

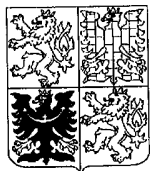
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 2974

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12.02.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.02.1998 23.06.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/9803169 1998/9813533**

(33) Země priority: **GB GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/00915**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/41267**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 H 19/16

A 61 K 31/7076

A 61 P 37/06

(71) Přihlašovatel:

GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, GB;

(72) Původce:

Bays David Edmund, Ware, GB;

Chan Chuen, Stevenage, GB;

Cook Caroline Mary, Stevenage, GB;

Cousins Richard Peter Charles, Stevenage, GB;

Cox Brian, Stevenage, GB;

Dyke Hazel Joan, Cambridge, GB;

Ellis Frank, Stevenage, GB;

Geden Joanna Victoria, Birmingham, GB;

Swanson Stephen, Stevenage, GB;

(74) Zástupce:

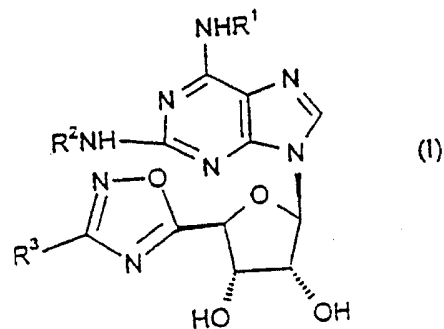
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

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

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, způsob jejich přípravy, lékových přípravků a jejich užití v terapii zánětlivých onemocnění. Sloučeniny obecného vzorce I inhibují aktivitu leukocytů a lze je proto uplatnit jako imunosupresní látky při autoimunitních onemocněních, k inhibici metastáz nebo jako podpůrný prostředek při hojení ran.



CZ 2000 - 2974 A3

2-(PURIN-9-YL)-TETRAHYDROFURAN-3,4-DIOLOVÉ DERIVÁTY

Oblast techniky

Vynález se týká nových chemických sloučenin, postupů jejich přípravy, farmaceutických přípravků obsahujících tyto sloučeniny a jejich užití v terapii.

Dosavadní stav techniky

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

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

Z doložených in vitro a in vivo studií vyplývá, že sloučeniny působící na adenosin A2a-receptory mají protizánětlivý účinek (Cronstein, 1994). Studie izolovaných neutrofilních leukocytů prokázaly inhibici tvorby hyperoxidových aniontů, degranulace, agregace a adherence zprostředkovanou receptory A2 (Cronstein a spol.- 1983 a 1985, Burkey a Webster – 1993, Richter 1992, Skubitz a spol.-1988).

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

Agonisté adenosinu pravděpodobně kontrolují i ostatní druhy leukocytů (Elliot a Leonard 1989, Peachell a spol. – 1989). Studie na zvířatech prokázaly protizánětlivý účinek metotrexatu, který je zprostředkován adenosinem a aktivací A2 receptorů (Asako a spol. – 1993, Crostein a spol. – 1993 a 1994).

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

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

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

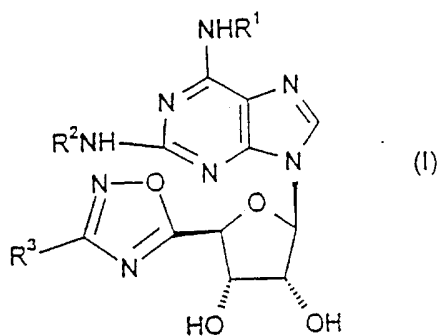
než léčba kortikosteroidy, jejichž použití je limitováno jejich závažnými vedlejšími účinky.

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

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

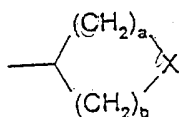
Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří sloučenina obecného vzorce I:



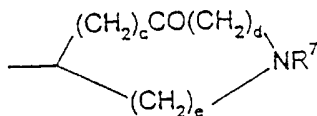
kde R^1 a R^2 nezávisle znamenají tyto skupiny:

- 1) C_{3-8} cykloalkyl-;
- 2) vodík;
- 3) $aryl_2CHCH_2-$;
- 4) C_{3-8} cykloalkyl- C_{1-6} alkyl-;
- 5) C_{1-8} alkyl-;
- 6) aryl- C_{1-6} alkyl-;
- 7) $R_4R_5N-C_{1-6}$ alkyl-;
- 8) C_{1-6} alkyl- $CH(CH_2OH)-$;
- 9) aryl- C_{1-5} alkyl- $CH(CH_2OH)-$;
- 10) aryl- C_{1-5} alkyl- $C(CH_2OH)_2-$;
- 11) C_{3-8} cykloalkyl- nezávisle substituovaný jednou, dvěma nebo třemi $-(CH_2)_pR^6$ skupinami;
- 12) $H_2NC(=NH)NHC_{1-6}$ alkyl-;
- 13) skupina vzorce



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

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



17) aryl

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

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

R^3 označuje metyl, etyl, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, n-propyl, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $\text{CH}=\text{CHCH}_3$, izopropenyl, cyklopropyl, cyklopropenyl,
 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_q\text{halogen}$, $-(\text{CH}_2)_h\text{Y}(\text{CH}_2)_i\text{H}$, $-\text{COO}(\text{CH}_2)_l\text{H}$,
 $-\text{CON}(\text{CH}_2)_m\text{H}((\text{CH}_2)_n\text{H})$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_o\text{H}$ nebo
 $\text{C}((\text{CH}_2)_u\text{H})=\text{NO}(\text{CH}_2)_v\text{H}$

Y označuje O, S nebo $\text{N}(\text{CH}_2)_j\text{H}$;

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

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

f označuje 2 nebo 3 a g označuje celé číslo od 0 do 2;

p označuje 0 nebo 1;

q označuje 1 nebo 2;

h označuje 1 nebo 2;

i označuje celé číslo 0 nebo 1, takže $h+i$ je v intervalu od 1 do
 2;

j označuje celé číslo od 0 do 2, kde $h+i+j$ je v rozmezí od 1 do
 2;

l označuje 1 nebo 2;

m a n nezávisle znamenají celé číslo od 0 do 2, kde $m+n$ je
 v intervalu od 0 do 2;

o označuje celé číslo od 0 do 2;

u a v nezávisle označují 0 nebo 1, kde $u+v$ je celé číslo v rozmezí od 0 do 1;

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

R^6 označuje OH, NH_2 , $NHCOCH_3$ nebo halogen;

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

X označuje NR^7 , O, S, SO nebo SO_2 ;

a jejich soli nebo solváty.

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

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

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

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

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

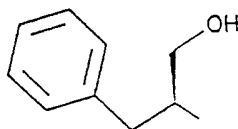
Příkladem C_{1-8} alkylu pro R^1 a R^2 jsou $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})_3$, $-\text{CH}(\text{Et})_2$ a $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

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

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

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

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

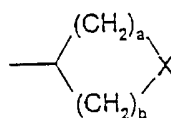


Příkladem aryl C_{1-5} alkyl- $\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2-$ pro R^1 a R^2 je $\text{PhCH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2-$.

Příkladem C_{3-8} cykloalkyl- zbytku nezávisle substituovaného jednou nebo více skupinami $-(CH_2)_pR^6$ (tj. 1, 2 nebo 3 takovými skupinami) pro R^1 a R^2 je 2-hydroxy-cyklopentyl (především trans-2-hydroxy-cyklopentyl) a 4-amino-cyklohexyl (především trans-4-amino-cyklohexyl).

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

Příkladem skupin obecného vzorce

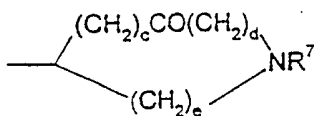


pro R^1 a R^2 je pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, tetrahydro-1,1-dioxid, thiofen-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydro-thiopyran-4-yl a 1,1-dioxo-hexahydro-1.lamda.6-thiopyran-4-yl, nebo derivát N-substituovaný C_{1-6} alkylem (například metylem), C_{1-6} alkylacylem (například acetylem),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

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

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

Příkladem skupin obecného vzorce



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

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

Příkladem $-(CH_2)_fSO_2NH_9(C_{1-4}alkyl)_{2-9}$ skupiny pro R^1 a R^2 je $-(CH_2)_2SO_2NHMe$, a příkladem $-(CH_2)_fSO_2NH_9(arylC_{1-4}alkyl)_{2-9}$ skupin pro R^1 a R^2 je $-(CH_2)_2SO_2NHCH_2Ph$.

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

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

Preferujeme, když zbytkem R^1 je $aryl_2CHCH_2-$.

Dále preferujeme, když R^1 označuje $C_{1-8}alkyl$, C_3- cykloalkyl $C_{1-6}alkyl$, aryl $C_{1-6}alkyl$ nebo vodík.

Preferujeme, když R^2 označuje $-CH(CH_2OH)C_{1-3}alkyl$, 4-amino-cyklohexyl, pyrrolidinyl (především pyrrolidin-3-yl) nebo aryl CH_2CH_2- , především kde aryl označuje (1- $C_{1-3}alkyl$ -1H-imidazol-4-yl).

Dále preferujeme, když R^2 označuje:

pyrrolidin-3-yl, ve kterém je N-substituovaný $C_{1-6}alkylem$ nebo benzylem,

dále $R^4R^5NC_{1-6}alkyl$,

$C_{1-6}alkyl-OH$,

aryl (především kde aryl označuje fenyl substituovaný halogenem),

aryl-C₁₋₅alkyl-CH(CH₂OH)-,

C₃₋₈cykloalkyl,

aryl(CH₂)₂ (především kde aryl označuje pyridinyl (především pyridin-2-yl), 1H-imidazol-4-yl, fenyl nebo fenyl disubstituovaný metoxyskupinou) nebo

C₃₋₈cykloalkyl nezávisle substituovaný jednou nebo více (tj. 1, 2 nebo 3) (CH₂)_pR⁶ skupinami.

Preferujeme, když R³ označuje metyl, etyl, n-propyl, cyklopropyl, -CH₂OH -COOCH₃ nebo -CH=NOH, především metyl, etyl, n-propyl, cyklopropyl nebo -CH₂OH.

Především preferujeme, když R³ označuje metyl, etyl, n-propyl nebo cyklopropyl, zvláště metyl, etyl nebo cyklopropyl, především pak metyl nebo etyl, nejlépe etyl.

Preferujeme, když R⁴ a R⁵ nezávisle označují vodík, C₁₋₆alkyl, aryl, arylC₁₋₆alkyl- nebo NR⁴R⁵ společně označují pyrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, azetidinyl, azepinyl, piperazinyl nebo N-C₁₋₆alkyl-piperazinyl.

Především preferujeme, když R⁴ a R⁵ nezávisle označují vodík nebo aryl nebo NR⁴R⁵ společně označuje pyrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, azetidinyl, azepinyl, piperazinyl nebo N-metyl-piperazinyl.

Preferujeme, když p označuje 0.

Preferujeme, když R⁶ označuje OH nebo NH₂.

Preferujeme, když q označuje 1.

Preferujeme, když h označuje 1.

Preferujeme, když i označuje 0.

Preferujeme, když j označuje 1.

Preferujeme, když l označuje 1.

Preferujeme, když m a n označuje 0.

Preferujeme, když o označuje 1.

Preferujeme, když u označuje 0.

Preferujeme, když v označuje 0.

Preferujeme, když Y označuje 0.

Preferujeme, když a označuje 2, a když
b označuje 1 nebo 2.

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

Preferujeme, když c označuje 0, a když
buď d označuje 1 a e označuje 1

nebo d označuje 0 a e označuje 2.

Preferujeme, když R^7 označuje vodík.

Zvláště preferujeme, když R^1 označuje Ph_2CHCH_2- .

Zvláště preferujeme, když R^1 označuje $CH(CH_2CH_3)_2$,
fenyletyl, cyklohexyletyl, $-(CH_2)_2C(CH_3)_3$ nebo vodík.

Zvláště preferujeme, když R^2 označuje -
 $CH(CH_2OH)CH(CH_3)_2$ (především 1S-hydroxymetyl-2-metyl-
propyl), trans-4-amino-cyklohexyl, 2-(1-metyl-1H-imidazol-4-
yl) CH_2CH_2- nebo pyrolidin-3-yl.

Zvláště preferujeme, když R^2 označuje 2-(1H-imidazol-4-yl)-
etyl, morfolin-1-yl-etyl, pyrolidin-1-yl-etyl, pyridin-2-yl-amino-etyl,
(+)-exonorborn-2-yl, 3,4-dimetoxy-fenyletyl, 2-hydroxy-etyl, 4-
fluor-fenyl, N-benzyl-pyrolidin-3-yl, pyridin-2-yl-etyl, 1S-hydroxy-
metyl-2-fenyl-etyl, cyklopentyl, fenyletyl, piperidin-1-yl-etyl nebo
2-hydroxy-pentyl (především trans-2-hydroxy-pentyl).

Je nejvhodnější, když R^1 označuje $\text{Ph}_2\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, vodík nebo fenyletyl-.

Je nejvhodnější, když R^2 označuje 2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)- CH_2CH_2- , 1S-hydroxymetyl-2-fenyletyl, fenyletyl nebo 1S-hydroxymetyl-2-metyl-propyl.

Nejvíce preferovanými sloučeninami obecného vzorce I jsou:

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

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

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

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

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

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

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-(6-amino-2-fenetyl-amino-purin-9-yl)-5-(3-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol;

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

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

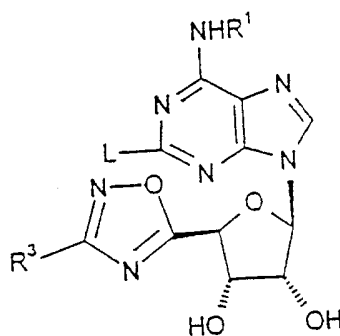
(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-metyl-propyl-amino)-purin-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol;

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

a jejich soli a solváty.

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

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



(II)

, kde L označuje odštěpitelnou skupinu - halogen (především chlór), nebo její derivát s navázanou ochrannou skupinou, se sloučeninou vzorce R^2NH_2 nebo s jejím derivátem s vázanou ochrannou skupinou.

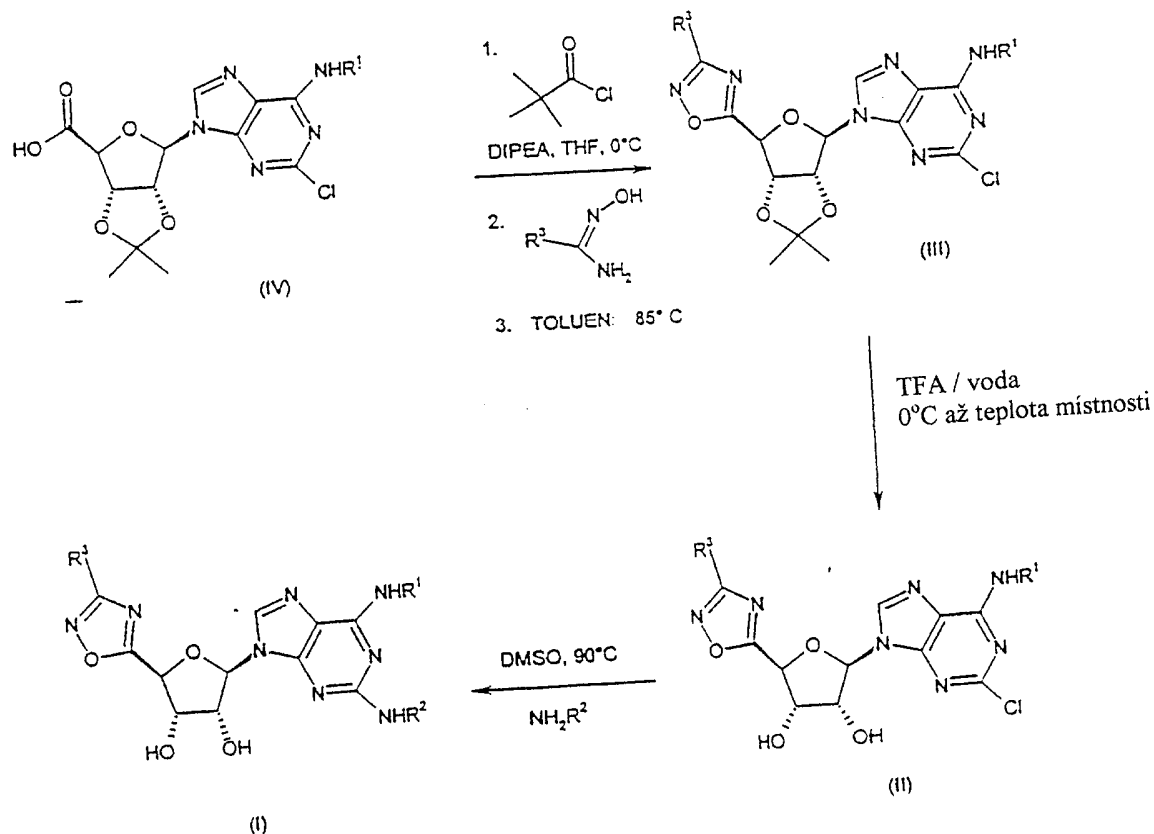
Při této reakci se reakční činidla zahřejí na teplotu 50-150°C za přítomnosti inertního rozpouštědla (DMSO). Sloučeninu obecného vzorce II lze použít ve formě derivátu s vazbou ochranných skupin (acetonidu nebo acetylových skupin) na dvou hydroxylových skupinách. Sloučeniny obecného vzorce R^2NH_2 jsou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

Sloučeniny obecného vzorce II lze připravit ze sloučeniny obecného vzorce IV. Nejprve se aktivuje karboxylová skupina sloučeniny obecného vzorce IV, a následně reakcí amidoximu vzorce $OH-N=C(R^3)NH_2$ v rozpouštědle (tetrahydrofuranu), a pak cyklizací v rozpouštědle (toluen) při teplotě 20-150°C.

Karboxylovou aktivací rozumíme reakci kyselého chloridu (pivalolyl-chlorid) nebo kyselého anhydridu za přítomnosti zásady (terciárního aminu - diizopropyl-etylaminu). Lze použít aktivační činidla používaná v chemii peptidů (EEDQ). Hydroxylové skupiny lze odstranit obecně platnými postupy, například acetonid lze odstranit působením vodného roztoku kyseliny (kyseliny trifluorctové nebo octové při teplotě 0-150°C).

Schéma vhodného postupu první části přípravy:

Schéma 1

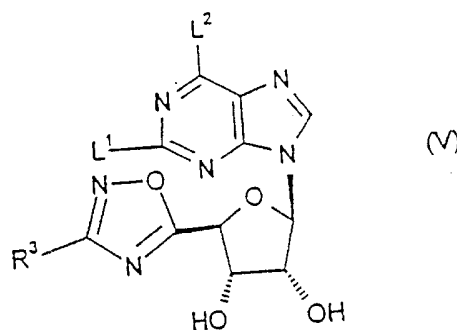


Vhodnou odštěpitelnou skupinou L je halogen (především chlór).
 Použití izopropylidinové ochranné skupiny dvou hydroxyskupin ribózy ve sloučeninách obecného vzorce III a IV není limitující, lze použít i ostatní ochranné skupiny.

Sloučeniny obecného vzorce IV lze připravit podle postupu přípravy 4 ($\text{R}^1 = \text{Ph}_2\text{CHCH}_2-$) uvedeného v mezinárodní patentové přihlášce WO č. 94/17090 nebo obdobným postupem.

Syntéza amidoximů je popsána autory Flora a spol. - 1978 a Bedford a spol. - 1986.

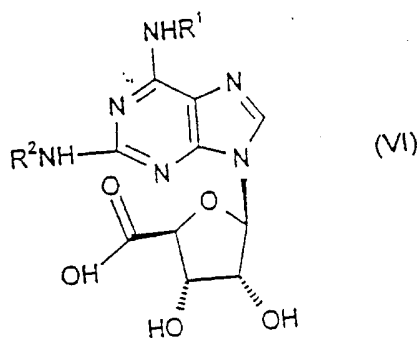
Sloučeniny obecného vzorce II lze také připravit podle postupu, ve kterém vstupuje do reakce sloučenina obecného vzorce (V):



kde L^1 a L^2 nezávisle označují odštěpitelnou skupinu (halogen – tj. chlór) nebo jejich deriváty s vazbou ochranné skupiny, se sloučeninou obecného vzorce R^1NH_2 .

Reakce je vhodné provést za přítomnosti zásady (aminu – diizopropyl-etylaminu) v rozpouštědle (alkoholu – izopropanolu) při zvýšené teplotě ($50^\circ C$).

Vynález se týká druhé části postupu přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde sloučenina obecného vzorce VI:



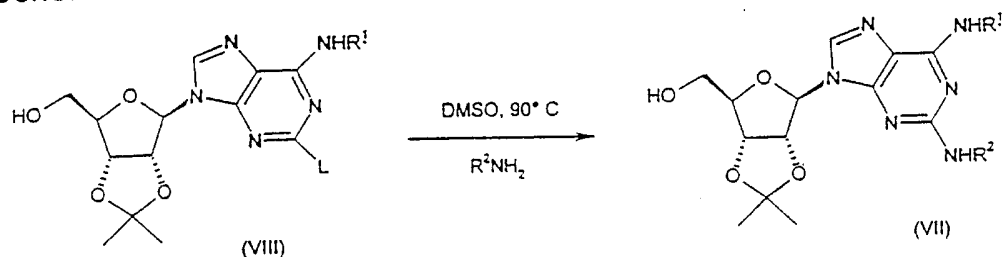
nebo její derivát s vazbou ochranných skupin

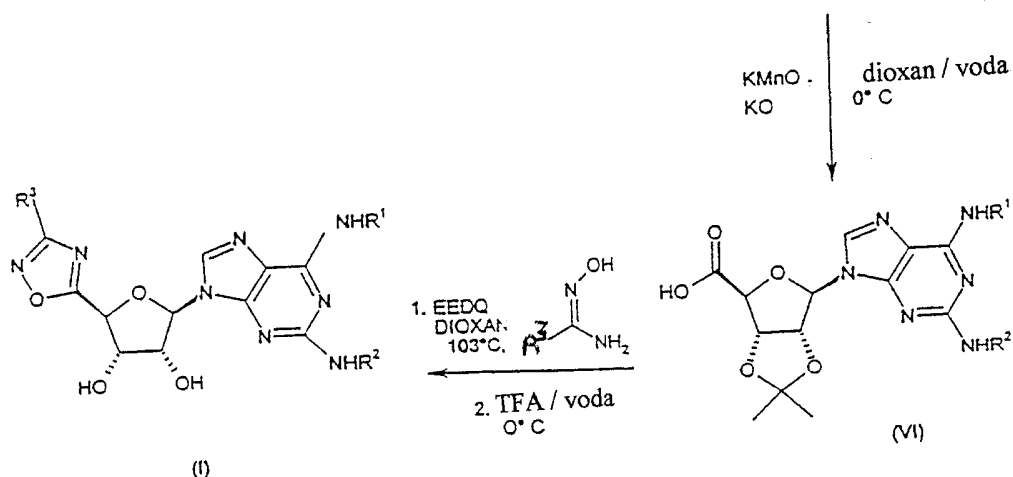
vstupuje do reakce s karboxylovým čidlem (EEDQ) a amidoximem obecného vzorce $\text{OH-N=C(R}^3\text{)NH}_2$. Je vhodné, když reakce probíhá při teplotě $50^\circ\text{-}150^\circ\text{C}$ a za přítomnosti inertního rozpouštědla (dioxanu).

Sloučeninu obecného vzorce VI lze připravit oxidací hydroxymetylové skupiny sloučeniny obecného vzorce VII. Vhodnou metodou oxidace je reakce sloučeniny obecného vzorce VII s manganistanem (manganistanem draselným) za přítomnosti zásady (vodného roztoku hydroxidu draselného) a ve vodě mísitelném rozpouštědle (dioxanu) při teplotě 0°C - 50°C . Jiným vhodným způsobem oxidace je použití TEMPO za přítomnosti chlornanu (chlornanu sodného) a bromidu kovu (bromidu draselného), za přítomnosti zásady (hydrogenuhlíčitanu sodného) v bifázickém vodném rozpouštědle (etylacetátu) a vodě při teplotě $0^\circ\text{-}50^\circ\text{C}$.

Schéma vhodného postupu druhé části přípravy:

Schéma 2



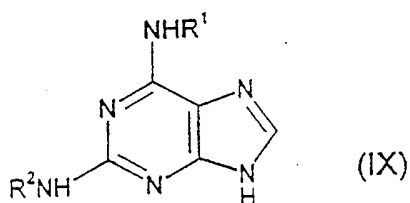


kde L označuje odštěpitelnou skupinu jako halogen, především chlór.

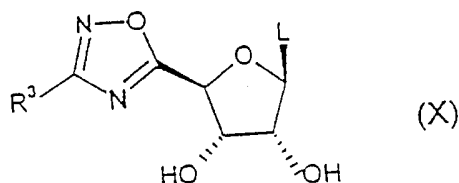
Sloučeniny obecného vzorce (VII) lze připravit reakcí sloučenin obecného vzorce VIII s aminem obecného vzorce R^2NH_2 v inerním rozpouštědle (DMSO) při teplotě $50\text{--}150^\circ\text{C}$. Lze použít na trhu dostupné aminy obecného vzorce R^2NH_2 nebo je lze připravit obecně známými postupy.

Sloučeniny obecného vzorce VIII se připraví postupem popsaným v přípravě 3 ($\text{R}^1 = \text{Ph}_2\text{CHCH}_2\text{-}$) v mezinárodní patentové přihlášce WO č. 94/17090.

Vynález se týká třetí části přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde vstupuje do reakce sloučenina obecného vzorce IX:



a sloučenina obecného vzorce X:



kde L je odštěpitelná skupina

nebo jejich deriváty s vazbou ochranných skupin.

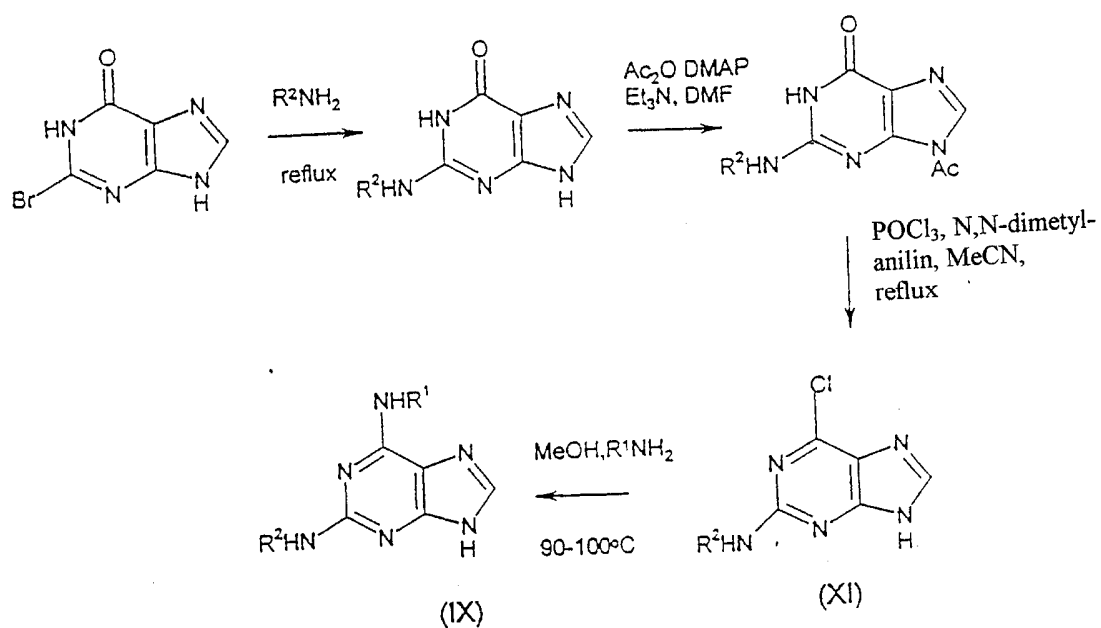
Sloučeninu obecného vzorce X je vhodné použít ve formě derivátu, kde hydroxylové skupiny v pozici 2- a 3- ribózy mají vázanou ochrannou skupinu (např. acetyl). Jako odštěpitelnou skupinou L lze zvolit hydroxylovou skupinu OH, ale především C₁₋₆alkoxy (metoxy nebo etoxy skupiny), zbytek esteru (acetyloxy – nebo benzyloxy-) nebo halogen. Preferovanou skupinou L- je acetyloxy-. Reakční směs se vytvoří sloučením reakčních činidel v inertním rozpouštědle (metylkyanidu) za přítomnosti Lewisovy kyseliny (TMSOTf) a DBU.

Tento postup je vhodný pro přípravu sloučenin obecného vzorce II, kde se použije derivát sloučeniny obecného vzorce IX s vazbou skupiny L namísto R²NH. Stejný postup je vhodný pro přípravu sloučeniny obecného vzorce V.

Sloučeniny obecného vzorce IX (a shora uvedené deriváty) lze připravit obecně známými postupy.

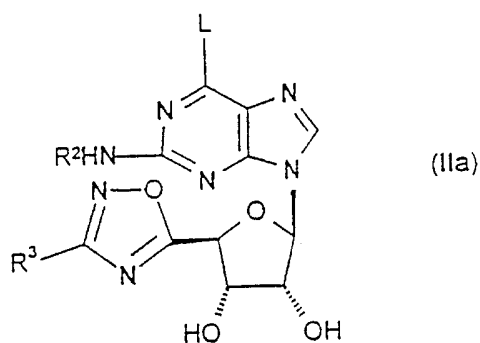
Sloučeniny obecného vzorce VIII lze připravit podle schématu 3:

Schéma 3



Sloučeniny obecného vzorce X lze připravit podle postupu přípravy sloučenin obecného vzorce III.

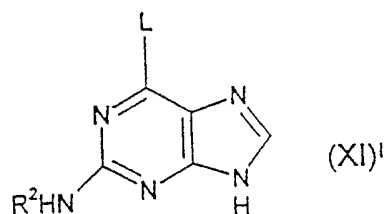
Vynález se týká čtvrté části přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce IIa



kde L označuje odštěpitelnou skupinu (chlór), nebo její derivát s vazbou ochranných skupin

se sloučeninou vzorce R^1NH_2 podle postupu shora uvedeného.

Sloučeniny obecného vzorce IIa lze připravit reakcí sloučeniny vzorce (XI)¹

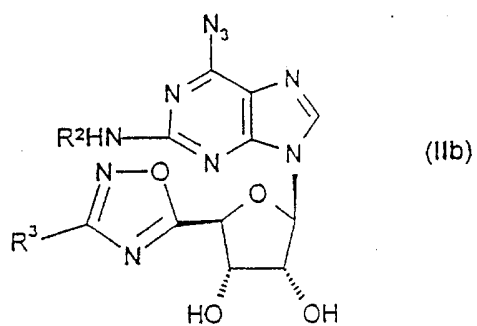


(L označuje především halogen, tj. chlór)

se sloučeninou obecného vzorce X podle postupu třetí části syntézy.

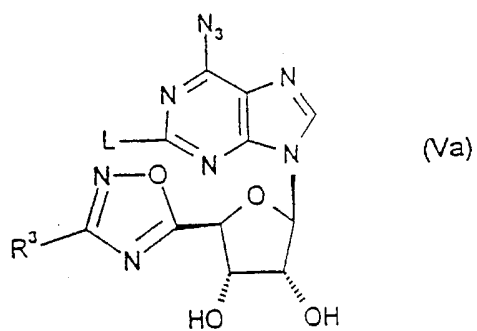
Sloučeniny obecného vzorce (XI)¹ lze připravit podle postupu schématu 3 nebo obdobným způsobem.

Vynález se týká páté části přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve které R^1 označuje vodík. V této části se přemění sloučenina obecného vzorce IIb



například působením PPh_3 , a následně vodou.

Sloučeniny obecného vzorce IIb lze připravit uvedením do reakce sloučeninu obecného vzorce Va



se sloučeninou obecného vzorce R^2NH_2 podle postupu první části syntézy.

Sloučeniny obecného vzorce Va lze připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce V, kde L^1 a L^2 nezávisle označuje odštěpitelnou skupinu (halogen, tj. chlór), nebo jejího chráněného derivátu se sloučeninou obecného vzorce NaN_3 .

Vynález se týká šesté části přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve které se oddělí ochranné skupiny sloučeniny obecného vzorce I a tato sloučenina nebo její sůl se podle potřeby přemění na jinou sůl.

Sloučeniny obecného vzorce R^1NH_2 , R^2NH_2 a $OH-N=C(R^3)NH_2$ jsou na trhu dostupné nebo je lze připravit obecně známými postupy.

Ochranné skupiny uvedené v této patentové přihlášce a prostředky jejich odštěpení jsou popsány v publikaci T.W.Green „Protective Group in Organic Synthesis“ (J.Wiley and Sons, 1991).

Vhodnou hydroxylovou ochrannou skupinou je alkyl (metyl), acetal (acetonid) a acyl (acetyl nebo benzoyl), které lze odstranit hydrolýzou nebo arylalkyl (benzyl), který lze odštěpit katalytickou hydrogenolýzou. Vhodnou ochrannou aminoskupinou je sulfonyl (tosyl), acyl (benzyloxy-karbonyl nebo t-butoxy-karbonyl) a arylalkyl (benzyl), které se odstraní hydrolýzou nebo hydrogenolýzou.

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

fyziologicky nevhodných, lze použít k přípravě sloučenin obecného vzorce I a jejich fyziologicky vhodných solí. Mezi takové soli patří trifluoracetáty a mravenčany.

Mezi vhodné solváty sloučenin obecného vzorce I patří hydráty.

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

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

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

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

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

kožní onemocnění – psoriáza, alergická dermatitis a hypersensitivní reakce a

onemocnění CNS – Alzheimerova choroba a roztroušená skleróza.

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

onemocnění srdce – onemocnění periferní cév, postischemické reperfuční poranění a idiopatický eosinofilní syndrom.

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

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

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

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

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

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

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

Sloučeniny podle současného vynálezu lze podat v jakékoli vhodné formě. Vynález se týká jakéhokoli farmaceutického

přípravku při terapii zánětu, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl nebo solvát, eventuelně společně s jedním nebo s více farmaceuticky vhodnými nosiči a pomocnými látkami.

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

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

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

Tablety lze opatřit povlakem podle obecně známých postupů.

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

suspenzní činidla – sorbitolový sirup, metylcelulóza, glukózový/cukrový sirup, želatina, hydroxymethylcelulóza, karboxymethyl-celulóza, gel stearátu hlinitého nebo

hydrogenované jedlé tuky;
emulzní činidla – lecitin, mono-oleát sorbitanu nebo akaciová pryž;
bezvodé nosiče (jedlé oleje) – mandlový olej frakcionovaný kokosový olej, olejovité estery, propylenglykol nebo etylalkohol;
konzervační látky – metyl nebo propyl –p-hydroxybenzoáty nebo kyselina sorbová.

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

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

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

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

Místní cestou podání je inhalace a insuflace. Mezi přípravky pro místní podání patří masti, krémy, pleťové vody,

pudry, pesary, spreje, aerosoly, kapsle nebo náplně inhalátorů nebo insuflátorů, roztoky k nebulazici nebo kapky (oční kapky nebo nosní kapky).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

beta-adrenergními léčivy – salmeterolum, salbutamolom, formoterolum nebo terbutalinom a jejich soli;

antibakteriálními nebo protivirovými léčivy.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Agonistické selektivní působení sloučeniny podle současného vynálezu na adenosinové receptory lze sledovat na ovariálních buňkách čínského křečka (CHO – Chinese hamster ovary) s přeneseným genem pro odpovídající lidský adenosinový receptor, a následně zpracovaných následnou metodou podle Castanona a Spevaka, 1994. Do CHO buněk se také přenese gen secernované placentární alkalické fosfatázy (SPAP), jehož aktivita je ovlivěna přítomností složek cAMP odpovědi (Wood, 1995). Účinnost zkoumaných sloučenin je dána jejich účinkem na základní hladiny cAMP (A2a) nebo na forskolinem zvýšenou hladinu cAMP (A1 a A3), která se projeví změnou hladiny SPAP. Hodnota EC_{50} se určí vzhledem k neselektivnímu agonistu N-etyl-karboxamid-adenosinu (NECA).

2/ Antigenem vyvolaná akumulace plicních eosinofilů u senzitizedovaných morčat

Ovalbuminem senzitizedovaným morčatům je aplikován 1 mg/kg intraperitoneálně mepyraminu jako protektivní dávka zabraňující vývoji anafylaktického bronchospasmu. Sloučenina podle současného vynálezu se podá inhalační cestou (30 minut dýchání aerosolu sloučeniny podle současného vynálezu), a pak se ihned inhalačně podá ovalbumin (30 dýchání aerosolu připraveného z 50 μ g/ml roztoku albuminu). Po 24 hodinách po podání ovalbuminu se morčata usmrtí a plíce se vymyjí. Z bronchoalveolární vymývací tekutiny se určí celkový a

diferenciální leukocytový počet, a následně se určí dávka zkoumané sloučeniny způsobující 50% redukci akumulace eosinofilních leukocytů (ED_{50}) (Sanjar a spol. 1992).

Literatura:

- Asako H., Wolf RE, Granger DN (1993), *Gastroenterology* 104, str. 31-37;
- Bedford CD, Howd RA, Dailey OD, Miller A, Nolen HW III, Kenley RA, Kern J.R., Winterle JS, (1986), *J. Med. Chem.* 29, str. 2174-2183;
- Burkey TH Webster RO, (1993), *Biochem. Biofys. Acta* 1175, str. 312-318;
- Castanon MJ, Spevak W, (1994), *Biochem. Biofys Res. Commun.* 198, str. 626-631;
- Cronstein BN Kramer SB, Weissmann G, Hirschhorn R, (1983), *Trans. Assoc. Am. Physicians* 96, str. 384-91;
- Cronstein BN Kramer SB, Rosenstein ED, Weissmann G, Hirschhorn R, (1985), *Ann N.Y. Acad. Sci.* 451, str. 291-301;
- Cronstein BN Naime D, Ostad E (1993), *J. Clin. Invest.* 92, str. 2675-82;
- Cronstein BN Naime D, Ostad E, (1994), *Adv. Exp. Med. Biol.* 370, str. 411-6;
- Cronstein BN (1994), *J. Appl. Physiol.* 76, str. 5-13;
- Dianzani C Brunelleschi S, Viano I, Fantozzi R, (1994), *Eur. J. Pharmacol* 263, str. 223-226;
- Eillot KRF, Leonard EJ, (1989), *FEBS Letters* 254, str. 94-98;
- Flora KP, van't Riet B, Wampler GL, (1978), *Cancer Research*, 38, str. 1291-1295;
- Green PG, Basbaum AI, Helms C Levine JD, (1991), *Proc. Natl. Acad Sci.* 88, str. 4162-4165;
- Hirschhorn R, (1993), *Pediatr. Res* 33, str. S35-41;
- Kohno Y; Xiao-duo J; Mawhorter SD; Koshiba M; Jacobson KA.

(1996). Blood 88 str. 3569-3574.

Peachell PT, Lichtenstein LM, Schieimer RP, (1989), Biochem Pharmacol 38, str. 1717-1725;

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

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

Sanjar S, McCabe PJ, Fattah D, Humbles AA, Pol SM, (1992), Am. Rev.

Respir. Dis, 14S, A40;

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

Van Schaick EA; Jacobson KA; Kim HO; Ijzerman AP; Danhof M. (1996) Eur J Pharmacol 308, str. 311-314.

Wood KV. (1995) Curr Opinion Biotechnology 6 str. 50-58.

Příklady provedení vynálezu

Upřesnění použitých termínů:

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

'Biotage' Označuje použití systému Biotage Flash 40 za použití předem připravené normální fáze kolony oxidu křemičitého, přičemž se eluce rozpouštědlem urychlí aplikací mobilní fáze pod tlakem dusíku do 137,896 kPa.

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

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

Standardní automatizované preparativní HPLC kolony, podmínky a eluční činidla:

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

1/ 0,1% roztoku kyseliny mravenčí ve vodě a

2/ 0,05% roztoku kyseliny mravenčí v acetnitrilu.

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

LC/MS systémy:

Systémy pro spojení hmotnostní spektrometrie s vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií

LC/MS Systém A - A

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

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

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

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

LC/MS Systém B - A

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

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

B - směs acetnitrilu ve vodě v poměru 95:5 + 0,05%

objemových kyseliny mravenčí.

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

LC/MS Systém C - A

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

A - 0,1 % objemových kyseliny mravenčí + 10 mmol octanu amonného ve vodě a

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

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

Meziprodukty

Meziprodukt 1

(6R-{6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purin-9-yl}-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4d]-[1,3]dioxol-4R-yl)-metanol

Do 0,24 g (1,92 mmol) 2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-aminu (připraveného z odpovídajícího bis-hydrochloridu neutralizací přidáním malého množství pevného hydroxidu sodného v metanolu) se přidá 0,20 g (0,384 mmol) 2-chlor-N-(2,2-difenylyl)-2,3,0-(1-metyl-etyliden)-adenosinu (příprava č. 3 - WO 94/17090). Rozpouštědlo se odstraní odpařováním. Do vytvořeného zbytku se přidá 0,7 ml DMSO za vzniku suspenze, která se 25 hodin zahřívá k teplotě 90 °C. Zchlazená reakční

směs se čistí rychlou chromatografií na koloně silikagelu při eluci směsí DCM, metanolu a amoniaku v poměru 200:5:1 - 200:10:1 za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako 0,226 g bílé pevné látky.

LC/MS systém A: Rt= 3,97 minut , m/z = 611 MH+.

Meziprodukt 2

(3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-{6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl}-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo[3,4-d]-[1,3]-dioxol-4-karboxylová kyselina

Do míchaného fialového roztoku 0,292 g (1,85 mmol) manganistanu draselného a 0,166 g (2,96 mmol) hydroxidu draselného v 1 ml vody se při teplotě 0°C po kapkách přidá roztok 0,226 g (0,370 mmol) meziproduktu 1 v 3 ml 1,4-dioxanu. Vytvořený roztok se 3 hodiny míchá při teplotě 0°C, a pak se na něj působí pevným metabisulfitem sodným do vymizení fialového zbarvení. Vytvořená šedá suspenze se okyselí na pH 3 přidáním 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové a produkt se třikrát extrahuje 20 ml etylacetátu. Organické podíly se promyjí 20 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a suší se nad síranem hořečnatým, a pak se zahustí ve vakuu za vzniku 0,100 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

LC/MS systém A: Rt= 3,96 minut, m/z = 625 MH+.

Meziprodukt 3

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

Do míchané směsi 0,50 g (0,935 mmol) (3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-[2-chlor-6-(2,2-difenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-2,2-dimethyl-tetrahydro-

furo[3,4-d]-[1,3]-dioxol-4-karboxylové kyseliny [příprava 4 mezinárodní patentové přihlášky WO 94/17090] v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při teplotě 0°C přidá 0,218 ml (1,214 mmol) diizopropyl-etylaminu. Do zchlazené míchané směsi se přidá 0,150 ml (1,214 mmol) pivaloyl-chloridu a směs se 1 hodinu míchá při teplotě 0°C. Směs se zchladí na teplotu -10°C, po kapkách se přidá 0,160 g (1,87 mmol) N-hydroxypropionamidinu v 3 ml bezvodého tetrahydrofuranu a vytvořený roztok se 1 hodinu míchá. Směs se nechá zahřát k teplotě místnosti a míchá dalších 20 hodin. Roztok se zahustí ve vakuu, a pak se azeotropicky destiluje dvakrát 10 ml toluenu. Žlutý zbytek se znovu rozpustí v 15 ml toluenu a 1 hodinu se zahřívá k teplotě 80°C za stálého míchání. Po zchlazení se reakční směs zahustí ve vakuu za vzniku žlutého oleje, který se čistí rychlou chromatografií na koloně silikagelu při eluci 35-50% roztokem etylacetátu v cyklohexanu za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako 0,430 g bílé pevné látky.

TLC (35% roztok etylacetátu v cyklohexanu): $R_f = 0,58$

Meziprodukt 4

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

Roztok 0,375 mg (0,638 mmol) meziproduktu 3 ve směsi 5,6 ml kyseliny trifluoroctové a 1,4 ml vody se 8,5 hodiny míchá v atmosféře dusíku při teplotě 5-10°C, a pak se zahustí ve vakuu. Vytvořený zbytek se dvakrát azeotropicky destiluje toluenem za vzniku výsledné sloučeniny jako 0,340 mg smetanově bílé pevné látky.

LC/MS systém B: $R_t = 3,36$ minut , $m/z = 548$ MH+

Meziprodukt 5**2-chlor-N-(1-ethylpropyl)-adenosin**

Směs 10,1 g (22,6 mM) 2,6-dichlor-9-(2,3,5-tri-O-acetyl- β -D-ribo-furanosyl)-9H-purinu**, 300 ml izopropanolu, 5 g uhličitanu draselného a 2,17 g (24,84 mM) 1-ethyl-propylaminu se 24 hodin míchá při teplotě 20°C. Reakční směs se 73 hodin zahřívá k teplotě 54°C. Rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu, přidá se 50 ml vody, směs se třikrát extrahuje 80 ml etylacetátu a sloučené extrakty se suší nad síranem hořečnatým. Získá se 9,44 g výsledné sloučeniny jako béžové pěny.

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

** M.J. Robina a B. Uznanski, *Canad. J. Chem.*, 1981, 59 (17), 2608.

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

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

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

Meziprodukt 7

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

Směs 5,431 g (13,2 mmol) meziproduktu 6, 0,157 g (1,32 mmol) bromidu draselného, 0,010 g (0,07 mmol) TEMPO v 205 ml etylacetátu a 138 ml nasyceného vodného roztoku hydrogen-uhličitanu sodného se 20 minut energicky míchá při teplotě 0°C. Po kapkách se během 5 minut přidá směs 7,3 ml chlornanu sodného (13% aktivní chlorid), 0,420 g pevného hydrogen-uhličitanu sodného a 2 ml vody. Po 30 minutách se přidají další reakční činidla (bromid draselný, TEMPO, chlornan sodný, pevný hydrogenuhličitan sodný a voda ve stejných, shora uvedených množstvích). Tato adice se opakuje po uplynutí dalších 30 minut. O hodinu později se reakční směs vlije do roztoku 28 g vodného roztoku siřičitanu sodného ve 400 ml vody a zředí se 100 ml etylacetátu. Směs se energicky protřepává a organický podíl se promyje 100 ml vody. Sloučené vodné podíly se zchladí na teplotu 0°C, okyselí na pH 3 přidáním 2M roztoku kyseliny chlorovodíkové, extrahují se třikrát 200 ml etylacetátu, suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu. Získá se 5,03 g výsledné sloučeniny jako bílé pěny.

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

Meziprodukt 8

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

Na roztok 0,7 g (1,647 mmol) meziproduktu 7 ve 12 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při teplotě 0°C působí 0,372 ml (2,14 mmol) di-izopropyl-etyl-aminu a 0,263 ml (2,14 mmol) pivaloyl-chloridu. Vytvořený roztok se 1,5 hodiny míchá při teplotě 0°C, a pak se dále zchladí na teplotu -10 °C. Během 15 minut se přidá 0,289 g (3,29 mmol) N-hydroxy-propionamidinu v 5 ml tetrahydrofuranu. Roztok se 1 hodinu míchá při teplotě 0-5°C, a pak 20 hodin při teplotě místnosti. Po zahuštění ve vakuu se reakční směs azeotropicky destiluje dvakrát 20 ml toluenu. Vytvořený zbytek se rozpustí v 15 ml toluenu a roztok se 1 hodinu zahřívá k teplotě 80°C. Zchlazený roztok se zahustí ve vakuu, čistí se rychlou chromatografií na koloně silikagelu při eluci 35% roztokem etylacetátu v cyklohexanu za poskytnutí 0,780 g v názvu uvedené sloučeniny jako čirého oleje.

TLC SiO₂ (30% etylacetát v cyklohexanu): R_f = 0,26.

LC/MS systém B: R_t = 3,53 minut, m/z = 478 MH⁺.

Meziprodukt 9

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

Roztok 0,78 g (1,63 mmol) meziproduktu 8 v 5 ml směsi kyseliny trifluoroctové a vody v poměru 10:1 se 4,5 hodiny míchá při teplotě 0°C. Směs se zahustí ve vakuu a azeotropicky se destiluje třikrát 10 ml toluenu za vzniku 0,705 g výsledné sloučeniny jako růžové pevné látky.

LC/MS systém B: R_t = 3,05 minut, m/z = 438 MH⁺.

Meziprodukt 10

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

Na roztok 0,7 g (1,647 mmol) meziproduktu 7 v 12 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při teplotě 0°C působí 0,372 ml (2,14 mmol) di-izopropyl-etylaminu a 0,263 ml (2,14 mmol) pivaloyl-chloridu. Vytvořený roztok se míchá při teplotě 1,5 hodiny při teplotě 0°C, dále se zchladí na teplotu -10°C a během 15 minut se přidá 0,244 g (3,29 mmol) N-hydroxy-acetamidinu v 5 ml tetrahydrofuranu. Roztok se 1 hodinu míchá při teplotě 0-5 °C, a pak 20 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zahustí ve vakuu a zbytek se azeotropicky destiluje dvakrát 20 ml toluenu. Vytvořený zbytek se rozpustí v 15 ml toluenu a roztok se 1 hodinu zahřívá k teplotě 80°C. Zchlazený roztok se zahustí ve vakuu, a pak se čistí rychlou chromatografií na koloně silikagelu při eluci 35% etylacetátu v cyklohexanu za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako 0,762 g čirého oleje.

TLC SiO₂ (30% roztok etylacetátu v cyklohexanu): R_f = 0,24.

LC/MS systém B: R_t = 3,41 minut, m/z = 464 MH⁺.

Meziprodukt 11

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

Roztok 0,76 g (1,64 mmol) meziproduktu 10 v 5 ml směsi kyseliny trifluoroctové a vody v poměru 10 : 1 se 4,5 hodiny míchá při teplotě 0°C. Směs se zahustí ve vakuu a vytvořený zbytek se třikrát azeotropicky destiluje 10 ml toluenu za vzniku 0,692 g výsledné sloučeniny jako světle růžové pevné látky.

LC/MS systém B: R_t = 2,92 minut, m/z = 424 MH⁺.

Meziprodukt 12

2-chloradenosin

Při teplotě 0°C se proudem čpavku 30 minut probublává 25 ml bezvodého metanolu. Roztok se následně přidá do směsi 2,000 g (4,5mmol) 2,6-dichlor-9-(2,3,5-tri-O-acetyl-β-D-ribo-furanosyl)-9H-purinu** v 5 ml bezvodého metanolu a 24 hodin se zahřívá na teplotu 20°C. Po dalších 6 hodinách se roztokem opět nechá probublávat amoniak, a následně po dalších 20 hodinách. Rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu a vytvořený zbytek se čistí rychlou chromatografií na koloně silikagelu při eluci čistým etylacetátem za vzniku 1,152 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

TLC SiO₂ (čistý etylacetát): R_f = 0,15

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

Meziprodukt 13

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

Do míchaného roztoku 0,700 g (2,3 mmol) meziproduktu 12 v 70 ml acetonu se přidá 1,70 g (13,8 mmol) 2,2-dimetoxy-propanu a 0,438 g (2,3 mmol) para-toluen-sulfonové kyseliny a reakční směs se přes noc míchá při teplotě 20°C. Rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu a reakční směs se zpracuje 150 ml etylacetátu. Suspenze se třikrát protřepává s 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a s vodou. Vodný promývací podíl se zpětně extrahuje 50 ml etylacetátu. Sloučené organické podíly se suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu za vzniku 0,651 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

TLC SiO₂ (čistý etylacetát): R_f = 0,33.

Meziprodukt 14

(3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-(6-amino-2-chlor-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo[3,4-d]-[1,3]dioxol-4-karboxylová kyselina

Roztok 0,400 g (1,2 mmol) meziproduktu 13 v 12 ml 1,4-dioxanu a 4 ml vody se při teplotě 0°C během 20 minut po kapkách přidá do míchaného roztoku 0,924 g (5,8 mmol) manganistanu draselného a 0,524 g (9,4 mmol) hydroxidu draselného ve 4 ml vody. Směs se další 3 hodiny míchá při teplotě 0°C, přidává se pevný metabisulfit sodný do vymizení fialového zabarvení, a pak se směs okyselí na pH 3 přidáním 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Směs se třikrát extrahuje 50 ml etylacetátu, sloučené organické roztoky se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu. Vznikne 0,316 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

TLC SiO₂ (čistý etylacetát): R_f = 0,10.

Meziprodukt 15

2-chlor-9-[2,2-dimethyl-6S-(3-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-(3aR,6aS)-furo[3,4-d]-[1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl-amin

Směs 0,400 g meziproduktu 14 a 0,154 ml di-izopropyl-etylaminu v 10 ml tetrahydrofuranu se 15 minut míchá v atmosféře dusíku a při teplotě místnosti, a pak se zchladí na teplotu 0°C. Po přidání 0,18 ml pivaloyl-chloridu se směs 1

hodinu míchá při teplotě 0°C. Na směs se působí 0,196 g N-hydroxy-acetamidinu, 1 hodinu se míchá při teplotě 0°C, a pak se přes noc nechá zahřát k teplotě místnosti. Reakční směs se zahustí ve vakuu, přidá se 20 ml toluenu a směs se 3 hodiny zahřívá k teplotě 80°C. Zchlazená směs se odpařuje ve vakuu. Vytvořený zbytek se čistí rychlou chromatografií na koloně silikagelu při eluci směsí dichlormetanu, etanolu a 880 amoniaku v poměru 100:8:1 za vzniku 0,328 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

TLC SiO₂ (dichlormetanu : etanol : 880 amoniak = 100:8:1):

$$R_f = 0,47$$

Meziprodukt 16

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

Směs 0,500 g meziproduktu 14 a 0,318 ml di-izopropyl-etylaminu v 10 ml tetrahydrofuranu se zchladí na teplotu 0°C a 15 minut se míchá v atmosféře dusíku. Po přidání 0,225 ml pivaloyl-chloridu se směs 1 hodinu míchá při teplotě 0°C. Na směs se působí 0,246 g N-hydroxy-propionamidinu ve 2 ml tetrahydrofuranu, 1 hodinu se míchá při teplotě 0°C, a pak se přes noc nechá zahřát k teplotě místnosti. Zchlazená reakční směs se odpařuje ve vakuu. Vytvořený zbytek se čistí rychlou chromatografií na koloně silikagelu při eluci směsí dichlormetanu, etanolu a 880 amoniaku v poměru 100:8:1 za vzniku 0,389 g výsledné sloučeniny jako světle žluté pěny.

TLC SiO₂ (dichlormetan : etanol : 880 amoniak = 100:8:1):

$$R_f = 0,5$$

Meziprodukt 17

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-(6-amino-2-chlorpurin-9-yl)-5-(3-metyl[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-acetát

Na teplotu 100 °C se 16 hodin zahřívá roztok 0,488 g meziproduktu 15 ve 20 ml kyseliny octové a 5 ml vody. Zchlazená reakční směs se odpařuje ve vakuu za vzniku výsledné sloučeniny jako 0,537 g hnědého oleje.

TLC SiO₂ (dichlormetan : etanol: 880 amoniak = 100:8:1):

R_f = 0,14.

Meziprodukt 18

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

Na teplotu 100 °C se 4,5 hodin zahřívá roztok 0,381 g meziproduktu 16 v 15 ml kyseliny octové a 3 ml vody, a pak se 3 hodiny udržuje při teplotě 119°C. Po přidání 5 ml kyseliny octové a 1 ml vody se reakční směs 8 hodin zahřívá na teplotu 119°C. Zchlazená reakční směs se odpařuje ve vakuu za vzniku 0,410 g výsledné sloučeniny jako světle hnědé pevné látky.

TLC SiO₂ (dichlormetan : etanol: 880 amoniak = 100:8:1): R_f = 0,15.

Meziprodukt 19

[6R-(6-amino-2-fenyl-etyl-amino-purin-9-yl)-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3aR, 6aR)-furo[3,4-d]-[1,3]-dioxol-4R-yl]-metanol

Roztok 10,0 g (19,5 mmol) meziproduktu 13 a 12,2 ml (97,3 mmol) fenyl-etylaminu se 7 hodin zahřívá na teplotu 110 °C. Reakční směs se zředí 400 ml etylacetátu a promyje se 1M roztokem kyseliny chlorovodíkové. Vodný podíl se třikrát

extrahuje 200 ml etylacetátu a sloučené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vytvořený produkt se čistí chromatografií na koloně oxidu křemičitého při eluci 5% roztokem metanolu v dichlormetanu za vzniku 7,61 g výsledné sloučeniny jako hnědého oleje.

TLC SiO₂ (dichlormetan : metanol = 10:1) R_f = 0,28

Meziprodukt 20

(3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-(6-amino-2-fenyletyl-amino-purin-9-yl)-2,2-dimetyl-tetrahydro-furo[3,4-d]-[1,3]dioxol-4-karboxylová kyselina

Během 30 minut se při teplotě 0°C po kapkách přidá roztok 4,0 g (9,38 mmol) meziproduktu 19 v 54 ml 1,4-dioxanu a 13,3 ml vody do míchaného roztoku 7,5 g (46,9 mmol) manganistanu draselného a 4,24 g (75 mmol) hydroxidu draselného v 84 ml vody. Směs se míchá při teplotě 0°C další 1 hodinu. Přebytek manganistanu draselného se odstraní přidáváním po částech pevného metabisulfitu sodného. Roztok se filtruje přes vrstvu Celitu a promyje se 1,4-dioxinem. Filtrát se zahustí ve vakuu na objem 20 ml, okyselí se přidáním koncentrovaného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Pevný produkt se filtruje a suší se přes noc přes oxid fosforečný za vzniku 2,25 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

TLC SiO₂ (dichlormetan : metanol = 5:1) R_f = 0,44

Meziprodukt 21

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

Do roztoku 0,500 g (1,14 mmol) meziprojektu 20 v 10 ml DME se přidá 0,168 g (2,28 mmol) N-hydroxy-acetamidinu a 0,654 g (2,28 mmol) EEDQ a reakční směs se 2 hodiny zahřívá k refluxu. Po přidání 0,168 g (2,28 mmol) N-hydroxy-acetamidinu a 0,654 g (2,28 mmol) EEDQ se reakční směs 4 dny zahřívá na teplotu refluxu, rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu a zbytek se čistí rychlou chromatografií na koloně silikagelu při eluci 5% roztokem metanolu v etylacetátu za vzniku 0,256 g výsledné sloučeniny jako žluté pěny.

TLC SiO₂ (ethylacetát: metanolu 19:1): R_f = 0,33

Meziprodukt 22

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

Do míchané směsi 0,428 g (0,8 mmol) (3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-[2-chlor-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-2,2-dimetyl-tetrahydro-[3,4-d]-[1,3]-dioxol-4-karboxylové kyseliny (příprava 4, mezinárodní patentová přihláška WO 94/17090) v 8 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při teplotě 0°C přidá 0,181 ml (1,04 mmol) diizopropyl-etylaminu. Do zchlazené míchané směsi se přidá 0,128 ml (1,04 mmol) pivaloyl-chloridu a směs se 1 hodinu míchá při teplotě 0°C. Po kapkách se během 10 minut přidá 0,163 g (1,6 mmol) N-hydroxy-butylamidinu v 7 ml bezvodého tetrahydrofuranu a vytvořený roztok se 1 hodinu míchá při teplotě 0°C. Směs se nechá zahřát k teplotě místnosti a míchá dalších 20 hodin. Roztok se zahustí ve vakuu, a pak se azeotropicky destiluje dvakrát 10 ml toluenu. Žlutý zbytek se znovu rozpustí v 15 ml toluenu a 1 hodinu se za stálého míchání zahřívá k teplotě 80°C. Po zchlazení se reakční směs zahustí ve vakuu za vzniku žlutého oleje, který se čistí rychlou

chromatografií na koloně silikagelu při eluci 40% roztokem etylacetátu v cyklohexanu za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako 0,392 g čirého oleje.

LC/MS systém A: Rt = 5,27 minut, m/z = 602 MH+.

Meziprodukt 23

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

Roztok 0,392 mg (0,652 mmol) meziproduktu 22 ve směsi 10 ml kyseliny octové a 2,5 ml vody se 26 hodin míchá v atmosféře dusíku při teplotě 5-10°C, a pak se zahustí ve vakuu. Vytvořený zbytek se dvakrát azeotropicky destiluje toluenem za vzniku výsledné sloučeniny jako 0,355 mg smetanově bílé pěny.

LC/MS systém B: Rt = 3,41 minut, m/z = 562 MH+.

Meziprodukt 24

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

Do míchané směsi 0,15 g (0,28 mmol) (3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-[2-chlor-6-(2,2-difenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-2,2-dimethyl-tetra-furo[3,4-d]-[1,3]-dioxol-4-karboxylové kyseliny (příprava 4, mezinárodní patentová přihláška WO 94/17090) ve 4 ml bezvodého tetrahydrofuranu při teplotě 0°C přidá 0,63 ml (0,364 mmol) diizopropyl-ethylaminu. Do zchlazené míchané směsi se přidá 0,045 ml (0,364 mmol) pivaloyl-chloridu, a směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě 0°C. Po částech se během 10 minut přidá 0,042 g (0,56 mmol) N-hydroxy-acetamidinu, a vytvořený roztok se míchá 1 hodinu při teplotě 0°C. Směs se nechá zahřát k teplotě místnosti a dalších 20 hodin se míchá. Roztok se

zahustí ve vakuu, a pak se dvakrát azeotropicky destiluje 10 ml toluenu. Vytvořený žlutý zbytek se znovu rozpustí v 7 ml toluenu a roztok se za stálého míchání 1 hodinu zahřívá k teplotě 80°C. Zchlazená reakční směs se zahustí ve vakuu za vzniku 0,146 g výsledné sloučeniny jako žlutého oleje.

LC/MS systém B: Rt= 3,58 minut , m/z = 574 MH+.

Meziprodukt 25

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

Roztok 0,146 g (0,255 mmol) meziproduktu 24 ve směsi 10 ml octové kyseliny a 2,5 ml vody se v atmosféře dusíku míchá 37 hodin při teplotě 100°C, a pak se zahustí ve vakuu. Vytvořený zbytek se dvakrát azeotropicky destiluje s 10 ml toluenu, za vzniku 0,132 g výsledné sloučeniny jako žluté pevné látky.

LC/MS systém B: Rt = 3,23 minut , m/z = 534 MH+.

Meziprodukt 26

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

Ve 33 ml tetrahydrofuranu se v atmosféře dusíku rozpustí 2,13 g (5 mmol) meziproduktu 7, roztok se zchladí na teplotu 5°C a přidá se 1,9 ml (11 mmol) N,N-di-izopropyl-ethylaminu a 0,67 ml (5,5 mmol) trimethylacetyl-chloridu. Směs se během 1 hodin zahřeje k teplotě místnosti. Po zchlazení na teplotu 5°C se přidá 0,61 g (6 mmol) N-hydroxy-cyklopropan-karboxamidinu** a reakční směs se 16 hodin míchá a zahřívá k teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu a zbytek se rozpustí ve 100 ml toluenu a 24 hodin zahřívá na teplotu refluxu

(120 °C) v atmosféře dusíku. Toluén se ve vakuu odpařování a produkt se čistí extrakcí tuhou fází za použití 10 g (SiO₂) předem připravené kolony Varian Mega Bonded Elut při eluci směsí etylacetátu a cyklohexanu v poměru 1:2 za vzniku 2,170 g výsledné sloučeniny žluté pryže.

LC/MS systém A: R_t = 4,80 minut, m/z=490 MH⁺

** W.J. Fanshawe, V.J. Bauer, S.R. Safir, D.A. Blickens a S.J. Riggi, J. Med. Chem, 1969, 12, 381.

Meziprodukt 27

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

Při teplotě 0°C se v 25 ml směsi kyseliny trifluoroctové a vody v poměru 9:1 během 6 hodin v atmosféře dusíku za stálého míchání rozpustí 2,1 g (4,5 mmol) meziproduktu 26 a nechá se 16 hodin v lednici (4°C). Směs se zahustí ve vakuu a zbytek se pomalu vlije do 150 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, extrahuje se třikrát 50 ml dichlormetanu, promyje se nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se nad sulfátem sodným, filtruje se a zahustí se za vzniku 2 g výsledné sloučeniny jako žluto-bílé pevné látky.

LC/MS systém B: R_t = 3,22 minut, m/z = 450 MH⁺.

Meziprodukt 28

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

Směs umístěná v uzavřené zkumavce (tj. ReactivialTM) 0,1 g (0,224 mmol) 4R-acetoxy-5R-acetoxy-metyl-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl-esteru kyseliny octové **, 0,034 ml (0,27 mmol) 2-fenyletyl-aminu a 0,047 ml (0,27 mmol)

di-izopropyl-etylaminu ve 2 ml izopropanolu se 17,5 hodiny zahřívá k teplotě 52°C. Reakční směs se pak zředí 1 ml metanolu. Po přidání 0,077 ml (0,336 mmol) 25% hmotnostních roztoku metoxidu sodného v metanolu se směs míchá 3,5 hodiny při teplotě místnosti. Do reakční směsi se přidá 0,2 ml kyseliny octové. Po odstranění těkavého podílu se získá zbytek, který se rozpustí v 2,5 ml acetonu a na směs se působí 0,35 ml 2,2-dimetoxy-propanu a 0,081 g paratoluen-sulfonové kyseliny. Po 66 hodinách se přidají 3 ml acetonu a 0,35 ml 2,2-dimetoxy-propanu a po 90 hodinách se přidá 81 mg para-toluensulfonové kyseliny. Po dalších 21 hodinách se reakční směs odpařuje proudem vzduchu. Vytvořená směs se 10 minut míchá společně s 4 ml nasyceného vodného uhličitanu sodného, extrahuje se třikrát 3 ml etylacetátu, suší se nad síranem hořečnatým a odpařuje se ve vakuu za vzniku 0,118 g výsledné sloučeniny jako světle hnědé pryže.

LC/MS systém A: $R_t = 4,50$ minut, $m/z = 446$ MH⁺ pro $C_{21}H_{24}^{35}ClN_5O_4$.

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

Meziprodukt 29

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

Meziprodukt 29 se připraví obdobným způsobem jako meziprodukt 28 za použití 0,034 g (0,27 mmol) 2-cyklohexyl-etylaminu. Získá se 0,116 g výsledné sloučeniny jako světle hnědé pěny.

LC/MS systém A: $R_t = 4,93$ minut, $m/z = 452$ MH⁺ pro $C_{21}H_{30}^{35}ClN_5O_4$.

Meziprodukt 30

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

Meziprodukt 30 se připraví obdobným způsobem jako meziprodukt 28 za použití 0,036 ml (0,27 mmol) 3,3-dimetyl-butylaminu. Získá se výsledná sloučenina jako 0,111 g bílé pevné látky o 88% čistotě.

LC/MS systém A: $R_t = 4,93$ minut, $m/z = 452$ MH⁺ pro $C_{21}H_{30}^{35}ClN_5O_4$.

Meziprodukt 31

{6R-(6-fenetyl-amino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etylaminu]-purin-9-yl}-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3aR, 6aR)-furo[3,4-d]-[1,3]-dioxol-4R-yl)-metanol

Směs 0,118 g (0,265 mmol) meziproduktu 28 a 0,168 g (1,344 mmol) 2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)ethylaminu (připraveného z odpovídajícího bis-hydro-chloridu neutralizací přidáním s mírnou deficiencí pevného hydroxidu sodného v metanolu) ve směsi 0,3 ml di-izopropyl-ethylaminu a 0,3 ml DMSO se v uzavřené zkumavce (například Reacti-vialTM) 20 hodin zahřívá na teplotu 104 °C. Zchlazená reakční směs se zředí 5 ml 0,5 M vodného roztoku hydroxidu sodného a čtyřikrát se extrahuje 5 ml dichlormetanu. Sloučené extrakty se filtrují přes kolonu Varian Mega Bond Elut (5g Si, velikost 20 ml), při eluci dichlormetanem, 50% roztokem ethylacetátu a cyklohexanu, ethylacetátem, a pak se 10% roztokem metanolu v ethylacetátu. Podíly obsahující požadovaný produkt se sloučí a odpařují ve vakuu za vzniku 0,107g výsledného produktu jako čiré pryže.

TLC (10% roztok metanolu v etylacetátu, vizualizace UV světlem): $R_f = 0,13$.

Meziprodukt 32

{6R-[6-(2-cyklohexyl-ethylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl]-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d]-[1,3]-dioxol-4R-yl)-metanol

Meziprodukt 32 se připraví obdobným způsobem jako meziprodukt 31 za použití 0,116 g (0,257 mmol) meziproduktu 29. Získá se výsledná sloučenina jako 0,09 g čiré pryže.

TLC (10% roztok metanolu v etylacetátu, vizualizace UV světlem): $R_f = 0,13$.

Meziprodukt 33

{6R-[6-(3,3-dimetyl-butylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-ethyl-amino]-purin-9-yl]-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-[3,4d]-[1,3]-dioxol-4R-yl)-metanol

Meziprodukt 33 se připraví obdobným způsobem jako meziprodukt 31 za použití 0,111 g (0,261 mmol) meziproduktu 30. Získá se výsledná sloučenina jako 0,097 g čiré pryže.

TLC (10% roztok metanolu v etylacetátu, vizualizace UV světlem): $R_f = 0,13$

Meziprodukt 34

(3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-{6-fenetyl-amino-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl]-2,2-dimetyl-tetrahydro-furo[3,4-d]-[1,3]dioxol-4-karboxylová kyselina

Do míchané směsi 0,1 g hydroxidu draselného a 0,158 g (1 mmol) manganistanu draselného v 1 ml vody při teplotě 0°C se

během 5 minut po kapkách přidá roztok 0,107 g (0,2 mmol) meziprojektu 31 v 1,6 ml dioxanu. Směs se 4 hodiny míchá v lázni ledu a vody. Pevný metabisulfit sodný se přidává do vymizení fialového zabarvení a směs se filtruje přes krátkou a lisovanou vrstvu Harbournlite. Vytvořený vodný roztok se opatrně okyselí na hodnotu pH 3 - 4 přidáním 2M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a třikrát se promyje 5 ml etylacetátu. Vytvořený vodný roztok se lyofilizuje za vzniku bílé pevné látky, která se jedenkrát extrahuje 3 ml metanolu, a pak dvakrát 1 ml metanolu za vzniku výsledného produktu jako 0,084 g smetanově bílé pevné látky.

LC/MS systém C: $R_t = 2,43$ minut, $m/z = 549$ MH⁺.

Meziprojekt 35

(3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-{6-(2-cyklohexyl-ethylamino)-2-[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl]-2,2-dimethyl-tetrahydrofuro-[3,4-d]-[1,3]-dioxol-4-karboxylová kyselina

Meziprojekt 35 se připraví obdobným způsobem jako meziprojekt 34 za použití 0,09 g (0,17 mmol) meziprojektu 32. Získá se výsledná sloučenina jako 0,081g smetanově bílé pevné látky.

LC/MS systém C: $R_t = 2,61$ minut, $m/z = 555$ MH⁺

Meziprojekt 36

(3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-{6-(3,3-dimethyl-butylamino)-2-[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl]-2,2-dimethyl-tetrahydrofuro[3,4-d]-[1,3]-dioxol-4-karboxylová kyselina

Za stálého míchání se v 0,5 ml vody rozpustí 0,09 g (1,52 mmol) drceného hydroxidu draselného. Během míchání se přidá 0,158 g (0,95 mmol) manganistanu draselného a směs se zchladí na

teplotu 0°C. Do zchlazené směsi se přidá předem zchlazený roztok na teplotu 0°C 0,097 g (0,19 mmol) meziprojektu 33 rozpuštěného v 1,6 ml 1,4-dioxanu a 0,5 ml vody a znovu se zchladí na teplotu 0°C. Reakční směs se 3 hodiny míchá při teplotě 0°C a na směs se působí 0,15 g pevného metabisulfitu sodného do vymizení fialového zbarvení. Nerozpustný materiál se odstraní filtrací přes vrstvu Harborlite a promytím 10 ml vody. Vodná směs se extrahuje dvakrát 20 ml dichlormetanu. Sloučené organické podíly se zahustí ve vakuu za vzniku výsledné sloučeniny jako 0,064 g žlutého oleje.
LC/MS systém C: $R_t = 2,44$ minut, $m/z=529$ MH+.

Meziprodukt 37

2-(pyridin-2-yl-amino)-etylamin

V atmosféře dusíku se za stálého míchání při teplotě 20°C po kapkách přidá 10,00 g (63,3 mmol) 2-brompyridinu do 76,00 g (126,6 mmol) 1,2-diamino-etanu. Reakční směs se 4 hodiny míchá při teplotě 20°C, a pak se 24 hodin zahřívá pod refluxem. Reakční směs se zahustí ve vakuu a čistí rychlou chromatografií na koloně silikagelu při eluci směsí dichlormetanu, etanolu a amoniaku v poměru 30:8:1 za vzniku 1,23 g výsledné sloučeniny jako červeného oleje.

TLC SiO_2 (dichlormetan, etanol, amoniak = 30:8:1): $R_f = 0,14$.

Hmotové spektrum: m/z 138 (MH+ pro $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3$).

Meziprodukt 38

N-Hydroxy-propionamidin

Směs 20 ml (280 mmol) propionitrilu, 78 g (560 mmol) uhličitanu draselného a 19,000 g (280 mmol) hydroxylamin-hydrochloridu ve 400 ml etanolu se 15 minut míchá při teplotě místnosti a

pomalou se během 1 hodiny zahřívá na teplotu refluxu, a pak se 7 hodin refluxuje. Po zchlazení se směs filtruje přes vrstvu Harborlite a promyje se 100 ml etanolu. Rozpouštědlo se odpařuje ve vakuu a zbytek se třikrát azeotropicky destiluje 100 ml toluenu za vzniku 17 g výsledné sloučeniny jako lehce zabarveného oleje.

TLC SiO₂ (5% metanol / chloroform / 1% amoniak): R_f = 0,21.

Meziprodukt 39

3-etyl-5-(6R-metoxo-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-[3,4-d]-[1,3]-dioxol-4S-yl)-[1,2,4]-oxadiazol

Směs 14,800 g (68 mmol) (3aS,4S,6R,6aR)-metoxo-2,2-dimetyl-tetrahydro-furo-[3,4-d]-[1,3]-dioxol-4-karboxylové kyseliny (připravené podle postupu přípravy meziproduktu 1 v mezinárodní patentové přihlášce W0 98/28319), 9,200 g (68 mmol) 1-hydroxy-benz-triazolu a 13,000 g (68 mmol) 1-(3-dimetyl-amino-propyl)-3-etyl-karbodiimid-hydrochloridu v 200 ml dimetylformamidu se přes noc míchá při teplotě místnosti. Po přidání roztoku 6,000 g (68 mmol) meziproduktu 38 v 10 ml dimetylformamidu se směs přes noc zahřívá na teplotu 70°C. Po zchlazení se rozpouštědlo odstraní odpařováním ve vakuu. Vytvořený zbytek se zpracuje 100 ml etylacetátu, dvakrát se promyje 100 ml 10% citrónové kyseliny a jedenkrát 100 ml vody. Organický podíl se suší nad síranem hořečnatým a odpařuje ve vakuu za vzniku výsledné sloučeniny jako 17,00 g bezbarvé pryže.

LC/MS systém C: R_t = 1,77 minut, m/z = 271 MH⁺.

Meziprodukt 40

4S-acetoxy-2R-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5S-metoxy-
-tetrahydro-furan-3R-yl-ester kyseliny octové

Směs 17 g (62 mmol) meziproduktu 39 a 3 ml koncentrovaného roztoku kyseliny chlorovodíkové ve 200 ml metanolu se přes noc zahřívá pod refluxem. Po zchlazení se směs odpařuje ve vakuu na 50% objemu a přidá se 50 ml pyridinu. Směs se pak odpařuje ve vakuu na přibližně 25% původního objemu. Po přidání dalších 100 ml pyridinu a se směs odpařuje ve vakuu. Vytvořený zbytek se zpracuje 150 ml bezvodého pyridinu a na směs se působí 50 ml (přebytkem) anhydridu kyseliny octové, a následně 0,38 g (3 mmol) DMAP. Směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Směs se odpařuje, zbytek se zpracuje 200 ml etylacetátu a dvakrát se promyje 100 ml 10% roztoku citrónové kyseliny a 100 ml vody, suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu. Vytvořený zbytek se čistí za použití rychlou chromatografií na koloně Biotage (třikrát 90g, SiO₂) při eluci 30% roztokem cyklohexanu v etylacetátu. Získá se 17,500 g výsledné sloučeniny jako bezbarvé pevné látky.

TLC SiO₂ (50% roztoku cyklohexanu v etylacetátu): R_f = 0,52

Meziprodukt 41

4S-acetoxy-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-5S-(3-etyl-[1,2,4]-
-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl-ester kyseliny octové

Směs 0,829 g (4,3 mmol) 2,6-dichlor-purinu v 5 ml 1,1,1,3,3,3-hexametyl-disilazanu se přes noc zahřívá pod refluxem, a pak se rozpouštědlo odstraní odpařováním ve vakuu. Vytvořený zbytek se třikrát azeotropicky destiluje 5 ml bezvodého toluenu. Do vytvořeného zbytku v 2 ml bezvodého acetonitrilu se přidá 0,500 g (1,6 mmol) meziproduktu 40 a 0,65 ml (4,3 mmol) DBU.

Směs se pak zchladí na teplotu 0°C a přidá se 0,9 ml (4,8 mmol) TMSOTf. Směs se nechá zahřát k teplotě místnosti, a přes noc zahřívá pod refluxem za vzniku tmavě červeného roztoku. Po zchlazení se směs vlije do 5 ml roztoku nasyceného bikarbonátu a třikrát se extrahuje 10 ml etylacetátu. Sloučené organické podíly se promyjí 20 ml vody, suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu. Vytvořený zbytek rychlou chromatografií na koloně Biotage (8g, SiO₂) při eluci 60% roztokem cyklohexanu v etylacetátu za vzniku 0,599 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.
LC/MS systém C: Rt = 3,32 minut, m/z = 472 MH⁺.

Meziprodukt 42

4S-acetoxy-2R-[6-azido-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-etyl-amino)-
-purin-9-yl]-5S-(3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetra-hydrofuran-
-3R-yl-ester kyseliny octové

Do zchlazené směsi 0,600 g (1,27 mmol) meziproduktu 41 v bezvodém dimethylformamidu se při teplotě -10 do -15°C přidá 0,088 g (1,35 mmol) azidu sodného. Směs se 2 hodiny míchá při teplotě -10 °C, a pak se přidá 0,388 g (2,8 mmol) 3-(S)-(-)-2-amino-3-fenyl-propanolu v 1 ml bezvodého dimethyl-formamidu. Směs se nechá zahřát k teplotě místnosti a míchá přes noc. Po přidání 15 ml vody se směs třikrát extrahuje 15 ml etylacetátu. Sloučené organické podíly se suší nad síranem hořečnatým a odpařují ve vakuu. Vytvořený zbytek se čistí rychlou chromatografií na koloně Biotage (8g, SiO₂) při eluci 30% roztokem cyklohexanu v etylacetátu. Získá se 0,450 g výsledné sloučeniny jako bezbarvé pryže.

LC/MS systém C: Rt = 3,25 minut, m/z = 593 MH⁺.

Meziprodukt 43

4S-acetoxy-2R-[6-amino-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-
-etylamo)-purin-9-yl]-5S-(3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-
-tetrahydrofuran-3R-yl-ester kyseliny octové

Směs 0,440 g (0,74 mmol) meziproduktu 42 a 0,220 g (0,84 mmol) trifenyl-fosfinu v 5 ml tetrahydrofuranu se přes noc míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpařuje ve vakuu. Vytvořený zbytek se čistí autopreparativní HPLC za vzniku 0,410 g výsledné sloučeniny jako špinavě bílé pevné látky. LC/MS systém C: $R_t = 2,77$ minut, $m/z = 567$ MH⁺.

Příklad 1

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

Roztok 0,050 g (0,08 mmol) meziprojektu 2 v 2 ml 1,4-dioxanu se působí 0,024 g (0,096 mmol) EEDQ a 0,012 g (0,16 mmol) N-hydroxy-acetamidinu. Vytvořená směs se za stálého míchání 6 dní zahřívá k teplotě 103°C. Roztok se zahustí ve vakuu za vzniku žlutého oleje, do kterého se přidá zchlazený roztok 0,9 ml kyseliny trifluorocetové a 0,1 ml vody. Vytvořený roztok se 6 hodin míchá při teplotě 0°C, a pak se zahustí ve vakuu a třikrát se azeotropicky destiluje s toluenem. Vytvořený produkt se čistí preparativní HPLC při eluci 30-70% roztokem acetonitrilu ve vodě. Získá se 0,006 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,98$ minut, $m/z = 623$ MH⁺.

Příklad 2

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

Výsledná sloučenina příkladu 2 se připraví podle postupu příkladu 1 za použití 0,014 g (0,16 mmol) N-hydroxy-propionamidinu. Na roztok 0,050 g (0,08 mmol) meziprojektu 2 v 2 ml 1,4-dioxanu se působí 0,024 g (0,096 mmol) EEDQ a 0,014 g (0,16 mmol) N-hydroxy-propionamidinu. Vytvořená směs se 6 dní za stálého míchání zahřívá k teplotě 103°C. Roztok se zahustí ve vakuu za vzniku žlutého oleje. Do tohoto zbytku se přidá chlazený roztok 0,9 ml kyseliny trifluorocetové a 0,1 ml vody. Vytvořený roztok se 6 hodin míchá při teplotě 0°C, zahustí se ve vakuu a třikrát se azeotropicky destiluje s toluenem.

Vytvořený zbytek se čistí preparativní HPLC při eluci 30-70% roztokem acetonitrilu ve vodě za vzniku 0,012 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

LC/MS systém A: $R_t = 4,02$ minut , $m/z = 637$ MH+.

Příklad 3

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(pyrolidin-3R-yl-amino)-purin-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-mravenčan.

K teplotě 80°C se v uzavřené zkumavce (například Reacti-vial™) 28 hodin zahřívá směs 0,034 g (0,062 mmol) meziprojektu 4, 0,030 ml (0,311 mmol) (3R)-(+ -3-aminopyrolidinu) a 0,03 ml DMSO. Vytvořený surový produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,017 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

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

Příklad 4

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

Výsledná sloučenina příkladu 4 se připraví obdobným způsobem podle příkladu 3 za použití 0,035 g (0,311 mmol) trans-1,4-diamino-cyklohexanu. Po lyofilizaci se získá 0,013 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,58$ minut , $m/z = 626$ MH+.

Příklad 5

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(1S-hydroxy-
-metyl-2-metyl-propylamino)-purin-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]-
-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

Výsledná sloučenina příkladu 5 se připraví obdobným způsobem podle postupu příkladu 3 za použití 0,032 g (0,311 mmol) (S)-2-amino-3-metyl-1-butanolu. Reakční směs se 3 dny zahřívá na teplotu 80-95°C. Po lyofilizaci se získá 0,005 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny. LC/MS systém B: $R_t = 3,16$ minut, $m/z = 615$ MH+.

Příklad 6

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

V 0,03 ml DMSO se rozpustí 0,069 g (0,163 mmol) meziprojektu 11 a 0,107 ml (0,815 mmol) 4-(2-aminoetyl)-morfolinu a směs se v uzavřené zkumavce (například Reactival™) 26 hodin zahřívá k teplotě 80°C, a následně se po prvních 20 hodinách přidá 0,053 ml (0,407 mmol) 4-(2-aminoetyl)-morfolinu. Produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,059 g výsledné sloučeniny jako hnědé pevné látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,19$ minut, $m/z = 517$ MH+.

Příklad 7

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

V uzavřené zkumavce (například Reactivial™) se 20 hodin zahřívá na teplotu 90°C směs 0,048 g meziprojektu 17 a 0,06 g 2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etylaminu v 0,05 ml DMSO. Surový materiál se čistí dvakrát autopreparativní HPLC, a následně preparativní HPLC při eluci 10-60% roztoku acetonitrilu během 22 minut. Rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu a zbytek se lyofilizuje za vzniku 0,007 g výsledné sloučeniny jako hnědé pevné látky.

LC/MS systém A: $R_t = 1,8$ minut, m/z 443 (MH+).

Příklad 8

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

V uzavřené zkumavce (například Reactivial™) se 16 hodin zahřívá na teplotu 90 °C 0,041g meziprojektu 18, 0,06 ml 2-(2-amino-etyl)-pyridinu a 0,05 ml DMSO. Produkt se čistí autopreparativní HPLC. Rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu a zbytek se lyofilizuje za poskytnutí 0,011 g v názvu uvedené sloučeniny jako světle hnědé pevné látky. LC/MS systém B: $R_t = 1,92$ minut, m/z 4S4 (MH+).

Příklad 9

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

V uzavřené zkumavce (například Reactivial™) se 32 hodin zahřívá na teplotu 90°C směs 0,041 g meziprojektu 18, 0,06 g (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu a 0,05 ml DMSO, a pak se teplota reakční směsi 16 hodin udržuje na teplotě 110°C.

Produkt se dvakrát čistí autopreparativní HPLC. Rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu a zbytek se lyofilizuje za poskytnutí 0,003 g v názvu uvedené sloučeniny jako bílé pevné látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,36$ minut, $m/z = 483$ (MH+).

Příklad 9 (alternativní způsob přípravy)

2R-[6-amino-2-(1S-hydroxy-metyl-2-fenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-
-5S-(3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3R,4S-diol-
-formiát

Směs 0,160g (0,28mmol) meziprojektu 43 a 0,009 g (0,14 mmol) kyanidu draselného v 3 ml metanolu se 30 minut míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpařuje ve vakuu a zbytek se čistí za použití autopreparativní HPLC za vzniku výsledné sloučeniny 0,050 g jako bílé pevné látky.

LC/MS systém C: $R_t = 2,35$ minut, $m/z = 483$ MH+.

Příklad 10

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

V uzavřené zkumavce (například Reactival™) se 32 hodin zahřívá na teplotu 90°C směs 0,041 g meziprojektu 18, 0,06 g 2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylaminu a 0,05 ml DMSO, a pak se 16 hodin teplota reakční směsi udržuje na teplotě 110°C. Produkt se čistí autopreparativní HPLC, rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu a zbytek se lyofilizuje za poskytnutí 0,014 g v názvu uvedené sloučeniny jako hnědé pevné látky.

LC/MS systém B: $R_t = 1,88$ minut, $m/z = 457$ (MH+).

Příklad 11

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

V uzavřené zkumavce (například Reactivial™) se 20 hodin zahřívá na teplotu 90°C směs 0,048 g meziprojektu 17 a 0,06 ml cyklopentyl-aminu v 0,05 ml DMSO se zahřívá v uzavřené zkumavce (například Reactivial™). Surový materiál se čistí autopreparativní HPLC, rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu a zbytek se lyofilizuje za poskytnutí 0,006 g v názvu uvedené sloučeniny jako žluté pevné látky.

LC/MS systém A: $R_t = 2,2$ minut, $m/z = 403$ (MH+)

Příklad 12

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

V uzavřené zkumavce (například Reactivial™) se 20 hodin zahřívá na teplotu 90°C směs 0,048 g meziprojektu 17 a 0,06 g (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu v 0,05 ml DMSO. Surový materiál se čistí dvakrát autopreparativní HPLC, rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu a zbytek se lyofilizuje za vzniku 0,002 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

LC/MS systém A: $R_t = 2,24$ minut, $m/z = 469$ (MH+).

Příklad 13

(2S, 3S, 4R, 5R)-2-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-{6-(1-etyl-propyl-amino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purin-9-yl}-tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

K teplotě 85-100°C se v atmosféře dusíku 8 dní zahřívá roztok

0,070 g (0,161 mmol) meziprojektu 9 a 0,101 g (0,807 mmol) 2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-aminu v 0,03 ml DMSO, a následně se po 5 dnech přidá 0,101 g (0,807 mmol) 2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etylaminu. Produkt se čistí autopreparativní HPLC. Po lyofilizaci vznikne 0,010 g výsledné sloučeniny jako smetanově bílé pevné látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,36$ minut, $m/z = 526$ MH+.

Příklad 14

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

K teplotě 85-100°C se v atmosféře dusíku 7 dní zahřívá směs 0,069 g (0,163 mmol) meziprojektu 11 a 0,102 g (0,815 mmol) 2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etylaminu v 0,03 ml DMSO, a následně se po prvních 5 dnech přidá 0,102 g (0,815 mmol) 2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etylaminu. Produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,013 g výsledné sloučeniny jako béžové pevné látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,32$ minut, $m/z = 512$ MH+.

Příklad 15

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-(6-amino-2-fenetyl-amino-purin-9-yl)-5-(3-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-trifluoracetát

Při teplotě 20°C se 3 hodiny míchá roztok 0,210 g (0,44 mmol) meziprojektu 21 ve 2 ml směsi kyseliny trifluoroctové a vody v poměru 9:1 a rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu. Vytvořený zbytek se čistí preparativní HPLC při eluci 10-90% roztokem acetonitrilu ve vodě a po lyofilizaci vznikne 0,088 g

výsledné sloučeniny jako žluté pevné látky.

Hmotové spektrum m/z 439 (MH⁺ pro C₂₀H₂₃N₈O₄).

Nalezeno: C 46,70; H 4,05; N 19,51;

pro C₂₀H₂₂N₈O₄ · C₂HF₃O₂ · 0,5 H₂O vypočteno: C 46,54; H 4,24;
N 19,56.

Příklad 16

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

V uzavřené zkumavce (například Reactivial™) se 66 hodin zahřívá na teplotu 80-90°C směs 0,069 g (0,163mmol) meziprojektu 11 a 0,093 g (0,815 mmol) trans-1,4-diamino-cyklohexanu v 0,03 ml DMSO, a následně se po prvních 20 hodinách přidá 0,093 g (0,815 mmol) trans-1,4-diamino-cyklohexanu. Produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,063 g výsledné sloučeniny jako hnědé pevné látky.

LC/MS systém B: Rt = 2,12 minut, m/z = 502 MH⁺.

Příklad 17

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

V uzavřené zkumavce (například Reactivial™) se 5,5 hodiny zahřívá na teplotu 80-95°C směs 0,069 g (0,163 mmol) meziprojektu 11 a 0,123 g (0,815 mmol) 3-(S)-(-)-2-amino-3-fenylpropanolu v 0,03 ml DMSO. Produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,014 g výsledné sloučeniny jako žluté pevné látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,80$ minut, $m/z = 539$ MH+.

Příklad 18

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

V uzavřené zkumavce (například Reactivial™) se 40 hodin zahřívá na teplotu 80°C směs 0,069 g (0,163 mmol) meziprojektu 11 a 0,116 ml (0,815 mmol) 2-piperidin-etylaminu v 0,03 ml DMSO, a následně se po prvních 20 hodinách přidá 0,058 ml (0,407 mmol) 2-piperidin-etylaminu. Produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,031 g výsledné sloučeniny jako hnědé pevné látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,25$ minut, $m/z = 516$ MH+.

Příklad 19

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

V uzavřené zkumavce (například Reactivial™) se 26 hodin zahřívá na teplotu 80°C směs 0,070 g (0,161 mmol) meziprojektu 9 a 0,106 ml (0,807 mmol) 4-(2-aminoetyl)-morfolinu v 0,03 ml DMSO, a následně se po prvních 6 hodinách přidá 0,053 ml (0,403 mmol) 4-(2-amino-etyl)-morfolinu. Produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,049 g výsledné sloučeniny jako béžové pevné látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,27$ minut, $m/z = 532$ MH+.

Příklad 20

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

V uzavřené zkumavce (například Reactivial™) se 40 hodin zahřívá na teplotu 80°C směs 0,070 g (0,161 mmol) meziprojektu 9 a 0,115 ml (0,807 mmol) 2-piperidin-etylaminu v 0,03 ml DMSO, a následně se po prvních 20 hodinách přidá 0,057 ml (0,403 mmol) 2-piperidin-etylaminu. Produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,035 g výsledné sloučeniny jako hnědé pryže.

LC/MS systém B: $R_t = 2,33$ minut, $m/z = 530$ MH+.

Příklad 21

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

V uzavřené zkumavce (například Reactivial™) se 46 hodin zahřívá na teplotu 80°C směs 0,070 g (0,161 mmol) meziprojektu 9 a 0,096 ml (0,807 mmol) 2-(2-amino-etyl)-pyridinu v 0,03 ml DMSO, a následně se po prvních 20 hodinách přidá 0,096 ml (0,807 mmol) 2-(2-aminoetyl)-pyridinu. Produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,035 g výsledné sloučeniny jako béžové pevné látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,38$ minut, $m/z = 524$ MH+.

Příklad 22

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

V uzavřené zkumavce (například Reactivial™) se 20 hodin zahřívá na teplotu 80°C směs 0,069 g (0,163 mmol) meziprodukt 11 a 0,08 ml (0,815 mmol) cyklopentyl-aminu v 0,03 ml DMSO. Produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,007 g výsledné sloučeniny jako béžové pevné látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,87$ minut, $m/z = 472$ MH+.

Příklad 23

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

V uzavřené zkumavce (například Reactivial™) se 20 hodin zahřívá na teplotu 80°C směs 0,070 g (0,161 mmol) meziproduktu 9 a 0,03 ml (0,807 mmol) cyklopentyl-aminu v 0,03 ml DMSO. Produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,008 g výsledné sloučeniny jako smetanově bílé pevné látky.

LC/MS systém B: $R_t = 3,01$ minut, $m/z = 486$ MH+.

Příklad 24

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

V uzavřené zkumavce (například Reactivial™) se 68 hodin zahřívá na teplotu 80-95°C směs 0,069 g (0,163 mmol) meziproduktu 11 a 0,082 g (0,815 mmol) (R,R)-amino-cyklopentan-2-olu* v 0,03 ml DMSO. Produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,005 g výsledné sloučeniny jako hnědé pevné látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,57$ minut, $m/z = 489$ MH+.

* L.E. Overman a S. Sugai, J. Org. Chem, 1985, 50, 4154

Příklad 25

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

V uzavřené zkumavce (například Reactivial™) se 68 hodin zahřívá na teplotu 80-95°C směs 0,070 g (0,161 mmol) meziprojektu 9 a 0,082 g (0,807 mmol) (R,R)-amino-cyklopentan-2-olu* v 0,03 ml DMSO. Produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,005 g výsledné sloučeniny jako hnědé pevné látky.

LC/MS systém B: Rt = 2,68 minut, m/z = 503 MH+.

* L.E. Overman a S. Sugai, J. Org. Chem, 1985, 50, 4154.

Příklad 26

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

V uzavřené zkumavce (například Reactivial™) se 6 hodin zahřívá na teplotu 80°C směs 0,069 g (0,163 mmol) meziprojektu 11 a 0,070 g (0,815 mmol) (3R)-(+)-3-amino-pyrolidinu v 0,03 ml DMSO. Produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,041 g výsledné sloučeniny jako smetanově bílé pevné látky.

LC/MS systém B: Rt = 2,24 minut, m/z = 474 MH+.

Příklad 27

(2S, 3S, 4R, 5R)-2-(3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-5-[6-(1-etyl-

-propyl-amino)-2-(pyrolidin-3R-yl-amino)-purin-9-yl]-tetrahydro-furan-3,4-diol-formiát

V uzavřené zkumavce (například Reactivial™) se 6 hodin zahřívá na teplotu 80°C směs 0,070 g (0,161 mmol) meziprojektu 9 a 0,07 g (0,807 mmol) (3R)-(+)-3-amino-pyrolidinu v 0,03 ml DMSO. Produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,041 g výsledné sloučeniny jako smetanově bílé pevné látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,31$ minut, $m/z = 488$ MH+.

Příklad 28

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

V uzavřené zkumavce (například Reactivial™) se 5,5 dne zahřívá na teplotu 80-95°C směs 0,069 g (0,163 mmol) meziprojekt 11 a 0,084 g (0,815 mmol) L-2-amino-3-metyl-butanolu v 0,03 ml DMSO. Produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,030 g výsledné sloučeniny jako žluté pryže.

LC/MS systém B: $R_t = 2,59$ minut, $m/z = 491$ MH+.

Příklad 29

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

V uzavřené zkumavce (například Reactivial™) se 66 hodin zahřívá na teplotu 80-90°C směs 0,070 g (0,161 mmol)

meziproduktu 9 a 0,092 g (0,807 mmol) trans-1,4-diamino-cyklohexanu v 0,03 ml DMSO, a následně se po prvních 20 hodinách přidá 0,092 mg (0,807 mmol) trans-1,4-diamino-cyklohexanu. Produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,082 g výsledné sloučeniny jako hnědé pevné látky. LC/MS systém B: $R_t = 2,21$ minut, $m/z = 516$ MH⁺.

Příklad 30

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

V uzavřené zkumavce (například Reactivial™) se 20 hodin zahřívá na teplotu 90°C směs 0,048 g meziproduktu 17 a 0,06 ml 2-(2-amino-etyl)-pyridinu v 0,05 ml DMSO. Přidá se 0,05 ml 2-(2-amino-etyl)-pyridinu a směs se 16 hodin zahřívá k teplotě 110°C. Vytvořený zbytek se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,0015 g výsledné sloučeniny jako světle hnědé pevné látky.

LC/MS systém B: $R_t = 1,88$ minut, $m/z = 440$ MH⁺.

Příklad 31

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

V uzavřené zkumavce (například Reactivial™) se 28 hodin zahřívá na teplotu 80°C směs 0,034 g (0,062 mmol) meziproduktu 4, 0,041 ml (0,31 mmol) 4-(2-amino-etyl)-morfolinu a 0,03 ml DMSO. Vytvořený zbytek se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,015 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,67$ minut, $m/z = 642$ MH⁺.

Příklad 32

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

V uzavřené zkumavce (například ReactivialTM) se 28 hodin zahřívá na teplotu 80°C směs 0,034 g (0,062 mmol) meziprojektu 4, 0,044 ml (0,311 mmol) 2-piperidin-ethylaminu v 0,03 ml DMSO. Vytvořený zbytek se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,010 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,72$ minut, $m/z = 640$ MH⁺.

Příklad 33

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

V uzavřené zkumavce (například ReactivialTM) se 40 hodin zahřívá na teplotu 85°C směs 0,075 g (0,135 mmol) meziprojektu 23 a 0,085 g (0,67 mmol) 2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylaminu v 0,04 ml di-izopropyl-ethyl-aminu a 0,04 ml DMSO, a následně se po prvních 20 hodinách přidá 0,085g (0,677 mmol) 2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-ethyl-aminu. Produkt se čistí auto-preparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,037 g výsledné sloučeniny jako smetanově bílé pevné látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,71$ minut, $m/z = 651$ MH⁺.

Příklad 34

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

V uzavřené zkumavce (například Reactivial™) se 40 hodin zahřívá na teplotu 85-90°C směs 0,132 g (0,248 mmol) meziprojektu 25 a 0,138 g (1,24 mmol) histaminu v 0,04 ml di-izopropyl-etylaminu a 0,04 ml DMSO. Vytvořený surový produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,032 g výsledné sloučeniny jako smetanově bílé pevné látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,59$ minut, $m/z = 609$ MH+.

Příklad 35

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

V uzavřené zkumavce (například Reactivial™) se 4 hodiny zahřívá na teplotu 90°C směs 70 mg (0,15 mmol) meziprojektu 27 a 0,117 ml (0,83 mmol) 2-piperidin-etylaminu v 0,3 ml dimetylsulfoxidu. Vytvořený surový produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,015 g výsledné sloučeniny jako hnědé pevné látky.

LC/MS systém C: $R_t = 2,32$ minut, $m/z = 542$ MH+.

Příklad 36

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

Výsledná sloučenina příkladu 36 se připraví podle postupu

příkladu 35 za použití 0,108 ml (0,825 mmol) 4-(2-amino-etyl)-morfolinu, která se 4 hodiny zahřívá při teplotě 90°C. Po lyofilizaci vznikne 0,009 g výsledné sloučeniny jako hnědé pevné látky.

LC/MS systém C: $R_t=2,32$ minut, $m/z=544$ MH+.

Příklad 37

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

Výsledná sloučenina příkladu 37 se připraví podle postupu příkladu 35 za použití 0,104 g (0,825 mmol) 2-(2-amino-etyl)pyridinu, která se 4 hodiny zahřívá při teplotě 90°C. Po lyofilizaci vznikne 0,012 g výsledné sloučeniny jako hnědé pevné látky.

LC/MS systém C: $R_t=2,18$ minut, $m/z=535$ MH+.

Příklad 38

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

Výsledná sloučenina příkladu 38 se připraví podle postupu příkladu 35 za použití 0,14 g (0,825 mmol) 2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etylaminu, připraveného z odpovídajícího bishydrochloridu neutralizací přidáním malého množství pevného hydroxidu sodného v metanolu a odpařováním těkavého podílu proudem dusíku pod dobu 4 hodin při teplotě 90°C. Po lyofilizaci vznikne 0,015 g výsledné sloučeniny jako hnědé pevné látky.

LC/MS systém C: Rt = 2,32 minut, m/z=542 MH+

Příklad 39

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

Za stálého míchání se v uzavřené zkumavce (například Reacti-vial™) 4 hodiny zahřívá k teplotě 90°C směs 70 mg (0,15 mmol) meziprojektu 3 a 0,114 g (1 mmol) 1-(2-amino-etyl)pyrolidinu v 0,2 ml dimetyl-sulfoxidu. Vytvořený surový produkt se čistí autopreparativní HPLC. Po lyofilizaci vznikne 0,008 g výsledné sloučeniny jako hnědé pevné látky.

LC/MS systém B: Rt = 2,67 minut, m/z=626 MH+.

Příklad 40

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

Výsledná sloučenina příkladu 40 se připraví obdobným způsobem jako výsledná sloučenina příkladu 39 za použití 0,137 g (1 mmol) meziprojektu 37 a 4 hodiny při teplotě 90 °C. Po lyofilizaci vznikne 0,003 g výsledné sloučeniny jako hnědá pevná látka.

LC/MS systém A: RT 2,74 minut, m/z=649 MH+.

Příklad 41

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

Výsledná sloučenina příkladu 41 se připraví obdobným způsobem jako výsledná sloučenina příkladu 39 za použití 0,110 g (1 mmol) (\pm)-exo-2-amino-norbomanu a 4 hodiny při teplotě 90°C. Po lyofilizaci vznikne 0,008 g výsledné sloučeniny jako hnědé pevné látky.

LC/MS systém B: Rt=3,77 minut, m/z=623 MH+.

Příklad 42

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-{2-(2-[3,4-dimetoxy-fenyl]-etyl-amino)-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-purin-9-yl}-5-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

Výsledná sloučenina příklad 42 se připraví obdobným způsobem jako výsledná sloučenina příkladu 39 za použití 0,181 (1 mmol) 2-(3,4-dimetoxy-fenyl)-etylaminu a 4 hodiny při teplotě 90°C. Po lyofilizaci vznikne 0,002 g výsledné sloučeniny jako hnědé pevné látky.

LC/MS systém B: RT 3,42 minut, m/z=693 MH+.

Příklad 43

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

Výsledná sloučenina příklad 43 se připraví obdobným způsobem jako výsledná sloučenina příkladu 39 za použití 0,061g (1mmol) 2-hydroxy-etylaminu a 4 hodiny při teplotě 90°C. Po lyofilizaci vznikne 0,013 g výsledné sloučeniny jako hnědé pevné látky.

LC/MS systém B: Rt 3,02 minut, m/z=573 MH+.

Příklad 44

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

V uzavřené zkumavce (například Reacti-vialTM) umístěná směs 50 mg (0,09 mmol) meziprojektu 3 a 0,11g (1 mmol) 4-fluoranilinu v 0,2 ml DMSO se za stálého míchání 20 hodin zahřívá na teplotu 90°C, a následně 20 hodin na teplotu 110°C. Vytvořený surový produkt se čistí autopreparativní HPLC a lyofilizuje se za vzniku 0,005 g výsledné sloučeniny jako hnědé pevné látky.

LC/MS systém C: Rt=3,60 minut, m/z=623 MH⁺.

Příklad 45

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[2-(1-benzyl-pyrolidin-3S-yl-amino)-6-(2,2-difenyl-ethyl-amino)-purin-9-yl]-5-(3-ethyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-diformiát

Výsledná sloučenina příklad 45 se připraví obdobným způsobem jako výsledná sloučenina příkladu 39 za použití 0,18 g (1mmol) 1-benzyl-3S-amino-pyrolidinu a 4 hodiny při teplotě 90°C. Po lyofilizaci vznikne 0,003 g výsledné sloučeniny jako hnědé pevné látky.

LC/MS systém C: Rt=2,75 minut, m/z=688 MH⁺.

Příklad 46

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

V 3 ml roztoku DCM a tetrahydrofuranu v poměru 9:1 se rozpustí

použitím sonikace ultrazvukem 0,083 mg (0,15 mmol) meziprojektu 34. Za stálého míchání se v atmosféře dusíku do reakční směsi přidá 0,057 ml (3,32 mmol) N,N-diizopropyletylaminu a 0,021 ml (0,16 mmol) trimetylacetylchloridu při teplotě 0°C. Reakční směs se během 2 hodin nechá zahřát na teplotu místnosti, znovu se zchladí na teplotu 0°C a za stálého míchání se přidá roztok 0,015 g (0,18 mmol) N-hydroxypropionamidinu v 0,5 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se zahřívá na teplotu místnosti a 16 hodin se míchá. Rozpouštědlo se odpařuje ve vakuu a reakční směs se rozpustí v 10 ml toluenu. Reakční směs se 8 hodin zahřívá k teplotě refluxu (120 °C). Produkt se čistí na koloně Varian Mega Bond Elut (5 g Si, velikost 20 ml) při eluci směsí etylacetátu v metanolu v poměru od 50:1 do 1:1 za vzniku 0,01 g surového produktu jako žlutého oleje. Produkt se za stálého míchání rozpustí během 4 hodin ve 4 ml směsi kyseliny trifluoroctové a vody v poměru 9:1 při teplotě 0°C a v atmosféře dusíku. Rozpouštědlo se odpařuje ve vakuu, dvakrát se azeotropicky destiluje 50 ml toluenu a vytvořený zbytek se čistí autopreparativní HPLC. Vznikne 0,004 g výsledné sloučeniny jako žluté pryže.

LC/MS systém C: Rt=2,39 min m/z=561 MH+

Příklad 47

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

Výsledná sloučenina příkladu 47 se připraví obdobným způsobem jako výsledná sloučenina příkladu 46 za použití 0,081g (0,146 mmol) meziprojektu 35, 0,02 ml (0,16 mmol) trimetylacetylchloridu, 0,056 ml (0,32 mmol) N,N-diizopropyletylaminu ve 2 ml směsi DCM a tetrahydrofuranu

v poměru 9:1 a 0,014 g (0,175 mmol) N-hydroxy-propion-amidinu. Čištěním autopreparativní HPLC za vznikne 0,003 g výsledné sloučeniny jako žluté pryže.

LC/MS systém C: Rt=2,54 minut, m/z=567 MH+.

Příklad 48

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-{6-(3,3-dimetyl-butylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purin-9-yl}-5-(3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-diformiát

Výsledná sloučenina příkladu 48 se připraví obdobným způsobem jako výsledná sloučenina příkladu 46 za použití 0,05 g (0,09 mmol) meziprojektu 36, 0,012 ml (0,1 mmol) trimetylacetyl-chloridu, 0,035 ml (0,2 mmol) N,N-diizopropyl-etylaminu ve 2 ml směsi DCM a tetrahydro-furanu v poměru 9:1 a 0,0087 g (0,11 mmol) N-hydroxy-propion-amidinu. Čištěním autopreparativní HPLC za vznikne 0,002 g výsledné sloučeniny jako žluté pryže.

LC/MS systém C: Rt=2,42 minut, m/z=541 MH+.

Biologické sledování

Výsledky sledování agonistického účinku na receptorech typů A2a, A3 a A1 (podle popsaného postupu 1) jsou shrnuty v následující tabulce:

Příklad č:	A2a	A3	A1
1	1,19	>197	1306
2	0,64	> 197	1823
3	4,63	>304	6719

4	5,37	>383	>=3996
5	6,12	>309	1391,2
6*	41,35	>642	>4833
7*	11,02	>117	1013,4
8*	14,05	>215	>=3865
9*	0,81	>231	1692,4
9**	0,086	>287	3006
10*	7,66	>269	3449.6
11*	6,66	>266	145,5
12*	4,54	>302	1863,5
13	0,61	>289	>=4370
14	0,66	>239	>4587
15	2,29	>130	>5511
16*	11,87	>362	>6244
17*	3,97	>362	>6244
18*	8,16	>314	>6244
19*	34,52	>694	>5860
20*	17,08	>694	>=1853
21*	9,39	>303	>5090
22	22,25	>193	78,28
23	12,72	>163	17,02
24	18,13	>284	>5264
25	19,35	>163	515,35
26*	5,18	>284	>5264

27*	10,5	>284	263,14
28*	5,49	>284	>5263
29*	8,92	>117	989,5
30*	19,54	>215	1460,7
31	30,6	>262	6452
32	31,4	>258	7521
33*	8,35	>259	>815,9
34*	8,31	231,1	3270,8
35	7,89	>194	912,1
36	20,13	>194	>9364
37	49,45	>87	>10402
38	2,02	>87	670,04
39	30,21	>130	4505,4
40	4,89	>130	>=3311,7
41	23,93	>130	2033,2
42	32,77	>130	>6064
43	6,85	>130	1367,6
44	94,39	>165	>6131
45	29,82	>165	>3738,84
46	0,90	>165	3560,13
47	6,93	>165	4993,28
48	4,40	>165	16,84

* Data minimální hodnoty, neboť se po zkouškách zjistila přítomnost inaktivních nečistot.

** Výsledky opakovaně testovaných čištěných sloučenin.

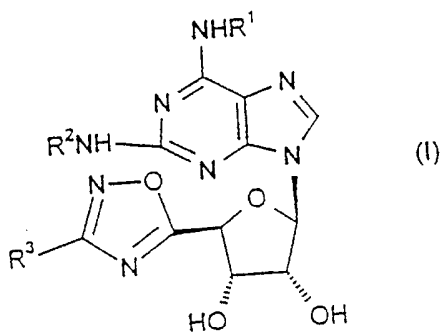
Uvedené hodnoty v tabulce jsou hodnoty EC₅₀ jako poměr NECA.

Použité zkratky

TMS	trimetylsilyl
TFA	kyselina trifluoroctová
DMF	N,N-dimetyl-formamid
NECA	N-etylkarboxamid-adenosin
DMAP	4-dimethylaminopyridin
TEMPO	2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy (volný radikál)
TMSOTf	trimetylsilyl-trifluormetyl-sulfonát
DBU	1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en
BSA	bistrimetyl-silylacetamid
DCM	dichlormetan
DAST	diethylamino-sulfur-trifluorid
Ph	fenyl
CDI	karbonyl-diimidazol
EEDQ	2-etoxy-1-etoxy-karbonyl-1,2 dihydrochinon
NSAID	nesteroidní protizánětlivá léčiva
DMSO	dimetylsulfoxid
Me	metyl
Et	etyl
THF	tetrahydrofuran

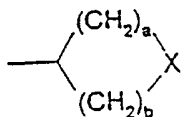
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. 2-(Purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4,-diolové deriváty
 obecného vzorce (I):



kde R¹ a R² nezávisle znamenají skupinu vybranou z následujících:

- 1/ C₃₋₈cykloalkyl-;
- 2/ vodík;
- 3/ aryl₂CHCH₂-;
- 4/ C₃₋₈cykloalkylC₁₋₆alkyl-;
- 5/ C₁₋₈alkyl-;
- 6/ arylC₁₋₆alkyl-;
- 7/ R⁴R⁵N-C₁₋₆alkyl-;
- 8/ C₁₋₆alkyl-CH(CH₂OH)-;
- 9/ arylC₁₋₅alkyl-CH(CH₂OH)-;
- 10/ arylC₁₋₅alkyl-C(CH₂OH)₂-;
- 11/ C₃₋₈cykloalkyl nezávisle substituovaný jednou nebo více -
 (CH₂)_pR⁶ skupin;
- 12/ H₂NC(=NH)NHC₁₋₆alkyl-;
- 13/ skupina vzorce

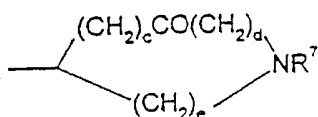


nebo skupina ve které jeden atom uhlíku metylenu, který sousedí s X, nebo oba, pokud existují, je nahrazen metylem;

14/ $-C_{1-6}\text{alkyl-OH}$;

15/ $-C_{1-8}\text{haloalkyl}$;

16/ skupina vzorce



17/ aryl a

18/ $-(CH_2)_fSO_2NH_g(C_{1-4}\text{alkyl-})_{2-g}$ nebo

$-(CH_2)_fSO_2NH_g(\text{aryl}C_{1-4}\text{alkyl})_{2-g}$;

R^3 označuje metyl, etyl, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, n-propyl, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, izopropenyl, cyklopropyl, cyklopropenyl,
 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)\text{halogen}$, $-(\text{CH}_2)_h\text{Y}(\text{CH}_2)_i\text{H}$,
 $-\text{COO}(\text{CH}_2)_l\text{H}$, $-\text{CON}(\text{CH}_2)_m\text{H}((\text{CH}_2)_n\text{H})$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_o\text{H}$
nebo $-(\text{CH}_2)_u\text{H}=\text{NO}(\text{CH}_2)_v\text{H}$

Y označuje O, S nebo $\text{N}(\text{CH}_2)_i\text{H}$;

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

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

f označuje 2 nebo 3 a g označuje celé číslo od 0 do 2;

p označuje 0 nebo 1;

q označuje 1 nebo 2;

h označuje 1 nebo 2;

i označuje celé číslo od 0 do 1, kde $h+i$ je v rozmezí od 1 do 2;

j označuje celé číslo od 0 do 1, kde $h+i+j$ je v rozmezí od 1 do 2;

l označuje 1 nebo 2;

m a n nezávisle znamená celé číslo od 0 do 2, kde $m+n$ je v intervalu od 0 do 2;

o označuje celé číslo od 0 do 2;

u a v nezávisle označuje 0 nebo 1, kde $u+v$ je celé číslo v rozmezí od 0 do 1;

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

R^6 označuje OH, NH_2 , $NHCOCH_3$ nebo halogen;

R^7 označuje vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylaryl nebo COC_{1-6} alkyl;

X označuje NR^7 , O, S, SO nebo SO_2 ;

a jejich soli nebo solváty.

2. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, kde R^3 označuje metyl, etyl, n-propyl, cyklopropyl nebo $-CH_2OH$.

3. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 2, kde R^3 označuje metyl, etyl nebo n-propyl.

4. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 2, kde R^3 označuje etyl.

5. Sloučenina obecného vzorce I podle jednoho z nároků 1 až 4, kde R^1 a R^2 společně neznamenaají vodík.
6. Sloučenina obecného vzorce I podle jednoho z nároků 1 až 5, kde R^1 označuje C_{1-8} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{1-6} alkyl-, aryl C_{1-6} alkyl- nebo vodík.
7. Sloučenina obecného vzorce I podle jednoho z nároků 1 až 5, kde R^1 označuje aryl $_2$ CHCH $_2$ -.
8. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 6 kde R^1 označuje -CH(CH $_2$ CH $_3$) $_2$, fenyletyl, cyklohexyletyl, -(CH $_2$) $_2$ C(CH $_3$) $_3$ nebo vodík.
9. Sloučenina obecného vzorce I podle jednoho z nároků 1 až 5, kde R^1 označuje Ph $_2$ CHCH $_2$ -, -CH(CH $_2$ CH $_3$) $_2$, vodík nebo fenyletyl-.
10. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 7, kde R^1 označuje Ph $_2$ CHCH $_2$ -.
11. Sloučenina obecného vzorce I podle jednoho z nároků 1 až 10, kde R^2 označují -CH(CH $_2$ OH) C_{1-6} alkyl, 4-aminocyklohexyl, pyrolidinyl nebo arylCH $_2$ CH $_2$.
12. Sloučenina obecného vzorce I podle jednoho z nároků 1 až 10, kde R^2 označuje pyrolidin-3-yl N-substituovaný C_{1-6} alkylem nebo benzylem, $R^4R^5NC_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl-OH, aryl, aryl C_{1-5} alkyl-CH(CH $_2$ OH)-, C_{3-8} cykloalkyl, aryl(CH $_2$) $_2$ - nebo C_{3-8} cykloalkyl nezávisle substituovaný jednu nebo více skupinu -(CH $_2$) $_p$ R 6 .
13. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 12, kde R^2 označuje 2-(1H-imidazol-4-yl)-etyl, morfolin-1-yl-etyl, pyrolidin-1-yl-etyl, pyridin-2-yl-amino-etyl, (+)-exonorboren-2-yl, 3,4-dimetoxy-fenyletyl, 2-hydroxy-etyl, 4-fluor-fenyl, N-benzyl-pyrolidin-3-yl, pyridin-2-yl-etyl, 1S-hydroxy-metyl-2-fenyl-etyl, -cyklopentyl, fenyletyl, piperidin-1-yl-etyl nebo 2-hydroxy-pentyl.

14. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 11, kde R^2 označuje $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, trans-4-amino-cyklohexyl, 2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl) CH_2CH_2- nebo pyrrolidin-3-yl.
15. Sloučenina obecného vzorce I podle jednoho z nároků 1 až 10, kde R^2 označuje 2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl) CH_2CH_2- , 1S-hydroxy-metyl-2-fenyletyl, fenyletyl nebo 1S-hydroxymetyl-2-metyl-propyl.
16. Sloučenina obecného vzorce I podle jednoho z nároků 1 až 15, kde R^4 a R^5 nezávisle znamenají vodík, C_{1-6} alkyl, aryl, aryl C_{1-6} alkyl- nebo NR^4R^5 společně znamenají pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, azetidiny, azepiny, piperaziny nebo N- C_{1-6} alkyl-piperaziny.
17. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 16, kde R^4 a R^5 nezávisle znamenají vodík, aryl nebo NR^4R^5 společně znamenají pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, azetidiny, azepiny, piperaziny nebo N-metyl-piperaziny.
18. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, kterou je (2R, 3R, 4S, 5S)-2-{6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purin-9-yl}-5-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol nebo její soli a solváty.
19. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, kterou je (2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-amino-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol nebo její soli a solváty.
20. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kterými jsou:
 (2R, 3R, 4S, 5S)-2-{6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etyl-amino]-purin-9-yl}-5-(3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol;
 (2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(pyrrolidin-3R-yl-amino)-purin-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-

-furan-3,4-diol;

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

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(1S-hydroxy-metyl-2-metyl-propylamino)-purin-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4diol;

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

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

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

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

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

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

(2S, 3S, 4R, 5R)-2-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-{6-(1-etyl-propyl-amino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purin-9-yl}-tetrahydrofuran-3,4-diol;

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

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-(6-amino-2-fenetyl-amino-purin-9-yl)-5-(3-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol;

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

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

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

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

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

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

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

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

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(1-etyl-propylamino)-2-(2S-hydroxy-cyklopent-(S)-yl-amino)-purin-9-yl]-5-(3-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(2S, 3S, 4R, 5R)-2-(3-cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-[6-(1-ethyl-propyl-amino)-2-(2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol;

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

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

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-(2-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yl-amino)-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)purin-9-yl)-5-(3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol;

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-{2-(2-[3,4-dimetoxy-fenyl]-ethylamino)-6-(2,2-difenyl-ethylamino)-purin-9-yl}-5-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol;

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(2-hydroxy-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol;

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(4-fluor-fenyl-amino)-purin-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol;

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[2-(1-benzyl-pyrolidin-3S-yl-amino)-6-(2,2-difenylyl-etyl-amino)-purin-9-yl]-5-{3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol;

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

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-{6-(2-cyklohexyl-etyl-amino)-2-[2-(1-metyl-1H-imid-azol-4-yl)etyl-amino]-purin-9-yl}-5-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol;

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-{6-(3,3-dimetyl-butylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imid-azol-4-yl)etyl-amino]-purin-9-yl}-5-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol;

nebo jejich soli a solváty.

21. Farmaceutický přípravek vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce podle nároků 1 až 20 nebo její farmaceuticky vhodnou sůl nebo solvát ve směsi s jedním nebo více farmaceuticky vhodnými ředidly nebo nosiči.

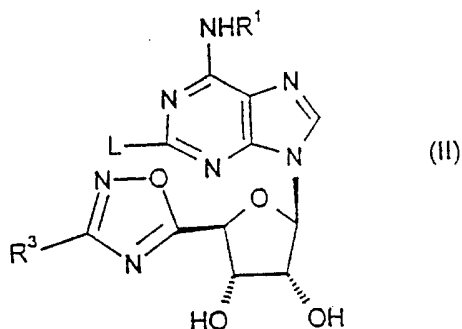
22. Sloučenina obecného vzorce I podle nároků 1 až 20 nebo její sůl nebo solvát pro použití ve farmacii.

23. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 20 nebo její farmaceuticky vhodné soli nebo solvátu pro výrobu léčivého přípravku k terapii zánětlivých onemocnění jako astmatu nebo chronické bronchiální obstrukce (COPD).

24. Postup léčby nebo profylaxe zánětlivého onemocnění (astmatu nebo chronické bronchiální obstrukce) vyznačující se tím, že se pacientovi aplikuje účinné množství sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 20 nebo její farmaceuticky vodné soli a solváty.

25. Postup přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 20 vyznačující se tím, že se:

a) uvede do reakce sloučenina obecného vzorce II



kde: R^1 je určeno nároky 1, 5 až 10 a 18 až 20;

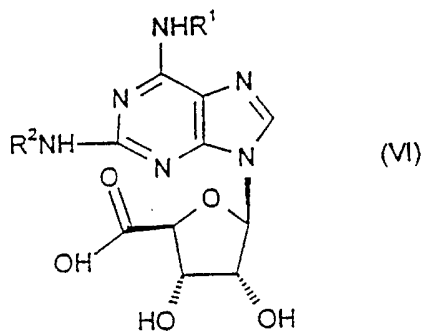
R^3 je určeno nároky 1 až 4 a 18 až 20 a

L označuje odštěpitelnou skupinu – halogen (chlór)

nebo její derivát chráněný sloučeninou

se sloučeninou vzorce R^2NH_2 nebo s jejím chráněným derivátem, kde R^2 je určeno nároky 1, 5, 11 až 15 a 18 až 20.

b) uvede do reakce sloučenina obecného vzorce VI



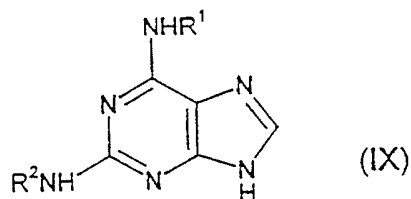
kde: R^1 je určeno nároky 1, 5 až 10 a 18 až 20;

R^2 je určeno nároky 1, 5, 11 až 15 a 18 až 20 nebo

její derivát chráněný sloučeninou

s karboxylovým aktivačním činidlem nebo amidoximovou sloučeninou vzorce $\text{OH-N}=\text{C}(\text{R}^3)\text{NH}_2$, kde R^3 je určeno nároky 1 až 4 a 18 až 20;

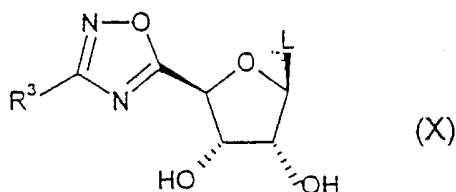
c) uvede do reakce sloučenina vzorce IX



kde: R^1 je určeno nároky 1, 5 až 10 a 18 až 20;

R^2 je určeno nároky 1, 5, 11 až 15 a 18 až 20

se sloučeninou obecného vzorce X



kde: R^3 je určeno nároky 1 až 4 a 18 až 20 a

L označuje odštěpitelnou skupinu

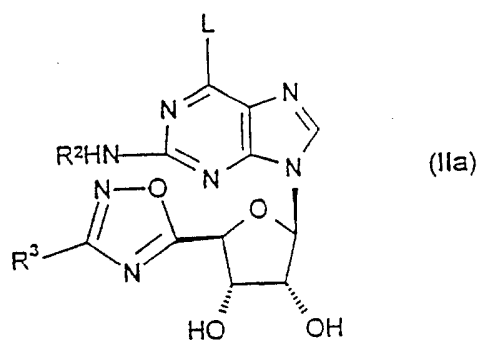
nebo jejím chráněným derivátem.

d) odštěpení ochranné skupiny vázané na sloučeninu obecného vzorce I

a popřípadě se sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl přemění na její jinou sůl.

26. Postup přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 20 vyznačující se tím, že se:

a) uvede do reakce sloučenina obecného vzorce IIa



kde: R^2 je určeno nároky 1, 5, 11 až 15 a 18 až 20;

R^3 je určeno nároky 1 až 4 a 18 až 20 a

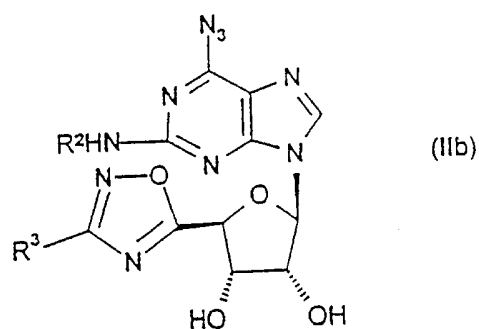
L označuje odštěpitelnou skupinu (chlór)

nebo její chráněný derivát

se sloučeninou vzorce R^1NH_2 , kde R^1 je určeno nároky 1, 5 až 10 a 18 až 20;

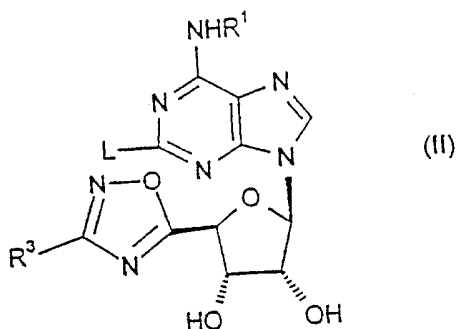
nebo se

b) připraví sloučenina obecného vzorce I, kde R^1 označuje vodík, přeměnou sloučeniny obecného vzorce IIb



kde: R^2 je určeno nároky 1, 5, 11 až 15 a 18 až 20
 R^3 je určeno nároky 1 až 4 a 18 až 20.

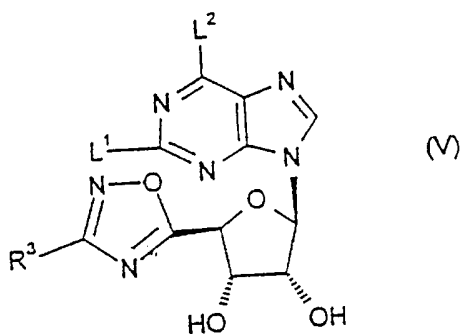
27. Sloučenina obecného vzorce II



kde: R^1 je určeno nároky 1, 5 až 10 a 18 až 20;
 R^3 je určeno nároky 1 až 4 a 18 až 20 a
 L označuje odštěpitelnou skupinu

nebo její derivát s vázanou ochrannou skupinou.

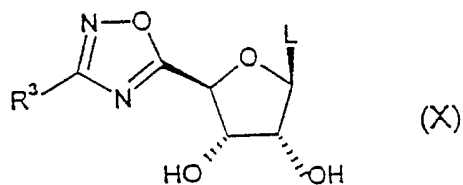
28. Sloučenina obecného vzorce V



kde: R^3 je určeno nároky 1 až 4 a 18 až 20 a
 L^1 a L^2 označuje odštěpitelnou skupinu

nebo její chráněný derivát.

29. Sloučenina obecného vzorce X



kde R³ je určeno nároky 1 až 4 a 18 až 20 a
L označuje odštěpitelnou skupinu
nebo její chráněný derivát.