 mg) се разбърква при 22°C с дибромоформалдоксим (12.5 mg), натриев бикарбонат (39 mg), вода (0.075 ml) и етилацетат (1.5 ml) в продължение на 88 h. Сместа се разделя между вода (20 ml) и етилацетат (3 x 10 ml), органичните слоеве се промиват със солна луга и се изпаряват във вакуум, давайки кафява смола (19 mg). Пречиштането посредством хроматография върху силикагел (патрон Varian Bondelut), елуиран със смес етилацетат:циклохексан 20:80-80:20 дава съединението, посочено в заглавието, под формата на безцветна смола (16.8 mg).

LC/MS (Система C) R_t = 3.6 min;

Масспектър m/z 595, 597 [MH⁺], [MH+2⁺].

Пример 164.

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-бромоизоксазол-5-ил)-5-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол

(2R,3R,4R,5S)-4-(ацетилокси)-5-(3-бромоизоксазол-5-ил)-2-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3-илацетат (16.8 mg) се третира с трет-бутиламин (0.08 ml) в метанол (0.8 ml) при 0°C в продължение на 1.5 час и сместа се изпарява до сухо, давайки съединението, посочено в заглавието (16 mg).

LC/MS (Система C) R_t = 3.22 min;

Масспектър m/z 511 [MH⁺].

Описание на експеримента за ход (Wb)

Пример 144.

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-(3-метилизоксазол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол

(2R,3R,4R,5R)-4-(ацетилокси)-2-(6-

хлоро-9Н-пурин-9-ил)-5-етинилтетраhydroфуран-3-илацетат (20 mg) се разтваря в безводен толуен (0.5 ml) и се третира с триетиламин (0.006 ml), нитроетан (0.004 ml) и фенилизоцианат (0.012 ml). Реакционната смес се загрява при 100°C в продължение на 24h, охлажда се до стайна температура и се концентрира във вакуум. Полученият остатък се пречиства посредством автоматизирана препаративна HPLC, за получаване на междинното съединение, което след това се разтваря в безводен метанол, охлажда се до 0°C и се третира с трет-бутиламин (0.02 ml) в продължение на 1 час. Реакционната смес се концентрира във вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (143 mg).

LC/MS (система C) $R_t = 2.95$ min;

Масспектър m/z 447 $[MH^+]$.

Описание на експеримента за ход (X)

Пример 130.

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(циклопентиламино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(1,5-диметил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)тетраhydroфуран-3,4-диол трифлуороацетат

{9-[2,2-диметил-6R-(5-метил-4Н-[1,2,4]-триазол-3-ил)-тетраhydro-(3aR,6aR)-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил]-9Н-пурин-6-ил}-циклопропиламин (250 mg) се разтваря в безводен толуен (10 ml) и се третира с диметилформаидметилацетат (0.47 ml). Сместа се загрява при температурата на кипене в продължение на 7 h, след което се охлажда до 20°C и се концентрира във вакуум. Полученият остатък се пречиства посредством бърза хроматография върху силикагел, елуиран със смес етилацетат:метанол 19:1. Полученото междинно съединение се третира със смес от трифлуорооцетна киселина/вода (9:1) в продължение на 6 h при 0°C. Реакционната смес след това се концентрира във вакуум, като след разпрашаване с етилацетат дава съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (143 mg).

Анализ: Получено (%): C 44.4; H 4.8; N 20.4;

Изисквано за $C_{18}H_{24}N_8O_3 \cdot CF_3CO_2H \cdot 1.5 H_2O$: C 44.4; H 5.2; N 20.7.

Описание на експеримента за ход (Z)

Междинно съединение 71

(2R,3R,4R,5R)-4-(ацетилокси-2-[(ацетилокси)метил]-5-[2-хлоро-6-(4-хлоро-2-

флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]тетраhydroфуран-3-илацетат

Към разбъркван разтвор на 2,6-дихлоро-9-(2,3,5-три-О-ацетил-бета-D-рибофуранозил)-9Н-пурин (1.0 g) в толуен (25 ml) се прибавя палладиев ацетат (50 mg), 4-хлоро-2-флуороанилин (0.5 ml) и бис[2-(дифенилфосфино)фенил]етер³ (120 mg) и реакционната смес се разбърква в продължение на 15 min при 20°C. Прибавя се цезиев карбонат (872 mg) и сместа се загрява в продължение на 16 h при 90°C. Реакционната смес се охлажда до 20°C и се разделя между етилацетат (100 ml) и вода (100 ml). Органичният слой се промива със солна луга (100 ml), изсушава се с магнезиев сулфат и разтворителят се отстранява във вакуум. Пречистването посредством бърза хроматография върху силикагел, елуиран със смес етилацетат:циклохексан (1:1) дава съединението, посочено в заглавието (400 mg).

Масспектър m/z 556 $[MH^+]$.

² M. J. Robins and B. Uznanski, *Canad. J. Chem.*, 1981, 59(17), 2608.

³ J. P. Sadighi, M. C. Harris and S. L. Buchwald, *Tett. Lett.* 1998, 5327-5330.

Междинно съединение 72

{(3aR,4R,6R,6aR)-6-[2-хлоро-6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-2,2-диметилтетраhydroфуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил}метанол

Към суспензия от (2R,3R,4R,5R)-4-(ацетилокси)-2-[(ацетилокси)метил]-5-[2-хлоро-6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]тетраhydroфуран-3-илацетат (400 mg) в метанол (7 ml), се прибавя 25% разтвор на натриев метоксид в метанол (3 капки). При разбъркване в продължение на 15 min при 20°C реакционната смес се избистря. След разбъркване още 90 min при 20°C се образува утайка. Утайката се събира чрез филтруване и се изсушава в продължение на 16 h във вакуум. Разтваря се в смес от ацетон (15 ml) и 2-2-диметоксипропан (3 ml) и се прибавя пара-толуенсулфонова киселина (193 mg). Сместа се разбърква 3 h при 20°C. Разтворителят се отстранява във вакуум и остатъкът се разтваря в етилацетат (50 ml), промива се с вода (50 ml) и солна луга (30 ml), изсушава се ($MgSO_4$) и разтворителят се отстранява във вакуум. Пречистването посредством хроматография върху силикагел (патрон Varian

Bondelut), елуиран със смес циклохексан:етилацетат (1:1), дава съединението, посочено в заглавието, под формата на бяла пяна (240 mg).

Масспектър 470 m/z [MН⁺].

Описание на експеримента за ход (Y) 5

Междинно съединение 73

трет-бутил 4-[(9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-бис(ацетилокси)-5-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]тетрахидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)амино-1-пиперидин-1-карбоксилат

Към разтвор на 4R-ацетокси-5S-(3-трет-бутил-изоксазол-5-ил)-2R-(6-хлоро-пурин-9-ил)-тетрахидро-фуран-3R-илестер на оцетната киселина (455 mg) в изопропанол (20 ml) се прибавя трет-бутил-4-амино-1-пиперидинкарбоксилат (785 mg) и диизопропилетиламин (1.03 ml). Сместа се загрява в продължение на 60 h при 95°C. Получената смес впоследствие се охлажда и се изпарява до сухо във вакуум. Полученият остатък се разтваря в пиридин (20 ml) и се прибавя оцетен анхидрид (19 ml). Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 16 h, изпарява до сухо във вакуум, и отново се разтваря в етилацетат (50 ml). Към сместа се прибавя лимонена киселина (2 x 50 ml) и слоевете се разделят. Водните слоеве се екстрахират с етилацетат (100 ml). Смесените етилацетатни слоеве се изсушават (MgSO₄), филтрат се и се изпаряват до сухо във вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието (500 mg), под формата на жълто твърдо вещество.

LC/MS (Система C): R_t = 3.59 min;

Масспектър m/z 628 [MН⁺]

Междинно съединение 74

(2R,3R,4R,5S)-4-(ацетилокси)-5-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-2-[6-(пиперидин-4-иламино)-9H-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3-илацетат]

Трет-бутил-4-[(9-((2R,3R,4R,5S)-3,4-бис(ацетилокси)-5-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]тетрахидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (500 mg) се разтваря в трифлуорооцетна киселина: дихлорометан (1:9, 20 ml) и сместа се държи в продължение на 16 h при 3°C. След това сместа се гаси с наситен разтвор на натриев бикарбонат (100 ml) и се екстрахира с дихлорометан (100 ml). Органичният слой се промива с наситен разтвор на натриев бикарбонат (100 ml) и се изпарява до сухо във вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието (407 mg), под формата на жълто стъклообразно твърдо вещество.

чено в заглавието (407 mg), под формата на жълто стъклообразно твърдо вещество.

LC/MS (система C): R_t = 2.45 min;

Масспектър m/z 528 [MН⁺].

Междинно съединение 75

(2R,3R,4R,5S)-4-(ацетилокси)-5-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-2-(6-((1-(метилсулфонил)пиперидин-4-ил)амино)-9H-пурин-9-ил)тетрахидрофуран-3-илацетат

Към разтвор на (2R,3R,4R,5S)-4-(ацетилокси)-5-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-2-[6-(пиперидин-4-иламино)-9H-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3-илацетат (40 mg) в тетраhydroфуран (4 ml) се прибавя метансулфонилхлорид (0.0088 ml) и триетиламин (0.0212 ml). Реакционната смес се разбърква при 20°C в продължение на 16 h и се разделя между етилацетат (2 x 100 ml) и вода (100 ml). Органичните слоеве се промиват с вода (100 ml), изсушават се (MgSO₄) и се изпаряват във вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието (36.7 mg), под формата на безцветна смола.

LC/MS (Система C): R_t = 3.20 min;

Масспектър m/z 606 [MН⁺].

Пример 167.

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-5-(6-[[1-(метилсулфонил)пиперидин-4-ил]амино]-9H-пурин-9-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол

(2R,3R,4R,5S)-4-(ацетилокси)-5-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-2-(6-[[1-(метилсулфонил)пиперидин-4-ил]амино]-9H-пурин-9-ил)тетрахидрофуран-3-илацетат (36.7 mg) се разтваря в изстуден метанол (2 ml) и при 0°C се прибавя трет-бутиламин (0.038 ml). Сместа се държи при 3°C в продължение на 1.5 h и се изпарява във вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (30.8 mg).

LC/MS (Система C): R_t = 2.69 min;

Масспектър mlz 522 [MН⁺].

Описание на експеримента за ход (Bb)

Междинно съединение 76

(2R,3R,4R,5S)-4-(ацетилокси)-5-[3-(ацетилоксиметил)изоксазол-5-ил]-2-[2-хлоро-6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3-илацетат

Към 4R-ацетокси-5S-(3-ацетоксиметил-изоксазол-5-ил)-2R-(2,6-дихлоро-пурин-9-ил)-тетрахидро-фуран-3R-илестер на оцетната киселина

лина (50 mg) в толуен (2 ml) се прибавя паладий(II) ацетат (2.2 mg), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (6 mg) и 4-хлоро-2-флуороанилин (28.5 mg). Сместа се разбърква под азот в продължение на 20 min, прибавя се цезиев карбонат (38 mg) и разбъркването продължава 24 h при 80°C. Сместа се охлажда, разрежда се с етилацетат (25 ml), промива се с вода (25 ml) и солна луга (25 ml) и се изпарява във вакуум. Пречистването посредством автоматизирана препаративна HPLC (градиентен профил 5-90% (ii) в продължение на 18.5 min) дава съединението, посочено в заглавието, под формата на бяло твърдо вещество (3.02 mg).

LC/MS (Система C) $R_t = 3.52$ min;

Масспектър $m/z = 623$ [MH⁺].

Междинно съединение 77

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлоро-6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетраhydroфуран-3,4-диол

Към (2R,3R,4R,5S)-4-(ацетилокси)-5-{3-[(ацетилокси)метил]-изоксазол-5-ил}-2-[2-хлоро-6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]тетраhydroфуран-3-илацетат (4.02 mg) в метанол (2 ml) при 0°C се прибавя трет-бутиламин (0.012 ml) и сместа се оставя да престои 3 h при 0°C. Разтворителят се изпарява във вакуум, при което се получава съединението, посочено в заглавието, под формата на жълта смола (2.48 mg).

LC/MS (Система C) $R_t = 3.10$ min;

Масспектър $m/z = 497$ [MH⁺].

Описание на експеримента за ход Cc

Междинно съединение 78

(3aR,4S,6R,6aR)-N-ацетил-6-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-2,2-диметилтетраhydroфуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбохидразид

Към разбъркван разтвор на (3aR,4S,6R,6aR)-6-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-2,2-диметилтетраhydroфуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбохидразид (50 mg) в N,N-диметилформамид (2 ml) при 0°C се прибавя диизопропилетиламин (28 microl) и ацетилхлорид (9 mg). Реакционната смес се разбърква в продължение на 5 h при 0°C. Сместа се разделя между етилацетат (20 ml) и вода (20 ml). Органичният слой

се промива със солна луга (20 ml), изсушава се (MgSO₄) и разтворителят се отстранява във вакуум. Остатъкът се пречиства посредством автоматизирана препаративна HPLC (градиентен профил 5-95% (ii) в продължение на 18.5 min), давайки съединението, посочено в заглавието (25 mg).

LC/MS : $R_t = 2.87$ min;

Масспектър $m/z 506$ [MH⁺].

Следващи етапи - аналогични на ход А.

Експерименти с репортерен ген

Агонистичната активност е определена в овариални клетки на китайски хамстер (CHO), съдържащи репортерни генни елементи CRE/SPAP/HYG (CRE = елемент на отговор на циклически AMP; HYG = резистентност към хигромицин; SPAP = секретирани плацентна алкална фосфатаза), които при стимулиране на нивата на cAMP произвеждат SPAP. Използвана е клетъчна линия, която в допълнение към горните елементи е трансфектирана устойчиво или с рецептора на човешкия аденозин А1 или с рецептора на човешкия аденозин А3. Клетките са поставени в 96-ямкови плочи в културална среда и са инкубирани в продължение на 1 h при 37°C. За определяне на силата им агонистите са прибавени към подходящи ямки при концентрационен обхват около 10⁻¹⁰ - 10⁻⁵M. 15 min по-късно нивата на cAMP са стимулирани чрез прибавяне на форсколин при максимална концентрация. Впоследствие всичките клетки са инкубирани допълнително още 5 h при 37°C и са охладени до стайна температура, след което е прибавен субстрат за фосфатазата (пара-нитрофенолфосфат, pNPP), който се променя от SPAP в оцветен реагент) и 96-ямковите плочи са отчетени с четящо устройство. По отчитанията може да бъде изчислена концентрационната зависимост на инхибирането от агониста на стимулираното от форсколин произвеждане на SPAP. Един от агонистите, изпитани върху всяка 96-ямкова плоча, е стандартният неселективен агонист N-етилкарбоксамидоаденозин (NECA) и силата на всичките изпитани агонисти е изразена по отношение на стандартния NECA.

(ECR = еквипотенциално концентрационно съотношение по отношение на NECA = 1)

Таблица 2: Сила, определена при анализа на репортерния ген

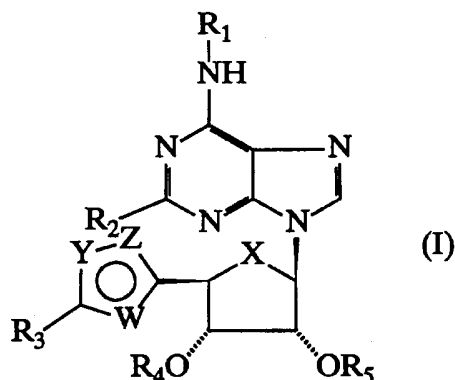
Пример No.	Рецептор на агенозин А1 ECR*	Рецептор на агенозин А3 ECR*
3	4.16	152
4	5.65	152
6	1.71	134
12	2.28	254
14	5.8	1066.71
16	9.6	201
19	5.15	172
21	23.26	321
22	8.75	423
28	0.42	44.7
37	4.19	507
44	7.68	165.54
45	7.36	165.54
51	7.56	587.75
54	20.78	715.31
56	15.96	717.99
62	29.47	327
67	9.8	827.66
68	4.09	417.37

108	152	254
116	2726	955
119	283	154
123	4.19	325.44
126	13.9	
127	02	21.62
129	155	> 199
131	015	199.01
132	053	>224
133	25.47	466.92
134	328	>245.4
135	048	
136	1.95	
138	131	
139	10.64	228
141	12.08	228
143	19.6	>74.1
144	2.8	
145	249	
163	134	232
164	4.3	
177	201	122
178	7.42	>471
179	12.6	
180	181	>471
181	8.57	
182	3.48	

*ECR = еквипотенциално концентрационно съотношение по отношение на NECA = 1 (виж описанието на анализа на репортерен ген)

Патентни претенции

1. Съединение с формула (I), което е агонист за рецептора на аденозин A1,



където X представлява O или CH₂;

R₂ представлява C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси, халоген или водород;

R₃ представлява H, фенил (евентуално заместен с халоген), 5- или 6-членна хетероарилова група, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкилO(CH₂)_n, където n е 0-6, C₃₋₇ циклоалкил, C₁₋₆ хидроксиалкил, халоген или C₁₋₆ линейна или разклонена алкилова, C₁₋₆ алкенилова или C₁₋₆ алкинилова група, евентуално заместена с един или повече халогена;

Y и Z представляват O, N, CH, N(C₁₋₆ алкил);

W представлява CH, O, N, S, N(C₁₋₆ алкил) и където поне единият от W и Z представлява хетероатом (и когато Y, Z и/или W е N, за специалиста в тази област е обяснимо присъствието или липсата на допълнителен H),

при условие, че когато W представлява CH, Z представлява N и Y представлява O, R₃ не може да бъде H;

R₄ и R₅ независимо един от друг представляват H или C₁₋₆ правоверижна или разклонена алкилова група;

R₁ представлява водород или група, избрана от

(1) -(алк)_n-(C₃₋₇) циклоалкил, в това число мостов циклоалкил, споменатата циклоалкилова група е евентуално заместена с един или повече заместители, избрани от OH, халоген, -(C₁₋₃) алкокси, където (алк) представлява C₁₋₃ алкилен и n представлява 0 или 1;

(2) алифатна хетероциклена група от 4- до 6-членни пръстени, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от O, N или S, евентуално

заместена с един или повече заместители, избрани от групата, включваща -(C₁₋₃) алкил, -CO₂-(C₁₋₄) алкил, -CO(C₁₋₃ алкил), -S(=O)_n-(C₁₋₃ алкил), -CONR_aR_b (където R_a и R_b независимо един от друг представляват H или C₁₋₃ алкил) или =O; като в хетероцикления пръстен има серен атом и споменатият серен атом е евентуално заместен с (-O)_n, където n е 1 или 2;

(3) линейен или разклонен C₁₋₁₂ алкил, евентуално включващ една или повече O, S(=O)_n (където n е 0, 1 или 2) и N групи, заместени в алкиловата верига, като споменатият алкил е евентуално заместен с една или повече от следните групи: фенил, халоген, хидрокси, C₃₋₇ циклоалкил или NR_aR_b, където R_a и R_b представляват независимо водород, C₃₋₇ циклоалкил или C₁₋₆ правоверижен или разклонен алкил, евентуално заместен с C₃₋₇ циклоалкил;

(4) кондензиран бициклен ароматен пръстен



където B представлява 5- или 6-членна хетероциклена ароматна група, съдържаща 1 или повече O, N или S атома, като бицикленият пръстен е прикачен към азотния атом от формула (I) чрез пръстенния атом на пръстен A и пръстен B е евентуално заместен с -CO₂-(C₁₋₃ алкил);

(5) фенилна група, евентуално заместена с един или повече заместители, избрани от: халоген, -SO₃H, -(алк)_nOH, -(алк)_nциано, -(O)_n-(C₁₋₆) алкил (евентуално заместен с един или повече халогена), (алк)_nнитро, -(O)_m(алк)_nCO₂R_c, -(алк)_n-CONR_cR_d, -(алк)_n-COR_c, -(алк)_n-SOR_c, -(алк)_n-SO₂R_e, -(алк)_n-SO₂NR_cR_d, -(алк)_nOR_c, -(алк)_n-(CO)_m-NHSO₂R_e, -(алк)_n-NHCOR_c, -(алк)_n-NR_cR_d, където m и n са 0 или 1 и алк представлява C₁₋₆ алкиленова група или C₂₋₆ алкенилова група;

(6) фенилна група, заместена с 5- или 6-членна хетероциклена ароматна група, като споменатата хетероциклена ароматна група е евентуално заместена с C₁₋₃ алкил или NR_cR_d;

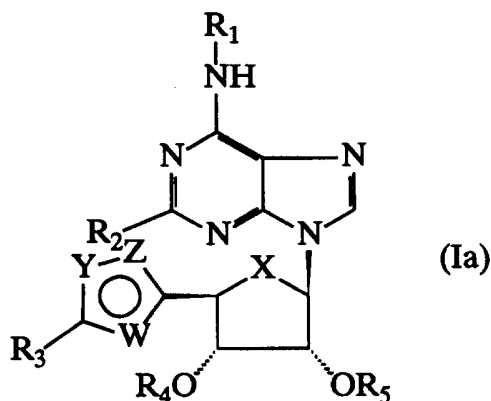
R_c и R_d могат поотделно и независимо да представляват водород, или C₁₋₃ алкил, или част от групата NR_cR_d, R_c и R_d заедно с азотния атом могат да образуват 5 или 6-членен хетероцик-

лен пръстен, съдържащ евентуално други хетероатоми, който хетероциклен пръстен може да бъде заместен допълнително с една или повече C_{1-3} алкилови групи;

R_c представлява C_{1-3} алкил,

и соли и солвати на същото съединение и по-специално негови физиологично приемливи солвати и соли за използване в терапията.

2. Съединение с формула (Ia), което е агонист за рецептора на аденозин А1,



където X представлява O или CH_2 ,

R_2 представлява C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, халоген или водород;

R_3 представлява H, фенил (евентуално заместен с халоген), 5 или 6-членна хетероарилова група, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} линеен или разклонен алкил, евентуално заместен с един или повече халогена, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-6} хидроксиалкил или халоген;

Y и Z представляват O, N, CH ;

W представлява CH , O, N, S;

и където поне единият от W и Z представлява хетероатом (и когато Y, Z и/или W е N, за специалиста в тази област е обяснимо присъствието или липсата на допълнителен H),

при условие, че когато W представлява CH , Z представлява N и Y представлява O, R_3 не може да бъде H;

R_4 и R_5 независимо представляват H или C_{1-6} правоверижна или разклонена алкилова група;

R_1 представлява група, избрана от

(1) $-(алк)_n - (C_{3-7})$ циклоалкил, в това число мостов циклоалкил, споменатата циклоалкилова група е евентуално заместена с един или повече заместители, избрани от OH, халоген, $-(C_{1-3})$ алкокси, където (алк) представлява C_{1-3} алкилен и n представлява 0 или 1;

(2) алифатна хетероциклена група от 4 до 6-членни пръстени, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от O, N или S, евентуално заместена с един или повече заместители, избрани от групата, включваща $-(C_{1-3})$ алкил, $-CO_2-(C_{1-4})$ алкил, $-CO(C_{1-3})$ алкил, $-S(=O)_n-(C_{1-3})$ алкил, $-CONR_aR_b$ (където R_a и R_b независимо представляват H или C_{1-3} алкил) или $=O$; като в хетероцикления пръстен има серен атом и споменатият серен атом е евентуално заместен с $(=O)_n$, където n е 1 или 2;

(3) линеен или разклонен C_{1-2} алкил, евентуално включващ една или повече O, $S(=O)_n$ (където n е 0, 1 или 2) и N групи, заместени в алкиловата си част, като споменатият алкил е евентуално заместен с една или повече от следните групи: фенил, халоген, хидрокси, C_{3-7} циклоалкил или NR_aR_b , където R_a и R_b представляват независимо водород, C_{3-7} циклоалкил или C_{1-6} правоверижен или разклонен алкил, евентуално заместен с C_{3-7} циклоалкил;

(4) кондензиран бициклен ароматен пръстен



където B представлява 5- или 6-членна хетероциклена ароматна група, съдържаща 1 или повече O, N или S атома, като бицикленият пръстен е прикачен към азотния атом от формула (I) чрез пръстенния атом на пръстен A и пръстен B е евентуално заместен с $-CO_2-(C_{1-3})$ алкил).

(5) фенилна група, евентуално заместена с един или повече заместители, избрани от: -халоген, $-SO_3H$, $-(алк)_nOH$, $-(алк)_n$ -циано, $-(O)_n-(C_{1-6})$ алкил (евентуално заместен с един или повече халогена), $-(алк)_n$ -нитро, $-(O)_m-(алк)_n-CO_2R_c$, $-(алк)_n-CONR_cR_d$, $-(алк)_n-COR_c$, $-(алк)_n-SOR_c$, $-(алк)_n-SO_2R_c$, $-(алк)_n-SO_2NR_cR_d$, $-(алк)_nOR_c$, $-(алк)_n-(CO)_m-NHSO_2R_c$, $-(алк)_n-NHCO R_c$, $-(алк)_n-NR_cR_d$, където m и n са 0 или 1 и алк представлява C_{1-6} алкиленова група или C_{2-6} алкенилова група.

(6) фенилна група, заместена с 5- или 6-членна хетероциклена ароматна група, като споменатата хетероциклена ароматна група е евентуално заместена с C_{1-3} алкил или NR_cR_d ;

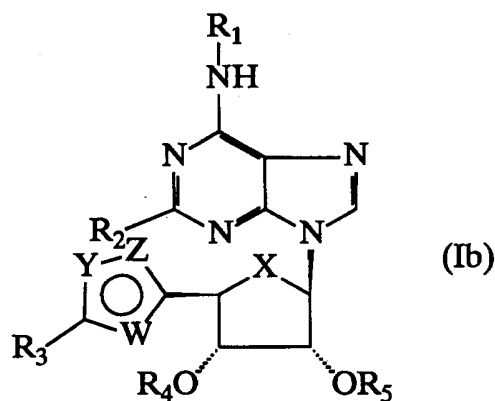
R_c и R_d могат поотделно и независимо да представляват водород или C_{1-3} алкил, или кога-

то са част от групата NR_cR_d , R_c и R_d заедно с азотния атом могат да образуват 5 или 6-членен хетероциклен пръстен, съдържащ евентуално други хетероатоми, който хетероциклен пръстен може да бъде заместен допълнително с една или повече C_{1-3} алкилови групи;

R_e представлява C_{1-3} алкил,

и соли и солвати на същото съединение и по-специално негови физиологично приемливи солвати и соли.

3. Съединение с формула (Ib), което е агонист за рецептора на аденозин A1,



където X представлява O или CH_2 ;

R_2 представлява C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, халоген или водород;

R_3 представлява H, фенил (евентуално заместен с халоген), 5 или 6 членна хетероарилова група, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилO(CH_2) $_n$, където n е 0-6, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-6} хидроксиалкил, халоген или C_{1-6} линейна или разклонена алкилова, C_{1-6} алкенилова или C_{1-6} алкинилова група, евентуално заместена с един или повече халогена;

Y и Z представляват O, N, CH, N(C_{1-6} алкил);

W представлява CH, O, N, S, N(C_{1-6} алкил);

и където поне единият от W и Z представлява хетероатом (и когато Y, Z и/или W е N, за специалиста в тази област е обяснимо присъствието или липсата на допълнителен H),

при условие, че когато W представлява CH, Z представлява N и Y представлява O, R_3 не може да бъде H;

R_4 и R_5 независимо представляват H или C_{1-6} правоверижна или разклонена алкилова група;

R_1 представлява водород или група, избрана от

(1) -(алк) $_n$ - (C_{3-7}) циклоалкил, в това число мостов циклоалкил, споменатата циклоалкилова група е евентуално заместена с един или повече заместители, избрани от OH, халоген, $-(C_{1-3})$ алкокси, където (алк) представлява C_{1-3} алкилен и n представлява 0 или 1;

(2) алифатна хетероциклена група от 4 до 6-членни пръстени, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от O, N или S, евентуално заместена с един или повече заместители, избрани от групата, включваща $-(C_{1-3}$ алкил, $-CO_2-(C_{1-4})$ алкил, $-CO(C_{1-3})$ алкил), $-S(=O)_n-(C_{1-3})$ алкил), $-CONR_aR_b$ (където R_a и R_b независимо представляват H или C_{1-3} алкил) или =O; като в хетероцикления пръстен има серен атом и споменатият серен атом е евентуално заместен с $(=O)_n$, където n е 1 или 2;

(3) линеен или разклонен C_{1-12} алкил, евентуално включващ една или повече O, S($=O$) $_n$ (където n е 0, 1 или 2) и N групи, заместени в алкиловата си част, като споменатият алкил е евентуално заместен с една или повече от следните групи: фенил, халоген, хидрокси, C_{3-7} циклоалкил или NR_aR_b , където R_a и R_b представляват независимо водород, C_{3-7} циклоалкил или C_{1-6} правоверижен или разклонен алкил, евентуално заместен с C_{3-7} циклоалкил;

(4) кондензиран бициклен ароматен пръстен



където B представлява 5- или 6-членна хетероциклена ароматна група, съдържаща 1 или повече O, N или S атома, като бицикления пръстен е прикачен към азотния атом от формула (I) чрез пръстенния атом на пръстен A и пръстен B е евентуално заместен с $-CO_2-(C_{1-3})$ алкил).

(5) а фенилна група, евентуално заместена с един или повече заместители, избрани от: -халоген, $-SO_3H$, $-(алк)_nOH$, $-(алк)_n$ -циано, $-(O)_n-(C_{1-6})$ алкил (евентуално заместен с един или повече халогена), $-(алк)_n$ -нитро, $-(O)_m-(алк)_n-COR_c$, $-(алк)_n-CONR_cR_d$, $-(алк)_n-COR_c$, $-(алк)_n-SOR_c$, $-(алк)_n-SO_2R_e$, $-(алк)_n-SO_2NR_cR_d$, $-(алк)_nOR_c$, $-(алк)_n-(CO)_m-NHSO_2R_e$, $-(алк)_n-NHCOR_c$, $-(алк)_n-NR_cR_d$ където m и n са O

или 1 и алк представлява C_{1-6} алкиленова

група или C_{2-6} алкенилова група.

(6) фенилна група, заместена с 5- или 6-членна хетероциклена ароматна група, като споменатата хетероциклена ароматна група е евентуално заместена с C_{1-3} алкил или NR_cR_d ;

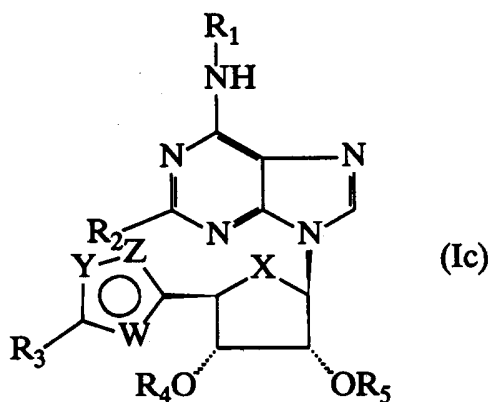
R_c и R_d могат поотделно и независимо да представляват водород или C_{1-3} алкил, или част от групата NR_cR_d , R_c и R_d заедно с азотния атом могат да образуват 5 или 6-членен хетероциклен пръстен, съдържащ евентуално други хетероатоми, който хетероциклен пръстен може да бъде заместен допълнително с една или повече C_{1-3} алкилови групи;

R_c представлява C_{1-3} алкил,

при условие, че когато R_4 и R_5 едновременно представляват H, R_2 представлява халоген, R_3 не може да бъде метил, етил, н-пропил, изопропил, циклопропил, $CH(OH)CH_3$, C_{1-3} алкокси,

и соли и солвати на същото съединение и по-специално негови физиологично приемливи солвати и соли.

4. Съединение с формула (1c), което е агонист за рецептора на аденозин А1,



където X представлява O или CH_2 ;

R_2 представлява C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, халоген или водород;

R_3 представлява H, фенил (евентуално заместен с халоген), 5 или 6 членна хетероарилова група, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} линеен или разклонен алкил, евентуално заместен с един или повече халогена, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-6} хидроксиалкил или халоген;

Y и Z представляват O, N, CH;

W представлява CH, O, N, S

и където поне единият от W и Z представлява хетероатом (и когато Y, Z и/или W е N, за

специалиста в тази област е обяснено присъствието или липсата на допълнителен H),

при условие, че когато W представлява CH, Z представлява N и Y представлява O, R_3 не може да бъде H;

R_4 и R_5 независимо представляват H или C_{1-6} правоверижна или разклонена алкилова група;

R_1 представлява водород или група, избрана от

(1) $-(алк)_n - (C_{3-7})$ циклоалкил, в това число мостов циклоалкил, споменатата циклоалкилова група е евентуално заместена с един или повече заместители, избрани от OH, халоген, $-(C_{1-3})$ алкокси, където (алк) представлява C_{1-3} алкилен и n представлява 0 или 1;

(2) алифатна хетероциклена група от 4 до 6-членни пръстени, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от O, N или S, евентуално заместена с един или повече заместители, избрани от групата, включваща $-(C_{1-3})$ алкил, $-CO_2-(C_{1-4})$ алкил, $-CO(C_{1-3})$ алкил, $-S(=O)_n-(C_{1-3})$ алкил, $-CONR_aR_b$ (където R_a и R_b независимо представляват H или C_{1-3} алкил) или $=O$; като в хетероцикления пръстен има серен атом и споменатият серен атом е евентуално заместен с $(=O)_n$, където n е 1 или 2;

(3) линеен или разклонен C_{1-12} алкил, евентуално включващ една или повече O, $S(=O)_n$ (където n е 0, 1 или 2) и N групи, заместени в алкиловата си част, като споменатият алкил е евентуално заместен с една или повече от следните групи: фенил, халоген, хидрокси, C_{3-7} циклоалкил или NR_aR_b , където R_a и R_b представляват независимо водород, C_{3-7} циклоалкил или C_{1-6} правоверижен или разклонен алкил, евентуално заместен с C_{3-7} циклоалкил;

(4) кондензиран бициклен ароматен пръстен



където B представлява 5- или 6-членна хетероциклена ароматна група, съдържаща 1 или повече O, N или S атома, като бицикленият пръстен е прикачен към азотния атом от формула (I) чрез пръстенния атом на пръстен A и пръстен B е евентуално заместен с $-CO_2-(C_{1-3})$ алкил.

(5) фенилна група, евентуално заместена

с един или повече заместители, избрани от:
 -халоген, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{алк})_n\text{OH}$, $-(\text{алк})_n$ -циано, $-(\text{O})_n$
 $-(\text{C}_{1-6}$ алкил (евентуално заместен с един или по-
 вече халогена), $-(\text{алк})_n$ -нитро, $-(\text{O})_m$ - $-(\text{алк})_n$ - CO_2R_c ,
 $-(\text{алк})_n$ - CONR_cR_d , $-(\text{алк})_n$ - COR_c , $-(\text{алк})_n$ - SOR_c ,
 $-(\text{алк})_n$ - SO_2R_c , $-(\text{алк})_n$ - $\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$, $-(\text{алк})_n$ OR_c ,
 $-(\text{алк})_n$ - $(\text{CO})_m$ - NHSO_2R_c , $-(\text{алк})_n$ - NHCOR_c , $-(\text{алк})_n$ -
 NR_cR_d където m и x са 0 или 1 и алк представлява
 C_{1-6} алкиленова група или C_{2-6} алкенилова
 група.

(6) фенилна група, заместена с 5- или 6-
 членна хетероциклена ароматна група, като спо-
 менатата хетероциклена ароматна група е евен-
 туално заместена с C_{1-3} алкил или NR_cR_d ;

R_c и R_d могат поотделно и независимо да
 представляват водород или C_{1-3} алкил, или част
 от групата NR_cR_d , R_c и R_d заедно с азотния атом
 могат да образуват 5 или 6-членен хетероциклен
 пръстен, съдържащ евентуално други хетероато-
 ми, който хетероциклен пръстен може да бъде
 заместен допълнително с една или повече C_{1-3} ал-
 килони групи;

R_c представлява C_{1-3} алкил,

при условие, че когато R_4 и R_5 едновремен-
 но представляват H , R_2 представлява халоген, R_3
 не може да бъде метил, етил, n -пропил, изопро-
 пил, циклопропил, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, C_{1-3} алкокси,
 и соли и солвати на същото съединение и
 по-специално негови физиологично приемливи
 солвати и соли.

5. Съединение съгласно претенции от 1 до
 4, което притежава малка или никаква агонис-
 тична активност към рецептора A3.

6. Съединение съгласно претенции от 1 до
 5, в което W , Y и Z , съдържащи хетероцикленни
 групи, включват изоксазоли, оксадиазоли,
 пиразоли, оксазоли, триазоли, тиadiaзоли.

7. Съединение съгласно претенции от 1 до
 6, в което W , Y и Z съдържащи хетероцикленни
 групи, са изоксазоли и 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазо-
 ли.

8. Съединение съгласно претенции от 1 до
 7, в което R_2 представлява водород, метил, ме-
 токси или халоген, повече предпочитано водо-
 род или хлор.

9. Съединение съгласно претенции от 1 до
 8, в което R_1 може да представлява $(\text{алк})_n$ - C_{3-6}
 циклоалкил, където n е 0 или 1 и споменатият
 циклоалкил е или заместен с най-малко един за-
 местител, избран от халоген, по-специално

флуор, и OH , или е незаместен и n е нула.

10. Съединение съгласно претенция 9, в
 което циклоалкиловата група е незаместена или
 монозаместена с OH .

11. Съединение съгласно претенция 10,
 в което циклоалкиловата група е 5-членна.

12. Съединение съгласно претенции от 1
 до 8, в което R_1 може да представлява заместена
 или незаместена алифатна хетероциклена
 група, като заместителят е избран от група,
 включваща $-\text{CO}_2$ - (C_{1-4}) алкил.

13. Съединение съгласно претенция 12,
 в което алифатната хетероциклена група е
 незаместена, или когато заместителят е $-\text{CO}_2$ - (C_{1-4})
 алкил, хетероатомът е N и заместителят е при-
 качен направо към споменатия пръстенен азо-
 тен атом.

14. Съединение съгласно претенции 12 и
 13, в което хетероцикленият пръстен е 6-
 членен.

15. Съединение съгласно претенция 14,
 в което хетероцикленият пръстен съдържа са-
 мо един O , N или S хетероатом.

16. Съединение съгласно претенции от 1
 до 8, в което R_1 може да представлява линеен
 или разклонен алкил с 1-6 въглеродни атома,
 евентуално с най-малко един $\text{S} (= \text{O})_n$ и/или N
 заместителя във веригата; когато във веригата
 има $\text{S} (= \text{O})_n$, за предпочитане n е 1 или 2 и алки-
 лът е незаместен или заместен с най-малко ед-
 на OH група.

17. Съединение съгласно претенции от 1
 до 8, в което R_1 може да представлява фенилна
 група, заместена с един или два заместителя, из-
 брани от OH , алкил, по-специално C_{1-4} алкил, и
 халоген.

18. Съединение съгласно претенция 17,
 в което фенилът е дизаместен на позиции 2 и 4.

19. Съединение съгласно претенции 16 и
 17, в което двата заместителя са халогенни.

20. Съединение съгласно всяка предшес-
 тваща претенция, в което R_4 и R_5 са едновремен-
 но водород.

21. Съединение избрано от:

$(2\text{S}, 3\text{S}, 4\text{R}, 5\text{R})$ -2-(5-трет-бутил-[1,3,4]ок-
 садизол-2-ил)-5-[6-(тетрахидро-пиран-4-илами-
 но)-пурин-9-ил]-тетрахидро-фуран-3,4-диол;

етилестер на 4-{9-[5S-(5-трет-бутил-
 [1,3,4]оксадиазол-2-ил)-3R,4S-дихидрокси-
 тетрахидро-фуран-2R-ил]-9H-пурин-6-илами-

но}-пиперидин-1-карбоксилна киселина;

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-изопропил-[1,3,4]-оксадиазол-2-ил)-5-[6-(тетраhydro-пиран-4-иламино)-пурин-9-ил]-тетраhydro-фуран-3,4-диол;

етилестер на 4-{9-[5S-(5-циклопропил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-3R,4S-дихидрокси-тетраhydro-фуран-2R-ил]-9H-пурин-6-иламино}-пиперидин-1-карбоксилна киселина;

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-трет-бутил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-5-[6-(4-хлоро-2-флуоро-фениламино)-пурин-9-ил]-тетраhydro-фуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-етил-оксазол-2-ил)-5-[6-(тетраhydro-пиран-4-иламино)-пурин-9-ил]-тетраhydro-фуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-циклопропил-[1,2,4]-оксадиазол-5-ил)-5-[6-(2S-хидрокси-циклопент-(S)-иламино)-пурин-9-ил]-тетраhydro-фуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-трет-бутил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-5-[6-(2S-хидрокси-циклопент-(S)-иламино)-пурин-9-ил]-тетраhydro-фуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-циклопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-5-[6-(тетраhydro-пиран-4-иламино)-пурин-9-ил]-тетраhydro-фуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-трет-бутил-изоксазол-5-ил)-5-[6-(тетраhydro-пиран-4-иламино)-пурин-9-ил]-тетраhydro-фуран-3,4-диол;

етил-4-({9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-дихидрокси-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тетраhydro-фуран-2-ил]-9H-пурин-6-ил}амино)пиперидин-1-карбоксилат;

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[6-[(циклопропилметил)амино]-9H-пурин-9-ил]-тетраhydro-фуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[6-(изобутиламино)-9H-пурин-9-ил]-тетраhydro-фуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-5-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тетраhydro-фуран-3,4-диол;

2-({9[(2R,3R,4S,5S)-3,4-дихидрокси-5-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тетраhydro-фуран-2-ил]-9H-пурин-6-ил}амино)-N-метилетансулфонамид;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(3,4-дифлуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тетраhydro-фуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тетраhydro-фуран-3,4-диол;

5 (2R,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-бутил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-5-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-тетраhydro-фуран-3,4-диол;

10 (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2-хлоро-4-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-(5-изопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тетраhydro-фуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[6-(тетраhydro-2H-пиран-4-иламино)-9H-пурин-9-ил]-тетраhydro-фуран-3,4-диол;

15 (2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[6-(2-хлоро-4-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-тетраhydro-фуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-5-[6-[(1,1-диоксидотетраhydro-2H-тиопиран-4-ил)амино]-9H-пурин-9-ил]-тетраhydro-фуран-3,4-диол;

20 2-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,4-дихидрокси)тетраhydro-фуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил]амино]-N-етилетансулфонамид;

2-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,4-дихидрокси)тетраhydro-фуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил]амино]-N-(3-метилфенил)етансулфонамид;

30 2-({9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-дихидрокси-5-(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)тетраhydro-фуран-2-ил]-9H-пурин-6-ил}амино)-N-метилетансулфонамид;

35 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(циклопентиламино)-9H-пурин-9-ил]-5-[3-(метоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-тетраhydro-фуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-етил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[6-(изопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-тетраhydro-фуран-3,4-диол;

40 (2R,3R,4S,5S)-2-(6-[[18,28]-2-хидроксициклопентил]амино)-9H-пурин-9-ил)-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тетраhydro-фуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-{2-хлоро-6-[(1-етилпропил)амино]-9H-пурин-9-ил]-5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тетраhydro-фуран-3,4-диол формат (1:2);

50 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлоро-6-(1-етилпропиламино)-пурин-9-ил]-5-(3-циклопропил-

- (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-5-(6-[[1-(етилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино]-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;
- (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-5-[2-хлоро-6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
- (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-5-[2-хлоро-6-(2-хлоро-4-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
- 2-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-3,4-дихидрокситетрагидрофуран-2-ил)-2-хлоро-9H-пурин-6-ил)амино]-N-этилетансульфонамид;
- 2-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-3,4-дихидрокситетрагидрофуран-2-ил)-2-хлоро-9H-пурин-6-ил)амино]-N-изопропилетансульфонамид;
- (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-5-[2-хлоро-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)-9H-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-(3-пиридин-3-илизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-[3-(4-хидроксипропил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
- 2-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-3,4-дихидрокситетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)амино]-N-этилетансульфонамид;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(циклопентиламино)-9H-пурин-9-ил]-5-[5-(трифлуорометил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5S)-2-(6-[[1S,2S)-2-хидроксипропил]амино]-9H-пурин-9-ил)-5-[5-(трифлуорометил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
- этил-4-[(9-((2R,3R,4S,5S)-3,4-дихидрокси-5-[5-(трифлуорометил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-(3-циклопропили-
- зоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;
- (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-5-{6-[[1-бутирилпиперидин-4-ил)амино]-9H-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
- 5 изопропил 4-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-3,4-дихидрокситетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат;
- (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-5-(6-[[1-(2,2,2-трифлуороацетил)пиперидин-4-ил]амино]-9H-пурин-9-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;
- 15 метил-4-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил]-3,4-дихидрокситетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
- 20 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-хлоро-4-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
- 25 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-хлороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5S)-2-(2-хлоро-6-[[1S,2S)-2-хидроксипропил]амино]-9H-пурин-9-ил)-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
- 30 (2R,3R,4S,5S)-2-(2-хлоро-6-[[1S,2S)-2-хидроксипропил]амино]-9H-пурин-9-ил)-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлоро-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)-9H-пурин-9-ил]-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
- 35 2-[(2-хлоро-9-((2R,3R,4S,5S)-3,4-дихидрокси-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)амино]-N-этилетансульфонамид;
- этил-4-[(2-хлоро-9-((2R,3R,4S,5S)-3,4-дихидрокси-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-2-ил)-9H-пурин-6-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат;
- 45 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлоро-6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлоро-6-(2-хлоро-4-флуороанилино)-9H-пурин-9-ил]-5-[3-(хидрок-
- 50

симетил)изоксазол-5-ил]тетраhydroфуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-хлоро-6-(2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-[3-(хидроксиметил)изоксазол-5-ил]тетраhydroфуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[2-метокси-6-(тетраhydro-2Н-пиран-4-иламино)-9Н-пурин-9-ил]тетраhydroфуран-3,4-диол;

етил-4-({9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-этилизоксазол-5-ил)-3,4-дихидрокситетраhydroфуран-2-ил]-2-метокси-9Н-пурин-6-ил}амино)пиперидин-1-карбоксилат;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-(6-[[1S,2S)-2-хидроксициклопентил]амино]-2-метокси-9Н-пурин-9-ил)тетраhydroфуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-(6-[[2-(етилсулфонил)етил]-амино]-2-метокси-9Н-пурин-9-ил)тетраhydroфуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-хлоро-4-флуороанилино)-2-метокси-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетраhydroфуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(2-флуороанилино)-2-метокси-9Н-пурин-9-ил]тетраhydroфуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-2-метокси-9Н-пурин-9-ил]-5-(3-этили-

зоксазол-5-ил)тетраhydroфуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[6-циклопропиламино)-9Н-пурин-9-ил]тетраhydroфуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[2-хлоро-6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]тетраhydroфуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-хлоро-2-флуороанилино)-9Н-пурин-9-ил]-5-(5-изопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тетраhydroфуран-3,4-диол.

22. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа съединения съгласно претенции от 1 до 21, заедно с фармацевтично приемлив разредител или носител.

23. Използване на съединение съгласно претенции от 1 до 21 за производство на лекарство за лечение на пациент, който страда от състояние, при което е благоприятно намаляването на плазмената концентрация на свободни мастни киселини или понижаването на сърдечния пулс, или който страда или е предразположен към исхемична болест на сърцето, болест на периферните съдове или удар, или страда от болка, разстройство на централната нервна система или асфикция по време на сън.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Б.Божков

Редактор: Р.Георгиева

Пор. № 43521

Тираж: 40 СР