



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 10 213 T2** 2004.07.01

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 090 022 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 10 213.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP99/04269**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 931 113.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/067265**

(86) PCT-Anmeldetag: **23.06.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **29.12.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **11.04.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **06.08.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **01.07.2004**

(51) Int Cl.7: **C07H 19/167**

A61K 31/70, C07H 15/04

(30) Unionspriorität:

9813538 **23.06.1998** **GB**

9909482 **23.04.1999** **GB**

(73) Patentinhaber:

Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, GB

(74) Vertreter:

HOFFMANN · EITLÉ, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**ALLEN, David George, Stevenage, Hertfordshire
SG1 2NY, GB; CHAN, Chuen, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY, GB; COUSINS, Richard
Peter Charles, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY,
GB; COX, Brian, Stevenage, Hertfordshire SG1
2NY, GB; GEDEN, Joanna Victoria, Aston Science
Park, Birmingham B7 4EJ, GB; HOBBS, Heather,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, GB; KEELING,
Suzanne Elaine, Stevenage, Hertfordshire SG1
2NY, GB; REDGRAVE, Alison Judith, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY, GB; ROPER, Thomas
Davis IV, Research Triangle Park, US; XIE, Shiping,
Research Triangle Park, US**

(54) Bezeichnung: **2-(PURIN-9-YL)-TETRAHYDROFURAN-3,4-DIOL DERIVATE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft neue chemische Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende pharmazeutische Formulierungen und ihre Verwendung in der Therapie.

[0002] Entzündung ist eine primäre Reaktion auf Gewebeerletzung oder Bakterienbefall und ist durch Leukozytenanhaftung an das Endothel, Diapedese und Aktivierung innerhalb des Gewebes gekennzeichnet. Leukozytenaktivierung kann in der Erzeugung von toxischen Sauerstofftypen (wie das Superoxidanion) und der Freisetzung von Granulaprodukten (wie Peroxidasen und Proteasen) resultieren. Zirkulierende Leukozyten schließen Neutrophile, Eosinophile, Basophile, Monozyten und Lymphozyten ein. Verschiedene Formen von Entzündung beinhalten verschiedene Typen von eindringenden Leukozyten, wobei das besondere Profil durch das Profil der Expression von Adhäsionsmolekül, Cytokin und chemotaktischem Faktor innerhalb des Gewebes reguliert wird.

[0003] Die primäre Funktion von Leukozyten ist die Verteidigung des Wirtes gegen eindringende Organismen wie Bakterien und Parasiten. Sobald ein Gewebe verletzt oder infiziert ist, erfolgt eine Reihe von Ereignissen, die die lokale Rekrutierung von Leukozyten aus dem Kreislauf in das betroffene Gewebe verursachen. Die Leukozytenrekrutierung wird gesteuert, um die geordnete Zerstörung und Phagozytose von fremden oder toten Zellen zu erlauben, gefolgt von Gewebereparatur und Auflösung des entzündlichen Infiltrats. Jedoch ist bei chronischen entzündlichen Zuständen die Rekrutierung häufig unangemessen, die Auflösung wird nicht angemessen gesteuert, und die Entzündungsreaktion verursacht Gewebeerzörung.

[0004] Es gibt einen Hinweis sowohl aus in-vitro- als auch in-vivo-Untersuchungen, der vermuten läßt, daß Verbindungen, die am Adenosin-A2a-Rezeptor aktiv sind, entzündungshemmende Wirkungen haben werden. Das Gebiet wurde von Cronstein zusammengefaßt (1994). Untersuchungen an isolierten Neutrophilen zeigen eine A2-Rezeptor-vermittelte Hemmung der Superoxiderzeugung, Degranulation, Aggregation und Adhäsion (Cronstein et al., 1983 und 1985; Burkey und Webster, 1993; Richter, 1992; Skubitz et al., 1988).

[0005] Wenn Mittel verwendet wurden, die für den A2a-Rezeptor gegenüber dem A2b-Rezeptor selektiv sind (z. B. CGS21680), scheint das Inhibierungsprofil übereinstimmend mit einer Wirkung am A2a-Rezeptoruntertyp zu sein (Dianzani et al., 1994). Adenosin-Agonisten können ebenfalls andere Klassen von Leukozyten abregulieren (Elliot und Leonard, 1989; Peachell et al., 1989). Untersuchungen an ganzen Tieren haben gezeigt, daß die entzündungshemmenden Wirkungen von Methotrexat durch Adenosin und A2-Rezeptor-Aktivierung vermittelt werden (Asako et al., 1993; Cronstein et al., 1993 und 1994). Adenosin selbst und Verbindungen, die Kreislaufspiegel von Adenosin erhöhen, zeigen ebenfalls entzündungshemmende Wirkungen in vivo (Green et al., 1991; Rosengren et al., 1995). Zusätzlich führen erhöhte Spiegel von Adenosin im Kreislauf im Menschen (als Ergebnis von Adenosindesaminase-Mangel) zu Immunsuppression (Hirschhorn, 1993).

[0006] Bestimmte substituierte 4'-Carboxamido- und 4'-Thioamidoadenosin-Derivate, die nützlich zur Behandlung von Entzündungserkrankungen sind, werden in den internationalen Patentanmeldungen Nrn. WO 94/17090, WO 96/02553, WO 96/02543 (Galaxo Group) beschrieben. Substituierte 4'-Carboxamidoadenosin-Derivate, die nützlich in der Behandlung von Demenz sind, werden in AU 8771946 (Hoechst Japan) beschrieben. Substituierte 4'-Hydroxymethyladenosin-Derivate, die nützlich zur Behandlung von gastrointestinalen Motilitätsstörungen sind, werden in EP-A-423776 und EP-A-423777 (Searle) beschrieben. Substituierte 4'-Hydroxymethyladenosin-Derivate, die nützlich als Blutplättchen-Aggregationsinhibitoren sind, werden in BE-768925 (Takeda) beschrieben. 4'-Hydroxymethyladenosin-Derivate und 4'-Ester davon, die nützlich als Anithypertonika sind oder eine andere kardiovaskuläre Wirkung besitzen, werden in US 4663313, EP 139358 und US 4767747 (Warner Lambert), US 4985409 (Nippon Zoki) und US 5043325 (Whitby Research) beschrieben. 4'-Hydroxymethyladenosin-Derivate, die nützlich in der Behandlung von Autoimmunstörungen sind, werden in US 5106837 (Scripps Research Institute) beschrieben. 4'-Hydroxymethyladenosin-Derivate, die nützlich als Antiallergika sind, werden in US 4704381 (Boehringer Mannheim) beschrieben. Bestimmte 4'-Tetrazolylalkyladenosin-Derivate, die nützlich in der Behandlung von Herz- und Kreislaufstörungen sind, werden allgemein in DT-A-2621470 (Pharma-Waldhof) beschrieben. Andere 4'-Carboxamidoadenosin-Derivate, die nützlich in der Behandlung von kardiovaskulären Zuständen sind, werden in US 5219840, GB 2203149 und GB 2199036 (Sandoz), WO 94/02497 (US Dept. Health), US 4968697 und EP 277917 (Ciba Geigy), US 5424297 (Univ. Virginia) und EP 232813 (Warner Lambert) beschrieben. Andere 4'-Carboxamidoadenosin-Derivate, denen eine Substitution am Purin-Ring in der 2-Position fehlt, werden in DT 2317770, DT 2213180, US 4167565, US 3864483 und US 3966917 (Abbott Labs), DT 2034785 (Boehringer Mannheim), JP 58174322 und JP 58167599 (Tanabe Seiyaku), WO 92/05177 und US 5364862 (Rhône Poulenc Rorer), EP 66918 (Procter and Gamble), WO 86/00310 (Nelson), EP 222330, US 4962194, WO 88/03147 und WO 88/03148 (Warner Lambert) und US 5219839, WO 95/18817 und WO 93/14102 (Lab UPSA) beschrieben. 4'-Hydroxymethyladenosin-Derivate, denen eine Substitution am Purin-Ring in der 2-Position fehlt, werden in WO 95/11904 (Univ. Florida) beschrieben. 4'-substituierte Adenosin-Derivate, die nützlich als Adenosinkinasehemmer sind, werden in WO 94/18215 (Gensia) beschrieben. Andere 4'-Halogenmethyl-, -methyl-, -thioalkylmethyl- oder -alkoxymethyladenosin-Derivate werden in EP 161128 und EP 181129 (Warner Lambert) und US 3983104 (Schering)

beschrieben. Andere 4'-Carboxamidoadenosin-Derivate werden in US 7577528 (NIH), WO 91/13082 (Whitby Research) und WO 95/02604 (US Dept. Health) beschrieben.

[0007] Bestimmte tetrazolhaltige Desoxynukleotide, von denen festgestellt wurde, daß ihnen infektionsverhindernde Aktivität fehlt, werden in Baker et al. (1974) Tetrahedron 30, 2939–2942 beschrieben. Andere tetrazolhaltige Adenosin-Derivate, die Aktivität als Blutplättchen-Aggregationsinhibitoren zeigen, werden in Mester und Mester (1972), Pathologie-Biologie, 20 (Erg.) 11–14 beschrieben. Bestimmte nitrilhaltige Ribose-Derivate werden in Schmidt et al. (1974) Liebigs Ann. Chem. 1856–1863 beschrieben.

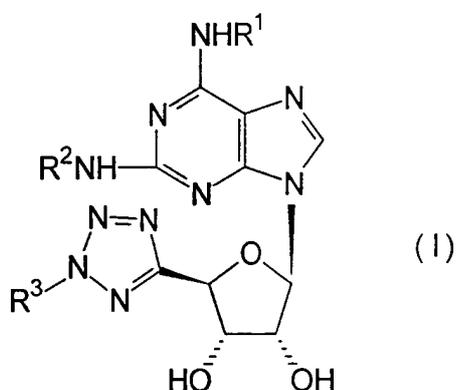
[0008] Andere Veröffentlichungen schließen ein: WO 98/16539 (Novo Nordisk A/S), das Adenosin-Derivate zur Behandlung von myokardialer und zerebraler Ischämie und Epilepsie beschreibt; WO 98/01426 (Rhône-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Inc.), das Adenosin-Derivate betrifft, die antihypertonische, Herzschutz-, antiischämische und antilipolytische Eigenschaften besitzen; und WO 98/01459 (Novo Nordisk A/S), das N,9-disubstituierte Adenin-Derivate, die in der 4'-Position durch unsubstituiertes Oxazolyl oder Isoxazolyl substituiert sind, und die Verwendung solcher Verbindungen zur Behandlung von Störungen beschreibt, die Cytokine in Menschen beinhalten. WO 98/28319 (Glaxo Group Limited) wurde nach dem frühesten Prioritätszeitpunkt dieser Anmeldung veröffentlicht und beschreibt 4'substituierte Tetrazol-2-(purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-Derivate.

[0009] Wir haben jetzt eine neue Gruppe von Verbindungen mit breiten entzündungshemmenden Eigenschaften gefunden, die die Leukozytenrekrutierung und -aktivierung hemmen und die Agonisten des Adenosin-2a-Rezeptors sind.

[0010] Die Verbindungen sind daher von potentiellem therapeutischem Nutzen in der Bereitstellung von Schutz gegen Leukozyten-induzierte Gewebeschädigung bei Krankheiten, in denen Leukozyten am Entzündungsort beteiligt sind. Die Verbindungen der Erfindung können ebenfalls eine sicherere Alternative zu Kortikosteroiden in der Behandlung von Entzündungserkrankungen darstellen, deren Verwendung durch ihre Nebenwirkungsprofile beschränkt sein mag.

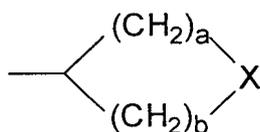
[0011] Insbesondere können die Verbindungen dieser Erfindung ein verbessertes Profil gegenüber A2a-selektiven Agonisten zeigen, indem ihnen allgemein eine signifikante agonistische Aktivität am menschlichen A3-Rezeptor fehlt. Dieses Profil kann als nützlich betrachtet werden, da A3-Rezeptoren ebenfalls an Leukozyten (z. B. Eosinophil) und anderen Entzündungszellen (z. B. Mastzellen) gefunden werden, und die Aktivierung dieser Rezeptoren kann entzündungsfördernde Wirkungen besitzen (Kohno et al., 1996; Van Schaick et al. 1996). Es wird sogar erwogen, daß die Bronchokonstriktor-Wirkungen von Adenosin bei Asthmatikern über den Adenosin-A3-Rezeptor vermittelt werden können (Kohno et al. 1996).

[0012] Somit stellen wir erfindungsgemäß Verbindungen der Formel (I) bereit:



worin R¹ und R² unabhängig eine Gruppe darstellen, die aus den folgenden ausgewählt ist:

- (i) C₃₋₈-Cycloalkyl-;
- (ii) Wasserstoff;
- (iii) Aryl₂CHCH₂-;
- (iv) C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl-;
- (v) C₁₋₈-Alkyl-;
- (vi) Aryl-C₁₋₆-alkyl-;
- (vii) R⁴R⁵N-C₁₋₆-Alkyl-;
- (viii) C₁₋₆-Alkyl-CH(CH₂OH)-;
- (ix) Aryl-C₁₋₅-alkyl-CH(CH₂OH)-;
- (x) Aryl-C₁₋₅-alkyl-C(CH₂OH)₂-;
- (xi) C₃₋₈-Cycloalkyl, das unabhängig mit einer oder mehreren (z. B. 1, 2 oder 3) -(CH₂)_pR⁶-Gruppen substituiert ist;
- (xii) H₂NC(=NH)NHC₁₋₆-Alkyl-;
- (xiii) eine Gruppe der Formel

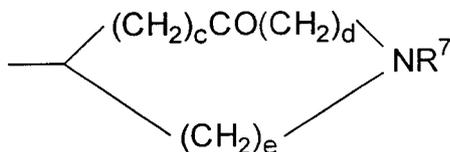


oder eine solche Gruppe, in der ein zu X benachbartes Methylen-Kohlenstoffatom oder beide, falls solche existieren, mit Methyl substituiert ist;

(xiv) $-C_{1-6}$ -Alkyl-OH;

(xv) $-C_{1-8}$ -Halogenalkyl;

(xvi) eine Gruppe der Formel



(xvii) Aryl ; und

(xviii) $-(CH_2)_fSO_2NH_g(C_{1-4}\text{-Alkyl-})_{2-9}$ oder $-(CH_2)_fSO_2NH_g(\text{Aryl-}C_{1-4}\text{-alkyl-})_{2-9}$;

R^3 Methyl, Ethyl, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, n-Propyl, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, Isopropyl, Isopropenyl, Cyclopropyl, Cyclopropenyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopropenylmethyl, Cyclobutyl, Cyclobutenyl, $-(CH_2)_q$ -Halogen, $-(CH_2)_hY(CH_2)_iH$, $-(CH_2)_hCOOCH_3$, $-(CH_2)_hOCOCH_3$, $-(CH_2)_hCON(CH_2)_mH((CH_2)_nH)$, $-(CH_2)_hCO(CH_2)_oH$ oder $-\text{CH}_2C((CH_2)_uH)=\text{NO}(CH_2)_vH$ darstellt;

Y O, S oder $N(CH_2)_j$ darstellt;

a und b unabhängig eine ganze Zahl von 0 bis 4 darstellen, mit der Maßgabe, daß a + b im Bereich von 3 bis 5 ist;

c, d und e unabhängig eine ganze Zahl von 0 bis 3 darstellen, mit der Maßgabe, daß c + d + e im Bereich von 2 bis 3 ist;

f 2 oder 3 darstellt und g eine ganze Zahl von 0 bis 2 darstellt;

p 0 oder 1 darstellt;

q 2 oder 3 darstellt;

h 2 oder 3 darstellt;

i eine ganze Zahl von 0 bis 2 darstellt, so daß h + i im Bereich von 2 bis 4 ist;

j eine ganze Zahl von 0 bis 2 darstellt, so daß h + i + j im Bereich von 2 bis 4 ist;

m und n unabhängig eine ganze Zahl von 0 bis 2 darstellen, so daß m + n im Bereich von 0 bis 2 ist;

o eine ganze Zahl von 0 bis 2 darstellt, so daß h + o im Bereich von 2 bis 3 ist;

u und v unabhängig 0 oder 1 darstellen, so daß u + v im Bereich von 0 bis 1 ist;

R^4 und R^5 unabhängig Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, Aryl oder Aryl- C_{1-6} -alkyl- darstellen oder NR^4R^5 zusammen Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Azetidiny, Azepinyl, Piperazinyl oder N- C_{1-6} -Alkylpiperazinyl darstellen können;

R^6 OH, NH_2 , $NHCOCH_3$ oder Halogen darstellt;

R^7 Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkylaryl oder $-\text{COC}_{1-6}$ -Alkyl darstellt;

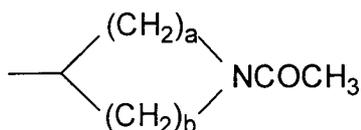
X NR^7 , O, S, SO oder SO_2 darstellt;

mit der Maßgabe, daß dann, wenn R^3 Methyl, Ethyl oder Isopropyl darstellt, R^1 und/oder R^2 unabhängig darstellen müssen:

(a) $-(CH_2)_fSO_2NH_g(C_{1-4}\text{-Alkyl-})_{2-9}$ oder $-(CH_2)_fSO_2NH_g(\text{Aryl-}C_{1-4}\text{-alkyl-})_{2-9}$, worin f 2 oder 3 ist und g eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist;

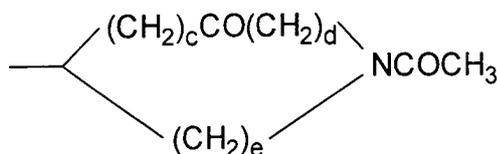
(b) C_{3-8} -Cycloalkyl, das unabhängig mit einer oder mehreren $-(CH_2)_pNHCOCH_3$ -Gruppen substituiert ist;

(c) eine Gruppe der Formel



oder eine solche Gruppe, in der ein zu X benachbartes Methylen-Kohlenstoffatom oder beide, falls solche existieren, mit Methyl substituiert ist;

(d) eine Gruppe der Formel

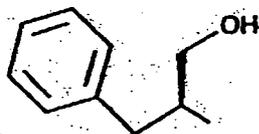


und Salze und Solvate davon.

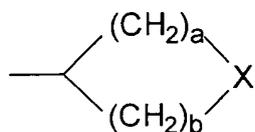
[0013] Verweise auf C_{1-6} -Alkyl schließen Verweise auf eine aliphatische Kohlenwasserstoff-Gruppierung ein, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält und die geradkettig oder verzweigt sein kann und gesättigt oder ungesättigt sein kann, obwohl sie bevorzugt gesättigt sein wird. Verweise auf C_{1-4} -Alkyl, C_{1-5} -Alkyl, C_{2-4} -Alkyl und C_{1-8} -Alkyl können in ähnlicher Weise interpretiert werden.

[0014] Verweise auf Aryl schließen Verweise auf mono- und bicyclische carbocyclische aromatische Ringe (z. B. Phenyl, Naphthyl) und heterocyclische aromatische Ringe ein, die 1 bis 3 Heteroatome enthalten, ausgewählt aus N, O und S (z. B. Pyridinyl, Pyrimidinyl, Thiophenyl, Imidazolyl, Chinolinyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl), von denen alle gegebenenfalls substituiert sein können, z. B. mit C_{1-6} -Alkyl, Halogen, Hydroxy, Nitro, C_{1-6} -Alkoxy, Cyano, Amino, SO_2NH_2 oder $-CH_2OH$.

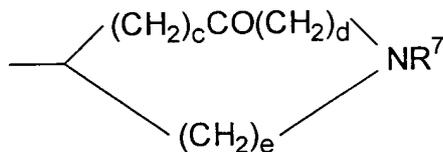
[0015] Beispiele für C_{3-8} -Cycloalkyl für R^1 und R^2 schließen monocyclische Alkyl-Gruppen (z. B. Cyclopentyl, Cyclohexyl) und bicyclische Alkyl-Gruppen (z. B. Norbornyl, wie exo-Norborn-2-yl) ein. Beispiele für $(Aryl)_2-CHCH_2$ für R^1 und R^2 schließen Ph_2CHCH_2- oder eine solche Gruppe ein, in der eine oder beide Phenyl-Einheiten substituiert ist/sind, z. B. mit Halogen oder C_{1-4} -Alkyl. Beispiele für C_{3-8} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl- für R^1 und R^2 schließen Ethylcyclohexyl ein. Beispiele für C_{1-8} -Alkyl für R^1 und R^2 schließen $-(CH_2)_2C(Me)_3$, $-CH(Et)_2$ und $CH_2=C(Me)CH_2CH_2-$ ein. Beispiele für Aryl- C_{1-6} -alkyl- für R^1 und R^2 schließen $-(CH_2)_2Ph$, $-CH_2Ph$ oder eines davon, worin Ph (ein- oder mehrmals) mit Halogen (z. B. Iod), Amino, Methoxy, Hydroxy, $-CH_2OH$ oder SO_2NH_2 substituiert ist; $-(CH_2)_2$ -Pyridinyl (z. B. $-(CH_2)_2$ -Pyridin-2-yl), das gegebenenfalls mit Amino substituiert ist; $(CH_2)_2$ -Imidazolyl oder diese Gruppe, in der Imidazolyl mit C_{1-6} -Alkyl (speziell Methyl) N-substituiert ist, ein. Beispiele für $R^4R^5N-C_{1-6}$ -Alkyl für R^1 und R^2 schließen Ethylpiperidin-1-yl, Ethylpyrrolidin-1-yl, Ethylmorpholin-1-yl, $-(CH_2)_2NH$ -(Pyridin-2-yl) und $-(CH_2)_2NH_2$ ein. Beispiele für C_{1-6} -Alkyl- $CH(CH_2OH)-$ für R^1 und R^2 schließen $Me_2CHCH(CH_2OH)-$ ein. Beispiele für Aryl- C_{1-5} -alkyl- $CH(CH_2OH)-$ für R^1 und R^2 schließen $PhCH_2CH(CH_2OH)-$ ein, speziell



[0016] Beispiele für Aryl- C_{1-5} -alkyl- $C(CH_2OH)_2-$ für R^1 und R^2 schließen $PhCH_2C(CH_2OH)_2-$ ein. Beispiele für C_{3-8} -Cycloalkyl, das unabhängig mit einer oder mehreren $-(CH_2)_pR^6$ -Gruppen substituiert ist (z. B. 1, 2 oder 3 solcher Gruppen), für R^1 und R^2 schließen 2-Hydroxycyclopentyl und 4-Aminocyclohexyl (speziell trans-4-Aminocyclohexyl) ein. Beispiele für $H_2NC(=NH)NHC_{1-6}$ -Alkyl für R^1 und R^2 schließen $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_2-$ ein. Beispiele für Gruppen der Formel



für R^1 und R^2 schließen Pyrrolidin-3-yl, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl oder ein Derivat, in dem der Ring-Stickstoff mit C_{1-6} -Alkyl (z. B. Methyl) oder Benzyl substituiert ist, Tetrahydro-1,1-dioxid-thiophen-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, Tetrahydrothiopyran-4-yl und 1,1-Dioxo-hexahydro- λ .6-thiopyran-4-yl ein. Beispiele für $-C_{1-6}$ -Alkyl-OH-Gruppen für R^1 und R^2 schließen $-CH_2CH_2OH$ ein. Beispiele für C_{1-8} -Halogenalkyl für R^1 und R^2 schließen $-CH_2CH_2Cl$ und $(CH_3)_2ClC(CH_2)_3-$ ein. Beispiele für Gruppen der Formel



für R^1 und R^2 schließen 2-Oxopyrrolidin-4-yl, 2-Oxopyrrolidin-5-yl oder ein Derivat ein, in dem der Ring-Stickstoff mit C_{1-6} -Alkyl (z. B. Methyl) oder Benzyl substituiert ist. Beispiele für Aryl für R^1 und R^2 schließen Phenyl ein, das gegebenenfalls mit Halogen (z. B. Fluor, speziell 4-Fluor) substituiert ist. Beispiele für C_{1-6} -Alkyl für R^7

schließen Methyl ein und schließen für C_{1-6} -Alkylaryl für R^7 Benzyl ein. Beispiele für COC_{1-6} -Alkyl für R^7 schließen $-COCH_3$ ein. Beispiele für C_{1-5} -Alkyl für R^3 schließen n-Propyl und Allyl ein. Ein Beispiel für C_{3-4} -Cycloalkyl für R^3 schließt Cyclobutyl ein. Ein Beispiel für $-(CH_2)_hO(CH_2)_iH$ für R^3 schließt $-(CH_2)_2OMe$ ein. Beispiele für C_{2-4} -Alkyl, das mit Halogen oder Hydroxy substituiert ist, schließen $-(CH_2)_2Cl$, $-(CH_2)_2OH$ und $-(CH_2)_3OH$ ein.

[0017] Wir bevorzugen, daß R^1 und R^2 nicht beide Wasserstoff darstellen. Wir bevorzugen, daß R^1 $Aryl_2CHCH_2-$, C_{1-8} -Alkyl, Wasserstoff oder Aryl- C_{1-6} -alkyl- darstellt. Wir bevorzugen besonders, daß R^1 Ph_2CHCH_2- , $-CH(Et)_2$, Wasserstoff oder Phenylethyl- darstellt, speziell Ph_2CHCH_2- .

[0018] Wir bevorzugen, daß R^2 $R^4R^5N-C_{1-6}$ -Alkyl-, Aryl- C_{1-6} -alkyl-, Aryl- C_{1-5} -alkyl- $CH(CH_2OH)-$, Aryl- C_{1-6} -alkyl oder C_{1-6} -Alkyl- $CH(CH_2OH)$ darstellt. Wir bevorzugen besonders, daß R^2 $(CH_2)_2$ (Piperidin-1-yl), 2-(1-Methyl-1H-imidazol-4y1)ethyl, 1S-Hydroxymethyl-2-phenylethyl, Phenylethyl oder 1S-Hydroxymethyl-2-methylpropyl darstellt, speziell $-(CH_2)_2$ (Piperidin-1-yl).

[0019] Wir bevorzugen, daß R^3 C_{1-3} -Alkyl (einschließlich n-Propyl und 2-Propenyl), Cyclobutyl, Cyclopropylmethyl, $-(CH_2)_2OCOCH_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$ oder $-(CH_2)_2$ -Halogen darstellt. Besonders bevorzugt stellt R^3 n-Propyl, 2-Propenyl, Cyclobutyl, Cyclopropylmethyl, $-(CH_2)_2OCOCH_3$ oder $-(CH_2)_{2-3}OH$ dar. Wir bevorzugen besonders, daß R^3 $-(CH_2)_2OCOCH_3$, $-(CH_2)_2OH$ oder $(CH_2)_3OH$ darstellt, speziell $-(CH_2)_2OCOCH_3$ oder $-(CH_2)_2OH$, ganz besonders $-(CH_2)_2OH$.

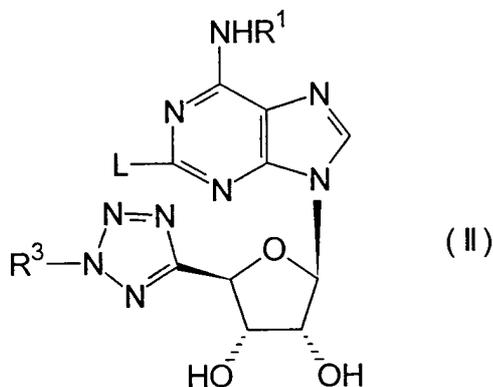
[0020] Wir bevorzugen, daß R^4 und R^5 unabhängig Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl oder Aryl darstellen, oder NR^4R^5 zusammen Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Azetidiny, Azepiny, Piperazinyl oder N-Methylpiperazinyl darstellt. Wir bevorzugen, daß X NR^7 , O, S oder SO_2 darstellt, besonders NR^7 oder SO_2 , speziell NR^7 .

[0021] Wir bevorzugen, daß a und b beide 2 darstellen, oder daß a 1 darstellt und daß b 2 darstellt. Wir bevorzugen, daß R^7 Wasserstoff darstellt. Wir bevorzugen, daß p 0 darstellt. Wir bevorzugen, daß q 2 darstellt. Wir bevorzugen, daß h 2 darstellt. Wir bevorzugen, daß i 0 oder 1 darstellt, speziell 0. Wir bevorzugen, daß j 1 darstellt. Wir bevorzugen, daß m und n 0 oder 1 darstellen. Wir bevorzugen, daß o 1 darstellt. Wir bevorzugen, daß u und v 0 darstellen. Wir bevorzugen, daß R^6 OH oder NH_2 darstellt, speziell NH_2 . Wir bevorzugen, daß c 0 darstellt und entweder d 2 darstellt und e 0 darstellt oder d 1 darstellt und e 1 darstellt.

[0022] Die Darstellung der Formel (I) zeigt die absolute Stereochemie an den Positionen um den Tetrahydrofuran-Ring an. wenn Seitenketten chirale Zentren enthalten, erstreckt sich die Erfindung auf Mischungen von Enantiomeren (einschließlich racemischer Mischungen) und Diastereomeren sowie individuelle Enantiomere. Allgemein ist es bevorzugt, eine Verbindung der Formel (I) in Form eines gereinigten einzelnen Enantiomers zu verwenden.

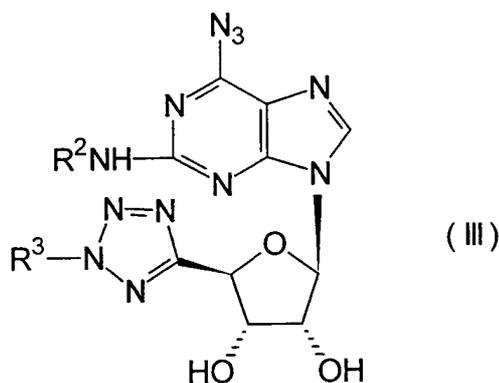
[0023] Wir stellen ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) bereit, welches umfaßt:

(a) Umsetzen einer entsprechenden Verbindung der Formel (II):



worin L eine Abgangsgruppe darstellt, oder eines geschützten Derivats davon mit einer Verbindung der Formel R^2NH_2 oder einem geschützten Derivat davon; oder

(b) Herstellen einer Verbindung der Formel (I), worin R^1 Wasserstoff darstellt, durch Reduzieren einer Verbindung der Formel (III):



oder eines geschützten Derivats davon; oder

(c) Entschützen einer Verbindung der Formel (I), die geschützt ist;

und nach Wunsch oder Bedarf Umwandeln einer Verbindung der Formel (I) oder eines Salzes davon zu einem anderen Salz davon.

[0024] In Verfahren (a) stellt L eine Abgangsgruppe wie Halogen dar, z. B. Chlor oder Fluor. Die Reaktion von Verfahren (a) wird allgemein durch Erwärmen der Reagenzien auf eine Temperatur von 50–150°C in Gegenwart eines Lösungsmittels wie DMSO durchgeführt werden. Bevorzugt ist ebenfalls eine organische Base, z. B. ein trisubstituiertes organisches Amin (wie Diisopropylethylamin), für die Reaktion vorhanden. Unter diesen Bedingungen bevorzugen wir besonders, daß Hal Fluor darstellt (speziell wenn R¹ Wasserstoff darstellt), da die Reaktion eine Tendenz zum schnellen Fortschreiten mit hoher Effizienz hat.

[0025] Im Verfahren (b) kann die Reduktion durch katalytische Hydrierung durchgeführt werden, z. B. über Pd/C unter Standardbedingungen.

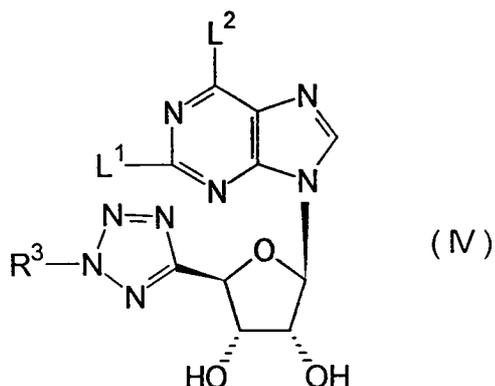
[0026] In Verfahren (c) können Beispiele für Schutzgruppen und Mittel zu deren Entfernung in T. W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (J. Wiley and Sons, 1991) gefunden werden. Geeignete Hydroxyl-Schutzgruppen schließen Alkyl (z. B. Methyl), Acetal (z. B. Acetonid) und Acyl (z. B. Acetyl oder Benzoyl) ein, die durch Hydrolyse entfernt werden können, und Arylalkyl (z. B. Benzyl), das durch katalytische Hydrogenolyse entfernt werden kann. Geeignete Amin-Schutzgruppen schließen Sulfonyl (z. B. Tosyl), Acyl (z. B. Benzyloxycarbonyl oder t-Butoxycarbonyl) und Arylalkyl (z. B. Benzyl) ein, die durch Hydrolyse oder Hydrogenolyse je nach Bedarf entfernt werden können.

[0027] Geeignete Salze der Verbindungen der Formel (I) schließen physiologisch akzeptable Salze ein, wie Säureadditionssalze, die aus anorganischen oder organischen Säuren stammen, z. B. Hydrochloride, Hydrobromide, 1-Hydroxy-2-naphthoate, Mesylate, Sulfate, Phosphate, Acetate, Benzoate, Citrate, Succinate, Lactate, Tartrate, Fumarate und Maleate, und nach Bedarf anorganische Basensalze wie Alkalimetallsalze, z. B. Natriumsalze. Andere Salze der Verbindungen der Formel (I) schließen Salze ein, die nicht physiologisch akzeptabel sein mögen, die aber nützlich in der Herstellung von Verbindungen der Formel (I) und von physiologisch akzeptablen Salzen davon sein können. Beispiele für solche Salze schließen Trifluoracetate und Formiate ein.

[0028] Beispiele für geeignete Solvate der Verbindungen der Formel (I) schließen Hydrate ein.

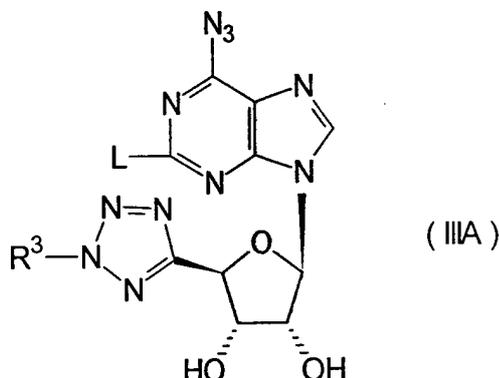
[0029] Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel (I) können durch Behandeln einer freien Base der Formel (I) mit einer entsprechenden Säure erhalten werden.

[0030] Die Verbindungen der Formel (II) oder ein geschütztes Derivat davon können durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (IV)



oder eines geschützten Derivats davon mit einer Verbindung der Formel R¹NH₂ hergestellt werden. L¹ und L²

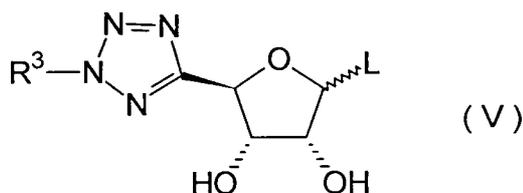
stellen unabhängig eine Abgangsgruppe wie Halogen dar, z. B. Chlor oder Fluor. Diese Reaktion wird bevorzugt in Gegenwart einer Base, wie mit einer organischen Aminbase (z. B. Diisopropylethylamin), in einem Solvat, wie in einem Alkohol (z. B. Isopropanol), bei erhöhter Temperatur (z. B. Rückfluß) durchgeführt werden.
 [0031] Verbindungen der Formel (III) oder ein geschütztes Derivat davon können durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (IIIA)



worin L eine Abgangsgruppe wie Halogen darstellt, z. B. Chlor oder Fluor, oder eine geschützten Derivats davon mit einer Verbindung der Formel R^2NH_2 unter herkömmlichen Bedingungen hergestellt werden.

[0032] Verbindungen der Formel (IIIA) oder ein geschütztes Derivat davon können durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (IV) oder eines geschützten Derivats davon mit einem Azid, z. B. Natriumazid, unter herkömmlichen Bedingungen hergestellt werden.

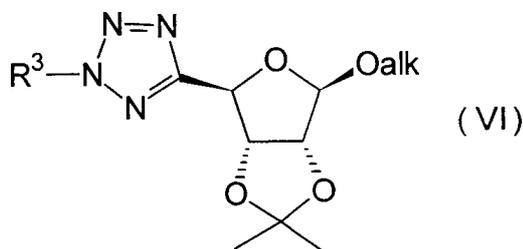
[0033] Die Verbindungen der Formel (IV) oder ein geschütztes Derivat davon kann durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (V)



worin L eine Abgangsgruppe darstellt, oder eines geschützten Derivats davon mit 2,6-Dihalogenpurin, z. B. 2,6-Dichlorpurin, hergestellt werden.

[0034] Wir bevorzugen, die Verbindung der Formel (V) zu verwenden, worin die Ribose-2- und -3-hydroxyl-Gruppen geschützt sind, z. B. mit Acetyl. Die Abgangsgruppe L kann OH darstellen, aber wird bevorzugt C_{1-6} -Alkoxy (z. B. Methoxy oder Ethoxy), eine Estereinheit (z. B. Acetyloxy oder Benzoyloxy) oder Halogen darstellen. Die bevorzugte Gruppe L ist Acetyloxy. Die Reaktion kann durch Kombinieren der Reaktanden in einem inerten Lösungsmittel wie MeCN in Gegenwart eine Lewis-Säure (z. B. TMSOTf) und DBU und Erwärmen, z. B. auf 70–80°C, durchgeführt werden.

[0035] Verbindungen der Formel (V) können aus einer Verbindung der Formel (VI)

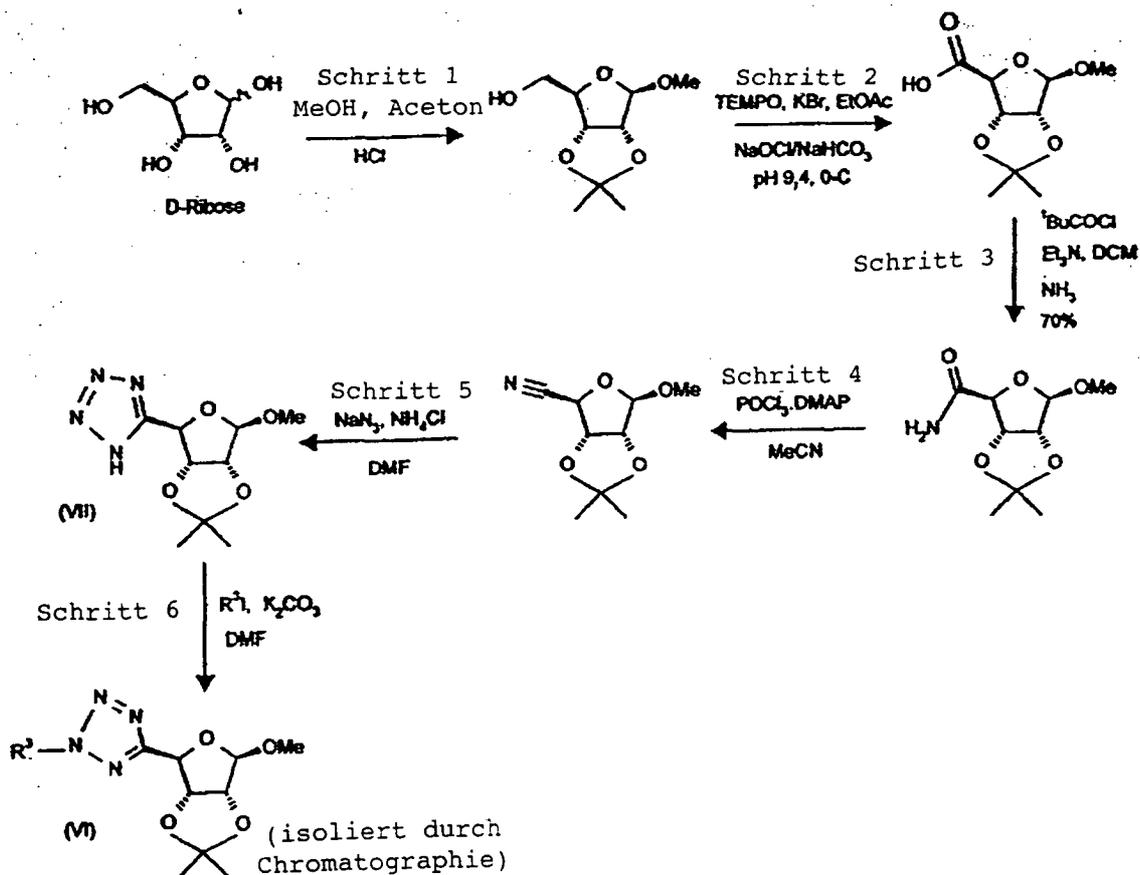


worin alk C_{1-6} -Alkyl darstellt, z. B. Methyl, durch Behandeln der Verbindung der Formel (VI) mit Trifluoressigsäure in Wasser, gefolgt von Entschützen, z. B. durch Reaktion mit Essigsäureanhydrid in Pyridin, hergestellt werden.

[0036] Verbindungen der Formel (V), worin L Halogen darstellt, können aus dem entsprechenden 1'-Alkohol oder einem 1'-Ester wie dem Acetat hergestellt werden. Die Reaktion wird allgemein bei Behandlung mit wasserfreiem HCl oder HBr erfolgen. 1'-Iodide können direkt durch Behandlung mit Trimethylsilyliodid hergestellt werden, und 1'-Fluoride können durch Behandlung mit DAST hergestellt werden. Ein inertes Lösungsmittel, z. B. Diethylether, DCM, THF oder CCl_4 , wird allgemein geeignet sein.

[0037] Verbindungen der Formel (VI) können unter Befolgen von Schema 1 hergestellt werden:

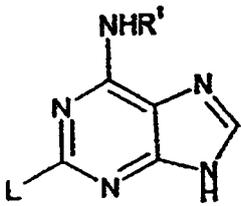
Schema 1



[0038] Allgemeine Bedingungen für die Stufen 1 bis 6 werden den Fachleuten bekannt sein. Man wird ebenfalls einsehen, daß die in Schema 1 angegebenen Reagenzien und Bedingungen exemplarische Bedingungen sind, und alternative Reagenzien und Bedingungen zum Erreichen der gleichen chemischen Umwandlung können den Fachleuten bekannt sein. Z. B. kann in Schritt 1 ein alternativer Alkohol, z. B. ein C₁₋₆-Alkylalkohol, verwendet werden, um eine unterschiedliche C₁₋₆-Alkyloxy-Abgangsgruppe in Verbindungen der Formel (VII) und (VI) zu ergeben. Schritt 1 kann ebenfalls modifiziert werden, indem die Verwendung von HCl durch Perchlorsäure (HClO₄) und 2,2-Dimethoxypropan oder alternativ Acetylchlorid (das den Vorteil hat, daß es eine hohe Ausbeute beibehält und die Verwendung von Perchloratsalzen vermeidet) substituiert wird. Alternative Reaktionsbedingungen können in Schritt 3 verwendet werden, der Ethylacetat, Thionylchlorid und gasförmiges Ammoniak verwenden kann (was den Vorteil hat, daß dies chlorierte Lösungsmittel und die Synthese einer lästigen Ammoniumpivaloat-Verunreinigung vermeidet). Schritt 4 kann ebenfalls unter Verwendung von POCl₃, TEA, DMF und Ethylacetat in den Reaktionsbedingungen durchgeführt werden (was die Verwendung von gefährlichem DMAP vermeidet). Verbindungen der Formel (VII), worin eine Abgangsgruppe neben OMe erwünscht ist, können durch Analogie zum oben beschriebenen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (V) hergestellt werden. Alternative Gruppen können verwendet werden, um die 2' und 3'-Hydroxy-Gruppen an der Ribose in Schritt 1 zu schützen. Wir haben ebenfalls gefunden, daß Schritt 5 wünschenswert unter Verwendung von Azidotrimethylsilan und Dibutylzinnoxid in Toluol durchgeführt werden kann.

[0039] Im Anschluß an Schritt 6 kann das unreine Produkt unter Verwendung herkömmlicher Techniken gereinigt werden und speziell unter Verwendung von Flash-Chromatographiebedingungen unter Stickstoffdruck. Wir haben gefunden, daß zufriedenstellende Bedingungen das Laden des unreinen Produkts in einem minimalen Volumen von Dichlormethan auf eine Kieselgel 60-Säule (Merck 9385) und das Eluieren unter Verwendung eines Gradienten-Lösungsmittelsystems mit Ethylacetat (10–40%) in Cyclohexan einschließen.

[0040] Verbindungen der Formel (II) und geschützte Derivate davon können ebenfalls durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (V) oder eines geschützten Derivats davon mit einer Verbindung der Formel (VIII)



(VIII)

worin L eine Abgangsgruppe wie Halogen darstellt, z. B. Chlor oder Fluor, gegebenenfalls gefolgt von einer Entschützungs- oder Entschützungs- und erneuter Schutzreaktion hergestellt werden.

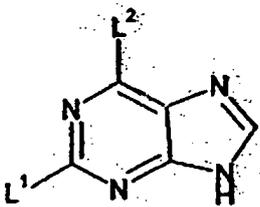
[0041] Wir bevorzugen die Verwendung von Verbindungen der Formel (V) in geschützter Form. Insbesondere bevorzugen wir, daß wenigstens die Hydroxy-Gruppe in der 2-Position an der Ribose als eine Ester-Gruppe geschützt ist, z. B. durch Acetyl oder Benzoyl, da dies eine Tendenz hat, in einer größeren Stereoselektivität in der Kupplungsreaktion zu resultieren. Wir bevorzugen, daß die Hydroxy-Gruppen in der 2- und 3-Position durch Acetyl geschützt sind. Geeignete Abgangsgruppen L sind wie zuvor beschrieben. Die bevorzugte Abgangsgruppe L ist Acetyloxy.

[0042] Dieses Verfahren ist besonders bevorzugt, wenn L Fluor darstellt (und besonders speziell, wenn R¹ Wasserstoff darstellt), da die Reaktion allgemein schnell und effizient ist und die Reaktion eine Tendenz hat, Produkte mit hoher Kristallinität zu erzeugen.

[0043] Das Produkt dieser Reaktion kann nach Wunsch unter herkömmlichen Bedingungen geschützt werden, z. B. bei Behandlung mit einem Alkohol (z. B. Isopropanol) unter milden basischen Bedingungen (z. B. in Gegenwart von Kaliumcarbonat).

[0044] Die Reaktion von Verbindungen der Formel (V) (in geschützter Form) und Verbindungen der Formel (VIII) kann in Gegenwart einer Lewis-Säure (z. B. TMSOTf) und gegebenenfalls eines Silylierungsmittels (z. B. BSA) in einem inerten Lösungsmittel wie Acetonitril durchgeführt werden, gefolgt von Aufarbeiten z. B. mit Wasser. Wenn L Halogen darstellt, kann die Lewis-Säure allgemein ausgelassen werden, wenn ein Silylierungsmittel vorhanden ist.

[0045] Bestimmte Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt. Andere Verbindungen der Formel (VIII) können durch Reaktion einer Verbindung der Formel (IX)



(IX)

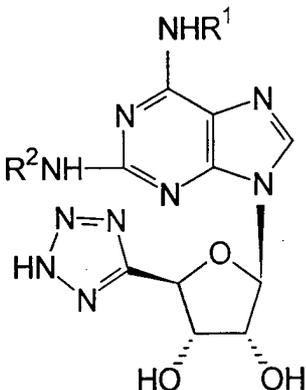
worin L¹ und L² unabhängig eine Abgangsgruppe wie Halogen darstellen, z. B. Chlor oder Fluor, mit R¹NH₂ unter herkömmlichen Bedingungen hergestellt werden.

[0046] Verbindungen der Formel R¹NH₂, R²NH₂ und (IX) sind entweder bekannt oder können durch herkömmliche Verfahren, die als solche bekannt sind, hergestellt werden.

[0047] Als einen weiteren Aspekt der Erfindung stellen wir ebenfalls ein neues Verfahren bereit, das zur Bereitstellung von Verbindungen der Formel (I) ohne die Maßgabe verwendet werden kann.

[0048] So stellen wir ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (2) ohne die Maßgabe aus, welches die folgenden Schritte umfaßt:

(d) Umsetzen einer entsprechenden Verbindung der Formel (X)



(X)

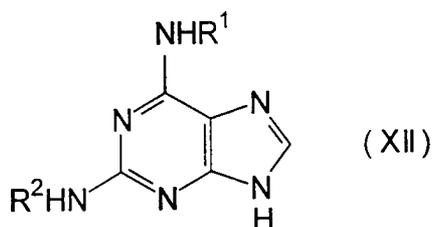
mit einer Verbindung der Formel (XI)

R³-L

(XI)

worin L eine Abgangsgruppe ist; oder

(e) Umsetzen einer entsprechenden Verbindung der Formel (XII)

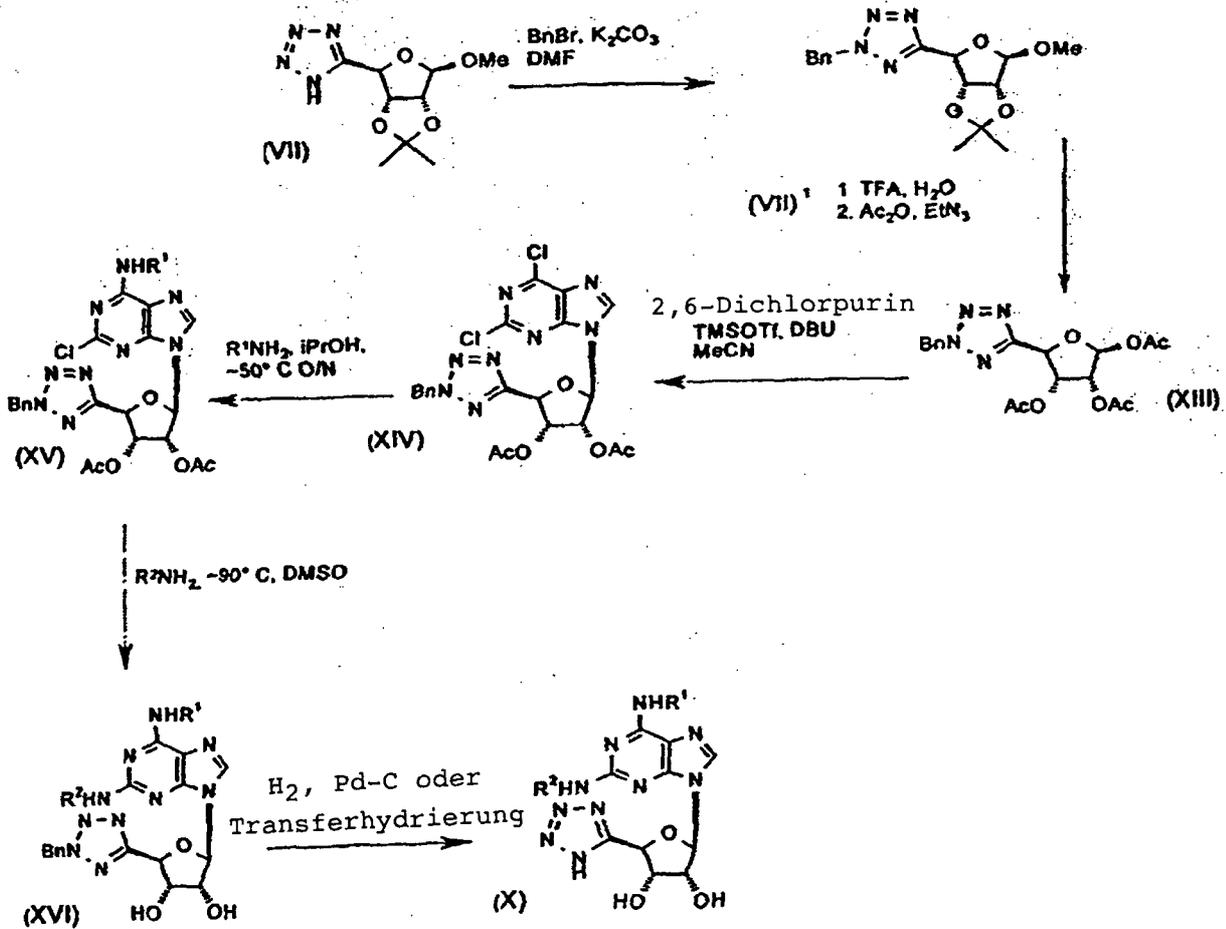


mit einer Verbindung der Formel (V) oder einem geschützten Derivat davon.

[0049] Verfahren (d) wird allgemein bei Kombinieren der zwei Reagenzien in Gegenwart einer milden Base, z. B. K₂CO₃, und in einem inerten organischen Lösungsmittel, z. B. DMF, stattfinden. Typische Abgangsgruppen schließen Halogen (z. B. Br) ein.

[0050] Verfahren (e) wird allgemein in Gegenwart einer Lewis-Säure (z. B. TMSOTf) und gegebenenfalls eines Silylierungsmittels (z. B. BSA) in einem inerten Lösungsmittel wie MeCN stattfinden, gefolgt von Aufarbeitung z. B. mit Wasser. Wir bevorzugen, daß L Acetyloxy darstellt und die zwei Hydroxy-Gruppen als Acetylestere geschützt sind. Ein Entschützungs-schritt (unter Verwendung einer milden Base, z. B. K₂CO₃) wird dann notwendig sein, um die Verbindung der Formel (I) zu erzeugen. Verbindungen der Formel (X) können durch Verfahren hergestellt werden, die analog zu denjenigen sind, die oben für die Herstellung von Verbindungen der Formel (I) beschrieben wurden. wenn Verbindungen der Formel (X) über die Analoga von Verbindungen der Formel (II), (III), (IIIA) und/oder (IV) hergestellt werden, worin R³ durch Wasserstoff ersetzt ist, sind solche Verbindungen bevorzugt in der N2-Position des Tetrazols geschützt. Eine geeignete Schutzgruppe ist Benzyl, das durch Behandeln des ungeschützten Tetrazols mit einem Benzylhalogenid (z. B. Benzylbromid) in Gegenwart einer Base (z. B. K₂CO₃) eingeführt werden kann. Ein erläuterndes Verfahren für die Herstellung von Verbindungen der Formel (X) wird in Schema 2 angegeben.

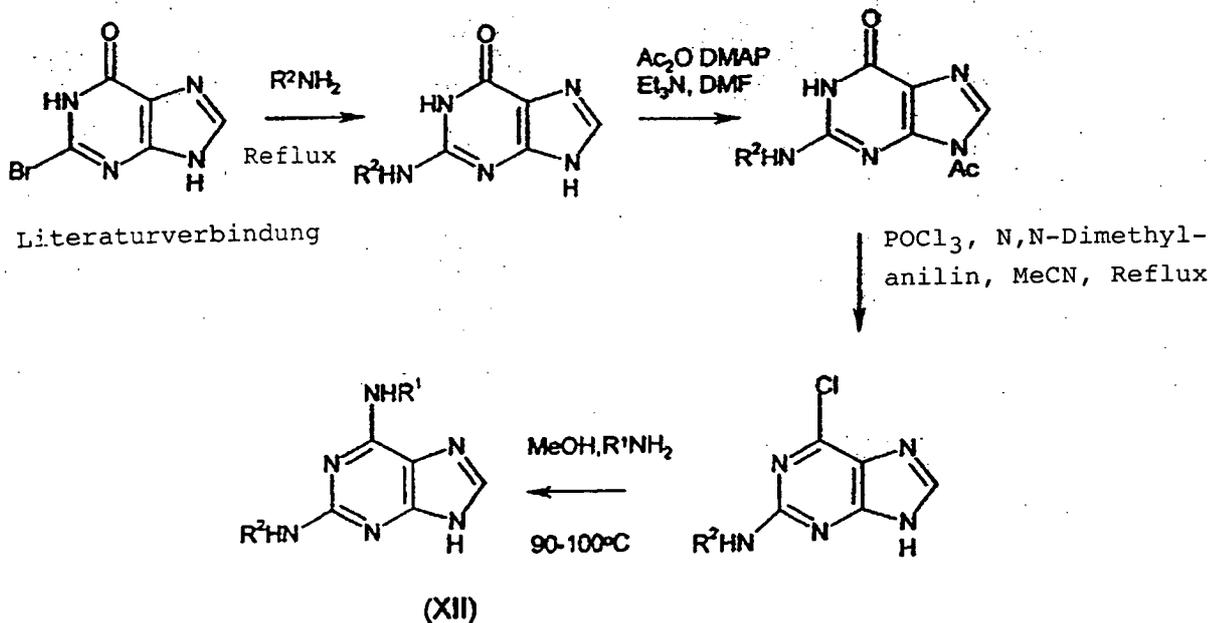
Schema 2



[0051] Verbindungen der Formel (XI) sind bekannt oder können durch bekannte Verfahren hergestellt werden.

[0052] Verbindungen der Formel (XII) können z. B. unter Befolgen von Schema 3 hergestellt werden:

Schema 3



[0053] Verfahren (d) und (e) sind besonders geeignet zur Herstellung der Verbindung (2R,3R,4S,5R)-2-[6-Amino-2-(1S-hydroxymethyl-2-phenylethylamino)-purin-9-yl]-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol und von Salzen und Solvaten davon, speziell das Maleatsalz.

[0054] Wir bevorzugen Verfahren (e).

[0055] Das Potential für Verbindungen der Formel (I) zur Hemmung der Leukozytenfunktion kann z. B. durch ihre Fähigkeit gezeigt werden, die Superoxid-(O₂⁻)-Erzeugung aus Neutrophilen zu hemmen, die mit Entzündungsreizen wie N-Formylmethionyl-leucyl-phenylalanin (fMLP) stimuliert wurden. Entsprechend sind Verbindungen der Formel (I) von potentiell therapeutischem Nutzen in der Bereitstellung von Schutz vor Leukozyteninduzierter Gewebeschädigung bei Krankheiten, an denen Leukozyten am Entzündungsort beteiligt sind.

[0056] Beispiele für Krankheitszustände, in denen die Verbindungen der Erfindung potentiell vorteilhafte entzündungshemmende Wirkungen haben, schließen Krankheiten der Atemwege ein, wie Respiratory Distress Syndrome des Erwachsenen (ARDS), Bronchitis (einschließlich chronischer Bronchitis), zystische Fibrose, Asthma (einschließlich Allergen-induzierter asthmatischer Reaktionen), chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Emphysem, Rhinitis und septischer Schock. Andere relevante Krankheitszustände schließen Krankheiten des Magen-Darm-Traktes ein, wie entzündliche Eingeweideerkrankungen, einschließlich entzündlicher Darmerkrankung (z. B. Morbus Crohn oder ulzeröse Kolitis), Heliobacter pylori-induzierte Gastritis und entzündliche Eingeweideerkrankungen als Reaktion auf Strahlungskontakt oder Allergenkontakt, und durch nicht-Steroidale entzündungshemmende Arzneistoffe induzierte Gastropathie. Außerdem können Verbindungen der Erfindung zur Behandlung von Hautkrankheiten wie Psoriasis, allergischer Dermatitis und Überempfindlichkeitsreaktionen und von Krankheiten des zentralen Nervensystems verwendet werden, die eine Entzündungskomponente besitzen, z. B. Alzheimer-Krankheit und multiple Sklerose.

[0057] Weitere Beispiele für Krankheitszustände, in denen Verbindungen der Erfindung potentiell vorteilhafte Wirkungen haben, schließen Herzzustände ein, wie periphere Gefäßerkrankung, postischämische Reperfusionverletzung und idiopathisches hypereosinophiles Syndrom.

[0058] Verbindungen der Erfindung, die die Lymphozytenfunktion hemmen, können nützlich als Immunsuppressiva sein und somit Verwendung in der Behandlung von Autoimmunkrankheiten besitzen, wie rheumatoide Arthritis und Diabetes.

[0059] Verbindungen der Erfindung können ebenfalls nützlich in der Hemmung von Metastase sein.

[0060] Erkrankungen von prinzipiellem Interesse schließen Asthma und COPD ein.

[0061] Die Fachleute werden einsehen, daß sich hier ein Verweis auf die Behandlung auf die Prophylaxe sowie auf die Behandlung etablierter Zustände erstreckt.

[0062] Wie oben erwähnt wurde, sind Verbindungen der Formel (I) nützlich in der Human- oder Veterinärmedizin, insbesondere als entzündungshemmende Mittel.

[0063] Als ein weiterer Aspekt der Erfindung wird daher eine Verbindung der Formel (I) oder ein physiologisch akzeptables Salz oder Solvat davon zur Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin bereitgestellt, insbesondere in der Behandlung von Patienten mit entzündlichen Zuständen, die anfällig für Leukozyten-induzierte Gewebeschädigung sind.

[0064] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung wird die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines physiologisch akzeptablen Salzes oder Solvats davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Patienten mit entzündlichen Zuständen bereitgestellt, die anfällig für Leukozyten-induzierte Gewebeschädigung sind.

[0065] In einem weiteren oder alternativen Aspekt wird ein Verfahren zur Behandlung eines menschlichen oder tierischen Patienten mit einem entzündlichen Zustand bereitgestellt, der anfällig für Leukozyten-induzierte Gewebeschädigung ist, wobei das Verfahren das Verabreichen einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines physiologisch akzeptablen Salzes oder Solvats davon an den menschlichen oder tierischen Patienten umfaßt.

[0066] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Verabreichung auf jedem herkömmlichen Weg formuliert werden, und die Erfindung schließt daher in ihrem Umfang ebenfalls pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verwendung in der entzündungshemmenden Therapie ein, welche eine Verbindung der Formel (I) oder ein physiologisch akzeptables Salz oder Solvat davon umfassen, falls gewünscht zusammen mit einem oder mehreren physiologisch akzeptablen Verdünnungsmitteln oder Trägern.

[0067] Es wird ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung einer solchen pharmazeutischen Formulierung bereitgestellt, welches das Vermischen der Bestandteile umfaßt.

[0068] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können z. B. zur oralen, bukkalen, parenteralen, topischen oder rektalen Verabreichung formuliert werden, bevorzugt zur parenteralen oder topischen (z. B. durch Aerosol) Verabreichung.

[0069] Tabletten und Kapseln zur oralen Verabreichung können herkömmliche Hilfsstoffe enthalten, wie Bindemittel, z. B. Sirup, Gummi arabicum, Gelatine, Sorbit, Tragacanthharz, Schleim von Stärke, Cellulose oder Polyvinylpyrrolidon; Füllstoffe, z. B. Lactose, mikrokristalline Cellulose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat oder Sorbit; Schmiermittel, z. B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Polyethylenglykol oder Kieselerde;

Tablettensprengmittel, z. B. Kartoffelstärke, Croscarmellosenatrium oder Natriumstärkeglykolat; oder Benetzungsmittel wie Natriumlaurylsulfat. Die Tabletten können gemäß allgemein bekannten Verfahren umhüllt werden. Orale flüssige Zubereitungen können z. B. in Form von wäßrigen oder öligen Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupen oder Elixieren sein oder können als trockenes Produkt zur Herrichtung mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger vor der Verwendung angeboten werden. Solche flüssigen Zubereitungen können herkömmliche Additive enthalten, wie Suspendiermittel, z. B. Sorbitsirup, Methylcellulose, Glucose/Zuckersirup, Gelatine, Hydroxymethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel oder hydrierte eßbare Fette; Emulgatoren, z. B. Lecithin, Sorbitanmonooleat oder Gummi arabicum; nicht-wäßrige Träger (die eßbare Öle einschließen können), z. B. Mandelöl, fraktioniertes Kokosöl, Ölsäureester, Propylenglykol oder Ethylalkohol; oder Konservierungsmittel, z. B. Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoate oder Sorbinsäure. Die Zubereitungen können ebenfalls Puffersalze, Geschmacksstoffe, Farbstoffe und/oder Süßungsmittel (z. B. Mannit) nach Bedarf enthalten.

[0070] Zur bukkalen Verabreichung können die Zusammensetzungen die Form von Tabletten oder Lutschtabletten annehmen, die in herkömmlicher Weise formuliert werden.

[0071] Die Verbindungen können ebenfalls als Suppositorien formuliert werden, die z. B. herkömmliche Suppositorienbasen wie Kakaobutter oder andere Glyceride enthalten.

[0072] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ebenfalls zur parenteralen Verabreichung durch Bolusinjektion oder kontinuierliche Injektion formuliert werden und können in Einheitsdosisform angeboten werden, z. B. als Ampullen, Phiole, Infusionen mit geringem Volumen oder vorgefüllte Spritzen, oder in Mehrfachdosisbehältern mit einem hinzugefügten Konservierungsmittel. Die Zusammensetzungen können solche Formel wie Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen in wäßrigen oder nicht-wäßrigen Trägern annehmen und können Formulierungsmittel wie Antioxidantien, Puffer, antimikrobielle Mittel und/oder Mittel zur Einstellung der Tonicität enthalten. Alternativ kann der aktive Bestandteil in Pulverform zur Herrichtung mit einem geeigneten Träger, z. B. sterilem, pyrogenfreiem Wasser, vor der Verwendung sein. Die trockene feste Darreichung kann durch aseptisches Einfüllen eines sterilen Pulvers in individuelle sterile Behälter oder durch aseptisches Einfüllen einer sterilen Lösung in jeden Behälter und Gefriertrocknen hergestellt werden.

[0073] Mit topischer Verabreichung wie hier verwendet schließen wir die Verabreichung durch Insufflation und Inhalation ein. Beispiele für verschiedene Typen der Zubereitung zur topischen Verabreichung schließen Salben, Cremes, Lotionen, Puder, Pessare, Sprays, Aerosole, Kapseln oder Kartuschen zur Verwendung in einem Inhalator oder Insufflator, Lösungen zur Vernebelung oder Tropfen (z. B. Augen- oder Nasentropfen) ein.

[0074] Salben und Cremes können z. B. mit einer wäßrigen oder öligen Basis unter Zugabe geeigneter Verdickungs- und/oder Gelierungsmittel und/oder Lösungsmittel formuliert werden. Solche Basen können z. B. Wasser und/oder ein Öl wie flüssiges Paraffin oder ein pflanzliches Öl wie Erdnußöl oder Rizinusöl oder ein Lösungsmittel wie Polyethylenglykol einschließen.

[0075] Verdickungsmittel, die verwendet werden können, schließen Weichparaffin, Aluminiumstearat, Ceto-stearylalkohol, Polyethylenglykole, mikrokristallines Wachs und Bienenwachs ein.

[0076] Lotionen können mit einer wäßrigen oder öligen Basis formuliert werden und werden allgemein ebenfalls einen oder mehrere Emulgatoren, Stabilisatoren, Dispergiermittel, Suspendiermittel oder Verdickungsmittel enthalten.

[0077] Puder zur äußeren Anwendung können mit Hilfe einer geeigneten Puderbasis gebildet werden, z. B. mit Talkum, Lactose oder Stärke. Tropfen können mit einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Basis formuliert werden, die ebenfalls ein oder mehrere Dispergiermittel, Solubilisierungsmittel oder Suspendiermittel umfaßt.

[0078] Sprayzusammensetzungen können z. B. als wäßrige Lösungen oder Suspensionen oder als Aerosole formuliert werden, die aus Druckpackungen unter Verwendung eines geeigneten Treibmittels abgegeben werden, z. B. mit Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, Dichlortetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan, 1,1,1,2-Tetrafluorethan, Kohlendioxid oder einem anderen geeigneten Gas.

[0079] Intranasale Sprays können mit wäßrigen oder nicht-wäßrigen Trägern unter Zugabe von Mitteln wie Verdickungsmitteln, Puffersalzen oder Säure oder Alkali zur Einstellung des pH, Mitteln zur Einstellung der Isotonizität oder Antioxidantien formuliert werden. Kapseln und Kartuschen aus z. B. Gelatine oder Durchdrückpackungen aus z. B. laminiertes Aluminiumfolie zur Verwendung in einem Inhalator oder Insufflator können formuliert werden, die eine Pulvermischung aus einer Verbindung der Erfindung und einer geeigneten Pulverbasis wie Lactose oder Stärke enthalten.

[0080] Lösungen zur Inhalation durch Vernebelung können mit einem wäßrigen Träger unter Zugabe von Mitteln wie Säure oder Alkali, Puffersalzen, Mitteln zur Einstellung der Isotonizität oder antimikrobiellen Mitteln formuliert werden. Sie können durch Filtration oder Erwärmen in einem Autoklaven sterilisiert werden oder als nicht-steriles Produkt angeboten werden.

[0081] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können ebenfalls in Kombination mit anderen Therapeutika verwendet werden, z. B. mit entzündungshemmenden Mitteln (wie Kortikosteroiden (z. B. Fluticasonpropionat, Beclomethasondipropionat, Mometasonfuroat, Triamcinolonacetonid oder Budesonid) oder NSAIDs (z. B. Natriumcromoglycat)) oder beta-adrenergischen Mitteln (wie Salmeterol, Salbutamol,

Formoterol, Fenoterol oder Terbutalin und Salze davon) oder mit infektionsverhindernden Mitteln (z. B. Antibiotika, antivirale Mittel).

[0082] Die Erfindung stellt somit in einem weiteren Aspekt eine Kombination bereit, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein physiologisch akzeptables Salz oder Solvat davon zusammen mit einem anderen therapeutisch aktiven Mittel, z. B. einem entzündungshemmenden Mittel, wie einem Kortikosteroid oder NSAID, umfaßt.

[0083] Die oben bezeichnete Kombination kann zweckmäßig zur Verwendung in Form einer pharmazeutischen Formulierung angeboten werden, und somit stellen pharmazeutische Formulierungen, die eine Kombination wie oben definiert zusammen mit einem physiologisch akzeptablen Verdünnungsmittel oder Träger dafür umfassen, einen weiteren Aspekt der Erfindung dar.

[0084] Die individuellen Komponenten solcher Kombinationen können entweder sequentiell oder gleichzeitig in separaten oder kombinierten pharmazeutischen Formulierungen verabreicht werden. Geeignete Dosen bekannter Therapeutika werden den Fachleuten ersichtlich sein.

[0085] Verbindungen der Erfindung können zweckmäßig in Mengen von z. B. 0,01 bis 500 mg/kg Körpergewicht, bevorzugt 0,01 bis 100 mg/kg Körpergewicht, 1 bis 4-mal täglich verabreicht werden. Die präzise Dosis wird natürlich vom Alter und Zustand des Patienten und dem gewählten besonderen Verabreichungsweg abhängen.

[0086] Die Verbindungen der Erfindung haben den Vorteil, daß sie wirksamer sein, eine größere Selektivität zeigen, weniger Nebenwirkungen haben, eine längere Wirkungsdauer haben, auf dem bevorzugten Weg stärker bioverfügbar sein, weniger systemische Aktivität bei Verabreichung durch Inhalation zeigen oder andere stärker wünschenswerte Eigenschaften als ähnliche bekannte Verbindungen haben können.

[0087] Insbesondere besitzen die Verbindungen der Erfindung den Vorteil, daß sie eine größere Selektivität für den Adenosin-2a-Rezeptoruntertyp gegenüber anderen Adenosin-Rezeptoruntertypen (speziell die A1- und A3-Rezeptoruntertypen) als bisher bekannte Verbindungen zeigen können.

[0088] Als einen weiteren Aspekt der Erfindung stellen wir bestimmte Verbindungen als neue und nützliche Zwischenstufen bereit.

[0089] Verbindungen der Erfindung können auf biologische Aktivität *in vitro* und *in vivo* gemäß den folgenden Durchmusterungen untersucht werden.

(1) Agonistische Aktivität gegen Adenosin-2a-, Adenosin-1- und Adenosin-3-Rezeptoruntertypen.

[0090] Die agonistische Selektivität von Verbindungen gegen anderen menschliche Adenosin-Rezeptoren wird unter Verwendung von Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) bestimmt, die mit dem Gen für den relevanten menschlichen Adenosin-Rezeptor transfiziert sind, unter Befolgen eines Verfahrens auf Basis desjenigen von Castanon und Spevak, 1994. Die CHO-Zellen werden ebenfalls mit cyclischen AMP-Response-Elementen transfiziert, die das Gen für sezernierte plazentale alkalische Phosphatase (SPAP) fördern (Wood, 1995). Die Wirkung von Testverbindungen wird durch ihre Wirkungen auf die Basisspiegel von CAMP (A2a) oder auf forskolingesteigertes CAMP (A1 und A3) bestimmt, wie sie durch Veränderungen in den SPAP-Spiegeln widerspiegelt werden. EC_{50} -Werte für Verbindungen werden dann als das Verhältnis zur demjenigen des nicht-selektiven Agonisten N-Ethylcarboxamidadenosin (NECA) bestimmt.

(2) Antigen-induzierte Lungen-Eosinophil-Anreicherung in sensibilisierten Meerschweinchen

[0091] Ovalbumin-sensibilisierte Meerschweinchen werden mit Mepyramin (1 mg/kg *i. p.*) dosiert, um sie gegen anaphylaktischen Bronchospasmus zu schützen. Eine Verbindung der Erfindung wird dann auf dem Inhalationsweg (30 min Einatmen eines Aerosols der Verbindung) unmittelbar vor der Ovalbumin-Exposition (30 min Einatmen eines Aerosols, das aus einer 50 µg/ml-Lösung von Ovalbumin erzeugt wird) gegeben. 24 Stunden nach der Exposition werden die Meerschweinchen getötet und die Lungen gespült. Gesamte und differentielle Leukozytenzahlen werden dann für die bronchoalveolare Waschflüssigkeit erhalten, und die Dosis der Testverbindung, die eine 50%ige Reduzierung der Eosinophilanreicherung ergibt (ED_{50}), wird bestimmt (Sanjar et al., 1992).

Literaturstellen:

[0092] Asako H., Wolf, R. E., Granger, D. N. (1993), *Gastroenterology* 104, S. 31–37;

[0093] Burkey T. H., Webster, R. O. (1993), *Biochem. Biophys. Acta* 1175, S. 312–318;

[0094] Castanon M. J., Spevak W. (1994), *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 198, S. 626–631;

[0095] Cronstein B. N., Kramer S. B., Weissmann G., Hirschhorn R. (1983), *Trans. Assoc. Am. Physicians* 96, S. 384–91;

[0096] Cronstein B. N., Kramer S. B., Rosenstein E. D., Weissmann G., Hirschhorn R. (1985), *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 451, S. 291–301;

- [0097] Cronstein B. N., Naime D., Ostad E. (1993), J. Clin. Invest. 92, S. 2675–82;
 [0098] Cronstein B. N., Naime D., Ostad E. (1994), Adv. Exp. Med. Biol., 370, S. 411–6;
 [0099] Cronstein B. N. (1994), J. Appl. Physiol. 76, S. 5–13;
 [0100] Dianzani C., Brunelleschi S., Viano I., Fantozzi R. (1994), Eur. J. Pharmacol. 263, S. 223–226;
 [0101] Elliot K. R. F., Leonard E. J. (1989), FEBS Letters 254, S. 94–98;
 [0102] Green P. G., Basbaum A. I., Helms C., Levine J. D. (1991), Proc. Natl. Acad. Sci. 88, S. 4162–4165;
 [0103] Hirschhorn R. (1993), Pediatr. Res. 33, S. 535–41;
 [0104] Kohno Y.; Xiao-duo J.; Mawhorter S. D.; Koshiba M.; Jacobson K. A. (1996), Blood 88, S. 3569–3574;
 [0105] Peachell P. T., Lichtenstein L. M., Schleimer R. P. (1989), Biochem. Pharmacol. 38, S. 1717–1725;
 [0106] Richter J. (1992), J. Leukocyte Biol. 51, S. 270–275;
 [0107] Rosengren S., Bong G. W., Firestein G. S. (1995), J. Immunol. 154, S. 5444–5451;
 [0108] Sanjar S., McCabe P. J., Fattah D. Humbles A. A., Pole S. M. (1992), Am. Rev. Respir. Dis. 145, A40;
 [0109] Skubitz K. M., Wickman N. W., Hammerschmidt D. E. (1988), Blood 72, S. 29–33;
 [0110] Van Schaick E. A.; Jacobson K. A.; Kim H. O.; Ijzerman A. P.; Danhof M. (1996) Eur. J. Pharmacol 308 S. 311–314.
 [0111] Wood K. V. (1995) Curr. Opinion Biotechnology 6, S. 50–58.
 [0112] Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele erläutert:

Beispiele

Allgemeine experimentelle Einzelheiten

- [0113] Wenn Produkte durch Säulenchromatographie gereinigt wurden, bezeichnet "Flash-Silica" Kieselgel für die Chromatographie, 0,040 bis 0,063 mm Maschenweite (z. B. Merck Art. 9385), wobei die Säulenelution durch einen angelegten Stickstoffdruck von bis zu 5 p. s. i. beschleunigt wurde. Wenn Dünnschichtchromatographie (DC) verwendet wurde, bezeichnet dies Kieselgel-DC unter Verwendung von 5 × 10 cm Kieselgelplatten 60 F₂₅₄ (z. B. Merck Art. 5719).
 [0114] Wenn Produkte durch präparative HPLC gereinigt wurden, wurde dies an einer C18-Umkehrphasensäule (1" Dynamax) unter Elution mit einem Gradienten von Acetonitril (enthaltend 0,1% Trifluoressigsäure) in Wasser (enthaltend 0,1% Trifluoressigsäure) durchgeführt, und die Verbindungen wurden als ihre Trifluoracetatsalze isoliert, wenn nichts anderes angegeben wird.

Automatisierte präparative Standard-HPLC-Säule, Bedingungen und Elutionsmittel

- [0115] Automatisierte präparative Hochleistungs-Flüssigchromatographie (Autoprep-HPLC) wurde unter Verwendung einer Säule Supelco ABZ+ 5 µm mit 100 mm × 2 mm Innendurchmesser durchgeführt, die mit einer Mischung aus Lösungsmitteln eluiert wurde, die aus i) 0,1% Ameisensäure in Wasser und ii) 0,05 Ameisensäure in Acetonitril bestand, wobei das Elutionsmittel als Prozentwert von ii) in der Lösungsmittelmischung ausgedrückt wird, mit einer Fließgeschwindigkeit von 4 ml pro Minute eluiert wurde. Wenn nichts anderes angegeben wird, wurde das Elutionsmittel als Gradient von 5 nach 95% während 20 Minuten verwendet.

LC/MS-System

Die verwendeten Flüssigkeitschromatographie-Massenspektroskopie(LC/MS)-Systeme:

- [0116] LC/MS-System A: Eine Säule Supelco ABZ+, 3,3 cm × 4,6 mm Innendurchmesser unter Elution mit den Lösungsmitteln: A – 0,1% V/V Ameisensäure + 0,077% G/V Ammoniumacetat in Wasser und B – 95 : 5 Acetonitril : Wasser + 0,05% V/V Ameisensäure. Das folgende Gradientenprotokoll wurde verwendet: 100% A für 0,7 min; A + B-Mischungen, Gradientenprofil 0–100% B über 3,5 min; Halten bei 100% B für 3,5 min; Zurückkehren auf 0% B über 0,3 min. Positive und negative Elektrospray-Ionisierung wurde eingesetzt.
 [0117] LC/MS-System B: Eine Säule Supelco ABZ+, 5 cm × 2,1 mm Innendurchmesser unter Elution mit den Lösungsmitteln: A – 0,1% V/V Ameisensäure + 0,077% G/V Ammoniumacetat in Wasser und B – 95 : 5 Acetonitril : Wasser + 0,05% V/V Ameisensäure. Das folgende Gradientenprotokoll wurde verwendet: Gradientenprofil 0–100% B über 3,5 min; Halten bei 100% B für 1,50 min; Zurückkehren auf 0% B über 0,50 min. Positive und negative Elektrospray-Ionisierung wurde eingesetzt.
 [0118] LC/MS-System C: Eine Säule Supelco ABZ+, 3,3 cm × 4,6 mm Innendurchmesser unter Elution mit den Lösungsmitteln: A – 0,1% V/V Ameisensäure + 10 mmol Ammoniumacetat in Wasser und B – 95 : 5 Acetonitril : Wasser + 0,05 % V/V Ameisensäure. Das folgende Gradientenprotokoll wurde verwendet: 100% A für 0,7 min; A + B-Mischungen, Gradientenprofil 0–100% über 3,7 min; Halten bei 100% B für 0,9 min; Zurückkehren auf 0% B über 0,2 min. Positive und negative Elektrospray-Ionisierung wurde eingesetzt.

Beispiel für neues Verfahren

Zwischenstufe A: 2-Bromhypoxanthin

[0119] Diese Verbindung wird aus 2-Thioxanthin** durch Oxidation der Mercapto-Gruppe mit Brom und in situ-Austausch durch Bromwasserstoff hergestellt. Als Literaturstelle für die Oxidation und den Austausch siehe A. G. Beaman; J. F. Gerster; R. K. Robins, J. Org. Chem. 1962, 27, 986.1.

[0120] ** G. B. Elion, H. L. Lange, G. H. Hitchings, J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 217.

Zwischenstufe B: [(1S)-1-Benzyl-2-hydroxyethyl]amino-1,9-dihydro-6H-purin-6-on

[0121] Eine Mischung aus 10,0 g (46,5 mmol) der Zwischenstufe A und 14,1 g (93,0 mmol) L-phenylalaninol in 30 ml 2-Methoxyethanol in einem 100 ml-Rundkolben wurde über Nacht (> 12 h) zum Rückfluß erwärmt. Die Mischung wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und führte zu einer Ausfällung von Feststoffen. Eine zusätzliche Ausfällung wurde durch Zugabe von 150 ml Wasser erzeugt. Nach Rühren für 1 h wurde die Suspension filtriert, und der Filterkuchen wurde mit 50 ml Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet, um 7,40 g (56%) der Titelverbindung als gelben Feststoff zu ergeben. Gemäß ¹H-NMR war das Produkt eine Mischung aus zwei Tautomeren. Das vereinigte Filtrat und die Waschlösung wurden bei Umgebungstemperatur für 2 Tage stehengelassen. Die resultierenden Feststoffe wurden filtriert und getrocknet, um 1,12 g (8,4%) Produkt als weißen Feststoff zu ergeben. Die Gesamtausbeute betrug 64%.

DC (Kieselgel, 50% McOH in CH₂Cl₂, 254 nm Visualisierung): RF 0,9; 2-Bromhypoxanthin Rf 0,6. MS (ES⁻): m/z 284 (M-1)⁻.

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

Zwischenstufe C: (2S)-2-[(9-Acetyl-6-oxo-6,9-dihydro-1H-purin-2-yl)amino]-3-phenylpropylacetat

[0122] Zu einer Suspension aus 500 mg (1,75 mmol) der Zwischenstufe B in 3,5 ml DMF in einem 25 ml Rundkolben wurden nacheinander 0,66 ml (7,02 mol) Essigsäureanhydrid, 5 mg (katalytisch) N,N-Dimethylpyridin und 0,98 (7,02 mmol) Triethylamin bei Umgebungstemperatur gegeben. Die Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Nach Stoppen mit 15 ml Wasser und Rühren für 2 h wurde die Suspension filtriert, und der Filterkuchen wurde mit 10 ml Wasser gewaschen und unter Vakuum bei 70–100°C getrocknet, um 470 mg (73%) der Titelverbindung als cremefarbenes Pulver zu ergeben.

DC (Kieselgel, 10% McOH in CH₂Cl₂, 254 nm Visualisierung): RF 0,45. MS (ES⁻): m/z 368 (M-1)⁻, 326 (M-1-Ac)⁻.

¹H-NMR (300 MHz) δ 1,96 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 6,70 (br s, 1H), 7,16–7,31 (m, 5H), 8,16 (s, 1H), 10,8 (s, 1H).

Zwischenstufe D: (2S)-2-[(6-Chlor-9H-purin-2-yl)amino]-3-phenylpropylacetat

[0123] Zu 16,7 ml (179 mmol) Phosphoroxychlorid in einem 100 ml-Rundkolben wurden 2,27 ml (17,9 mmol) N,N-Dimethylanilin bei Umgebungstemperatur gegeben. Die Mischung wurde für 10 min gerührt; dann wurden 4,40 g (11,9 mmol) 6-Hydroxypurin Zwischenstufe C in zwei gleichen Teilen über 15 min hinzugegeben. Die Mischung wurde für 15 min zum Rückfluß erwärmt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde die Mischung langsam zu 550 ml Eiswasser unter Rühren gegeben. Die wäßrige Mischung wurde durch Zugabe von festem NaOAc auf pH 3,5 neutralisiert und mit CH₂Cl₂ (3 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit wäßrigem NaHCO₃ (2 ×) gewaschen, über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum aufkonzentriert. Das resultierende braune Öl wurde an Kieselgel chromatographiert. Elution mit 5–10% McOH in CH₂Cl₂ lieferte 3,08 g (75%) der Titelverbindung als braunen Feststoff.

DC (Kieselgel, 10% McOH in CH₂Cl₂, 254 nm Visualisierung): RF 0,50. MS (ES⁻): m/z 344 (M-1)⁻, 346 (M-1, Isotop)⁻.

¹H-NMR (300 MHz) δ 2,15 (s, 3H), 2,98 (m, 2H), 4,08–4,35 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 7,26–7,53 (m, 5H), 7,64 (br s, 1H), 8,25 (s, 1H), 13,1 (s, 1H).

Zwischenstufe E: (2S)-2-[(6-Amino-9H-purin-2-yl)amino]-3-phenyl-1propanol

[0124] Ein 200 ml Glaseinsatz in einem Parr-Druckreaktor wurde mit 288 mg (0,834 mmol) der Zwischenstufe D und 25 ml 2 M NH₃ in Methanol gefüllt. Der Reaktor wurde versiegelt und für 16 h auf 90–100°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurden das Lösungsmittel und überschüssiges Reagens unter Vakuum verdampft. Trotz einer unvollständigen Reaktion gemäß DC wurde das resultierende Öl an Kieselgel

chromatographiert. Elution mit 10–15% MeOH in CH₂Cl₂ lieferte 48 mg (20%) der Titelverbindung als Feststoff. Weitere Flution liefert 156 mg (62%) von wiedergewonnenem Ausgangsmaterial als desacetylierte Form. DC (Kieselgel, 10% MeOH in CH₂Cl₂, 254 nm Visualisierung): RF 0,22. ¹H-NMR (300 MHz) δ 2,61–2,80 (m, 2H), 3,30–3,45 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 5,65 (d, J = 8,0 Hz), 6,41 (s, 2H), 6,99–7,26 (m, 5H), 7,52 (s, 1H), 12,1 (s, 1H).

Zwischenstufe F: (3aS,4S,6R,6aR)-Methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbonsäure

[0125] In einen 1 l-Dreihalsrundkolben, ausgerüstet mit Tropftrichter, Thermofühler und Stickstoffeinlaß, wurden D-Ribose (50 g) und Aceton (400 ml) gegeben. Die Mischung wurde auf –5°C abgekühlt, und dann wurden 2,2-Dimethoxypropan (100 ml), gefolgt von Perchlorsäure (20 ml) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und dann für einen kurzen Zeitraum gerührt. Methanol (70 ml) wurde hinzugegeben, und die Mischung wurde über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf ca. 5°C abgekühlt, und ca. 95 ml 30%iges Natriumcarbonat wurden hinzugegeben. Die Mischung wurde erwärmen gelassen und dann filtriert. Der resultierende Kuchen wurde mit Ethylacetat (50 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum bei ca. 200 mbar aufkonzentriert, bis 250 ml Restvolumen verblieben, mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt und erneut auf ein Restvolumen von 170 ml aufkonzentriert. Ethylacetat (200 ml) und Wasser (200 ml) wurden hinzugegeben, und die Phasen wurden vermischt und getrennt. Die wäßrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat (200 ml) gewaschen, und die Schichten wurden getrennt. Die vereinigten organischen Extrakte wurden auf ein Restvolumen von 200 ml aufkonzentriert und erneut mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt, um eine Ethylacetat-Lösung von 6R-Methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl)methanol bereitzustellen.

[0126] In einen 2 l-Dreihalsrundkolben wurden die Ethylacetat-Lösung aus 6R-Methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl)methanol, 6%iges Natriumbicarbonat (158 ml), Kaliumbromid (2,3 g) und TEMPO (0,167 g) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf –7°C abgekühlt. Daneben wurde Natriumbicarbonat (6,8 g) in 10–13% Natriumhypochlorit (400,5 ml) gelöst. Die Bleichlösung wurde während ca. 40 Minuten hinzugegeben, wobei die Temperatur unter 15°C gehalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde für ca. 2 Stunden gerührt, und 10%ige wäßrige Natriumsulfit-Lösung (47 ml) wurde hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 15 min gerührt, die Phasen getrennt, und die wäßrige Phase mit 4 M HCl auf pH 2 eingestellt und zweimal mit Ethylacetat (225 ml) extrahiert. Die Ethylacetat-Extrakte wurden im Vakuum aufkonzentriert, um einen weißen Rückstand bereitzustellen, der mit Cyclohexan (90 ml) verrieben wurde. Die Feststoffe wurden filtriert und im Vakuum bei 45°C getrocknet, um das Titelprodukt (33,6 g) (46% Ausbeute bezogen auf D-Ribose) als weißen Feststoff zu liefern: Smp. 126–129°C.

Zwischenstufe G: (3aS,4S,6R,6aR)-6-Methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbonsäureamid

[0127] In einen 500 ml-Dreihalsrundkolben wurden Zwischenstufe F (20 g) und Ethylacetat (160 ml), gefolgt von Thionylchlorid (9,4 ml) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 2 Stunden auf 50°C erwärmt. Gasförmiges Ammoniak (16 g) wurde mit einer solchen Geschwindigkeit hinzugegeben, daß die Temperatur zwischen 40 und 60°C blieb. Wasser (120 ml) wurde hinzugegeben. Die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Schicht wurde zweimal mit Ethylacetat (80 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Waschlösungen wurden im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit Cyclohexan (40 ml) verrieben und die Feststoffe filtriert. Der Kuchen wurde mit Cyclohexan (40 ml) gewaschen und die Feststoffe im Vakuum bei 45°C getrocknet, um das Titelprodukt (16,7 g) (83,9% Ausbeute) als hellbraunen Feststoff bereitzustellen: Smp. = 134–136°C; DC (95/5 Chloroform/Methanol/ ~5 Tropfen TFA auf 50 ml/Phosphomolybdänsäure-Spray) Rf = 0,49.

Zwischenstufe H: (3aS,4S,6R,6aR)-6-Methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbonitril

[0128] In einen 22 l-Dreihalsrundkolben wurden Zwischenstufe G (643 g), Ethylacetat (7,72 l), N,N-Dimethylformamid (1,26 l) und Triethylamin (2,15 l) gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf ca. 0°C abgekühlt, und dann wurde Phosphoroxchlorid (1,38 l) mit einer solchen Geschwindigkeit hinzugegeben, daß die Temperatur auf unter 25°C gehalten wurde. Die Reaktion wurde für eineinhalb Stunden gerührt. Wäßriges Kaliumhydrogencarbonat (20%ig, 6,5 l) wurde hinzugegeben, während die Temperatur auf 20°C oder darunter gehalten wurde. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Schicht mit Ethylacetat (3,5 l) zurückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden zweimal mit 20%igem Kaliumhydrogencarbonat (3,5 l) gewaschen und auf ein Restvolumen von ca. 1 l aufkonzentriert. Aktivkohle (15 g) wurde zum dünnen Öl hinzugegeben, und die Mischung wurde durch Celite (80 g) filtriert. Der Kuchen wurde mit Ethylacetat (100 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum aufkonzentriert, um Titelprodukt (519 g) (88% Ausbeute) als rötlich-orangefarbenes

Öl zu liefern: DC (1 : 1 Ethylacetat/Cyclohexan; Entwicklung mit Phosphomolybdänsäure-Reagens) Rf = 0,73.

Zwischenstufe I: 5-(6R-Methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)furo(3,4-d)[1,3]dioxol-4R-yl)-1H-tetrazol

[0129] In einen 3 l-Dreihalsrundkolben wurden Zwischenstufe H (200 g), Toluol (2 l), Azidotrimethylsilan (332 ml) und Dibutylzinnoxid (24,9 g) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 15 Stunden auf 60°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum auf ein Restvolumen von ca. 300 ml aufkonzentriert. Toluol (1 l) wurde hinzugegeben, und die Lösung wurde auf ein Restvolumen von ca. 470 ml erneut aufkonzentriert. Toluol (400 ml) und Wasser (19,8 ml) wurden hinzugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für ca. 2 Stunden gerührt. Die Mischung wurde aufkonzentriert, um ca. 250 ml Rückstand bereitzustellen. Der Rückstand wurde in Toluol (800 ml) unter Erwärmen aufgelöst, wurde dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und für >3 Tage gerührt. Die Feststoffe wurden filtriert und zweimal mit Toluol (250 ml) gewaschen. Das Produkt wurde im Vakuum getrocknet, um das Titelprodukt (135 g) (55% Ausbeute) als weißen Feststoff zu liefern: Smp. 130°C.

Zwischenstufe J: 2-Ethyl-5-(6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl)-2H-tetrazol

[0130] In einen 1 l-Dreihalsrundkolben wurden Zwischenstufe 2 (31,8 g), Kaliumcarbonat (12,7 g) und Aceton (238 ml) gegeben. Ethyliodid (14,1 ml) wurde über eine Spritze hinzugegeben, und die Reaktionsmischung wurde für 2,5 bis 3 Stunden auf 42°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und dann mit Cyclohexan (238 ml) versetzt. Der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert und der Kuchen dreimal mit Cyclohexan (65 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde auf ein Restvolumen von 195 ml aufkonzentriert und dann mit Cyclohexan (238 ml) erneut verdünnt. Die Cyclohexan-Lösung wurde für 3 Tage auf 0–5°C abgekühlt, und der resultierende kristalline Feststoff (N1-Alkylierungsprodukt) wurde filtriert und dreimal mit Cyclohexan (65 ml) gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum aufkonzentriert, um das Titelprodukt von intermediärer Qualität als Öl zu liefern. Das Öl wurde in Cyclohexan (200 ml) bei 60°C gelöst und die Lösung auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und filtriert. Der resultierende kristalline Feststoff wurde filtriert und dreimal mit Cyclohexan (65 ml) gewaschen. Das vereinigte Filtrat wurde aufkonzentriert, um das Titelprodukt als gelbes Öl bereitzustellen: DC (1 : 1 Ethylacetat/Hexan; Visualisierung mit Phosphomolybdänsäure-Reagens) Rf = 0,68.

Zwischenstufe K: rel-Essigsäure-4R,5-diacetoxy-2R-(2-ethyl-2Htetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3R-yl-ester

[0131] In einen Rundkolben wurde Zwischenstufe J (5,0 g) gegeben. Eine Lösung aus Acetylchlorid (0,73 g) in Methanol (50 ml) wurde in den Kolben hinzugegeben, und die Reaktionslösung wurde bei 300 mbar Druck zum Rückfluß erwärmt. Die Reaktion wurde über einen Zeitraum von 8 bis 9 Stunden destilliert, und während dieser Zeit wurde Methanol (135 ml) portionsweise hinzugegeben, um das Reaktionsvolumen aufzufüllen. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und mit Pyridin (15 ml) versetzt. Die Mischung wurde im Vakuum aufkonzentriert und erneut mit Pyridin verdünnt. Ethylacetat (25 ml) und Essigsäureanhydrid (6,6 g) wurden zur Pyridin-Lösung hinzugegeben und die resultierende Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 5–10°C abgekühlt und mit etwa 2 M Schwefelsäure (ca. 45 ml) über 20 min tropfenweise versetzt, während die Temperatur auf unter 10°C gehalten wurde. Die Schichten wurden getrennt und die organische Schicht mit etwa 0,7 M Schwefelsäure (ca. 25 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen und dann im Vakuum aufkonzentriert, um ein blaßgelbes Öl bereitzustellen, das in 50 ml Ethylacetat gelöst wurde. Essigsäureanhydrid (3,04 g) und konzentrierte Schwefelsäure (0,65 g) wurden hinzugegeben, und die Reaktionsmischung wurde für ca. 3,5 Stunden auf 50°C erwärmt. Die Reaktion wurde mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung (25 ml) gestoppt. Die organische Schicht wurde im Vakuum aufkonzentriert, um das Titelprodukt (5,1 g) (82% Ausbeute) als gelbes Öl zu liefern: DC (1 : 1 Ethylacetat/Hexan; Visualisierung mit Phosphomolybdänsäure-Reagens) Rf = 0,44.

Zwischenstufe L:

(2R,3S,4S,5R)-4-(Acetyloxy)-2-(6-amino-2-[(1S)-1-benzyl-2-hydroxyethyl]amino-9H-purin-9-yl)-5-(2-ethyl-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)tetrahydro-3-furanylacetat

[0132] Zu einer Mischung aus 65 mg (0,19 mmol) Zwischenstufe K und 45 mg (0,16 mmol) Zwischenstufe E in 2,5 ml MeCN in einem 10 ml-Rundkolben wurden nacheinander 88 ml (0,36 mmol) N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid und 34 ml (0,19 mmol) Trimethylsilyltrifluormethansulfonat bei Umgebungstemperatur gegeben. Die gelbe Suspension wurde zum Rückfluß erwärmt und wurde zu einer dunkelgelben Lösung. Nach Erwär-

men zum Rückfluß für 5 h wurde die Mischung auf Umgebungstemperatur abgekühlt, mit 2 ml 10% KHCO₃ abgeschreckt und mit CH₂Cl₂ (2 × 8 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit 10%iger Kochsalzlösung (3 ml) gewaschen und unter Vakuum eingedampft. Der resultierende gelbe Schaum wurde an Kieselgel chromatographiert. Elution mit 5% MeOH in CH₂Cl₂ lieferte 70 mg (78%) der Titelverbindung als Feststoff. Trotz geringer Reinheit wurde das Material für den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet. DC (Kieselgel, 10% MeOH in CH₂Cl₂, Visualisierung bei 254 nm): Rf 0,54.

Beispiel A:

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Amino-2-(1S-hydroxymethyl-2-phenylethylamino)-purin-9-yl]-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol

[0133] Eine Mischung aus 70 mg (0,12 mmol) Zwischenstufe L und 20 mg (0,15 mmol) wasserfreiem K₂CO₃ in 5 ml Methanol wurde bei Umgebungstemperatur für 2,5 h gerührt. Die Mischung wurde fast zur Trockene eingedampft, mit 2 ml Wasser verdünnt und mit EtOAc (3 × 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum eingedampft. Das resultierende Rohprodukt wurde an Kieselgel chromatographiert. Elution mit 10% MeOH in CH₂Cl₂ lieferte 24,5 mg (41%) der Titelverbindung als Feststoff. DC (Kieselgel, 10% MeOH in CH₂Cl₂, Visualisierung bei 254 nm): Rf 0,35.

Neue Beispiele

Zwischenstufen

Zwischenstufe 1: 2-Benzyl-5-(6-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl)-2H-tetrazol

[0134] Zu einer gerührten Lösung aus Zwischenstufe 10 (10 g, 41,3 mmol) in Dimethylformamid (50 ml) unter Stickstoff wurde Kaliumcarbonat (5,7 g, 41,3 mmol) gegeben, gefolgt von Benzylbromid (6 ml, 49,6 mmol). Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Wasser (100 ml) wurde hinzugegeben und die Mischung mit Ethylacetat (2 × 100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Der Rückstand, erhalten nach Eindampfen unter reduziertem Druck, wurde durch Säulenchromatographie an Flash-Silica unter Elution mit 20% Ethylacetat/Cyclohexan gereinigt, was die Titelverbindung als wachsartigen Feststoff lieferte (2,98 g). DC SiO₂ (20% Ethylacetat in Cyclohexan) Rf = 0,45.

Zwischenstufe 2: Essigsäure-4R,5-diacetoxy-2R-(2-benzyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3R-yl-ester

[0135] Zu Zwischenstufe 1 (2,98 g, 8,9 mmol) wurde eine Mischung aus TFA/Wasser (40 ml/4 ml) bei Raumtemperatur gegeben und für 1 Stunde gerührt. Die Mischung wurde unter reduziertem Druck eingedampft und azeotrop mit Toluol (3 × 20 ml) destilliert. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (100 ml) aufgenommen, und Dimethylaminopyridin (katalytisch) und Triethylamin (4 ml, 356 mmol) wurden hinzugegeben. Die Mischung wurde auf 0°C abgekühlt, und Essigsäureanhydrid (17 ml, 166 mmol) wurde während 15 min hinzugegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und für 16 h gerührt. Die Mischung wurde unter reduziertem Druck eingedampft und durch Säulenchromatographie an Flash-Silica unter Elution mit 50% Ethylacetat/Cyclohexan gereinigt, was die Titelverbindung als Öl (2,44 g) lieferte. LC/MS-System A: Rt = 3,39 min, m/z = 279 (MH+).

Zwischenstufe 3: Essigsäure-4R-acetoxy-SR-(2-benzyl-2H-tetrazol-5-yl)-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3R-yl-ester

[0136] Zu einer gerührten Lösung aus Zwischenstufe 2 (2,43 g, 6 mmol) unter Stickstoff in Acetonitril (18 ml) wurde 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (1,35 ml, 9 mmol) gegeben, gefolgt von 2,6-Dichlorpurin (1,5 g). Die Mischung wurde auf 0°C abgekühlt, und Trimethylsilyltriflat (1,87 ml, 10,2 mmol) wurde über 15 min hinzugegeben, auf 20°C erwärmen gelassen und für 38 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (35 ml) gestoppt und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die organischen Anteile wurden vereinigt und mit Wasser (15 ml) gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Die erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Flash-Silica unter Elution mit 30% Ethylacetat/Cyclohexan gereinigt, um die Titelverbindung als Öl zu liefern (2,36 g). LC/MS-System B Rt = 3,43 min, m/z = 535 (MH+).

Zwischenstufe 4:

Essigsäure-4R-acetoxy-5R-(2-benzyl-2H-tetrazol-5-yl)-2R-[2-chlor-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3Ryl-ester

[0137] Zu einer gerührten Lösung aus Zwischenstufe 3 (2,3 g, 4,3 mmol) unter Stickstoff in Isopropanol (40 ml) wurde Diisopropylethylamin (1,12 ml, 6,5 mmol) gegeben, gefolgt von Diphenylethylamin (1,02 g, 5,2 mmol). Die resultierende Mischung wurde für 18 Stunden auf 50°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde unter reduziertem Druck eingedampft und der erhaltene Rückstand durch Säulenchromatographie an Flash-Silica unter Elution mit 50% Ethylacetat/Cyclohexan gereinigt, um die Titelverbindung als cremefarbenen Feststoff zu liefern (2,9 g). LC/MS-System B: Rt = 3,68 min, m/z = 694 (MH⁺).

Zwischenstufe 5:

(2A,3S,4R,5R)-2-(2-Benzyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(2,2-diphenylethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol

[0138] Eine Lösung aus Zwischenstufe 4 (2,9 g, 4,2 mmol) und 2-Piperidinoethylamin (3 ml, 20,9 mmol) in Dimethylsulfoxid (1 ml) unter Stickstoff wurde für 72 h auf 90°C erwärmt. Die Mischung wurde abkühlen gelassen und durch Säulenchromatographie an Flash-Silica unter Elution mit 20% Methanol, 79% Chloroform und 1% Ammoniak gereinigt, um die Titelverbindung als Öl zu liefern (1,6 g). LC/MS System A Rt = 3,86 min, m/z = 702 (MH⁺).

Zwischenstufe 6:

(2R,3S,4R,5R)-2-(2H-Tetrazol-5-yl)-5-[6-(2,2-diphenylethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol

[0139] Zu 10% Palladium auf Kohlenstoff (1,6 g) unter Stickstoff wurde eine Lösung aus Zwischenstufe 5 (1,67 g, 2,38 mmol) in Ethanol (50 ml) gegeben, gefolgt von Ammoniumformiat (0,72 g, 11,9 mmol). Die Mischung wurde für 4 h auf 50°C erwärmt und durch ein Kissen aus Harborlite[®] filtriert. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck eingedampft, um die Titelverbindung als blaßgelben Feststoff (1,45 g) zu liefern. LC/MS System A Rt = 3,66 min, m/z = 612 (MH⁺).

Zwischenstufe 7: (3aS,4S,6R,6aR)-Methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbonsäure

[0140] In einen 1 l-Dreihalsrundkolben, ausgerüstet mit einem Tropftrichter, Thermofühler und Stickstoffeinlaß, wurden D-Ribose (50 g) und Aceton (400 ml) gegeben. Die Mischung wurde auf -5°C gekühlt, und dann wurden 2,2-Dimethoxypropan (100 ml), gefolgt von Perchlorsäure (20 ml) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und für einen kurzen Zeitraum gerührt. Methanol (70 ml) wurde hinzugegeben, und die Mischung wurde über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf ca. 5°C abgekühlt, und ca. 95 ml 30%iges Natriumcarbonat wurden hinzugegeben. Die Mischung wurde erwärmen gelassen und dann filtriert. Der resultierende Kuchen wurde mit Ethylacetat (50 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum bei ca. 200 mbar aufkonzentriert, bis 250 ml Restvolumen zurückblieben, mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt und auf ein Restvolumen von 170 ml erneut aufkonzentriert. Ethylacetat (200 ml) und Wasser (200 ml) wurden hinzugegeben und die Phasen vermischt und getrennt. Die wäßrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat (200 ml) gewaschen, und die Schichten wurden getrennt. Die vereinigten organischen Extrakte wurden auf ein Restvolumen von 200 ml aufkonzentriert und erneut mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt, um eine Ethylacetat-Lösung aus 6R-Methoxy-2,2-dimethyltetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl)-methanol zu liefern.

[0141] In einen 2 l-Dreihalsrundkolben wurden die Ethylacetat-Lösung aus 6R-Methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl)methanol, 6%iges Natriumbicarbonat (158 ml), Kaliumbromid (2,3 g) und TEMPO (0,167 g) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf -7°C abgekühlt. Daneben wurde Natriumbicarbonat (6,8 g) in 10–13% Natriumhypochlorit (400,5 ml) gelöst. Die Bleichlösung wurde über ca. 40 Minuten hinzugegeben, wobei die Temperatur auf unter 15°C gehalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde für ca. 2 Stunden gerührt und mit 10%iger wäßriger Natriumsulfit-Lösung (47 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 15 Minuten gerührt, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit 4 M HCl auf pH 2 eingestellt und zweimal mit Ethylacetat (225 ml) extrahiert. Die Ethylacetat-Extrakte wurden im Vakuum aufkonzentriert, um einen weißen Rückstand zu liefern, der mit Cyclohexan (90 ml) verrieben wurde. Die Feststoffe wurden filtriert und im Vakuum bei 45°C getrocknet, um das Titelprodukt (33,6 g) (46% Ausbeute bezogen auf D-Ribose) als weißen Feststoff zu liefern: Smp. 126–129°C.

Zwischenstufe 8: (3aS,4S,6R,6aR)-6-Methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbonsäureamid

[0142] In einen 500 ml-Dreihalsrundkolben wurden Zwischenstufe 1 (20 g) und Ethylacetat (160 ml), gefolgt von Thionylchlorid (9,4 ml) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 2 Stunden auf 50°C erwärmt. Gasförmiges Ammoniak (16 g) wurde mit einer solchen Geschwindigkeit hinzugegeben, daß die Temperatur zwischen 40 und 60°C blieb. Wasser (120 ml) wurde hinzugegeben. Die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Schicht wurde zweimal mit Ethylacetat (80 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Waschlösungen wurden im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit Cyclohexan (40 ml) verrieben und die Feststoffe filtriert. Der Kuchen wurde mit Cyclohexan (40 ml) gewaschen und die Feststoffe im Vakuum bei 45°C getrocknet, um das Titelprodukt (16,7 g) (83,9% Ausbeute) als hellbraunen Feststoff bereitzustellen: Smp. = 134–136°C; DC (95/5 Chloroform/Methanol/ –5 Tropfen TFA auf 50 ml/Phosphomolybdänsäure-Spray) Rf = 0,49.

Zwischenstufe 9: (3aS,4S,6R,6aR)-6-Methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbonitril

[0143] In einen 22 l-Dreihalsrundkolben wurden Zwischenstufe 2 (643 g), Ethylacetat (7,72 l), N,N-Dimethylformamid (1,26 l) und Triethylamin (2,15 l) gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf ca. 0°C abgekühlt, und dann wurde Phosphoroxychlorid (1,38 l) mit einer solchen Geschwindigkeit hinzugegeben, daß die Temperatur auf unter 25°C gehalten wurde. Die Reaktion wurde für eineinhalb Stunden gerührt. Wäßriges Kaliumhydrogencarbonat (20%ig, 6,5 l) wurde hinzugegeben, während die Temperatur auf 20°C oder darunter gehalten wurde. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Schicht mit Ethylacetat (3,5 l) zurückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden zweimal mit 20%igem Kaliumhydrogencarbonat (3,5 l) gewaschen und auf ein Restvolumen von ca. 1 l aufkonzentriert. Aktivkohle (15 g) wurde zum dünnen Öl hinzugegeben, und die Mischung wurde durch Celite (80 g) filtriert. Der Kuchen wurde mit Ethylacetat (100 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum aufkonzentriert, um Titelprodukt (519 g) (88% Ausbeute) als rötlich-orangefarbenes Öl zu liefern: DC (1 : 1 Ethylacetat/Cyclohexan; Entwicklung mit Phosphomolybdänsäure-Reagens) Rf = 0,73.

Zwischenstufe 10: 5-(6R-Methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl)-1H-tetrazol

[0144] In einen 3 l-Dreihalsrundkolben wurden Zwischenstufe 3 (200 g), Toluol (2 l), Azidotrimethylsilan (332 ml) und Dibutylzinnoxid (24,9 g) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 15 Stunden auf 60°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum auf ein Restvolumen von ca. 300 ml aufkonzentriert. Toluol (1 l) wurde hinzugegeben, und die Lösung wurde auf ein Restvolumen von ca. 470 ml erneut aufkonzentriert. Toluol (400 ml) und Wasser (19,8 ml) wurden hinzugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für ca. 2 Stunden gerührt. Die Mischung wurde aufkonzentriert, um ca. 250 ml Rückstand bereitzustellen. Der Rückstand wurde in Toluol (800 ml) unter Erwärmen aufgelöst, wurde dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und für >3 Tage gerührt. Die Feststoffe wurden filtriert und zweimal mit Toluol (250 ml) gewaschen. Das Produkt wurde im Vakuum getrocknet, um das Titelprodukt (135 g) (55% Ausbeute) als weißen Feststoff zu liefern: Smp. 130°C.

Beispiele

Beispiel 1:

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-[2-(3-hydroxy-propyl)-2H-tetrazol-5-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(trifluoracetat)

[0145] Zu einer Lösung aus Zwischenstufe 6 (0,06 g, 0,098 mmol) in Dimethylformamid (1 ml) wurde Kaliumcarbonat (0,023 g, 0,167 mmol), gefolgt von 3-Brompropanol (0,013 ml, 0,147 mmol) in einer versiegelten Ampulle (z. B. Reactivial™) gegeben. Die Reaktion wurde für 18 h gerührt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat unter reduziertem Druck eingedampft und unter Verwendung von präparativer HPLC gereinigt (unter Verwendung einer Säule Capital ODS2-IK5 15 mm × 20 mm Innendurchmesser an einem 30-minütigem Gradienten von 5% nach 95% Acetonitril, enthaltend 0,1% Trifluoressigsäure), um nach Gefriertrocknen die Titelverbindung als weißen Feststoff (0,022 g) zu ergeben. LC/MS-System A Rt = 3,59 min, m/z = 670 (MH⁺).

Beispiel 2:

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(2-propyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(trifluoracetat)

[0146] Beispiel 2 wurde in einer analogen Weise zu Beispiel 1 unter Verwendung von 1-Brompropan (0,013

ml, 0,147 mmol) hergestellt, um nach Gefriertrocknen die Titelverbindung als weißen Feststoff (0,26 g) zu liefern. LC/MS System A Rt = 3,76 min, m/z = 654 (MH⁺).

Beispiel 3:

Essigsäure-2-(5-{5R-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-3S,4R-dihydroxy-tetrahydrofuran-3Ryl}-tetrazol-2-yl)-ethylester-bis(trifluoracetat)

[0147] Beispiel 3 wurde in einer analogen Weise zu Beispiel 1 unter Verwendung von 2-Bromethylacetat (0,017 ml, 0,147 mmol) hergestellt, um nach Gefriertrocknen die Titelverbindung als weißen Feststoff (0,29 g) zu liefern. LC/MS System A Rt = 3,68 min, m/z = 698 (MH⁺).

Beispiel 4:

(2R,3S,4R,SR)-2-(2-Cyclopropylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(trifluoracetat)

[0148] Beispiel 4 wurde in einer analogen Weise zu Beispiel 1 unter Verwendung von (Brommethyl)cyclopropan (0,0165 ml, 0,147 mmol) hergestellt, um nach Gefriertrocknen die Titelverbindung als weißen Feststoff (0,023 g) zu liefern. LC/MS System A = 3,74 min, m/z = 666 (MH⁺).

Beispiel 5:

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(trifluoracetat)

[0149] Zu Beispiel 3 (0,01 g) in Methanol unter Stickstoff wurde eine Lösung aus Natriummethoxid (0,005 ml) gegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter reduziertem Druck eingedampft und unter Verwendung von präparativer HPLC gereinigt (unter Verwendung einer Säule Capital ODS2-1K5 15 mm × 20 mm Innendurchmesser an einem 30-minütigem Gradienten von 5% nach 95% Acetonitril), um die Titelverbindung als Gummi (0,006 g) zu liefern. LC/MS System C Rt = 2,54 min, m/z = 656 (MH⁺).

Beispiel 6:

(2R,3S,4R,5R)-2-[2-(2-Chlor-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-5-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(trifluoracetat)

[0150] Beispiel 6 wurde in einer analogen Weise zu Beispiel 1 unter Verwendung von 1-Brom-2-chlorethan (0,012 ml, 0,147 mmol) hergestellt, um nach Gefriertrocknen die Titelverbindung als weißen Feststoff (0,004 g) zu liefern. LC/MS System A = 3,79 min, m/z = 674 (MH⁺).

Beispiel 7:

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-Cyclobutyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(trifluoracetat)

[0151] Beispiel 7 wurde in einer analogen Weise zu Beispiel 1 unter Verwendung von Bromcyclobutan (0,014 ml, 0,147 mmol) hergestellt, um nach Gefriertrocknen die Titelverbindung als weißen Feststoff (0,008 g) zu liefern. LC/MS System A = 2,76 min, m/z = 666 (MH⁺).

Beispiel 8:

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-Allyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(trifluoracetat)

[0152] Beispiel 8 wurde in einer analogen Weise zu Beispiel 1 unter Verwendung von Allylbromid (0,014 ml, 0,147 mmol) bei 0°C hergestellt, und die Mischung wurde dann bei 0°C für 3 h gerührt, um die Titelverbindung als klares Gummi (0,004 g) zu liefern. LC/MS System C Rt = 2,68 min, m/z = 652 (MH⁺).

Biologische Daten

(A) Agonistische Aktivität gegen Rezeptoruntertypen

[0153] Die Verbindungen der Beispiele wurden in Durchmusterung (1) (agonistische Aktivität gegenüber Rezeptoruntertypen) untersucht, und die erhaltenen Ergebnisse waren wie folgt:

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

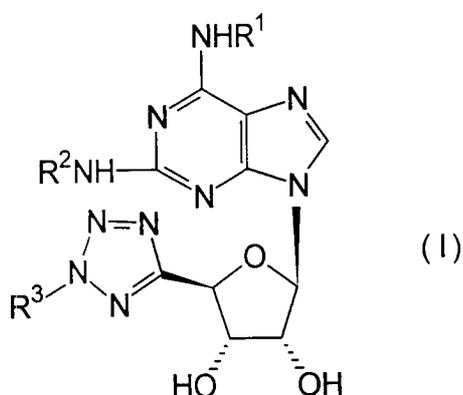
[0154] Die Daten sind minimale Werte, da nach der Untersuchung gefunden wurde, daß die Zubereitung eine inaktive Verunreinigung mit ca. 20% enthielt. Die in der Tabelle angegebenen Werte sind EC₅₀-Werte als Verhältnis zu demjenigen von NECA.

Abkürzungen:

TMS	Trimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
DMF	N,N-Dimethylformamid
NECA	N-Ethylcarboxamidadenosin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy, freies Radikal
TMSOTf	Trimethylsilyltrifluormethylsulfonat
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
BSA	Bis(trimethylsilyl)acetamid
DCM	Dichlormethan
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
Ph	Phenyl
CDI	Carbonyldiimidazol
NSAID	nicht-steroidaler entzündungshemmender Arzneistoff
Bn	Benzyl

Patentansprüche

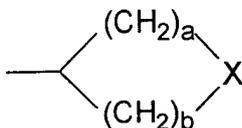
1. Verbindung der Formel (2):



worin R¹ und R² unabhängig eine Gruppe darstellen, die aus den folgenden ausgewählt ist:

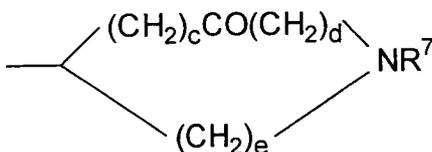
- (i) C₃₋₈-Cycloalkyl-;
- (ii) Wasserstoff ;
- (iii) Aryl₂CHCH₂-;
- (iv) C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl-;
- (v) C₁₋₈-Alkyl-;

- (vi) Aryl-C₁₋₆-alkyl-;
 (vii) R⁴R⁵N-C₁₋₆-Alkyl-;
 (viii) C₁₋₆-Alkyl-CH(CH₂OH)-;
 (ix) Aryl-C₁₋₅-alkyl-CH(CH₂OH)-;
 (x) Aryl-C₁₋₅-alkyl-C(CH₂OH)₂-; (xi) C₃₋₈-Cycloalkyl, das unabhängig mit einer oder mehreren (z. B. 1, 2 oder 3) -(CH₂)_pR⁶-Gruppen substituiert ist;
 (xii) H₂NC(=NH)NHC₁₋₆-Alkyl-;
 (xiii) eine Gruppe der Formel



oder eine solche Gruppe, in der ein zu X benachbartes Methylen-Kohlenstoffatom oder beide, falls solche existieren, mit Methyl substituiert ist;

- (xiv) -C₁₋₆-Alkyl-OH;
 (xv) -C₁₋₈-Halogenalkyl;
 (xvi) eine Gruppe der Formel



- (xvii) Aryl ; und
 (xviii) -(CH₂)_fSO₂NH_g(C₁₋₄-Alkyl-)_{2-g} oder -(CH₂)_fSO₂NH_g(Aryl-C₁₋₄-alkyl-)_{2-g};
 R³ Methyl, Ethyl, -CH=CH₂, n-Propyl, -CH₂CH=CH₂, -CH=CHCH₃, Isopropyl, Isopropenyl, Cyclopropyl, Cyclopropenyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopropenylmethyl, Cyclobutyl, Cyclobutenyl, -(CH₂)_q-Halogen, -(CH₂)_hY(CH₂)_h, -(CH₂)_hCOOCH₃, -(CH₂)_hOCOCH₃, -(CH₂)_hCON(CH₂)_mH((CH₂)_nH), -(CH₂)_hCO(CH₂)_oH oder -CH₂C((CH₂)_uH)=NO(CH₂)_vH darstellt;
 Y O, S oder N(CH₂)_j darstellt;

a und b unabhängig eine ganze Zahl von 0 bis 4 darstellen, mit der Massgabe, dass a + b im Bereich von 3 bis 5 ist;

c, d und e unabhängig eine ganze Zahl von 0 bis 3 darstellen, mit der Massgabe, dass c + d + e im Bereich von 2 bis 3 ist;

f 2 oder 3 darstellt und g eine ganze Zahl von 0 bis 2 darstellt;

p 0 oder 1 darstellt;

q 2 oder 3 darstellt;

h 2 oder 3 darstellt;

i eine ganze Zahl von 0 bis 2 darstellt, so dass h + i im Bereich von 2 bis 4 ist;

j eine ganze Zahl von 0 bis 2 darstellt, so dass h + i + j im Bereich von 2 bis 4 ist;

m und n unabhängig eine ganze Zahl von 0 bis 2 darstellen, so dass m + n im Bereich von 0 bis 2 ist;

o eine ganze Zahl von 0 bis 2 darstellt, so dass h + o im Bereich von 2 bis 3 ist;

u und v unabhängig 0 oder 1 darstellen, so dass u + v im Bereich von 0 bis 1 ist;

R⁴ und R⁵ unabhängig Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, Aryl oder Aryl-C₁₋₆-alkyl- darstellen oder NR⁴R⁵ zusammen Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Azetidiny, Azepiny, Piperazinyl oder N-C₁₋₆-Alkylpiperazinyl darstellen können;

R⁶ OH, NH₂, NHCOCH₃ oder Halogen darstellt;

R⁷ Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylaryl oder -COC₁₋₆-Alkyl darstellt;

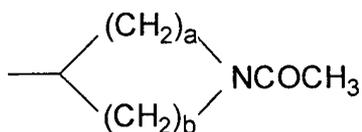
X NR⁷, O, S, SO oder SO₂ darstellt;

mit der Massgabe, dass dann, wenn R³ Methyl, Ethyl oder Isopropyl darstellt, R¹ und/oder R² unabhängig darstellen müssen:

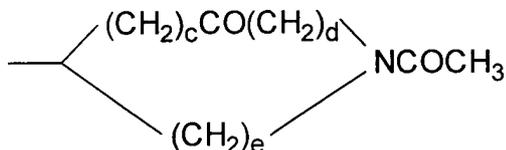
(a) -(CH₂)_fSO₂NH_g(C₁₋₄-Alkyl-)_{2-g} oder -(CH₂)_fSO₂NH_g(Aryl-C₁₋₄-alkyl-)_{2-g}, worin f 2 oder 3 ist und g eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist;

(b) C₃₋₈-Cycloalkyl, das unabhängig mit einer oder mehreren -(CH₂)_pNHCOCH₃-Gruppen substituiert ist;

(c) eine Gruppe der Formel



oder eine solche Gruppe, in der ein zu X benachbartes Methylen-Kohlenstoffatom oder beide, falls solche existieren, mit Methyl substituiert ist;
 (d) eine Gruppe der Formel



und Salze und Solvate davon.

2. Verbindung der Formel (I) gemäss Anspruch 1, worin R^1 und R^2 nicht beide Wasserstoff darstellen.
3. Verbindung gemäss Anspruch 1 oder 2, worin R^1 Aryl₂CHCH₂-, C₁₋₆-Alkyl, Wasserstoff oder Aryl-C₁₋₆-alkyl- darstellt.
4. Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R^1 Ph₂CHCH₂- darstellt.
5. Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4, worin R^2 R⁴R⁵N-C₁₋₆-Alkyl-, Aryl-C₁₋₆-alkyl-, Aryl-C₁₋₅-alkyl-CH(CH₂OH)-, Aryl-C₁₋₆-alkyl oder C₁₋₆-Alkyl-CH(CH₂OH)- darstellt.
6. Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, worin R^2 -(CH₂)₂(Piperidin-1-yl) darstellt.
7. Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6, worin R^3 C₁₋₃-Alkyl, Cyclobutyl, Cyclopropylmethyl, -(CH₂)₂OCOCH₃-, -(CH₂)₂₋₃OH oder -(CH₂)₂-Halogen darstellt.
8. Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 7, worin R^3 n-Propyl, 2-Propenyl, Cyclobutyl, Cyclopropylmethyl, -(CH₂)₂OCOCH₃ oder -(CH₂)₂₋₃OH darstellt.
9. Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8, worin R^4 und R^5 unabhängig Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder Aryl darstellen oder NR⁴R⁵ zusammen Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Azetidiny, Azepiny, Piperazinyl oder N-Methylpiperazinyl darstellen kann.
10. Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 9, worin R^6 OH oder NH₂ darstellt.
11. Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 10, worin X NR⁷, O, S oder SO₂ darstellt.
12. Verbindung der Formel (I), die
 (2R,3R,4S,SR)-2-[6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl]-5-[2-(3-hydroxy-propyl)-2H-tetrazol-5-yl]tetrahydro-furan-3,4-diol;
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl]-5-(2-propyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol;
 Essigsäure-2-(5R-{5-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-3S,4R-dihydroxy-tetrahydro-furan-2R-yl}-tetrazol-2-yl)-ethylester;
 (2R,3S,4R,5R)-2-(2-Cyclopropylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]tetrahydro-furan-3,4-diol;
 (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl]-5-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]tetrahydro-furan-3,4-diol;
 (2R,3S,4R,5R)-2-[2-(2-Chlor-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-5-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]tetrahydro-furan-3,4-diol;
 (2R,3S,4R,5R)-2-(2-Cyclobutyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(2,2-diphenylethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-tetrahydro-furan-3,4-diol;
 (2R,3S,4R,5R)-2-(2-Allyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(2,2-diphenylethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-tetrahydro-furan-3,4-diol;
 oder ein Salz oder Solvat von jedem davon ist.

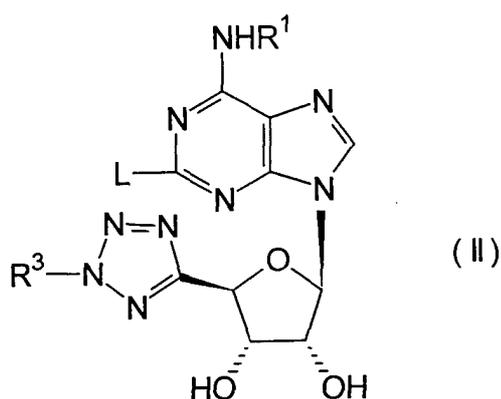
13. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1 bis 12 definiert oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Solvat davon im Gemisch mit einem oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Verdünnungsmitteln oder Trägern umfasst.

14. Verbindung der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1 bis 12 definiert oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Solvat davon zur Verwendung als Pharmazeutikum.

15. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1 bis 12 definiert oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes oder Solvats davon in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen.

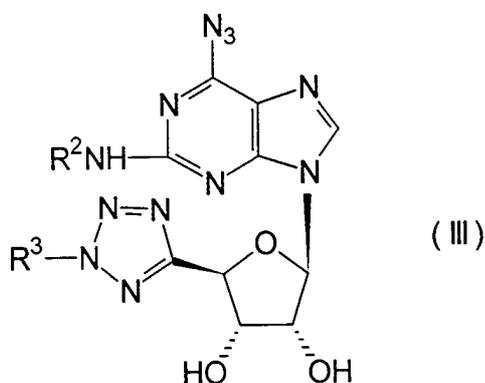
16. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1 bis 12 definiert, welches umfasst:

(a) Umsetzen einer entsprechenden Verbindung der Formel (II):



worin L eine Abgangsgruppe darstellt, oder eines geschützten Derivats davon mit einer Verbindung der Formel R^2NH_2 oder einem geschützten Derivat davon, worin R^1 , R^2 und R^3 wie in einem der Ansprüche 1 bis 12 definiert sind; oder

(b) Herstellen einer Verbindung der Formel (I), worin R^1 Wasserstoff darstellt, durch Reduzieren einer Verbindung der Formel (III):

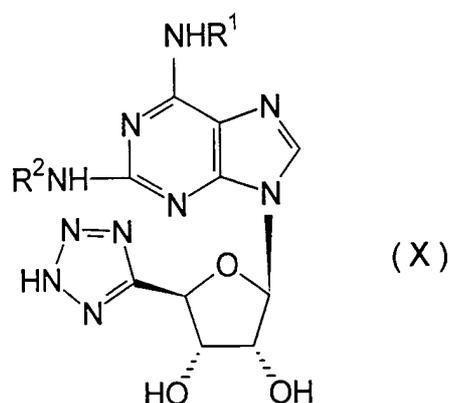


oder eines geschützten Derivats davon, worin R^2 und R^3 wie in einem der Ansprüche 1 bis 12 definiert sind; oder

(c) Entschützen einer Verbindung der Formel (2), die geschützt ist; und nach Wunsch oder Bedarf Umwandeln einer Verbindung der Formel (I) oder eines Salzes davon zu einem anderen Salz davon.

17. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1 bis 12 ohne die Massgabe definiert, welches umfasst:

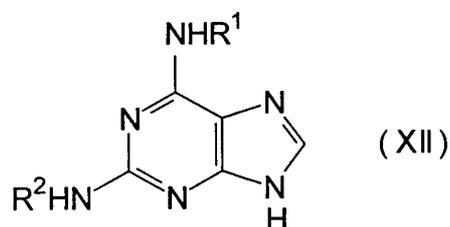
(a) Umsetzen einer entsprechenden Verbindung der Formel (X):



mit einer Verbindung der Formel (XI):

R^3-L (XI)

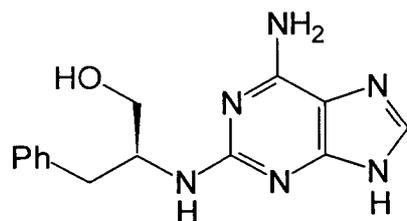
worin L eine Abgangsgruppe ist und R^1 , R^2 und R^3 wie in einem der Ansprüche 1 bis 12 definiert sind; oder
(b) Umsetzen einer entsprechenden Verbindung der Formel (XII):



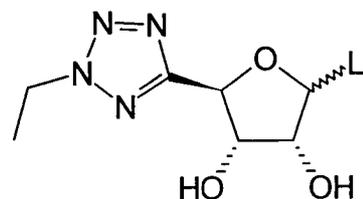
mit einer Verbindung der Formel (V) oder einem geschützten Derivat davon, worin R^1 und R^2 wie in einem der Ansprüche 1 bis 12 definiert sind.

18. Verfahren gemäss Anspruch 17, das ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung (2R,3R,4S,5R)-2-[6-Amino-2-(1S-hydroxymethyl-2-phenylethylamino)-purin-9-yl]-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol und von Salzen und Solvaten davon ist.

19. Verfahren gemäss Anspruch 18, welches das Umsetzen einer entsprechenden Verbindung der Formel:

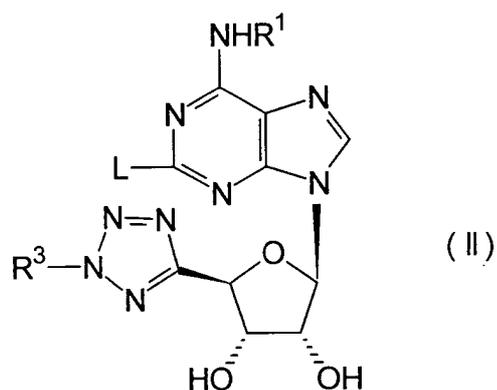


mit einer Verbindung der Formel:



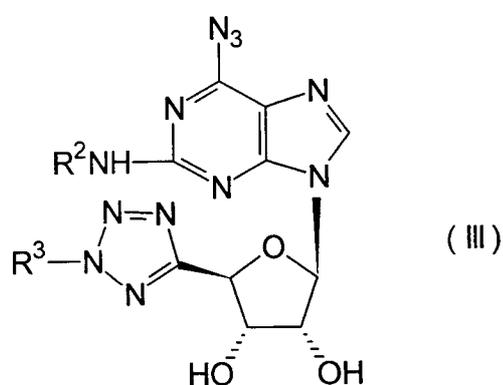
oder einem geschützten Derivat davon umfasst, worin L eine Abgangsgruppe ist.

20. Verbindung der Formel (II):



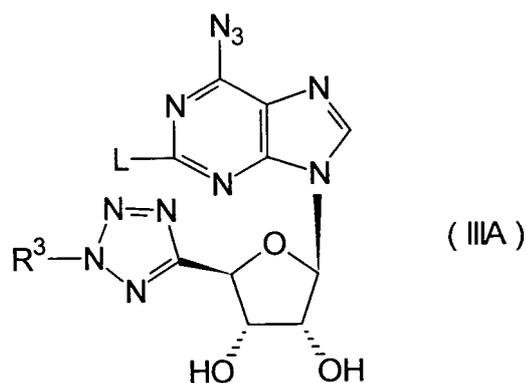
worin L eine Abgangsgruppe darstellt und R¹ wie in einem der Ansprüche 1 bis 12 definiert ist und R³ n-Propyl, 2-Propenyl, Cyclobutyl, Cyclopropylmethyl, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCOCH}_3$ oder $-(\text{CH}_2)_{2,3}\text{OH}$ darstellt, oder ein geschütztes Derivat davon.

21. Verbindung der Formel (III):



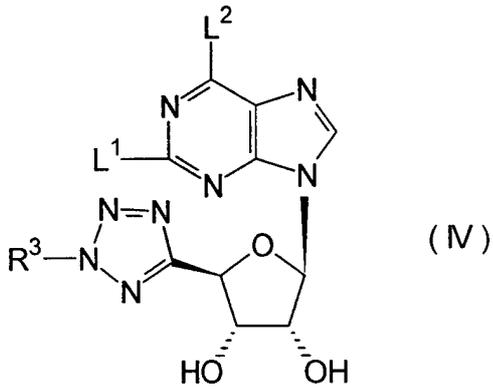
worin R² wie in einem der Ansprüche 1 bis 12 definiert ist und R³ n-Propyl, 2-Propenyl, Cyclobutyl, Cyclopropylmethyl, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCOCH}_3$ oder $-(\text{CH}_2)_{2,3}\text{OH}$ darstellt.

22. Verbindung der Formel (IIIA):



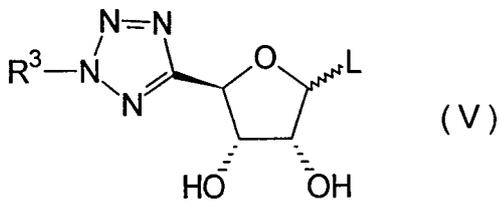
worin L eine Abgangsgruppe darstellt und R³ n-Propyl, 2-Propenyl, Cyclobutyl, Cyclopropylmethyl, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCOCH}_3$ oder $-(\text{CH}_2)_{2,3}\text{OH}$ darstellt, oder ein geschütztes Derivat davon.

23. Verbindung der Formel (IV):



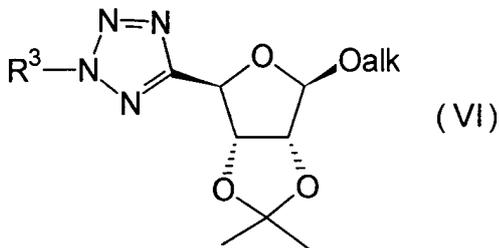
worin L^1 und L^2 unabhängig eine Abgangsgruppe darstellen und R^3 n-Propyl, 2-Propenyl, Cyclobutyl, Cyclopropylmethyl, $-(CH_2)_2OCOCH_3$ oder $-(CH_2)_{2-3}OH$ darstellt, oder ein geschütztes Derivat davon.

24. Verbindung der Formel (V):



worin L eine Abgangsgruppe darstellt und R^3 n-Propyl, 2-Propenyl, Cyclobutyl, Cyclopropylmethyl, $-(CH_2)_2OCOCH_3$ oder $-(CH_2)_{2-3}OH$ darstellt, oder ein geschütztes Derivat davon.

25. Verbindung der Formel (VI):



worin alk C_{1-6} -Alkyl, z. B. Methyl, darstellt und R^3 n-Propyl, 2-Propenyl, Cyclobutyl, Cyclopropylmethyl, $-(CH_2)_2OCOCH_3$ oder $-(CH_2)_{2-3}OH$ darstellt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen