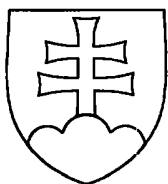


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: 23. 6. 1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9813565.0
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 23. 6. 1998
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: GB
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 6. 11. 2001
Vestník ÚPV SR č : 11/2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/EP99/04267
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO99/67264

(11), (21) Číslo dokumentu:

1953-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

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

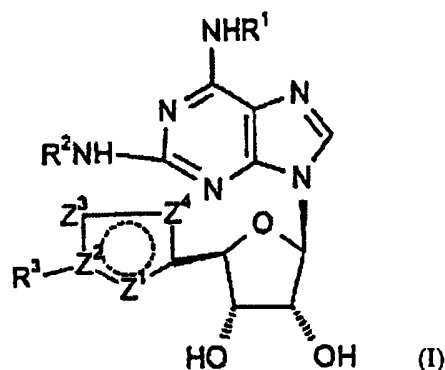
(71) Prihlasovateľ: **GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, Middlesex, GB;**

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

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

(54) Názov **2-(Purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diolové deriváty, spôsob ich prípravy, farmaceutický prostriedok s ich obsahom, ich použitie a medziprodukty**

(57) Anotácia:
Opísané sú deriváty všeobecného vzorca (I), ktoré majú výrazne protizápalový účinok a je preto možné ich použiť vo forme farmaceutického prostriedku na liečenie zápalových ochorení, napríklad astmy alebo obštrukčných pľúcnych ochorení. Opísaný je tiež spôsob výroby uvedených účinných látok a medziprodukty.



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

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R^1 , R^2 , R^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 a Z^4 sú upresnené, spôsobu prípravy týchto látok, farmaceutických prostriedkov s ich obsahom a ich použitia na liečebné účely na liečenie zápalových ochorení.

Doterajší stav techniky

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

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

Štúdie *in vitro* a *in vivo* preukazujú, že látky s účinkom na receptor A_{2a} adenosínu majú protizápalové účinky. Príslušné poznatky zhrnul napríklad Cronstein, 1994. Štúdie na izolovaných neutrofilných leukocytoch preukázali inhibíciu tvorby hyperoxidových aniónov, degranulácie, zhlukovania a príľnutia

k stenám sprostredkovanú receptormi A2 podľa Cronstein a ďalší, 1993 a 1985, Burkey a Webster 1993, Richter, 1992, Skubitz a ďalší, 1988.

V prípade použitia látok so selektivitou pre receptory A2a väčšou ako pre A2b (napríklad CGS21680), zdá sa byť profil inhibície v súlade s pôsobením na podtyp receptora A2a podľa Dianzani a ďalší, 1994.

Látky s agonistickým účinkom s adenozinom môžu tiež potlačovať ďalšie typy leukocytov podľa Elliot a Leonard, 1989, Peachell a ďalší, 1989.

Pokusy na zvieratách preukázali protizápalový účinok metotrexátu na receptoroch A2 pre adenzín podľa Asako a ďalší, 1993, Cronstein a ďalší, 1993 a 1994.

Adenzín ako taký a tiež látky, zvyšujúce jeho koncentráciu v obehu majú tiež protizápalové účinky *in vivo* podľa Green a ďalší, 1991, Rosengren a ďalší, 1995.

Zvýšená koncentrácia adenzínu v krvnom obehu, napríklad pri deficiencii adenzindeaminázy, potlačuje reaktivitu imunitného systému podľa Hirschorn, 1993.

Niektoré substituované 4'-karboxamidové a 4'-tioamidoadenzínové deriváty, použiteľné na liečenie zápalových ochorení, sú opísané v medzinárodných patentových prihláškach WO 94/17090, WO 96/02553 a WO 96/02543 (Glaxo Group).

Substituované 4'-karboxamidoadenzínové deriváty, ktoré je možné použiť na liečenie demencie, boli opísané v AU 8771946 (Hoechst Japan).

Substituované 4'-hydroxymetyladenozínové deriváty, použiteľné na liečenie porúch hybnosti žalúdka a čriev boli uvedené v EP-A-423776 a EP-A-423777 (Searle).

Substituované 4'-hydroxymetyladenozínové deriváty, ktoré je možné použiť ako inhibítory zhlukovania krvných doštičiek sú predmetom BE 768925 (Takeda).

4'-Hydroxy-metyladenozínové deriváty a ich 4'-estery s antihypertenzívnym účinkom alebo s iným účinkom na kardiovaskulárny systém boli opísané v US 4663313, EP 139358 a US 4767747 (Warner Lambert), US 4985409 (Nippon Zoki) a US 5043325 (Whitby Research).

4'-Hydroxymetyladenozínové deriváty na použitie na liečenie autoimunitných ochorení sú uvedené v US 5106837 (Scrips Research Institute).

4'-Hydroxymetyladenozínové deriváty, ktoré je možné použiť ako anti-alergické látky boli opísané v US 4704381 (Boehringer Mannheim).

Niektoré 4'-tetrazolylalkyl-adenozínové deriváty na liečenie srdcových a obehových ochorení sú všeobecne predmetom DT-A-2621470 (Pharma-Waldhof).

Ďalšie 4'-karboxamidoadenozínové deriváty, vhodné na liečenie chorobných stavov srdcovej a cievnej sústavy boli opísané v US 5219840, GB 2203149 a GB 2199036 (Sandoz), WO (94/02497 (US Dept. Health), US 4968697 a EP 277917 (Ciba-Geigy), US 5424297 (Univ. Virginia) a EP 232813 (Warner Lambert).

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

4'-Hydroxy-metyladenozínové deriváty bez substitúcie v polohe 2 purínového kruhu boli opísané aj vo WO 95/11904 (Univ. Florida).

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

Ďalšie 4'-halogénmetyl-, metyl-, tioalkylmetyl- alebo alkoxymetyl-adenozínové deriváty sú predmetom EP 161128 a EP 181129 (Warner Lambert) a US 3983104 (Schering).

Ďalšie 4'-karboxamidoadenozínové deriváty boli opísané v US 7577528 (NIH), WO 91/13082 (Whitby Research) a WO 95/02604 (US Dept. Health).

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

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

Medzi ostatné zverejnené patentové prihlášky patrí WO 98/16539 (Novo Nordisk A/S), opisujúci adenzínové deriváty, použiteľní na liečenie ischémie srdcového svalu a mozgu a na liečenie epilepsie, WO 98/01426 (Rhône-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Inc.), týkajúci sa adenzínových derivátov s anti-hypertenzívnym, kardioprotektívnym, antiischémickým a antilipolytickým účinkom a WO 98/01459 (Novo Nordisk A/S), opisujúci *N*,9-disubstituované adenínové deriváty, substituované v polohe 4' nesubstituovanou oxazolylovou alebo izoxazolylovou skupinou a použitie takýchto zlúčenín na liečenie porúch, vyvolaných u človeka pôsobením cytokínov.

WO98/28319 (Glaxo Group Limited) opisuje 4'-substituované tetrazol-2-(purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty.

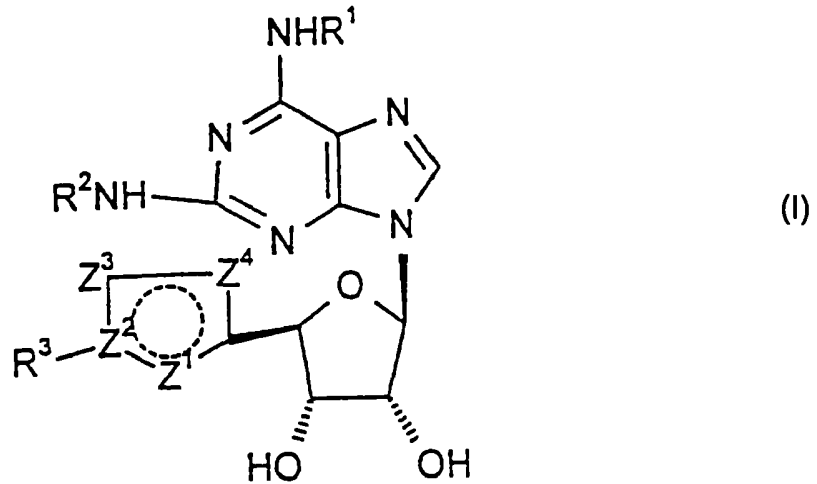
Teraz bola nájdená nová skupina zlúčenín so širokým spektrom protizápalovej účinnosti. Tieto látky vyvolávajú inhibíciu priťahovania leukocytov a inhibíciu ich aktivácie a majú agonistický účinok na receptore 2a pre adenzín. Tieto látky je teda možné použiť na liečebné účely na zabránenie poškodenia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

Zlúčeniny podľa vynálezu majú zlepšený profil účinnosti v porovnaní so známymi agonistami, selektívnymi pre receptory A2a v tom zmysle, že všeobecne nemajú agonistický účinok na ľudskom receptore A3. Môžu mať dokonca na tomto receptore antagonistický účinok. Táto účinnosť je veľmi výhodná vzhľadom na to, že receptory A3 sa nachádzajú aj na leukocytoch, najmä eozinofilných a ďalších zápalových bunkách (na žírnych bunkách) a aktivácia týchto receptorov teda môže podporovať zápalové pochody podľa Kohno a ďalší, 1996, Van Schaick a ďalší, 1996.

Je dokonca pravdepodobné, že bronchokonstrikčné účinky adenzínu u astmatikov môžu byť sprostredkované cez receptor A3 pre adenzín podľa Kohno a ďalší, 1996.

Podstata vynálezu

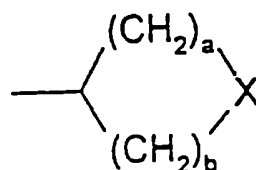
Podstatou vynálezu sú 2-(purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I



kde

R¹ a R² nezávisle znamenajú nasledujúce skupiny:

- i) C₃₋₈cykloalkyl,
- ii) atóm vodíka,
- iii) (aryl)₂CHCH₂-,
- iv) C₃₋₈cykloalkyl-C₁₋₆alkyl,
- v) C₁₋₈alkyl,
- vi) aryl-C₁₋₆alkyl,
- vii) R⁴R⁵N-C₁₋₆alkyl,
- viii) C₁₋₆alkyl-CH(CH₂OH)-,
- ix) aryl-C₁₋₅alkyl-CH(CH₂OH)-,
- x) aryl-C₁₋₅alkyl-C(CH₂OH)₂-,
- xi) C₃₋₈cykloalkyl, nezávisle substituovaný jednou, dvoma alebo tromi skupinami -(CH₂)_pR⁶,
- xii) H₂NC(=NH)NHC₁₋₆alkyl-,
- xiii) skupina všeobecného vzorca

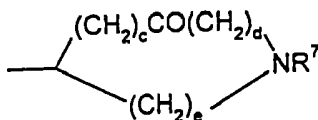


alebo skupina, v ktorej je jeden atóm uhlíka metylénovej skupiny, susediaci so skupinou X alebo obidva tieto atómy, substituované metylovou skupinou,

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

xv) $-C_{1-8}halogénalkyl$,

xvi) skupina všeobecného vzorca



xvii) aryl, a

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

Z^2 znamená C alebo N,

Z^1 , Z^3 a Z^4 spoločne so Z^2 a atómom uhlíka tvoria päťčlenný aromatický heterocyklus,

R^3 znamená $C_{1-3}alkyl$ alebo cyklopropyl, pokiaľ Z^2 znamená atóm uhlíka, potom R^3 môže tiež znamenať CH_2OH ,

R^4 a R^5 nezávisle znamenajú vodík, $C_{1-6}alkyl$, aryl $arylC_{1-6}alkyl$ alebo NR^4R^5 spoločne môže znamenať pyridinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, azetidiny, azepinyl, piperazinyl alebo $N-C_{1-6}alkyl-piperazinyl$,

R^6 znamená $-OH$, $-NH_2$, $-NHCOCH_3$ alebo atóm halogénu,

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

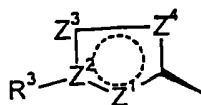
X znamená NR^7 , O, S, SO alebo SO_2 ,

p znamená 0 alebo 1,

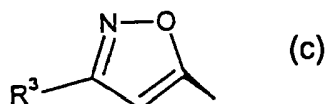
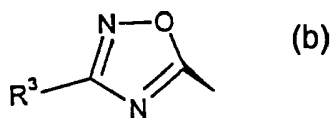
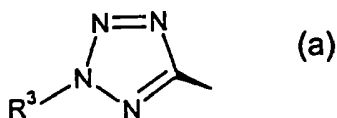
a a b znamenajú nezávisle celé číslo od 0 do 4, kde $a+b$ je v intervale od 3 do 5,

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

pod podmienkou, že zvyšok



neznamená nasledujúce skupiny:



ako aj soli a solváty týchto zlúčenín.

Z^1 , Z^3 a Z^4 nezávisle znamenajú C, N, O alebo S. V prípade, že znamenajú atóm uhlíka a dusíka, potom spoločne s dostatočným množstvom atómov vodíka tvoria aromatický cyklus. Minimálne jeden zo zvyškov Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 a Z^5 znamená heteroatóm. Je výhodné, ak minimálne najmenej jeden z Z^1 , Z^3 a Z^4 znamená atóm dusíka. Predovšetkým je výhodné, ak minimálne najmenej jeden zo Z^1 , Z^3 a Z^4 znamená atóm dusíka a najmenej jeden zo zvyšných atóm uhlíka alebo dusíka. Je výhodné, ak dva alebo tri zo zvyškov Z^1 , Z^2 , Z^3 a Z^4 sú heteroatómy.

C_{x-y} alkyl znamená alifatický uhľovodíkový zvyšok s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nasýtený alebo nenasýtený a obsahujúci x až y atómov uhlíka. To isté sa týka aj alkoxy skupiny. Výhodne sú uvedené skupiny nasýtené.

Aryl znamená mono- a bicycké aromatické kruhy, ako fenyl alebo naftyl a tiež heterocycké aromatické kruhy, obsahujúce 1 až 3 heteroatómy zo skupiny N, O a S, napríklad pyridinyl, pyrimidinyl, tiofenyl, imidazolyl, chinolinyl, furanyl, pyrolyl alebo oxazolyl, prípadne substituované napríklad substituentmi zo skupiny C_{1-6} -alkyl, atóm halogénu, hydroxyskupina, nitroskupina, C_{1-6} alkoxy skupina, kyano skupina, aminoskupina, $-SO_2NH_2$ alebo $-CH_2OH$.

Príkladom C_{3-8} cykloalkylových skupín vo význame R^1 a R^2 môžu byť monocyklické skupiny, ako je cyklopentyl alebo cyklohexyl a bicycké skupiny, napríklad norbornyl ako je exonorborn-2-yl.

Zo skupín $(\text{aryl})_2\text{CHCH}_2-$ vo význame R^1 a R^2 je možné uviesť skupinu $\text{Ph}_2\text{CHCH}_2-$ alebo podobnú skupinu, v ktorej je jedna alebo obidve fenylové skupiny substituované, napríklad atómom halogénu alebo C_{1-4} alkylovým zvyškom.

Príkladom C_{3-8} cykloalkyl C_{1-6} alkylu vo význame R^1 a R^2 môže byť etylcyklohexyl.

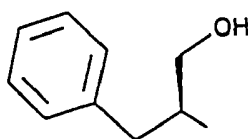
Ako príklad C_{1-8} alkylovej skupiny vo význame R^1 a R^2 je možné uviesť skupiny $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})_3$, $-\text{CH}(\text{Et})_2$ a $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Z aryl C_{1-6} alkylových skupín vo význame R^1 a R^2 je možné uviesť skupiny $-(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, v ktorých fenylová skupina môže byť raz alebo viackrát substituovaná atómom halogénu, napríklad jód, aminoskupinou, metoxy-skupinou, hydroxyskupinou, $-\text{CH}_2\text{OH}$ alebo $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, ďalej môže ísť o $-(\text{CH}_2)_2$ -pyridinyl, napríklad $-(\text{CH}_2)_2$ -pyridín-2-yl, prípadne substituovaný aminoskupinou, $-(\text{CH}_2)_2$ -imidazolyl, napríklad 1*H*-imidazol-4-yl, v tejto skupine môže byť imidazolyl prípadne *N*-substituovaný C_{1-6} alkylovým zvyškom, najmä metylovým zvyškom.

Ako príklady skupiny $\text{R}^4\text{R}^5\text{N}-\text{C}_{1-6}$ alkyl vo význame R^1 a R^2 je možné uviesť etylpiperidín-1-yl, etylpyrolidín-1-yl, etylmorfolín-1-yl, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{pyridín-2-yl})$ a $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$.

Príkladom skupiny C_{1-6} alkyl- $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$ vo význame R^1 a R^2 je napríklad $\text{Me}_2\text{CHCH}(\text{CH}_2\text{OH})-$.

Skupiny aryl C_{1-5} alkyl- $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$ vo význame R^1 a R^2 zahŕňujú skupinu $\text{PhCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$ a najmä skupinu vzorca

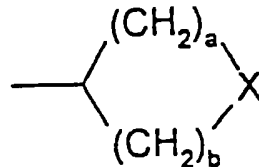


Ako príklad skupiny aryl C_{1-5} alkyl- $\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ vo význame R^1 a R^2 je možné uviesť skupinu $\text{PhCH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2-$.

Príkladom C_{3-8} cykloalkylových skupín, nezávisle substituovaných jednou alebo väčším počtom (1, 2 alebo 3) skupín $-(\text{CH}_2)_p\text{R}^6$ vo význame R^1 a R^2 je napríklad možné uviesť 2-hydroxycyklopentyl, najmä *trans*-2-hydroxycyklopentyl, a 4-aminocyklohexyl, najmä *trans*-4-aminocyklohexyl.

Skupiny $\text{H}_2\text{NC(=NH)NHC}_{1-6}\text{alkyl}$ vo význame R^1 a R^2 zahŕňujú skupinu $\text{H}_2\text{NC(=NH)NH(CH}_2)_2$.

Príkladom skupiny všeobecného vzorca

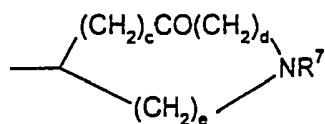


vo význame R^1 a R^2 je možné uviesť pyrolidín-3-yl, piperidín-3-yl, piperidín-4-yl, tetrahydro-1,1-dioxid, tiofén-3-yl, tetrahydropyrán-4-yl, tetrahydrotiopyrán-4-yl, 1,1-dioxohexahydro-1.λ.6.tiopyrán-4-yl alebo deriváty týchto skupín, v ktorých atóm dusíka v kruhu je substituovaný C_{1-6} -alkylovou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

Skupiny $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl-OH}$ vo význame R^1 a R^2 zahŕňujú napríklad skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ a $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

C_{1-8} halogénalkylové skupiny vo význame R^1 a R^2 sú napríklad skupiny $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ a $(\text{CH}_3)_2\text{CIC}(\text{CH}_2)_3$.

Príkladom skupín všeobecného vzorca



vo význame R^1 a R^2 je možné uviesť 2-oxopyrolidín-4-yl, 2-oxopyrolidín-3-yl alebo deriváty týchto skupín, v ktorých je atóm dusíka v kruhu substituovaný C_{1-6} -alkylovou skupinou, ako je napríklad metylová skupina alebo benzylovou skupinou.

Ako príklad arylovej skupiny vo význame R^1 a R^2 je možné uviesť fenyľ, prípadne substituovaný atómom halogénu, napríklad fluóru, najmä v polohe 4.

Ako príklady skupiny $-(\text{CH}_2)_i\text{SO}_2\text{NH}_g(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})_{2-9}$ vo význame R^1 a R^2 je možné uviesť skupiny $-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NHMe}$ a príkladom skupiny $(\text{CH}_2)_i\text{SO}_2\text{NH}_g(\text{aryl-C}_{1-4}\text{alkyl})_{2-9}$ môže byť vo význame R^1 a R^2 skupina $-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{Ph}$.

Vo význame R^7 môže byť príkladom C_{1-6} alkylového zvyšku metyl, príkladom C_{1-6} alkylarylového zvyšku vo význame R^7 môže byť benzyl a príkladom COC_{1-6} alkylovej skupiny vo význame R^7 môže byť $-\text{COCH}_3$.

Vo výhodných uskutočneniach neznamenajú R^1 a R^2 súčasne atómy vodíka.

Výhodným významom pre R^1 je $(\text{aryl})_2\text{CHCH}_2-$, C_{1-8} alkyl, arylC_{1-6} alkyl alebo vodík.

Výhodným významom pre R^2 môžu byť skupiny $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{C}_{1-3}$ alkyl, 4-aminocyklohexyl, pyrrolidínyl alebo $\text{arylCH}_2\text{CH}_2$, predovšetkým kde aryl znamená (1- C_{1-3} alkyl-1*H*-imidazol-4-yl).

Výhodne R^3 znamená metyl, etyl, *n*-propyl, izopropyl, cyklopropyl, $-\text{CH}_2\text{OH}$ (keď Z^2 znamená C), predovšetkým metyl, etyl, *n*-propyl alebo cyklopropyl, najmä metyl, etyl alebo cyklopropyl, najvýhodnejšie etyl.

Zvlášť výhodným významom pre R^4 a R^5 je nezávisle atóm vodíka, aryl alebo NR^4R^5 spoločne znamenajú pyrrolidínyl, piperidínyl, morfolínyl, azetidínyl, azepínyl, piperazínyl alebo *N*-metylpiperazínyl.

Výhodným významom pre *p* je 0.

R^6 výhodne znamená OH alebo NH_2 .

Výhodne *a* znamená 2.

Výhodne *b* znamená 1 alebo 2.

Výhodne *X* znamená NR^7 , napríklad NH, O, S alebo SO_2 , predovšetkým O, S alebo NH.

Výhodne *c* znamená 0 a buď *d* znamená 1 a *e* znamená 1 alebo *d* znamená 0 a *e* znamená 2.

R^7 výhodne znamená atóm vodíka.

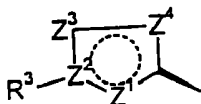
Zvlášť výhodným významom pre R^1 je $\text{Ph}_2\text{CHCH}_2-$, vodík alebo $\text{CH}(\text{Et})_2$, najmä $\text{Ph}_2\text{CHCH}_2-$.

Najvýhodnejším významom pre R^2 je etyl-piperidín-1-yl, $\text{PhCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, *trans*-4-amino-cyklohexyl, 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)- CH_2CH_2- , etylmorfolín-1-yl, pyrrolidín-3-yl, etyl-pyridín-2-yl, $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NH}(\text{CH}_2)_2$, cyklopentyl alebo etylcyklohexyl.

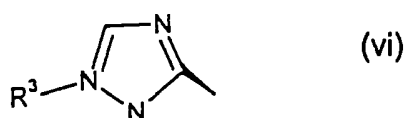
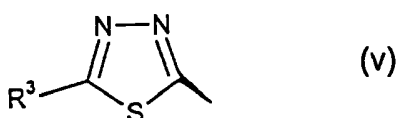
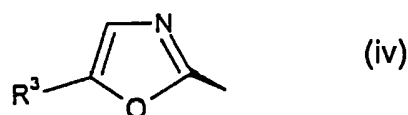
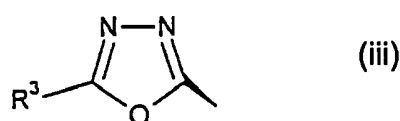
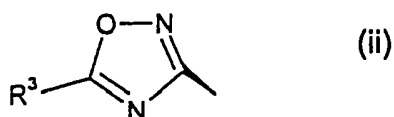
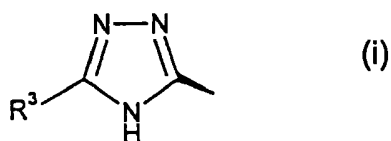
Výhodne Z^2 znamená C.

Výhodne Z^4 znamená N.

Výhodne zvyšok



znamená jednu z týchto skupín:



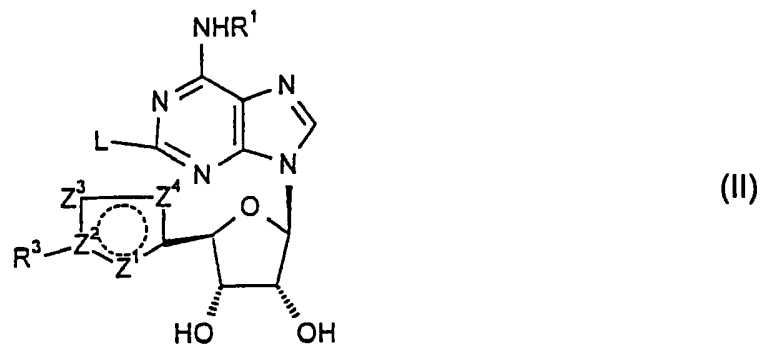
Vyššie uvedené skupiny znamenajú: i) triazolyl, ii) 4'-1,2,4-oxadiazolyl, iii) 4'-1,3,4-oxadiazolyl, iv) 1,3-oxazolyl, v) 1,3,4-tiadiazolyl a vi) *N*-alkyl-triazolyl.

Výhodné sú i) triazolyl, ii) 4'-1,2,4-oxadiazolyl, iii) 4'-1,3,4-oxadiazolyl a vi) *N*-alkyl-triazolyl.

Najvýhodnejšou skupinou je i) triazolyl.

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

Súčasť podstaty vynálezu tvorí aj spôsob výroby derivátov všeobecného vzorca I, v ktorom sa v prvej časti spôsobu na zlúčeninu všeobecného vzorca II

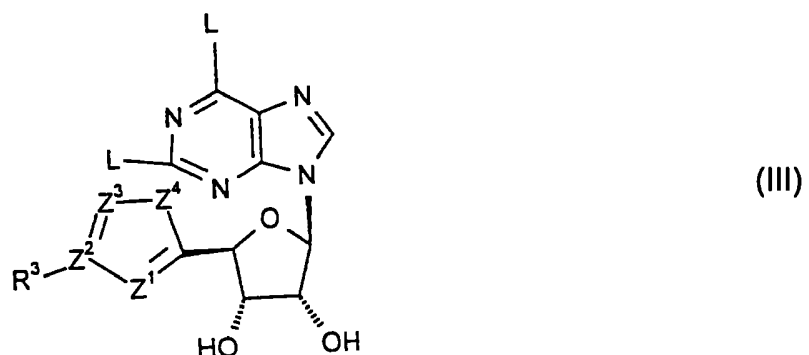


kde L znamená odštiepiteľnú skupinu, ako je atóm halogénu, najmä chlóru, alebo na jej chránený derivát, pôsobí zlúčeninou R^2NH_2 alebo jej chráneným derivátom.

Reakcia podľa postupu a) sa zvyčajne uskutočňuje zahriatím reakčných zložiek na teplotu 50 až 150 °C v prítomnosti inertného rozpúšťadla, napríklad DMSO. Derivát všeobecného vzorca II sa obyčajne použije vo forme, v ktorej sú obidve hydroxylové skupiny chránené, napríklad acetylovou skupinou alebo acetonidom. Zlúčeniny všeobecného vzorca R^2NH_2 sú známe alebo sa môžu vyrobiť všeobecne známymi postupmi.

Táto prvá časť je vhodná predovšetkým na prípravu 1,3-oxazolyliu a *N*-substituovaných triazolových zlúčenín.

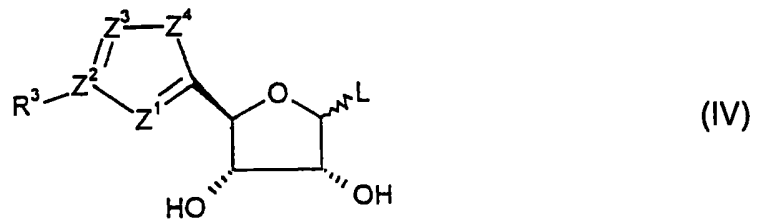
Zlúčeniny všeobecného vzorca II alebo jej chránené deriváty sa pripravujú reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca III



alebo jej chránených derivátov so zlúčeninou všeobecného vzorca R^1NH_2 .

Reakcia sa uskutočňuje za prítomnosti zásady, napríklad amínovej bázy (diizopropyletylamínu) v rozpúšťadle (izopropanole) za zvýšenej teploty (50 °C).

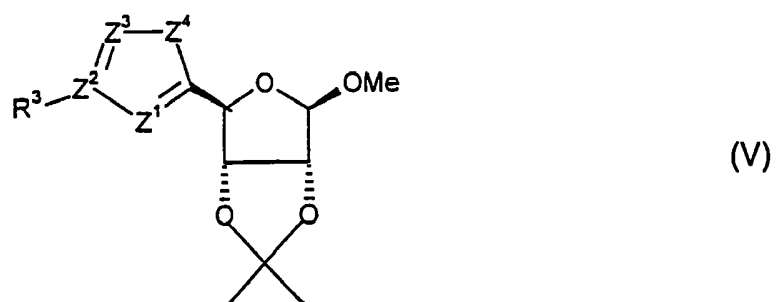
Zlúčeniny všeobecného vzorca III alebo ich chránené deriváty sa pripravujú reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IV



kde L znamená odštiepiteľnú skupinu,
alebo jej chráneneho derivátu s 2,6-dichlórpurinom.

Je výhodné použiť zlúčeninu všeobecného vzorca IV, v ktorej sú 2- a 3-hydroxylové skupiny ribózy chránené, napríklad acetylovými skupinami. Odštiepiteľnou skupinou L môže byť hydroxyskupina, výhodne ide o C₁₋₆alkoxy-skupinu, ako napríklad metoxyskupinu alebo etoxyskupinu, esterovú skupinu, ako je acetyloxyskupina alebo benzoyloxyskupina alebo atóm halogénu. Výhodnou odštiepiteľnou skupinou L je acetyloxyskupina. Reakciu je možné uskutočniť zmiešaním reakčných zložiek v inertnom rozpúšťadle, ako je MeCN v prítomnosti Lewisovej kyseliny, ako je TMSOTf a DBU.

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



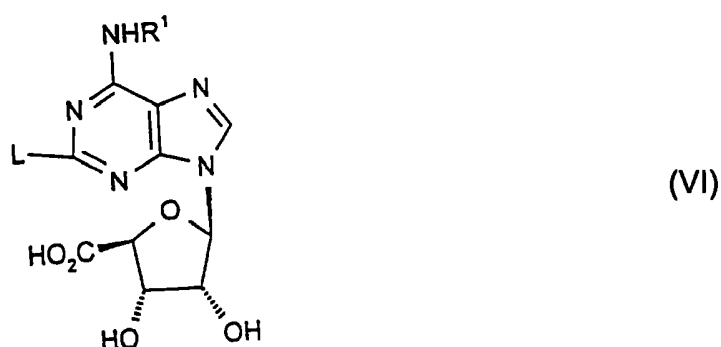
pôsobením roztoku kyseliny trifluóroctovej vo vode a následným pôsobením anhydridu kyseliny octovej v rozpúšťadle (pyridíne, DMAP, trietylnitrile, DCM alebo v ich zmesi).

Zlúčeniny všeobecného vzorca IV, v ktorých L znamená atóm halogénu, je možné pripraviť zo zodpovedajúceho 1'-alkoholu alebo 1'-esteru (acetátu) za pôsobenia bezvodým chlorovodíkom alebo bromovodíkom.

1'-Jodidy je možné pripraviť pôsobením trimetylsilyl-jodidu a 1'-fluoridy je možné pripraviť pôsobením DAST. Vhodnými môžu byť aj inertné rozpúšťadlá, napríklad dietyléter, dichlórmetán, tetrahydrofurán alebo tetrachlórmetán.

Zlúčeniny všeobecného vzorca V je možné pripraviť z D-ribózy za použitia postupov opísaných v PCT č. PCT/EP97/07197, pričom heterocyklus sa pripraví zodpovedajúcim spôsobom.

Vynález sa týka aj druhej časti prípravy zlúčenín všeobecného vzorca II, kde derivát všeobecného vzorca VI

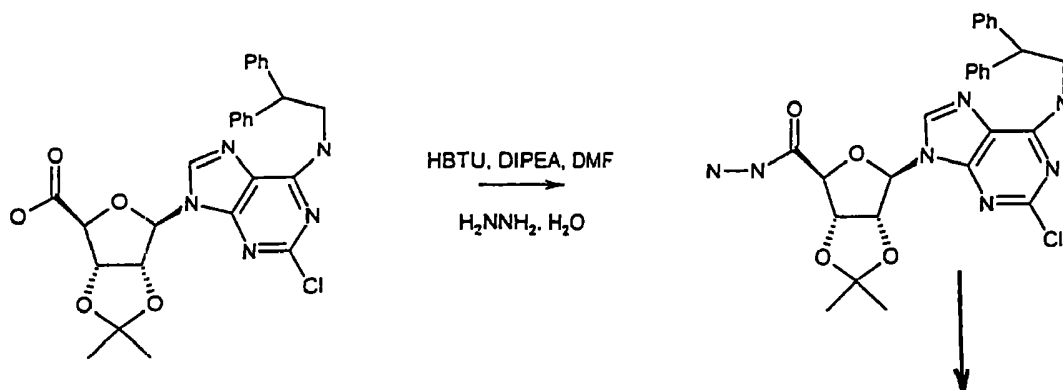


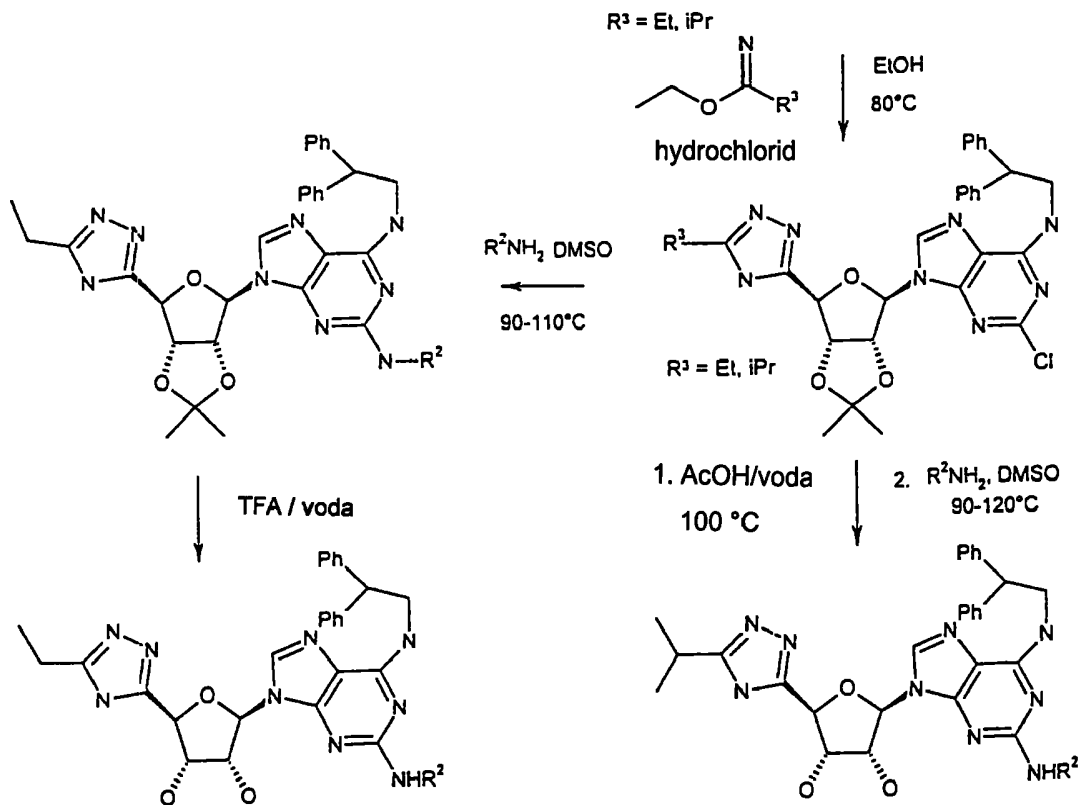
reaguje s činidlami všeobecne používanými na prípravu zodpovedajúceho heterocyklu, obsahujúceho Z¹, Z², Z³ a Z⁴. Zlúčeniny všeobecného vzorca VI, kde R¹ znamená PhCHCH₂ a L znamená chlór, sú opísané v príprave 4, patentovej prihlášky PCT s číslom zverejnenia WO 94/17090. Ostatné zlúčeniny všeobecného vzorca VI je možné pripraviť podobne alebo všeobecne známymi spôsobmi.

Druhá časť prípravy sa týka prípravy triazolyly, 4'-1,2,4-oxadiazolyly, 4'-1,3,4-oxadiazolyly a 1,3,4-tiadiazolylových zlúčenín.

Nasledujú výhodné postupy prípravy zlúčenín vzorca I, kde päťčlenný aromatický heterocyklus je jednou zo skupín i) až vi). Zvyšky R¹ a R³ sú ilustračné.

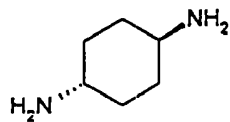
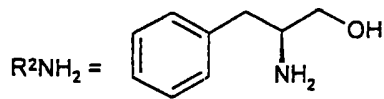
i) triazolyl



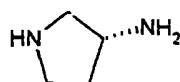
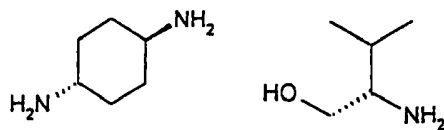
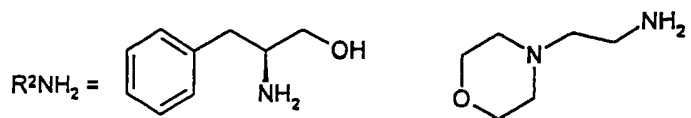


Vyššie uvedené postupy sú zvlášť vhodné, ak

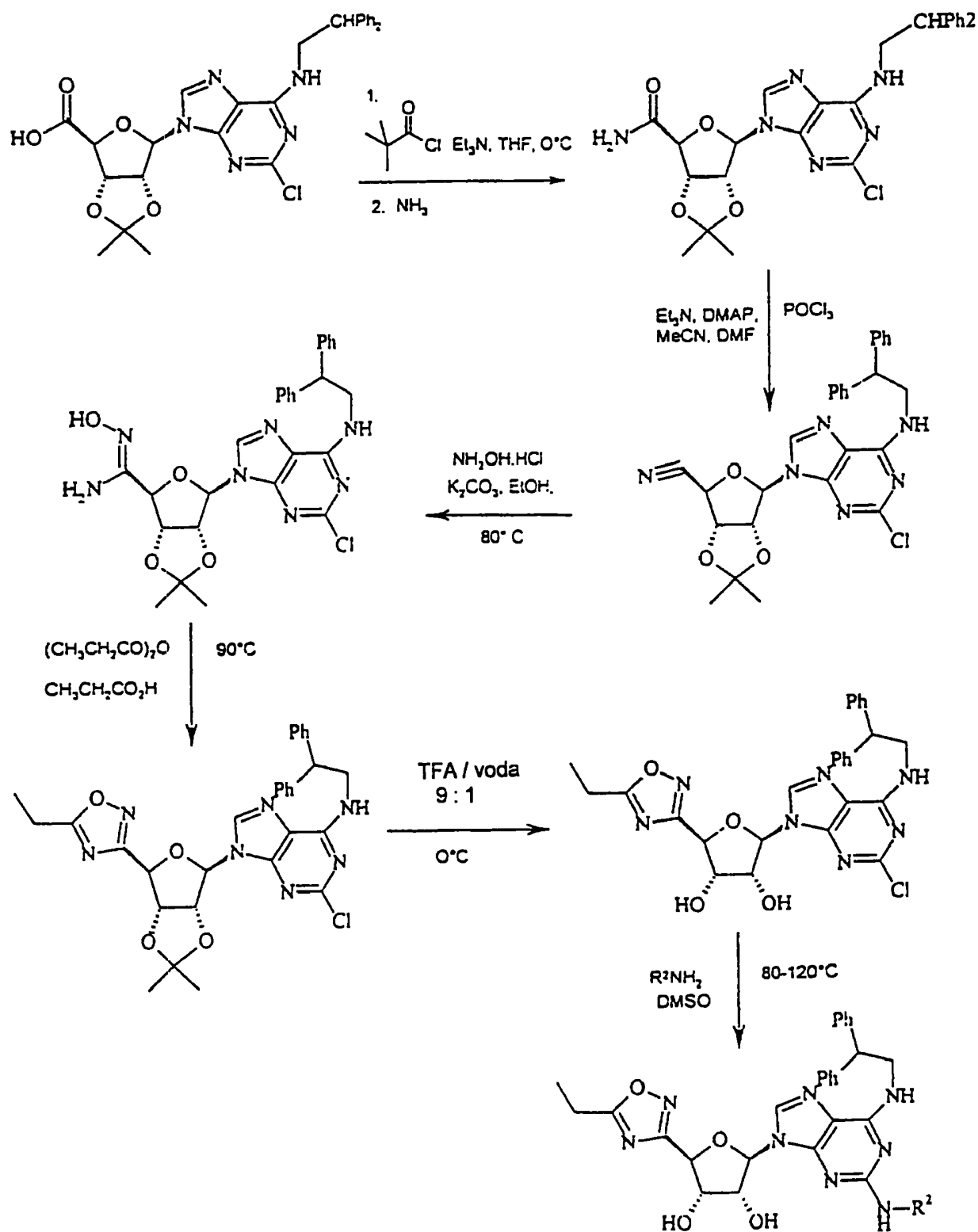
R^3 je izopropyl



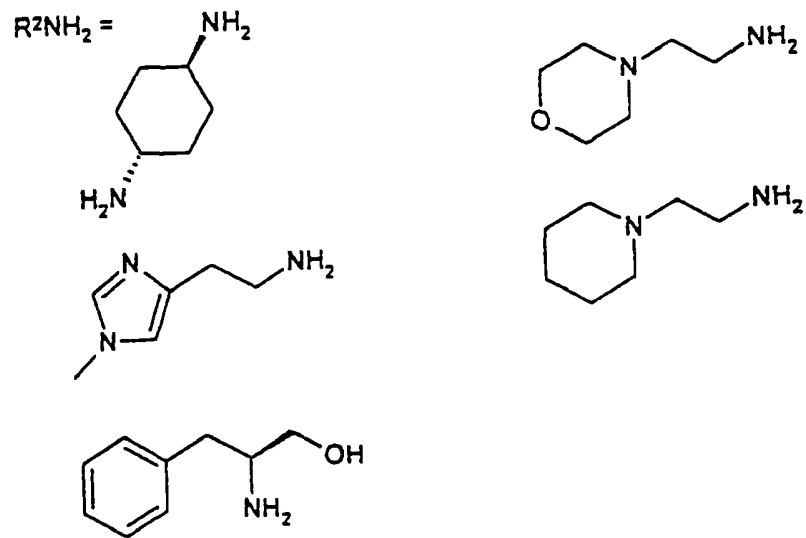
R^3 je etyl,



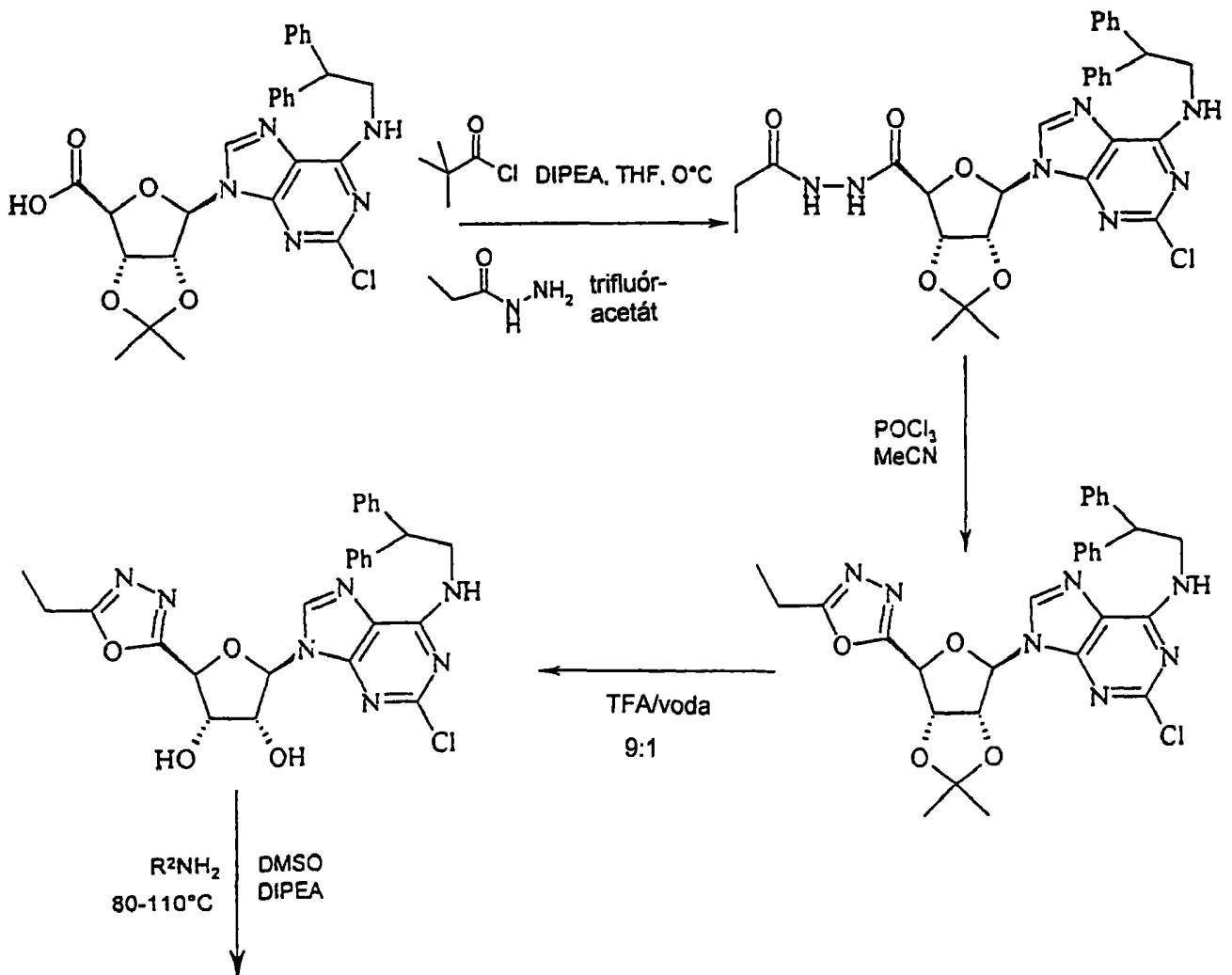
ii) 4'-1,2,4-oxadiazolyl

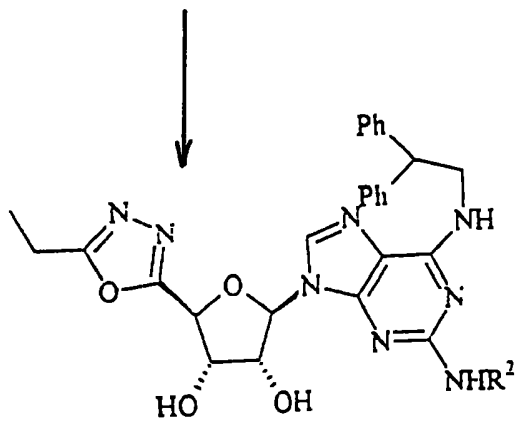


Vyššie uvedená reakcia je vhodná, ak:

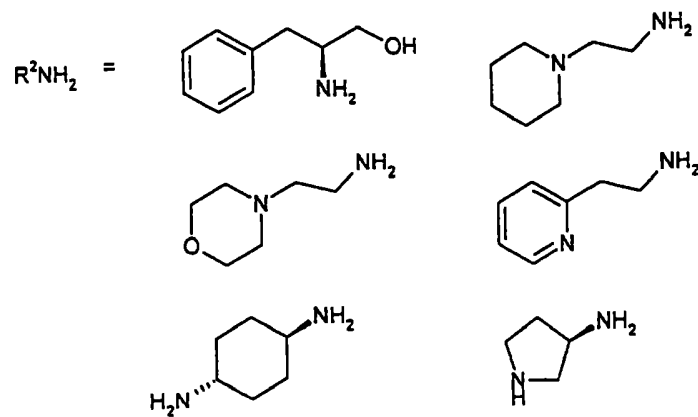


iii) 4'-1,3,4-oxadiazolyl

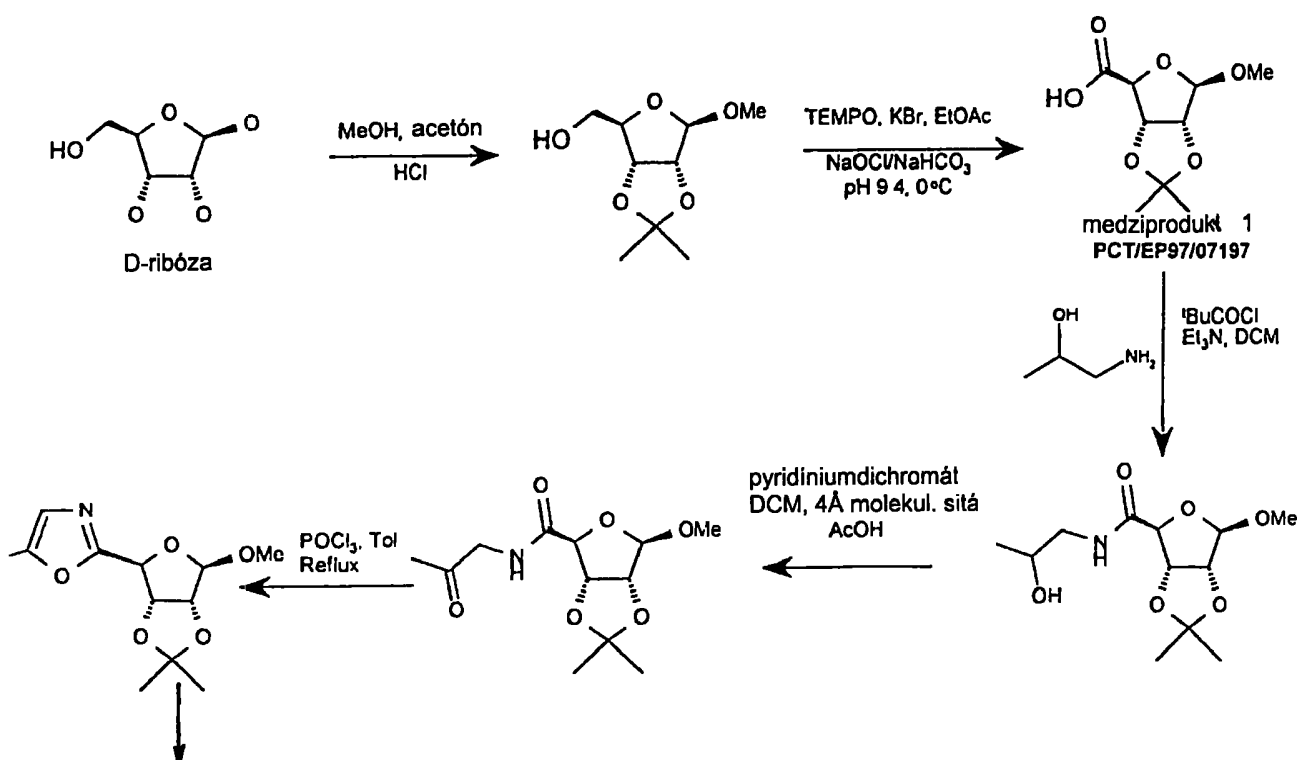


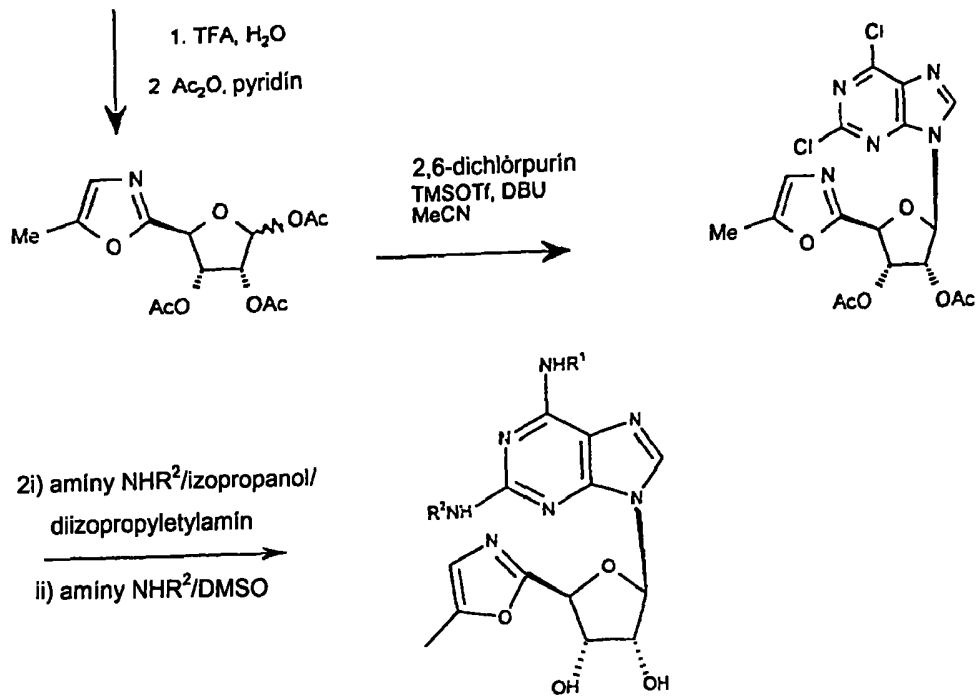


Vyššie uvedená schéma je vhodná najmä, ak:

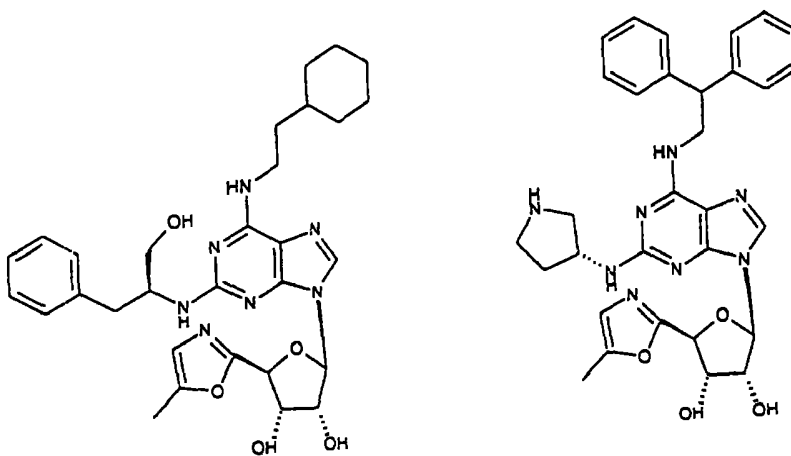


iv) 1,3-oxazolyl

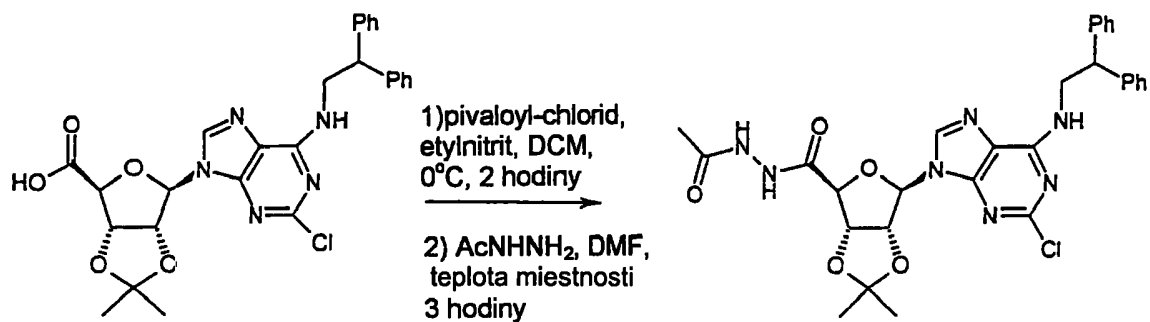




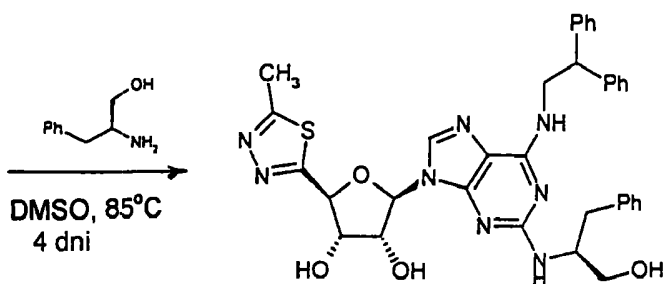
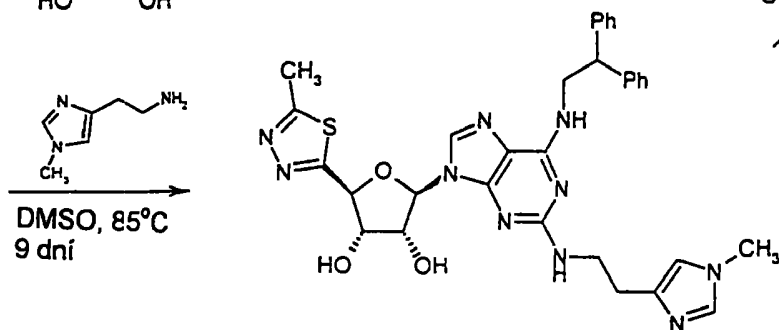
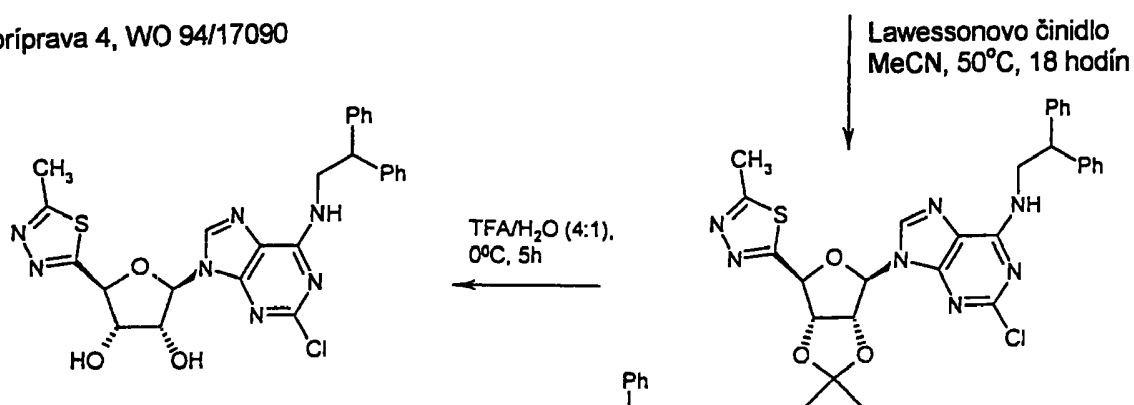
Vyššie uvedená schéma je vhodná najmä na prípravu:



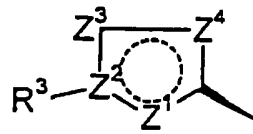
v) 1,3,4-tiadiazolyl



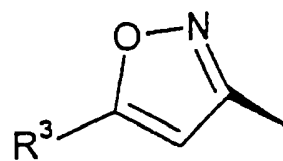
príprava 4, WO 94/17090



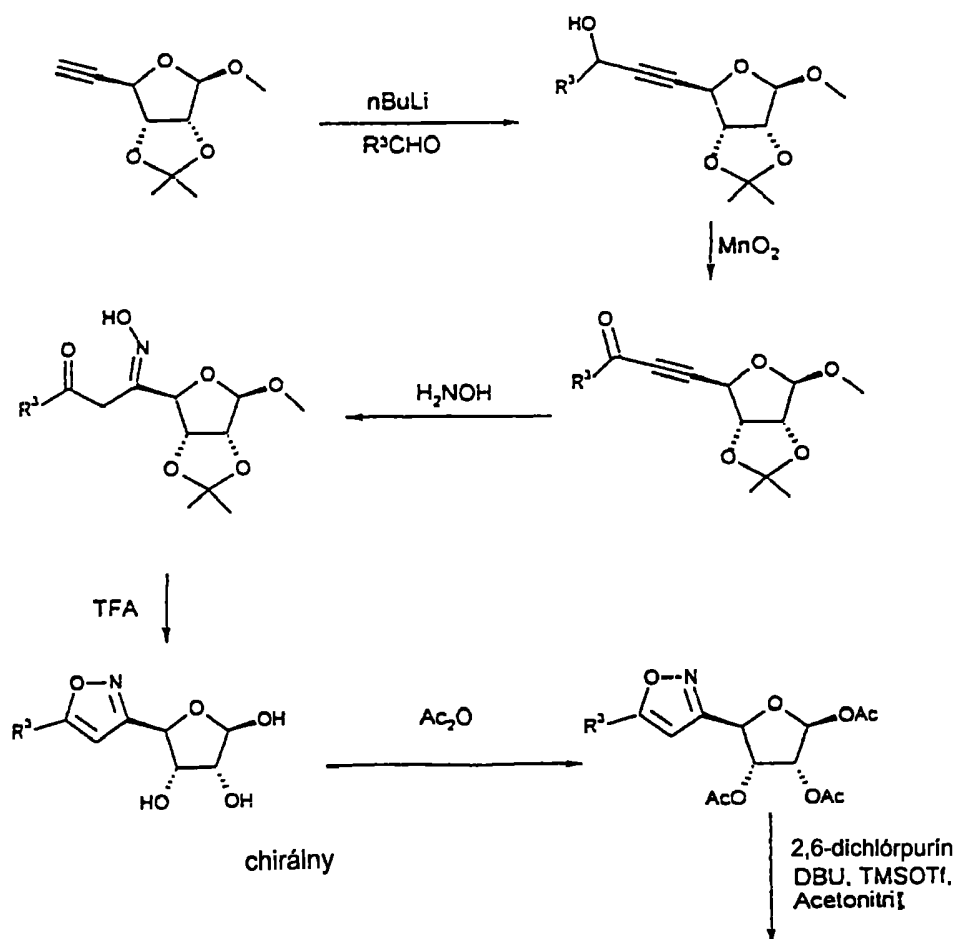
Podľa nasledujúcej reakčnej schémy je možné pripraviť zlúčeniny, v ktorých skupina všeobecného vzorca

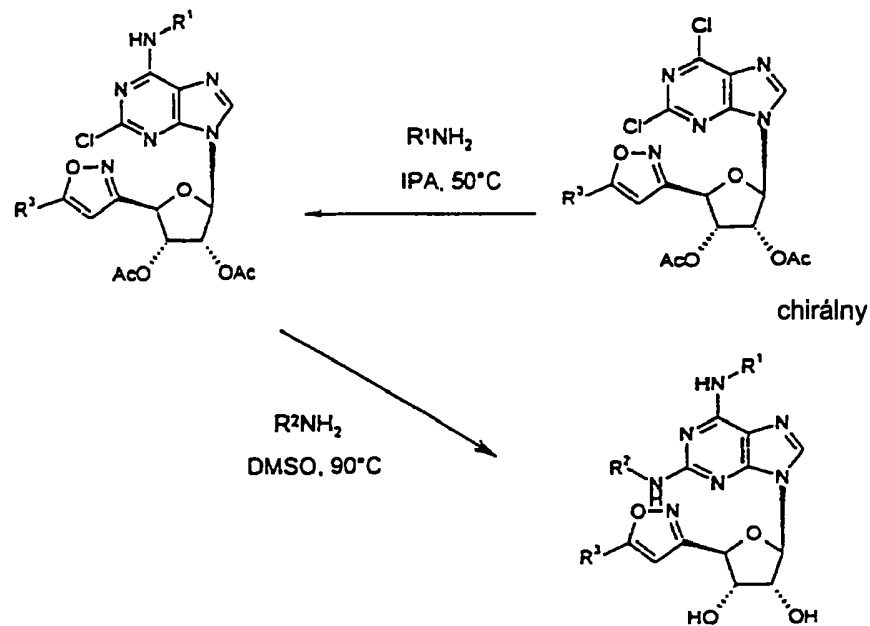


znamená substituovanú reverznú izoxazolovú skupinu vzorca



Schéma





Príklady ochranných skupín a spôsobu ich odstránenia je možné nájsť v publikácii T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, J. Wiley and Sons, 1991. Vhodnými ochrannými skupinami na hydroxyskupine sú napríklad alkyl, ako metyl, acetálové skupiny, ako acetonidy a acylové skupiny, ako acetyl alebo benzoyl. Tieto skupiny je možné odstrániť hydrolýzou. Ďalšou vhodnou skupinou je arylalkyl, ako napríklad benzyl, odstrániteľný katalytickou hydrogenáciou. Výhodnými ochrannými skupinami na aminoskupine sú napríklad sulfonyl ako tosyl, acyl ako je benzoylkarbonyl alebo *tert*-butoxy-karbonyl a arylalkyl, ako napríklad benzyl, tieto skupiny je možné odstrániť hydrolýzou alebo hydrogenolýzou podľa potreby.

Výhodnými soľami zlúčenín všeobecného vzorca I sú fyziologicky prijateľné soli, napríklad adičné soli s kyselinami, odvodené od anorganických a organických kyselín, napríklad hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, fosfáty, acetáty, benzoáty, citráty, jantarany, mliečnany, vínany, fumaráty a maleáty, 1-hydroxynaftoáty, metán-sulfonáty a tiež soli s anorganickými bázami, napríklad soli s alkalickými kovmi, ako sú sodné soli. Tie soli, ktoré nie sú fyziologicky prijateľné, je možné použiť na prípravu zlúčenín vzorca I a ich fyziologicky prijateľných solí. Ako príklady týchto solí je možné uviesť trifluóracetáty a mravčany.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zlúčeniny podľa vynálezu je možné napríklad spracovať na prostriedky, určené na perorálne, parenterálne, miestne alebo rektálne podanie, výhodné je parenterálne alebo miestne podanie, napríklad vo forme aerosólu. Najvýhodnejší spôsob podania je miestne podanie do pľúc, napríklad vo forme aerosólu alebo vo forme suchého prášku.

Tablety a kapsuly na perorálne podanie môžu obsahovať bežné pomocné látky, ako sú spojivá, napríklad sirup, akáciovú gumu, želatínu, sorbitol, tragant, povarený škrob, celulóza alebo polyvinylpyrolidón, ďalej plnivá, ako sú laktóza, mikrokryštalická celulóza, cukry, kukuričný škrob, fosforečnan vápenatý alebo sorbitol, klzné látky, ako sú stearan horečnatý, kyselina stearová, mastenec, polyetylénglykol alebo oxid kremičitý, dezintegračné činidlá, ako zemiakový škrob,

sodná soľ zosietenej karmelózy alebo sodná soľ glykolátu škrobu alebo zmáčadlo, napríklad laurylsíran sodný. Tablety môžu byť potiahnuté zvyčajným spôsobom.

Kvapalné prostriedky na perorálne podanie môžu mať napríklad formu suspenzií, roztokov alebo emulzií vo vode alebo v oleji, sirupov alebo elixírov, alebo môžu byť dodávané ako suché produkty, určené na rekonštitúciu vo vode alebo v inom nosnom prostredí tesne pred podaním. Tieto kvapalné prostriedky môžu obsahovať bežné prísady, ako suspenzné činidlá, ako sú sorbitolový sirup, metylcelulóza, glukózový sirup, želatína, hydroxymetylcelulóza, karboxymetylcelulóza, gél stearanu hlinitého alebo hydrogenované jedlé oleje, ďalej emulgačné činidlá, ako je lecitín, sorbitan monooleát alebo akáciová guma, nosné prostredie nevodnej povahy, vrátane jedlých olejov, ako sú mandľový olej, frakcionovaný kokosový olej, estery typu olejov, propylénglykol alebo etylalkohol a tiež konzervačné prostriedky, ako sú metyl- alebo propyl-*p*-hydroxybenzoát alebo kyselina sorbová. Tieto prostriedky môžu obsahovať aj pufre, chuťové látky, farbivá a/alebo sladidlá, napríklad manitol.

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

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

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

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

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

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

Prášky na vonkajšie podanie sa pripravujú s použitím vhodného práškoveho základu, ako je mastenec, laktóza alebo škrob. Kvapky môžu byť pripravené vo vodnom alebo nevodnom prostredí a môžu obsahovať jeden alebo viac dispergačných, solubilizačných alebo suspenzných činidiel a vodné a nevodné bázy.

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

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

Kapsuly a ampuly, napríklad zo želatíny, alebo blistre s použitím laminovanej hliníkovej fólie na použitie v inhalačných alebo insuflačných prístrojoch môžu

obsahovať práškovú zmes zlúčeniny podľa vynálezu a vhodného práškového nosiča, napríklad laktózy alebo škrobu.

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

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu môžu byť použité aj spoločne s inými látkami s liečebným účinkom, napríklad s protizápalovými látkami, ako sú kortikosteroidy, napríklad fluticazónpropionát, beclometazónpropionát, mometazónfuroát, triamcinolonacetonid alebo budesonid, alebo môže ísť o látky typu NSAID, ako je kromoglykát sodný alebo tiež o β -adrenergné látky ako je salmeterol, salbutamol, formoterol, fenoterol alebo terbutalín alebo ich soli a tiež o protiiinfekčné látky, ako sú antibiotiká alebo protivírusové látky.

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

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

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

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

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

Zlúčeniny podľa vynálezu majú v porovnaní so známymi látkami s podobnými účinkami tú výhodu, že sú účinnejšie, selektívnejšie, majú menej vedľajších účinkov, ich účinok je predĺžený a zlúčeniny sú dobre biologicky dostupné pri výhodných

spôsoboch podania, majú menšiu systémickú účinnosť pri podávaní inhaláciou alebo majú iné žiaduce vlastnosti, ktoré známe látky používané na rovnaký účel, nemajú.

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

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

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

Selektivita zlúčenín podľa vynálezu proti rôznym podtypom receptora adenosínu bola stanovená na vaječníkových bunkách čínskeho škrečka, CHO po transfekcii génom pre príslušný ľudský receptor pre adenosín spôsobom, opísaným v publikácii Castanon M. J., Spevak W., 1994. Bunky CHO boli tiež podrobené transfekcii cyklickými prvkami AMP, podporujúcimi gén na vylučovanie alkalické fosfatázy placentou, SPAP podľa Wood, 1995. Účinok skúmaných látok bol stanovený na základe ich účinku na základnú hladinu cAMP (A2a) alebo na hladinu cAMP po podaní forskolínu (A1 a A3), čo sa prejaví zmenou hladiny SPAP. Týmto spôsobom boli stanovené hodnoty EC_{50} pre jednotlivé látky vzhľadom na *N*-etylkarboxamid-adenosín, NECA ako neselektívneho agonistu.

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

Príklady uskutočnenia vynálezu

Všeobecne údaje

Všetky produkty v príkladovej časti boli čistené chromatografiou na stĺpci. Pod pojmom „rýchla chromatografia“ sa rozumie chromatografia na silikagéli s priemerom častíc 0,040 až 0,063 mm (napríklad Merck 9385), pričom elúcia stĺpca je urýchlená tlakom dusíka až 0,035 MPa (5 psi).

V prípade chromatografie na tenkej vrstve, TLC, boli použité dosky silikagél 5 x 10 cm (silikagél 60 F₂₅₄, napríklad Merck 5719) pri vizualizácii detektormi pracujúcimi v UV oblasti elektromagnetického žiarenia, pokiaľ nie je uvedené inak.

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

Štandardná automatizovaná preparatívna HPLC, stĺpec, podmienky a elučné činidlo

Automatizovaná preparatívna vysokotlaková kvapalinová chromatografia (autoprep. HPLC) bola vykonávaná pri použití stĺpca Supelco™ ABZ (veľkosť častíc 5 µm, výška kolóny 100, vnútorný priemer kolóny 22 mm), elúcia bola vykonávaná zmesou rozpúšťadiel i) 0,1% kyselina mravčia vo vode a ii) 0,05% kyselina mravčia v acetonitrile, rozpúšťadlo je uvedené ako percentuálny obsah zložky ii) v systéme, rýchlosť elúcie bola 4 ml za minútu. Ak nie je uvedené inak, bol použitý gradient 5 až 95 % v priebehu 20 minút.

Systém LC/MS

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

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

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

System C: A Supelco ABZ+, 3,3 cm x 4,6 mm vnútorný priemer, na elúciu boli použité rozpúšťadlá: A - 0,1 % obj. kyseliny mravčej + 10 mmol octanu amónneho vo vode a B - 95:5 acetonitril:voda + 0,05 % obj. kyseliny mravčej. Bol použitý nasledujúci gradient: 100 % A na 0,7 min, A+B zmes, gradient 0 až 100 % B na 3,7 min, podržanie pri 100 % B 0,9 min, návrat k 0 % B v priebehu 0,2 min. Bola použitá pozitívna a negatívna ionizácia.

Medziprodukty

Medziprodukt 1

Príprava 2-(hydroxypropyl)amidu kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-metoxy-2,2-dimetyl-tetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej

Do ochladeného roztoku 8,69 g (39,8 mmol) medziproduktu 1 uvedeného v PCT/EP97/07197 a 6,1 ml (43,8 mmol) trietylamínu v 120 ml dichlórmetánu v kúpeli ľadu a vody sa v atmosfére dusíka za stáleho miešania po kvapkách pridá 4,9 ml (39,8 mmol) trimetylacetylchloridu. Po 45 minútach sa pridá 3,7 ml (77,8 mmol) izopropanolamínu a reakčná zmes sa nechá zahriať na teplotu 20 °C a 20 hodín sa mieša. Po pridaní 100 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného sa vodná zmes ďalej extrahuje trikrát 100 ml dichlórmetánu. Zlúčené organické podiely sa premyjú 60 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, sušia sa nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu za vzniku 11,8 g výslednej zlúčeniny ako svetložltej gumy.

TLC SiO₂ (čistý etylacetát): R_f = 0,30.

Medziprodukt 2

Príprava 2-(oxopropyl)amidu kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-metoxy-2,2-dimetyl-tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej

V kúpeli ľadu a vody sa na teplotu 0 °C ochladí zmes 1,68 g (6,1 mmol) medziproduktu 1, 1,2 ml kyseliny octovej a 2,52 g molekulových síť s veľkosťou 6 Å v 45 ml bezvodého dichlórmetánu a do reakčnej zmesi sa za stáleho miešania

po častiach pridá 3,68 g (9,8 mmol) pyridíniumdichromanu. Po 15 minútach sa ľadový kúpeľ odstráni a reakčná zmes sa 2 hodiny mieša pri teplote 20 °C. Po pridaní ďalších 0,46 g (1,2 mmol) pyridíniumdichromanu sa reakčná zmes 30 minút mieša, pridá sa 15 ml izopropanolu a reakčná zmes sa 15 minút mieša. Po filtrácii cez vrstvu Harbournlite J2 a zahustení vo vákuu sa vytvorený produkt čistí rýchlou chromatografiou na kolóne oxidu kremičitého pri elúcii cyklohexánom a zmesou etylacetátu v pomere 2:1 a 1:1 za vzniku 1,213 g bezfarebného oleja.

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

Medziprodukt 3

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

V 15 ml bezvodého toluénu sa v atmosfére dusíka rozpustí 1,213 g (4,4 mmol) medziproduktu 2 a do zmesi sa pridá 2,48 ml (26,6 mmol) chloridu fosforylu (POCl₃). reakčná zmes sa 2,5 hodiny zahrieva pod refluxom, nechá sa počas 2 hodín ochladiť a ďalej sa ochladí v ľadovom kúpeľi. Do takto ochladeného kúpeľa sa opatrne pridáva 50 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vytvorená zmes sa 1 hodinu energicky mieša, podiely sa oddelia a vodný podiel sa extrahuje trikrát 50 ml etylacetátu. Zlúčené organické podiely sa sušia nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu. Surový produkt sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne oxidu kremičitého pri elúcii zmesou cyklohexánu a etylacetátu v pomere 3:1 za vzniku výslednej zlúčeniny ako 0,616 g svetložltého oleja.

TLC SiO₂ (zmes cyklohexánu a etylacetátu v pomere 1:1): R_f = 0,40.

Medziprodukt 4

Príprava 4*R*,5-diacetoxy-2*S*-(5-metyl-oxazol-2-yl)tetrahydrofurán-3*R*-ylester kyseliny octovej

Na 6,307 g (24,7 mmol) medziproduktu 3 sa pôsobí 32,4 ml kyseliny trifluóroctovej a 3,6 ml vody. Zmes sa nechá 3 hodiny stáť pri teplote 20 °C a potom

sa rozpúšťadlo odstráni odparovaním vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa rozpustí v 40 ml pyridínu v atmosfére dusíka a pridá sa 28 ml anhydridu kyseliny octovej a reakčná zmes sa 16 hodín nechá miešať. Po zahustení vo vákuu sa vytvorený olej rozpustí v 20 ml etylacetátu a roztok sa premyje 20 ml 1M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej, trikrát 20 ml nasýteného vodného hydrogenuhličitanu sodného, raz 20 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, suší sa nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu. Surový produkt sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne silikagélu pri elúcii zmesou cyklohexánu a etylacetátu v pomere 1:1 za vzniku 7,640 g výslednej zlúčeniny ako svetložltého oleja.

TLC SiO₂ (zmes cyklohexánu a etylacetátu v pomere 1:1): R_f = 0,31.

Medziprodukt 5

Príprava 4*S*-acetoxy-2*R*-(2,6-dichlór-purín-9-yl)-5*S*-(5-metyl-oxazol-2-yl)-tetrahydrofuran-3*R*-ylester kyseliny octovej

Do roztoku 2,25 g (6,9 mmol) medziproduktu 4 v 35 ml bezvodého acetonitrilu sa pri teplote 20 °C v atmosfére dusíka postupne pridá 1,83 g (9,7 mmol) 2,6-dichlórpurínu, 1,24 ml (8,3 mmol) DBU a 1,73 ml (8,9 mmol) TMSOTf. Reakčná zmes sa 16,5 hodiny mieša pri teplote 20 °C. Pridá sa ďalšia porcia 0,62 ml (4,2 mmol) DBU a 0,87 ml (4,5 mmol) TMSOTf a po 2 hodinách pri teplote 20 °C sa reakčná zmes zahrieva 1,5 hodiny na teplotu 90 °C. Ochladená reakčná zmes sa zriedi 50 ml etylacetátu a premyje sa dvakrát 50 ml vody. Zlúčené organické podiely sa sušia nad síranom sodným a rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu. Surový produkt sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne oxidu kremičitého pri elúcii zmesou etylacetátu a cyklohexánu v pomere 1:1. Vznikne 2,695 g výslednej zlúčeniny ako bezfarebnej peny.

TLC SiO₂ (zmes cyklohexánu a etylacetátu v pomere 1:1): R_f = 0,24.

Medziprodukt 6

Príprava *N*-acetylhydrazidu kyseliny (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-[2-chlór-6-(2,2-difenyletylamino)purín-9-yl]-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej

Roztok 5 g (9,33 mmol) medziproduktu 5 v 100 ml bezvodého dichlórmetánu sa v atmosfére dusíka ochladí na teplotu 0 °C. Do reakčnej zmesi sa pridá 1,43 ml (10,26 mmol) trietylamínu a následne 1,26 ml (10,26 mmol) pivaloyl-chloridu. Zmes sa 2 hodiny mieša pri teplote 0 °C. Po pridaní 1,10 g (14,85 mmol) acetyl-hydrazínu sa zmes sa stáleho miešania počas 3 hodín zahreje na teplotu 20 °C. Po zahustení vo vákuu sa reakčná zmes rozdelí medzi 150 ml etylacetátu a 30 ml vody. Organický podiel sa premyje 30 ml vody a potom sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a zahustí vo vákuu za vzniku svetložltej tuhej látky. Kryštalizáciou z horúceho dichlórmetánu vznikne 5,17 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky. TLC SiO₂ (etylacetát): R_f = 0,26.

Medziprodukt 7

Príprava {2-chlór-9-[2,2-dimetyl-6S-(5-metyl-[1,3,4]tiadiazol-2-yl)-tetrahydro-(3aR,6aS)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purín-6-yl}-(2,2-difenyletyl)amínu

Na roztok 0,70 g (1,18 mmol) medziproduktu 6 v 15 ml acetonitrilu sa pôsobí roztokom 0,53 g (1,31 mmol) Lawessonovho činidla v 15 ml acetonitrilu a zmes sa 18 hodín mieša pri teplote 20 °C. Zmes sa 6 hodín zahrieva na teplotu 50 °C a následne sa pri teplote 20 °C mieša ďalších 66 hodín. Acetonitril sa odstráni odparovaním za zníženého tlaku a zvyšok sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne silikagélu pri elúcii najskôr toluénom a potom 50%-ným roztokom etylacetátu v cyklohexáne za vzniku 0,43 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky. TLC SiO₂ (etylacetát): R_f = 0,60.

Medziprodukt 8

Príprava (2R,3R,4S,5S)-2-[2-chlór-6-(2,2-difenyl-etylamino)-purín-9-yl]-5-(5-metyl-[1,3,4]tiadiazol-2-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolu

Pri teplote 0 °C sa rozpustí 0,42 g (0,71 mmol) medziproduktu 7 v 15 ml 80%-ného roztoku kyseliny trifluóroctovej vo vode a reakčná zmes sa mieša 5 hodín pri tejto teplote. Po zahustení zmesi vo vákuu sa vytvorený zvyšok rozdelí medzi 40 ml etylacetátu a 5 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného.

Organický podiel sa premyje 5 ml nasýteného roztoku chloridu sodného a potom 5 ml vody, suší sa nad síranom horečnatým, filtruje sa a odparuje za zníženého tlaku za vzniku výslednej zlúčeniny ako 0,34 g špinavobielej tuhej látky.

TLC SiO₂ (etylacetát): R_f = 0,38.

Medziprodukt 9

Príprava hydrazidu kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-[2-chlór-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-purín-9-yl]-2,2-dimetyl-tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej

Na roztok 200 mg (0,4 mmol) kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-[2-chlór-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-purín-9-yl]-2,2-dimetyl-tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej (príprava 4, WO 94/17090) v 2 ml bezvodého dimetylformamidu sa pôsobí 152 mg (0,4 mmol) HBTU a 129 mg (0,18 ml, 1 mmol) diizopropyl-etylaminu. Reakčná zmes sa 15 minút mieša pri teplote miestnosti v atmosfére dusíka. Pridá sa 20 mg (0,019 mmol) hydrátu hydrazínu a reakčná zmes sa ďalších 20 hodín mieša pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa rozdelí medzi 100 ml etylacetátu a 100 ml nasýteného roztoku chloridu amónneho. Organický podiel sa premyje nasýteným roztokom chloridu amónneho, dvakrát 100 ml 2N kyseliny citrónovej, dvakrát 100 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, suší sa nad síranom horečnatým a zahustí sa vo vákuu za vzniku 0,158 g výslednej zlúčeniny ako svetlej peny.

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

Medziprodukt 10

Príprava {2-chlór-9-[2,2-dimetyl-6*R*-(5-metyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-yl)-tetrahydro-(3a*R*,6a*R*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*R*-yl]-9*H*-purín-6-yl}-(2,2-difenyletyl)amínu

Na roztok 780 mg (1,4 mmol) medziproduktu 9 v 25 ml etanolu sa pôsobí 275 mg (2,1 mmol) hydrochloridu etylacetimidátu a 1 ml (7 mmol) trietylaminu, reakčná zmes sa 16 hodín mieša pri teplote refluxu a potom sa ochladí. Reakčná zmes sa zahustí vo vákuu a zvyšok sa rozdelí medzi 200 ml etylacetátu a 200 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Organický podiel sa dvakrát premyje 200 ml nasýteného

roztoku chloridu sodného, suší sa nad síranom horečnatým a zahustí sa vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne silikagélu pri elúcii etylacetátom za vzniku 0,410 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky.

LC-MS systém A: $R_t = 3,40$ minút, m/z 573 (MH^+)

Medziprodukt 11

Príprava {2-chlór-9-[6*R*-(5-etyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-yl)-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*R*-yl]-9*H*-purín-6-yl}-(2,2-difenyyletyl)amínu

Do roztoku 0,696 g (1,27 mmol) medziproduktu 9 v 25 ml etanolu sa pridá 0,89 ml (6,4 mmol) trietylamínu a 0,260 g (1,9 mmol) hydrochloridu etylpropiónimidátu. Reakčná zmes sa 17 hodín mieša pri teplote 80 °C v atmosfére dusíka. Roztok sa nechá ochladiť, zahustí sa vo vákuu a vytvorený zvyšok sa rozdelí medzi 50 ml etylacetátu a 50 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Organický podiel sa premyje 50 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, suší sa nad síranom horečnatým a zahustí sa vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne silikagélu pri elúcii zmesou dichlórmetánu a metanolu v pomere 25:1 vznikne 0,290 g výslednej zlúčeniny ako béžovej tuhej látky.

TLC SiO_2 (dichlórmetán:metanol = 25:1): $R_f = 0,36$.

Medziprodukt 12

Príprava {2-chlór-9-[6*R*-(5-izorpopyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-yl)-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*R*-yl]-9*H*-purín-6-yl}-(2,2-difenyyletyl)amínu

Do roztoku 0,6 g (1,09 mmol) medziproduktu 9 v 15 ml etanolu sa pridá 0,77 ml (5,5 mmol) trietylamínu a 0,230 g (1,97 mmol) hydrochloridu etylesteru 2-metylpropiónimidovej kyseliny. Roztok sa 20 hodín mieša pri teplote 80 °C v atmosfére dusíka. Pridá sa 0,063 g (0,546 mmol) hydrochloridu etylesteru 2-metylpropiónimidovej kyseliny a roztok sa zahrieva ďalšie 3 hodiny. Roztok sa nechá ochladiť a potom sa zahustí vo vákuu a zvyšok sa rozdelí medzi 50 ml etylacetátu a 50 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Organický podiel sa premyje 50 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, suší sa nad síranom horečnatým a zahustí sa vo vákuu.

Vytvorený zvyšok sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne silikagélu pri elúcii gradientom pomerov zmesi dichlórmétánu a metanolu od 40:1 do 25:1 za vzniku 0,410 g výslednej zlúčeniny ako oranžovej peny.

TLC SiO₂ (dichlórmétán:metanol = 25:1): R_f = 0,43.

Medziprodukt 13

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-chlór-6-(2,2-difenyl-etylamo)-purín-9-yl]-5-(5-izo-propyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diolu

Roztok 0,410 g (0,683 mmol) medziproduktu 12 v 25 ml roztoku ľadovej kyseliny octovej a vody v pomere 4:1 sa 4,5 hodiny zahrieva na teplotu 100 °C v atmosfére dusíka. Ochladený roztok sa zahustí vo vákuu a potom sa rozdelí medzi 50 ml etylacetátu a 50 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodný podiel sa znova extrahuje 50 ml etylacetátu. Organické podiely sa sušia nad síranom horečnatým a zahustia sa vo vákuu za vzniku výslednej zlúčeniny ako 0,278 g svetlooranžovej peny.

LC-MS systém B: R_t = 3,21 minút, m/z 561 (MH⁺)

Medziprodukt 14

Príprava amidu kyseliny (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-[2-chlór-6-(2,2-difenyl-etylamo)-purín-9-yl]-2,2-dimetyl-tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej

Do ochladeného roztoku 6,03 g (11,3 mmol) (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-[2-chlór-6-(2,2-difenyl-etylamo)-purín-9-yl]-2,2-dimetyl-tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej (príprava 4, WO 94/17090) v 48 ml dichlórmétánu pri teplote 0 °C sa pridá 1,73 ml (12,4 mmol) trietylaminu a 1,53 ml (12,4 mmol) pivaloylchloridu. Vytvorený roztok sa 1,5 hodiny mieša pri teplote 0 °C. Biela suspenzia sa zahustí vo vákuu, rozpustí sa v 50 ml etylacetátu a trikrát sa premyje 50 ml vody a potom sa extrahuje 50 ml vodného roztoku etylacetátu. Zlúčené organické podiely sa sušia nad síranom horečnatým a zahustia sa vo vákuu. Běžová tuhá látka sa rozotrie s dichlór-

metánom, vytvorená tuhá látka sa oddelí filtráciou a suší za vzniku 3,82 g výslednej zlučieniny ako bielej tuhej látky.

TLC SiO₂ (čistý etylacetát): R_f = 0,75.

Medziprodukt 15

Príprava *N*-[2-chlór-9-[6*R*-kyano-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*]-[1,3]dioxol-4*R*-yl]-9*H*-purín-6-yl]-*N*-(2,2-difenyletyl)formamidu

Do 0,511 g (0,953 mmol) miešanej suspenzie ochladenej na 0 °C medziproduktu 14 v 12 ml bezvodého acetonitrilu sa pridá 0,69 ml (4,96 mmol) trietylaminu a 0,023 g (0,19 mmol) 4,4-dimetyl-aminopyridínu. Do ochladenej zmesi sa počas 10 minút opatrne pridá 0,45 ml (4,77 mmol) oxychloridu fosforečného. Roztok sa 30 minút mieša pri teplote miestnosti, ochladí sa na teplotu 0 °C a pridajú sa 4 ml dimetylformamidu. Vytvorená hnedá suspenzia sa v atmosfére dusíka 20 hodín za stáleho miešania zahrieva na teplotu 95 °C. Ochladená zmes sa zahustí vo vákuu a potom sa rozdelí medzi 25 ml etylacetátu a 30 ml vody. Vodný podiel sa extrahuje dvakrát 25 ml etylacetátu. Zlučené organické podiely sa sušia nad síranom horečnatým a potom sa zahustia vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne silikagélu pri elúcii 30 až 50%-ným roztokom etylacetátu v cyklohexáne za vzniku 0,43 g výslednej zlučieniny ako béžovej peny.

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

Medziprodukt 16

Príprava (3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-[2-chlór-6-(2,2-difenyletylamino)-purín-9-yl]-*N*-hydroxy-2,2-dimetyl-tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxamidín

Do roztoku 0,5 g (0,965 mmol) meziprojektu 15 v 12 ml etanolu sa pridá 0,267 g (1,93 mmol) uhličitanu draselného a 0,246 g (3,57 mmol) hydrochloridu hydroxylaminu. Reakčná zmes sa 19 hodín refluxuje pri teplote 80 °C v atmosfére dusíka. Roztok sa zahustí vo vákuu a potom sa rozpustí v 50 ml dichlórmetánu a premyje sa 50 ml vody. Vodný podiel sa znova extrahuje 50 ml dichlórmetánu,

zlúčené organické podiely sa sušia nad síranom horečnatým a potom sa zahustia vo vákuu za vzniku 0,458 g výslednej zlúčeniny ako béžovej peny.

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

Medziprodukt 17

Príprava {2-chlór-9-[6*R*-(5-etyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*R*-yl]-9*H*-purín-6-yl)-(2,2-difenyletyl)amínu

Na roztok 0,525 g (0,954 mmol) medziproduktu 16 v 7,5 ml propiónovej kyseliny sa pôsobí 0,147 ml (1,145 mmol) anhydridu kyseliny propiónovej a zmes sa potom 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti a v atmosfére dusíka. Zmes sa 7 hodín zahrieva na teplotu 90 °C, zahustí sa vo vákuu a azeotropicky sa destiluje dvakrát 20 ml toluénu. Vytvorený zvyšok sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne oxidu kremičitého pri elúcii 50% roztokom etylacetátu v cyklohexáne za vzniku 0,46 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky.

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

Medziprodukt 18

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-chlór-6-(2,2-difenyletylamino)purín-9-yl]-5-(5-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolu

Pri teplote 0 °C sa 4,5 hodiny mieša zmes 0,46 g (0,784 mmol) medziproduktu 17 v 8 ml kyseliny trifluóroctovej a vody v pomere 4:1. Zmes sa zahustí vo vákuu a vytvorený zvyšok sa azeotropicky dvakrát destiluje s 15 ml toluénu. Po čistení extrakciou tuhou fázou (SPE) na 2 ml kolóne (NH₂ aminopropyl Bondelute) pri elúcii 20 ml dichlórmetánu, 20 ml etylacetátu, 20 ml acetonitrilu a 20 ml metanolu a odparovania metanolových podielov vo vákuu vznikne výsledná zlúčenina ako 0,416 g tuhej látky.

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

Medziprodukt 19

Príprava *N*-propionyl-hydrazidu kyseliny (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-[2-chlór-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-purín-9-yl]-2,2-dimetyl-tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej

Na roztok 2,15 g (4,0 mmol) (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-[2-chlór-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-purín-9-yl]-2,2-dimetyl-tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej (príprava 4, WO 94/17090) v 40 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pri teplote 0 °C pôsobí 2,44 ml (14 mmol) diizopropyletylamínu a 0,493 ml (4,0 mmol) pivaloyl-chloridu. Vytvorený roztok sa 2,5 hodiny mieša pri teplote 0 °C a potom sa pridá roztok 0,840 g (4,16 mmol) trifluóracetátu hydrazidu kyseliny propiónovej v 8 ml tetrahydrofuránu. Roztok sa 3 dni mieša pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa zahustí vo vákuu, zvyšok sa rozpustí v 50 ml etylacetátu a premyje sa 50 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodný podiel sa znova extrahuje 50 ml etylacetátu, zlúčené organické podiely sa premyjú 80 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, sušia sa nad síranom horečnatým a potom sa zahustia vo vákuu za vzniku 2,189 g výslednej zlúčeniny ako béžovej tuhej látky.

LC-MS systém B: $R_t = 3,33$ minút, $m/z = 606$ MH⁺.

Medziprodukt 20

Príprava {2-chlór-9-[6*S*-(5-etyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3*aR*,6*aS*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*R*-yl]-9*H*-purín-6-yl}-(2,2-difenyletyl)amínu

Do roztoku 0,250 g (0,413 mmol) medziproduktu 19 v 2 ml dimetylformamidu sa pri teplote 0 °C pridá 0,06 ml (0,661 mmol) oxychloridu fosforečného. Roztok sa 4 hodiny mieša pri teplote 0 °C, zahustí sa vo vákuu, vytvorený zvyšok sa rozpustí v 30 ml etylacetátu a premyje sa dvakrát 30 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodný podiel sa znova extrahuje 30 ml etylacetátu a zlúčené organické podiely sa premyjú 50 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, sušia sa nad síranom horečnatým a potom sa zahustia vo vákuu za vzniku žltého oleja. Čistením rýchlou chromatografiou na kolóne silikagélu pri elúcii 50% roztokom

etylacetátu v cyklohexáne vznikne 0,119 g výslednej zlúčeniny ako béžovej tuhej látky.

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

Medziprodukt 21

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-chlór-6-(2,2-difenyletylamino)purín-9-yl]-5-(5-etyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diolu

Roztok 0,35 g (0,596 mmol) medziproduktu 20 v 4 ml zmesi kyseliny trifluóroctovej a vody v pomere 10:1 sa 2 hodiny mieša pri teplote 0 °C a potom 2 hodiny pri teplote 25 °C. Zmes sa zahustí vo vákuu a vytvorený zvyšok sa azeotropicky destiluje trikrát 10 ml toluénu za vzniku 0,290 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky.

LC-MS systém B: R_t = 3,20 minút, m/z = 548 MH⁺.

Medziprodukt 22

Príprava {2-chlór-9-[2,2-dimetyl-6*R*-(2*H*-[1,2,4]triazol-3-yl)-tetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*R*-yl]-9*H*-purín-6-yl}-(2,2-difenyletyl)amínu

Zmes 2,5 g medziproduktu 9, 0,748 g hydrochloridu formimidátu a 25,8 ml trietylamínu v 20 ml etanolu sa 68 hodín zahrieva pod refluxom. Rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu a zvyšok sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne silikagélu najskôr dvakrát zmesou etylacetátu a cyklohexánu v pomere 1:1 až čistým etylacetátom a potom zmesou cyklohexánu a etylacetátu v pomere 10:1, 5:1, 2:1, 1:1, 1:2 a potom čistým etylacetátom za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako 0,185 g oranžovej peny.

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

Medziprodukt 23

Príprava {2-chlór-9-[6*R*-(1-etyl-1*H*-[1,2,4]triazol-3-yl)-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*R*-yl]-9*H*-purín-6-yl}-(2,2-difenyletyl)amínu

Zmes 0,185 mg (0,33 mmol) medziproduktu 22, 0,057 g jódetánu a 0,055 g uhličitanu draselného v dimetylformamide sa 65 hodín mieša pri teplote 20 °C. Reakčná zmes sa rozdelí medzi 40 ml etylacetátu a 20 ml vody, premyje sa 20 ml vody a 20 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, suší sa nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne silikagélu pri elúcii zmesou etylacetátu a cyklohexánu v pomere 2:1 a potom čistým etylacetátom za vzniku 0,122 g výslednej zlúčeniny ako oranžovej sklovitej látky.

TLC SiO₂ (etylacetát): R_f = 0,34.

Medziprodukt 24

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-chlór-6-(2,2-difenyletylamino)purín-9-yl]-5-(1-etyl-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolu

Roztok 0,117 g (0,2 mmol) medziproduktu 23 sa 6 hodín zahrieva na teplotu 120 °C v zmesi 2 ml ľadovej kyseliny octovej a 2 ml vody. Rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu, vytvorený zvyšok sa azeotropicky destiluje trikrát 10 ml toluénu a 16 hodín sa nechá vo vysokom vákuu. Vznikne 0,101 g výslednej zlúčeniny ako béžovej tuhej látky.

TLC SiO₂ (etylacetát): R_f = 0,25.

Medziprodukt 25

Príprava 2-chlór-*N*-(1-etylpropyl)-adenozínu

Pri teplote 20 °C sa 24 hodín mieša zmes 10,1 g (22,6 mmol) 2,6-dichlór-9-(2,3,5-tri-*O*-acetyl-β-*D*-ribofuranozyl)-9*H*-purínu (opísaného v M. J. Robins a B. Uznanski, *Canad. J. Chem.*, 1981, 59 (17), 2608), 300 ml izopropanolu, 5 g uhličitanu draselného a 2,17 g (24,85 mmol) 1-etylpropylamínu. Reakčná zmes sa 73 hodín zahrieva na teplotu 54 °C. Rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu a do vytvoreného zvyšku sa pridá 50 ml vody. Roztok sa trikrát extrahuje 80 ml etylacetátu a zlúčené extrakty sa sušia nad síranom horečnatým za vzniku výslednej zlúčeniny ako 9,44 g svetlohnedej peny.

LC-MS systém A: $R_t = 2,66$ minút, $m/z = 372$ MH⁺.

Medziprodukt 26

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

Zmes 9,3 g (22,6 mmol) medziproduktu 25, 35 ml 2,2-dimetoxypropánu, 250 ml acetónu a 8,1 g kyseliny *para*-toulénsulfónovej sa 22 hodín mieša pri teplote 20 °C. Rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu a vytvorený zvyšok sa spracuje v 200 ml etylacetátu, premyje sa trikrát 70 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodný premývací podiel sa znova extrahuje 50 ml etylacetátu. Zlúčené organické podiely sa sušia nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne oxidu kremičitého pri elúcii 50%, 60% a nakoniec 70%-ným roztokom etylacetátu v cyklohexáne za vzniku 5,67 g výslednej zlúčeniny ako bielej peny.

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

Medziprodukt 27

Príprava kyseliny (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-[2-chlór-6-(1-etyl-propylamino)-purín-9-yl]-2,2-dimetyl-tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej

Zmes 5,431 g (13,2 mmol) medziproduktu 26, 0,157 g (1,32 mmol) bromidu draselného, 0,010 g (0,07 mmol) TEMPO v 205 ml etylacetátu a 138 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného sa energicky 20 minút mieša pri teplote 0 °C. Po kvapkách sa počas piatich minút pridá zmes 7,3 ml chlórnanu sodného (13% aktívneho chloridu), 0,420 g tuhého hydrogenuhličitanu sodného a 2 ml vody. Po 30 minútach sa pridávajú ďalšie reakčné činidlá (bromid draselný, TEMPO, chlórnan sodný, tuhý hydrogenuhličitan sodný a voda) v rovnakom množstve. Táto adícia sa po 30 minútach opakuje. Po jednej hodine sa reakčná zmes vleje do vodného roztoku 28 g siričitanu sodného v 400 ml vody a zriedi sa 100 ml etylacetátu. Zmes sa energicky pretrepáva a organický podiel sa premyje

100 ml vody. Zlúčené vodné podiely sa ochladia na teplotu 0 °C, zmes sa okyslí na pH 3 pridaním 2M roztoku kyseliny chlorovodíkovej a trikrát sa extrahuje 200 ml etylacetátu. Extrakt sa suší nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním v vákuu za vzniku 5,03 g výslednej zlúčeniny ako bielej peny.

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

Medziprodukt 28

Príprava *N*-{6*R*-[2-chlór-6-(1-etylpropylamino)-purín-9-yl]-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aS*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*S*-karbonyl}hydrazidu kyseliny cyklopropánkarboxylovej

Do miešaného roztoku 1,5 g (3,5 mmol) medziproduktu 27 a 2,4 ml (14 mmol) *N,N*-diizopropyletylamínu v 18 ml tetrahydrofuránu v atmosfére dusíka pri teplote 0 °C sa pridá 0,52 ml (4,2 mmol) trimetylacetylchloridu a v miešaní sa 2 hodiny pokračuje. Zmes sa znova ochladí na 0 °C a pridá sa roztok 0,62 g (4,5 mmol) hydrazidu kyseliny cyklopropánkarboxylovej [Roberts, J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 2959] v 8 ml tetrahydrofuránu. Zmes sa mieša 16 hodín a nechá sa zahriať na teplotu miestnosti. Zmes sa vleje do 50 ml nasýteného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a trikrát sa extrahuje 100 ml etylacetátu. Organické podiely sa zlúčia a premyjú 100 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, sušia sa nad síranom sodným a zahustia sa vo vákuu za vzniku surového produktu ako žltého oleja. Produkt sa čistí extrakciou tuhou fázou (SPE) na 10 ml kolóne (Varian NH₂ aminopropyl Bondelute) pri elúcii zmesou etylacetátu a cyklohexánu gradientom pomerov od 1:9 do 1:1. Po zahustení vo vákuu vznikne 1,567 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky.

LC-MS systém B: $R_t = 3,07$ minút, $m/z = 508$ MH⁺.

Medziprodukt 29

Príprava {2-chlór-9-[6*S*-(5-cyklopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3*aR*,6*aS*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*R*-yl]-9*H*-purín-6-yl}-(1-etylpropyl)amínu

Do miešanej suspenzie 1,567 g (3,08 mmol) medziproduktu 28 v 15 ml bezvodého acetonitrilu sa v atmosfére dusíka pri teplote miestnosti pridá 0,46 ml (4,92 mmol) oxychloridu fosforečného. Zmes sa 3 hodiny za stáleho miešania zahrieva do refluxu (90 °C). Reakčná zmes sa ochladí, pridá sa 0,3 ml (3,2 mmol) oxychloridu fosforečného a reakčná zmes sa 2,5 hodiny zahrieva na teplotu refluxu. Reakcia sa ukončí opatrným pridaním 100 ml vodného nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a trikrát sa extrahuje 50 ml dichlórmetánu, premyje sa 50 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, suší sa nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne pri elúcii zmesou etylacetátu a cyklohexánu v pomere 1:1 za vzniku 0,77 g výslednej zlúčeniny ako svetložltého oleja.

LC-MS systém B: $R_t = 3,41$ minút, $m/z = 490$ MH⁺.

Medziprodukt 30

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-chlór-6-(1-etylpropylamino)purín-9-yl]-5-(5-cyklopropyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diolu

Pri teplote 0 °C sa v atmosfére dusíka za stáleho miešania rozpustí počas 4 hodín 0,65 g (1,32 mmol) medziproduktu 29 v zmesi 5,5 ml kyseliny trifluóroctovej a vody v pomere 10:1. Roztok sa počas 16 hodín chladí v chladničke na teplotu 4 °C. Zmes sa zahustí vo vákuu, pomaly sa vleje do 100 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, trikrát sa extrahuje 50 ml dichlórmetánu, premyje sa nasýteným roztokom chloridu sodného a suší sa nad síranom sodným. Zahustením vo vákuu vznikne 0,65 g výslednej zlúčeniny ako špinavobielej tuhej látky.

LC-MS systém B: $R_t = 3,04$ minút, $m/z = 450$ MH⁺.

Medziprodukt 31

Príprava {2-(2-piperidín-1-yl-etyl-amino-9-[2,2-dimetyl-6*S*-(5-metyl-[1,3,4]tiadiazol-2-yl)-tetrahydro-(3*aR*,6*aS*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*R*-yl]-9*H*-purín-6-yl)-(2,2-difenylyl)amínu

Na roztok umiestnený v uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial) 0,04 g (0,06 mmol) medziproduktu 7 v 0,05 ml DMSO sa pôsobí 0,04 ml (0,30 mmol) 2-piperidín-etylaminu a zmes sa 72 hodín zahrieva na teplotu 80 °C. Po ochladení sa vytvorený zvyšok čistí extrakciou na tuhej fáze (SPE) na 2 ml kolónke (Varian NH₂ aminopropyl Bondelute) pri elúcii dichlórmetánom. Zahustením vo vákuu vznikne 0,04 g výslednej zlúčeniny ako hnedej tuhej látky.

LC-MS systém B: R_t = 2,74 minút, m/z = 682 MH⁺.

Medziprodukt 32

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(2-aminoethylamino)-6-(2,2-difenyletylamino)purín-9-yl]-5-(5-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-diformiátu

V uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial) sa rozpustí 0,038 g (0,069 mmol) medziproduktu 18 a pridá sa roztok 0,023 ml (0,345 mmol) etyléndiamínu v 0,03 ml DMSO a 18 hodín sa zahrieva na teplotu 80 °C. Produkt sa čistí auto-preparatívnu HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,02 g výslednej zlúčeniny ako béžovej látky.

LC-MS systém B: R_t = 2,56 minút, m/z = 572 MH⁺.

Medziprodukt 33

Príprava 1-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-metoxy-2,2-dimetyl-tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]pent-1-ín-3-olu

Roztok 1,5 g 4*R*-etynyl-6*R*-metoxy-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol [Helv. Chim. Acta 1980, 63, 1181-1189] v 20 ml tetrahydrofuránu sa počas 15 minút ochladí na teplotu -78 °C v atmosfére dusíka. Injekčnou striekačkou sa pridá roztok 1,09 ml propiónaldehydu v 0,5 ml tetrahydrofuránu a v miešaní sa 5 hodín pokračuje. Zmes sa nechá zahriať na teplotu 22 °C a mieša sa ďalších 16 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu a vytvorený oranžový olej sa rozdelí medzi éter a vodný roztok chloridu amónneho. Organické podiely sa premyjú vodným roztokom chloridu amónneho, sušia sa nad síranom horečnatým a zahustia

sa vo vákuu za vzniku žltého oleja. Vytvorený produkt sa čistí chromatografiou na silikagéli (Varian Bondelute cartridge) pri elúcii (i) cyklohexánom, (ii) dichlórmetánom, (iii) éterom, (iv) etylacetátom za vzniku 1,33 g výslednej zlúčeniny ako bezfarebného oleja.

TLC SiO₂ (éter:cyklohexán=1:1): R_f = 0,39.

Medziprodukt 34

Príprava 1-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-metoxy-2,2-dimetyl-tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]pent-1-ín-3-ónu

Roztok 1,3 g medziproduktu 33 v 100 ml dichlórmetánu sa pri teplote 0 °C pridá do miešanej suspenzie 60 g oxidu manganičitého v dichlórmetáne. Zmes sa 3 hodiny mieša pri teplote 0 °C, filtruje sa cez 50 g síranu horečnatého a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako 550 mg bezfarebného oleja.

TLC SiO₂ (éter:cyklohexán=1:1): R_f = 0,68.

Medziprodukt 35

Príprava 1-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-metoxy-2,2-dimetyl-tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]pentán-1,3-dión-1-oxímu

Zmes 550 mg medziproduktu 34 a 0,2 ml 50%-ného vodného roztoku hydroxylamínu v 10 ml metanolu sa pri teplote 22 °C mieša cez noc. Po zahustení zmesi vo vákuu vznikne 554 mg (89 %) výslednej zlúčeniny ako žltého oleja.

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

Medziprodukt 36

Príprava izoméru 1 (3*R*,4*S*,5*R*)-5-(5-etyl-izoxazol-3-yl)-tetrahydrofurán-2,3,4-triolu

Roztok 0,5 g medziproduktu 35 sa rozpustí v 18 mg vodného roztoku kyseliny octovej a 2 hodiny sa zahrieva na teplotu 100 °C. Roztok sa ochladí a zahustí vo vákuu za vzniku hnedého oleja, ktorý sa azeotropicky destiluje toluénom. Čistením

chromatografiou na silikagéli (Varian Bondelute silica gel cartridge) pri elúcii (i) dichlórmétánom, (ii) éterom, (iii) etylacetátom, (iv) metanolom sa získa 150 mg výslednej zlúčeniny.

TLC SiO₂ (éter): R_f = 0,17.

Medziprodukt 37

Príprava izoméru 1 (2*R*,3*R*,4*R*)-4,5-bis(acetyloxy)-2-(5-etyl-izoxazol-3-yl)-tetrahydrofurán-3-ylacetátu

V 4 ml pyridínu sa rozpustí 150 mg medziproduktu 36 a na zmes sa pôsobí 0,983 ml anhydridu kyseliny octovej. Vytvorený roztok sa cez noc mieša pri teplote 22 °C. Zmes sa zahustí vo vákuu za vzniku hnedého oleja. Čistením chromatografiou na silikagéli (Varian Bondelute SiO₂ cartridge) pri elúcii (i) dichlórmétánom, (ii) éterom a (iii) etylacetátom vznikne výsledná zlúčenina ako svetložltá tuhá látka.

TLC SiO₂ (éter): R_f = 0,53.

Medziprodukt 38

Príprava (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(acetyloxy)-2-(2,6-dichlór-9*H*-purín-9-yl)-5-(5-etyl-izoxazol-3-yl)-tetrahydrofurán-3-yl-acetátu

V 5 ml acetonitrilu sa rozpustí 193 mg medziproduktu 37 a na roztok sa postupne injekčnou striekačkou počas 5 minút pôsobí 213 mg 2,6-dichlórpurínu, 0,186 ml 1,8-diaza-bicyklo-[5,4,0]-undek-7-énu (DBU) a 0,225 ml trimetylsilyl-trifluórmétán-sulfonátu (TMSOTf). Číry žltý roztok sa 40 hodín mieša pri teplote 22 °C, 21 hodín pri teplote 60 °C a 6 hodín pri teplote 80 °C. Zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a pridá sa 0,186 ml DBU a 0,225 ml TMSOTf. Po 36 hodinách miešania pri teplote 22 °C sa žltá zmes cez noc zahrieva na teplotu 60 °C a 6 hodín pri teplote 80 °C. Rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu a vytvorená hnedá olejovitá tuhá látka sa spracuje etylacetátom a premyje sa 20 ml vody (3:1). Vodný podiel sa extrahuje etylacetátom a zlúčené organické podiely sa sušia nad síranom horečnatým a odparujú sa vo vákuu za vzniku hnedej tuhej látky. Vytvorený zvyšok sa rozotrie s dichlórmétánom a biela tuhá látka sa odstráni filtráciou.

Odparovaním filtrátu vznikne žltohnedá tuhá látka, ktorá sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne silikagélu pri elúcii zmesou éteru a cyklohexánu v pomere 1:1 za vzniku výslednej zlúčeniny ako 161 mg bielej tuhej látky.

LC/MS (systém C): $R_t = 3,34$ minút.

Hmotnostné spektrum m/z 470/2 [MH^+].

Medziprodukt 39

Príprava (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(acetyloxy)-2-{2-chlór-6-[(1-etylpropyl)amino]-9*H*-purín-9-yl}-5-(5-etyl-izoxazol-3-yl)-tetrahydrofurán-3-yl-acetátu

V 5 ml izopropanolu sa rozpustí 125 mg medziproduktu 38 a na roztok sa pôsobí 0,06 ml diizopropyletylamínu a následne 0,044 ml 1-etylpropylamínu. Zmes sa za stáleho miešania 16 hodín zahrieva na teplotu 50 °C v atmosfére dusíka. Rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu, zmes sa rozdelí medzi etylacetát a 1M roztok kyseliny chlorovodíkovej v pomere 3:1. Organické podiely sa premyjú roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, sušia sa nad síranom horečnatým a odparujú sa vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa čistí chromatografiou na silikagéli (Varian Bondelute cartridge) pri elúcii (i) dichlórmetánom, (ii) éterom a (iii) etylacetátom. Získa sa 108 mg výslednej zlúčeniny ako bezfarebného oleja.

TLC SiO_2 (éter): $R_f = 0,26$.

Príklad 1

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-pyrolidín-1-yl-etylamino)-purín-9-yl]-5-(5-metyl-4*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiátu

Na 0,035 g (0,07 mmol) medziproduktu 10, umiestneného v uzavretej nádobe (napríklad Reacti-vial) sa pôsobí 0,33 mmol roztoku 2-*N*-amino-etyl-pyrolidínu v 5 kvapkách DMSO a zmes sa 48 hodín zahrieva na teplotu 100 °C. Po ochladení sa priamo vykoná extrakcia tuhou fázou (SPE) na 2 ml kolóne (NH₂ aminopropyl Bondelute). Kolóna sa premyje cyklohexánom, dichlórmetánom a acetontirilom v množstve zodpovedajúcom objemu kolóny. Produkt ako roztok v dvoch objemoch

kolóny metanolu sa spojí, rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu a na produkt sa pôsobí 1 ml zmesi kyseliny trifluóroctovej a vody v pomere 9:1, 1 hodinu sa mieša pri teplote 20 °C a potom sa zahustí vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa odparuje s metanolom a následne sa čistí autopreparatívnou HPLC za vzniku 0,011 g výslednej zlúčeniny ako tuhej látky produktu.

LC-MS systém A: $R_t = 3,83$ minút, $m/z = 611$ MH⁺.

Príklad 2

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(1*S*-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(5-metyl-4*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiátu

Analogickým postupom, opísaným vyššie v rámci predchádzajúceho príkladu 1 sa pripravilo za použitia 0,33 mmol (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu pripravilo 0,011 g výslednej zlúčeniny z príkladu 2 ako tuhej látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,02$ minút, $m/z = 648$ MH⁺.

Príklad 3

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-(2,2-difenyletylamino)-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etylamino]-purín-9-yl}-5-(5-metyl-4*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydro-furán-3,4-diol-formiátu

Analogickým postupom, opísaným v rámci príkladu 1 sa pripravila v nadpise uvedená zlúčenina za použitia 0,33 mmol 1-metyl-histamínu. Získal sa produkt ako 0,002 g tuhej látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,79$ minút, $m/z = 622$ MH⁺.

Príklad 4

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(*trans*-4-amino-cyklohexylamino)-6-(2,2-difenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(5-metyl-4*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiátu

Výsledná zlúčenina z príkladu 4 sa pripravila podobným spôsobom ako výsledná zlúčenina z príkladu 1 za použitia 0,33 mmol *trans*-1,4-diaminocyklohexánu. Výsledný produkt sa získal ako 0,009 g tuhej látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,83$ minút, $m/z = 611$ MH⁺.

Príklad 5

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(1*S*-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-4*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiátu

V uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial) sa 5 dní zahrieva zmes 0,035 g (0,06 mmol) medziproduktu 11 v 0,04 ml DMSO a 0,045 g (0,3 mmol) 3-(*S*)-(-)-2-amino-3-fenyl-propanolu na teplotu 90 až 120 °C. Hnedý zvyšok sa rozpustí v 1 ml roztoku kyseliny trifluóroctovej a vody v pomere 9:1 a roztok sa 1,5 hodiny mieša pri teplote miestnosti a potom sa kyselina trifluóroctová odstráni prúdom dusíka. Čistením autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,004 g výslednej zlúčeniny ako béžovej tuhej látky.

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

Príklad 6

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(*trans*-4-amino-cyklohexylamino)-6-(2,2-difenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-4*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiátu

V uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial) sa 4 dni zahrieva zmes 0,035 g (0,06 mmol) medziproduktu 11 v 0,04 ml DMSO a 0,034 g (0,3 mmol) *trans*-1,4-diamino-cyklohexánu na teplotu 90 až 100 °C. Vytvorený zvyšok sa rozpustí v 1 ml roztoku kyseliny trifluóroctovej a vody v pomere 9:1. Roztok sa 1,5 hodiny mieša pri teplote miestnosti a potom sa kyselina trifluóroctová odstráni prúdom dusíka. Čistením autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,004 g výslednej zlúčeniny ako béžovej tuhej látky.

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

Príklad 7

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(1*S*-hydroxymetyl-2-metylpropylamino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-4*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiátu

V uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial) sa 5 dní zahrieva zmes 0,035 g (0,06 mmol) medziproduktu 11 v 0,04 ml DMSO a 0,031 g (0,3 mmol) L-2-amino-3-metylbutanolu na teplotu 90 až 120 °C. Vytvorený zvyšok sa rozpustí v 1 ml roztoku kyseliny trifluóroctovej a vody v pomere 9:1. Roztok sa 1,5 hodiny mieša pri teplote miestnosti a potom sa kyselina trifluóroctová odstráni prúdom dusíka. Čistením autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,003 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky.

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

Príklad 8

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-morfolín-4-yl-etylamino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-4*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiátu

V uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial) sa 48 hodín zahrieva zmes 0,035 g (0,06 mmol) medziproduktu 11 v 0,04 ml DMSO a 0,039 g (0,3 mmol) 4-(2-aminoetyl)-morfolínu na teplotu 90 °C. Vytvorený zvyšok sa rozpustí v 1 ml roztoku kyseliny trifluóroctovej a vody v pomere 9:1. Roztok sa 1,5 hodiny mieša pri teplote miestnosti a potom sa kyselina trifluóroctová odstráni prúdom dusíka. Čistením autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,004 g výslednej zlúčeniny ako svetlohnedej gummy.

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

Príklad 9

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-pyrolidín-3*R*-yl-amino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-4*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiátu

V uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial) sa 48 hodín zahrieva zmes 0,035 g (0,06 mmol) medziproduktu 11 v 0,04 ml DMSO a 0,029 g (0,3 mmol) (3*R*)-(+)-3-aminopyrolidínu na teplotu 90 °C. Vytvorený zvyšok sa rozpustí v 1 ml roztoku kyseliny trifluóroctovej a vody v pomere 9:1. Roztok sa 1,5 hodiny mieša pri teplote miestnosti a potom sa kyselina trifluóroctová odstráni prúdom dusíka. Čistením autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,003 g výslednej zlúčeniny ako hnedej gumy.

LC/MS systém B: $R_t = 2,44$ minút, $m/z = 598$ MH⁺.

Príklad 10

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(*trans*-4-amino-cyklohexylamino)-6-(2,2-difenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(5-izopropyl-4*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiátu

V uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial) sa 3 dni zahrieva zmes 0,028 g (0,05 mmol) medziproduktu 13 a 0,037 g (0,248 mmol) *trans*-1,4-diaminocyklohexánu v 0,05 ml DMSO na teplotu 90 °C. Čistením autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,017 g výslednej zlúčeniny ako béžovej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,48$ minút, $m/z = 639$ MH⁺.

Príklad 11

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(1*S*-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(5-izopropyl-4*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiátu

V uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial) sa 3 dni zahrieva zmes 0,028 g (0,05 mmol) medziproduktu 13 a 0,037 g (0,248 mmol) 3-(*S*)-(-)-2-amino-3-fenylpropanolu v 0,03 ml DMSO na teplotu 90 až 120 °C. Čistením autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,014 g výslednej zlúčeniny ako béžovej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 3,17$ minút, $m/z = 676$ MH⁺.

Príklad 12

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(*trans*-4-amino-cyklohexylamino)-6-(2,2-difenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-diformiátu

V uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial) sa 3,5 dňa zahrieva zmes 0,038 g (0,069 mmol) medziproduktu 18 a 0,039 g (0,345 mmol) *trans*-1,4-diaminocyklohexánu v 0,03 ml DMSO na teplotu 80 °C. Čistením autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,007 g výslednej zlúčeniny ako béžovej tuhej látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,17$ minút, $m/z = 626$ MH⁺.

Príklad 13

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-(2,2-difenyletylamino)-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purín-9-yl}-5-(5-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)tetrahydro-furan-3,4-diol-formiátu

V uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial) sa 4,5 dňa zahrieva zmes 0,038 g (0,069 mmol) medziproduktu 18 a 0,043 g (0,345 mmol) 1-metylhistamínu v 0,03 ml DMSO na teplotu 80 až 120 °C. Čistením autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,006 g výslednej zlúčeniny ako béžovej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,59$ minút, $m/z = 637$ MH⁺.

Príklad 14

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-yl-etyl-amino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-formiátu

V uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial) sa 44 hodín v atmosfére dusíka zahrieva zmes 0,025 g (0,046 mmol) medziproduktu 18 a 0,032 ml (0,23 mmol) 2-piperidín-etylaminu v 0,1 ml DMSO na teplotu 85 °C. Čistením autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,014 g výslednej zlúčeniny ako béžovej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,64$ minút, $m/z = 640$ MH⁺.

Príklad 15

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-morfolín-4-yl-etylamino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiátu

V uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial) sa 18 hodín zahrieva zmes 0,038 g (0,069 mmol) medziproduktu 18 a 0,045 ml (0,345 mmol) 4-(2-aminoetyl)-morfolínu v 0,03 ml DMSO na teplotu 80 °C. Čistením autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,017 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,56$ minút, $m/z = 642$ MH⁺.

Príklad 16

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(1*S*-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiátu

V uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial) sa 3,5 dňa zahrieva zmes 0,038 g (0,069 mmol) medziproduktu 18 a 0,052 ml (0,345 mmol) 3-(*S*)-(-)-2-amino-3-fenylpropanolu v 0,03 ml DMSO na teplotu 80 °C. Čistením autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,004 g výslednej zlúčeniny ako béžovej tuhej látky.

LC/MS systém A: $R_t = 4,43$ minút, $m/z = 663$ MH⁺.

Príklad 17

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2-cyklohexyl-etylamino)-2-(1*S*-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(5-metyl-oxazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiátu

Zmes 0,012 g medziproduktu 5, 0,004 g *N,N*-diizopropyletylamínu a 0,003 g 2-cyklohexyl-etylamínu v 0,75 ml izopropanolu sa nechá stáť 16 hodín pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni, pridá sa 0,030 g (*S*)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu a 0,03 ml DMSO a zmes sa 32 hodín zahrieva v uzavretých skúmavkách (napríklad Reacti-vial) na teplotu 90 °C a potom na teplotu 120 °C 16 hodín. Po pridaní 0,025 g (*S*)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu a 0,1 ml DMSO sa skúmavky 16

hodín zahrievajú na teplotu 120 °C. Čistením autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,002 g výslednej zlúčeniny ako žltej tuhej látky.

LC/MS systém A: $R_t = 4,46$ minút, $m/z = 578$ MH⁺.

Príklad 18

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(pyrolidín-3*R*-ylamino)-purín-9-yl]-5-(5-metyl-oxazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiátu

Zmes 0,012 g medziproduktu 5, 0,025 mmol *N,N*-diizopropyletylamínu a 0,018 g 2,2-difenyl-etylamínu v 0,75 ml izopropanolu sa nechá stáť 16 hodín pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni, pridá sa 0,1 ml (3*R*)-(+)-3-amino-pyrolidínu a 0,05 ml DMSO a zmes sa 27 hodín zahrieva v uzavretých skúmavkách (napríklad Reacti-vial) na teplotu 90 °C. Čistením autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,002 g výslednej zlúčeniny ako žltej tuhej látky.

LC/MS systém A: $R_t = 4,27$ minút, $m/z = 583$ MH⁺.

Príklad 19

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purín-9-yl]-5-(5-metyl-[1,3,4]-tiadiazol-2-yl)tetrahydro-furán-3,4-diol-diformiátu

Na roztok 0,06 g (0,30 mmol) 1-metyl-histamín-bishydrochloridu v 1 ml metanolu sa pôsobí 0,02 g (0,54 mmol) hydroxidu sodného a reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote 20 °C. Supernatant vytvorenej zmesi sa pridá do roztoku 0,04 g (0,06 mmol) medziproduktu 8 v 0,5 ml DMSO a metanol sa odstráni prúdom dusíka. Roztok sa 216 hodín zahrieva na teplotu 85 °C v uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial) a potom sa nechá ochladiť. Surový produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,024 g výslednej zlúčeniny ako žltej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,53$ minút, $m/z = 639$ MH⁺.

Príklad 20

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2,2-difenyl-etylamo)-2-(1*S*-hydroxymetyl-2-fenyl-etylamo)-purín-9-yl]-5-(5-metyl-[1,3,4]-tiadiazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiátu

V uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial) sa 96 hodín zahrieva zmes 0,04 g (0,06 mmol) medziproduktu 8 a 0,05 g (0,30 mmol) (*S*)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu v 0,05 ml DMSO na teplotu 85 °C a potom sa nechá ochladiť. Čistením autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,010 g výslednej zlúčeniny ako bežovej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 3,13$ minút, $m/z = 665$ MH⁺.

Príklad 21

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2,2-difenyl-etylamo)-2-(1*S*-hydroxymetyl-2-fenyl-etylamo)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiátu

V uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial) sa 2 dni zahrieva zmes 0,041 g (0,075 mmol) medziproduktu 21 a 0,057 g (0,375 mmol) (*S*)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu v 0,03 ml DMSO a 0,03 ml diizopropyletylamínu na teplotu 110 °C. Čistením autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,009 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky.

LC/MS systém A: $R_t = 4,58$ minút, $m/z = 663$ MH⁺. R2421/122/4

Príklad 22

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2,2-difenyl-etylamo)-2-(2-piperidín-1-yl-etylamo)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiátu

V uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial) sa 29 hodín zahrieva zmes 0,041 g (0,075 mmol) medziproduktu 21 a 0,053 g (0,375 mmol) 2-piperidín-etylaminu v 0,03 ml DMSO a 0,03 ml diizopropyletylamínu na teplotu 80 až 85 °C.

Čistením autopreparatívnu HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,004 g výslednej zlučeny ako bielej tuhej látky.

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

Príklad 23

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2,2-difenyl-etylamo)-2-(2-morfolín-4-yl-etylamo)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiátu

V uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial) sa 9 hodín zahrieva zmes 0,041 g (0,075 mmol) medziproduktu 21 a 0,049 g (0,375 mmol) 4-(2-aminoetyl)-morfolínu v 0,03 ml DMSO a 0,03 ml diizopropyletylamínu na teplotu 80 až 85 °C. Čistením autopreparatívnu HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,008 g výslednej zlučeny ako bielej tuhej látky.

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

Príklad 24

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2,2-difenyl-etylamo)-2-(2-pyridín-2-yl-etylamo)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiátu

V uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial) sa 29 hodín zahrieva zmes 0,041 g (0,075 mmol) medziproduktu 21 a 0,045 g (0,375 mmol) 2-(2-aminoetyl)-pyridínu v 0,03 ml DMSO a 0,03 ml diizopropyletylamínu na teplotu 80 až 85 °C. Čistením autopreparatívnu HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,003 g výslednej zlučeny ako bielej tuhej látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,97$ minút, $m/z = 634$ MH⁺.

Príklad 25

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-(*trans*-4-amino-cyklohexylamo)-6-(2,2-difenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiátu

V uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial) sa 29 hodín zahrieva zmes 0,041 g (0,075 mmol) medziproduktu 21 a 0,043 g (0,375 mmol) *trans*-1,4-diaminocyklohexánu v 0,03 ml DMSO a 0,03 ml diizopropyletylamínu na teplotu 80 až 85 °C. Následne sa pridá 0,043 g (0,375 mmol) *trans*-1,4-diaminocyklohexánu a zmes sa zahrieva ďalších 5 hodín. Čistením autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,004 g výslednej zlúčeniny ako ružovej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,51$ minút, $m/z = 626$ MH⁺.

Príklad 26

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2,2-difenylyl-etyl-amino)-2-(2-pyrolidín-3*R*-yl-amino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiátu

V uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial) sa 5 hodín zahrieva zmes 0,041 g (0,075 mmol) medziproduktu 21 a 0,036 g (0,375 mmol) (3*R*)-(+)-3-aminopyrolidínu v 0,03 ml DMSO a 0,03 ml diizopropyletylamínu na teplotu 80 °C. Čistením autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,006 g výslednej zlúčeniny ako ružovej tuhej látky.

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

Príklad 27

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenylyl-etyl-amino)-2-(2-pyridín-2-yl-etyl-amino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-4*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiátu

V uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial) sa 48 hodín zahrieva zmes 0,035 g (0,06 mmol) medziproduktu 11 v 0,04 ml DMSO a 0,036 ml (0,375 mmol) 2-(0,3 mmol) 2-(2-aminoetyl)pyridínu na teplotu 90 °C. Vytvorená zlúčenina sa rozpustí v 1 ml roztoku kyseliny trifluóroctovej a vody v pomere 9:1 a roztok sa 1,5 hodiny mieša pri teplote miestnosti a potom sa kyselina trifluóroctová odstráni prúdom dusíka. Čistením autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,003 g výslednej zlúčeniny ako béžovej tuhej látky.

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

Príklad 28

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(2-piperidín-1-yl-etyl-amino)-purín-9-yl]-5-(5-metyl-[1,3,4]-tiadiazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiátu

V zmesi 0,9 ml kyseliny trifluóroctovej a 0,2 ml vody sa pri teplote 0 °C rozpustí 0,04 g (0,06 mmol) medziproduktu 31 a 2 hodiny sa mieša pri rovnakej teplote. Zmes sa zahustí vo vákuu a vytvorený zvyšok sa čistí autopreparatívnou HPLC. Po lyofilizácii vznikne 0,04 g výslednej zlúčeniny ako špinavobielej tuhej látky. LC/MS systém B: $R_t = 2,56$ minút, $m/z = 686$ MH⁺.

Príklad 29

Príprava *N*-(2-{6-(2,2-difenyletylamino)-9-[5*R*-(5-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-3*R*,4*S*-dihydroxy-tetrahydrofurán-2*R*-yl]-9*H*-purín-2-ylamino}etyl-guanidín-diformiátu

Na roztok 0,02 g (0,035 mmol) medziproduktu 32 v 0,5 ml zmesi etanolu a vody v pomere 1:1 sa pôsobí 0,05 g (0,07 mmol) imidazolu a 0,01 g (0,07 mmol) 1*N*-pyrazol-1-karboxamidín-monohydrochloridu. Reakčná zmes sa 4 dni zahrieva na teplotu 60 °C. Rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním. Produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a polyofilizácii vznikne výsledná zlúčenina ako 0,005 g bielej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,61$ minút, $m/z = 614$ MH⁺.

Príklad 30

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(*trans*-4-amino-cyklohexylamino)-6-(2,2-difenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiátu

V reakčnej skúmavke (napríklad Reacti-vial) sa 225 hodín zahrieva zmes 0,017 g (0,03 mmol) medziproduktu 24 a 0,032 g (0,28 mmol) *trans*-1,4-diamino-cyklohexánu v 0,5 ml DMSO na teplotu 90 °C a potom 91 hodín pri teplote 100 °C. Reakčná zmes sa zriedi 4 ml acetonitrilu a vody v pomere 1:1 obsahujúcej 0,1%

roztok kyseliny mravčej. Produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,005 g výslednej zlúčeniny ako hnedej tuhej látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,52$ minút, $m/z = 625$ MH⁺.

Príklad 31

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-(2,2-difenyletylamino)-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etylamino]-purín-9-yl}-5-(5-etyl-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydro-furán-3,4-diol-diformiátu

Výsledný produkt 31 sa pripraví podobným spôsobom ako výsledná zlúčenina z príkladu 30. V uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial) sa 225 hodín zahrieva zmes 0,017 g (0,03 mmol) medziproduktu 24 a 0,038 g (0,3 mmol) 1-metylhistamínu v 0,5 ml DMSO na teplotu 90 °C. Pridá sa ďalších 0,038 g (0,3 mmol) 1-metylhistamínu a reakčná zmes sa 203 hodín zahrieva na teplotu 100 °C. Reakčná zmes sa zriedi 4 ml zmesi acetonitrilu a vody v pomere 1:1 obsahujúcej 0,1% roztok kyseliny mravčej. Produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,004 g výslednej nažltej tuhej látky.

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

Príklad 32

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenyl-etylamino)-2-(2-piperidín-1-yl-etylamino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiátu

V uzavretej reakčnej skúmavke (napríklad Reacti-vial) sa 110 hodín zahrieva zmes 0,017 g (0,03 mmol) medziproduktu 24 a 0,038 g (0,30 mmol) 2-piperidín-etylamínu v 0,5 ml DMSO na teplotu 90 °C. Reakčná zmes sa zriedi 4 ml acetonitrilu a vody v pomere 1:1 obsahujúcej 0,1% roztok kyseliny mravčej. Produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,009 g výslednej zlúčeniny ako hnedej tuhej látky.

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

Príklad 33

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(2-pyridín-2-yl-etyl-amino)-purín-9-yl]-5-(1-etyl-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiátu

Zlúčenina z príkladu 33 sa pripraví podobným spôsobom ako výsledná zlúčenina z príkladu 32 za použitia 0,037 g (0,3 mmol) 2-(2-aminoetyl)pyridínu. Po lyofilizácii vznikne 0,011 g výslednej zlúčeniny ako špinavobielej tuhej látky.

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

Príklad 34

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(2-pyrolidín-3*R*-yl-etyl-amino)-purín-9-yl]-5-(1-etyl-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiátu

Zlúčenina z príkladu 34 sa pripraví podobným spôsobom ako výsledná zlúčenina z príkladu 33 za použitia 0,038 g (0,3 mmol) (3*R*)-(+)-3-amino-pyrolidínu. Po lyofilizácii vznikne 0,012 g výslednej zlúčeniny ako špinavobielej tuhej látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,58$ minút, $m/z = 597$ MH⁺.

Príklad 35

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(1*R*-hydroxy-2-fenyletyl-amino)-purín-9-yl]-5-(1-etyl-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiátu

Zlúčenina z príkladu 35 sa pripraví podobným spôsobom ako výsledná zlúčenina z príkladu 30 za použitia 0,045 g (0,3 mmol) 3-(*S*)-2-amino-3-fenylpropanolu. Po lyofilizácii vznikne 0,007 g výslednej zlúčeniny ako špinavo-bielej tuhej látky. LC/MS systém A: $R_t = 4,37$ minút, $m/z = 662$ MH⁺.

Príklad 36

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-(*trans*-4-amino-cyklohexyl-amino)-6-(1-etylpropyl-amino)-purín-9-yl]-5-(5-cyklopropyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiátu

V uzavretej skúmavke (Reakci-vial) sa 4 dni zahrieva za stáleho miešania na teplotu 90 °C zmes 0,05 g (0,11 mmol) medziproduktu 30 a 0,063 g (0,5 mmol) *trans*-1,4-diamino-cyklohexánu v 0,3 ml DMSO. Vytvorený surový produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,003 g výslednej zlúčeniny ako hnedej tuhej látky.

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

Príklad 37

Príprava (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(5-cyklopropyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-5-{6-(1-etylpropyl-amino)-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)etyl-amino]-purín-9-yl}-tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiátu

Zlúčenina z príkladu 37 sa pripraví podobným spôsobom ako výsledná zlúčenina z príkladu 36 za použitia 0,07 g 1-metylhistamínu (pripraveného zo zodpovedajúceho bishydrochloridu neutralizáciou pridaním s miernym deficitom roztoku tuhého hydroxidu sodného v metanole a odparovaním prchavých zložiek v prúde dusíka) 4 dni pri teplote 90 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,012 g výslednej zlúčeniny ako svetlohnedej tuhej látky.

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

Príklad 38

Príprava (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(5-cyklopropyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-5-{6-(1-etylpropyl-amino)-2-(2-piperidín-1-yl-etyl-amino)-purín-9-yl}-tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiátu

Zlúčenina z príkladu 38 sa pripraví podobným spôsobom ako výsledná zlúčenina z príkladu 36 za použitia 0,078 ml (0,55 mmol) 2-piperidín-etylaminu pri teplote 90 °C 4 dni. Po lyofilizácii vznikne 0,007 g výslednej zlúčeniny ako svetlohnedej tuhej látky.

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

Príklad 39

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-cyklopentylamino-6-(1-etyl-propylamino)purín-9-yl]-5-(5-cyklopropyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiátu

Zlúčenina z príkladu 39 sa pripraví podobným spôsobom ako výsledná zlúčenina z príkladu 36 za použitia 0,055 ml (0,55 mmol) cyklopentylamínu pri teplote 90 °C 4 dni. Po lyofilizácii vznikne 0,015 g výslednej zlúčeniny ako svetlohnedej tuhej látky.

LC/MS systém C: $R_t = 2,94$ minút, $m/z = 499$ MH⁺.

Príklad 40

Príprava (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(5-cyklopropyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-5-{6-(1-etylpropylamino)-2-(pyrolidín-3*R*-yl-amino)-purín-9-yl}-tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiátu

Zlúčenina z príkladu 40 sa pripraví podobným spôsobom ako výsledná zlúčenina z príkladu 36 za použitia 0,060 ml (0,55 mmol) pyrolidín-3*R*-ylamínu pri teplote 90 °C 4 dni. Po lyofilizácii vznikne 0,009 g výslednej zlúčeniny ako svetlohnedej tuhej látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,24$ minút, $m/z = 500$ MH⁺.

Príklad 41

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-(2-cyklohexyl-etyl-amino)-6-(1-etyl-propylamino)purín-9-yl]-5-(5-cyklopropyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiátu

Zlúčenina z príkladu 41 sa pripraví podobným spôsobom ako výsledná zlúčenina z príkladu 36 za použitia 0,082 ml (0,55 mmol) cyklohexyletylamínu pri teplote 90 °C 4 dni. Po lyofilizácii vznikne 0,02 g výslednej zlúčeniny ako svetlohnedej tuhej látky.

LC/MS systém C: $R_t = 4,88$ minút, $m/z = 541$ MH⁺.

Príklad 42

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(1-etyl-propylamino)-2-(1*S*-hydroxymetyl-2-metyl-propylamino)-purín-9-yl]-5-(5-cyklopropyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-formiátu

Zlúčenina z príkladu 42 sa pripraví podobným spôsobom ako výsledná zlúčenina z príkladu 36 za použitia 0,062 ml (0,55 mmol) L-2-amino-3-metylbutanolu pri teplote 90 °C 4 dni. Po lyofilizácii vznikne 0,007 g výslednej zlúčeniny ako svetlohnedej tuhej látky.

LC/MS systém C: $R_t = 2,41$ minút, $m/z = 517$ MH⁺.

Príklad 43

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(1-etylpropylamino)-2-(2-piperidín-1-yl-etylamino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-izoxazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiátu

Zmes 30 mg medziproduktu 39 a 0,043 ml 2-piperidín-etylaminu v 0,5 ml dimetylsulfoxidu sa 24 hodín zahrieva na teplotu 90 °C. V zahrievaní sa pokračuje 96 hodín pri teplote 90 °C. Čistením preparatívnu HPLC (gradientová elúcia 5 až 95% (ii) počas 18,25 minút) sa získajú 4 mg výslednej zlúčeniny ako hnedej gummy.

LC/MS systém C: $R_t = 2,50$ minút, $m/z = 529$ MH⁺.

Výsledky biologických pokusov

Výsledky sledovania agonistického účinku na receptoroch typov A2a, A3 a A1 sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke.

| Príklad č. | A2a | A3 | A1 |
|------------|------|-------|-------|
| 1 | 14,6 | >1088 | >8325 |
| 2 | 2,46 | >1087 | 7728 |
| 3 | 3,54 | >6985 | >9058 |
| 4 | 5,1 | >1052 | 4686 |

| | | | |
|----|-------|------|---------|
| 5 | 1 | >319 | 5194 |
| 6 | 12,3 | >183 | 6739 |
| 7 | 2,94 | >183 | 5327 |
| 8 | 19,4 | >183 | >10735 |
| 9 | 3,25 | >147 | >6032 |
| 10 | 16,85 | >326 | 1453,5 |
| 11 | 11,97 | >257 | 2202 |
| 12 | 4,77 | >194 | >8841 |
| 13 | 1,29 | >194 | 6620 |
| 14 | 12,86 | >190 | 4762 |
| 15 | 13,62 | >190 | 8649 |
| 16 | 5,75 | >257 | 4514,96 |
| 17 | 5,45 | >518 | 538 |
| 18 | 18,9 | >223 | 5515 |
| 19 | 4,05 | >293 | 3172 |
| 20 | 17,7 | >470 | 2625 |
| 21 | 3,04 | >173 | 568,06 |
| 22 | 12,28 | >180 | 101,96 |
| 23 | 6,16 | >180 | 101,96 |
| 24 | 6,04 | >175 | 390,97 |
| 25 | 4,81 | >136 | 398,28 |
| 26 | 5,57 | >162 | 432 |
| 27 | 21,8 | >183 | 135,9 |
| 28 | 37,3 | >245 | 3371 |
| 29 | 30,7 | >284 | >2147 |
| 30 | 13,27 | >206 | 2948,1 |
| 31 | 8,79 | >206 | 1753,5 |
| 32 | 11,85 | >206 | 1217,4 |

| | | | |
|----|-------|-------|--------|
| 33 | 34,25 | >206 | 4999,7 |
| 34 | 10,97 | >231 | 1980,8 |
| 35 | 6,33 | >240 | 5261,1 |
| 36 | 26,3 | >173 | 1105,6 |
| 37 | 6,39 | >173 | 581,9 |
| 38 | 45,64 | >173 | 365,6 |
| 39 | 129,5 | >173 | 1067 |
| 40 | 56,86 | >173 | 5084,2 |
| 41 | 74,29 | >249 | 1921,5 |
| 42 | 41,04 | >87 | 306,9 |
| 43 | 3,25 | >1124 | 21,82 |

Hodnoty uvedené v tabuľke sú hodnoty EC₅₀ vzhľadom na NECA.

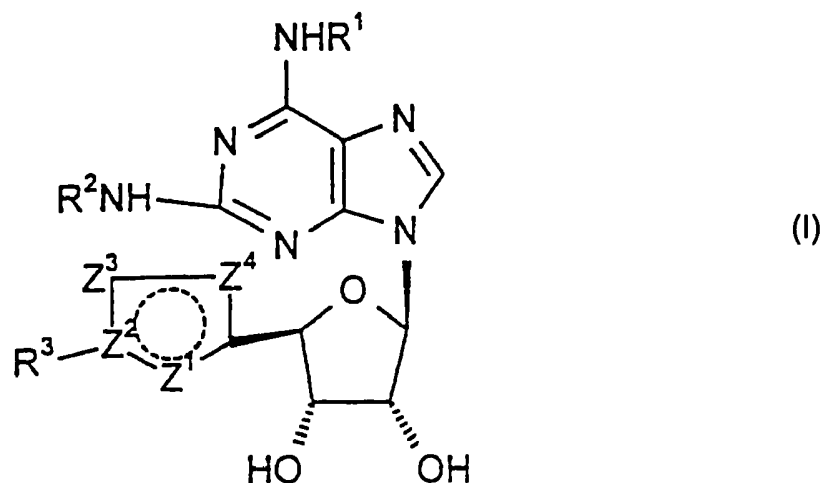
Použité skratky:

| | |
|--------|---|
| TMS | trimetylsilyl |
| TFA | kyselina trifluóroctová |
| DMF | <i>N,N</i> -dimetylformamid |
| NECA | <i>N</i> -etylkarboxamidoadenozín |
| DMAP | 4-dimetylamino-pyridín |
| TEMPO | 2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy-, voľný radikál |
| TMSOTf | trimetylsilyltrifluórmetylsulfonát |
| DBU | 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-én |
| BSA | bistrimetylsilylacetamid |
| DCM | dichlórmétán |
| DAST | fluorid dietylaminosírový |
| Ph | fenyl |
| CDI | karbonyldiimidazol |
| EEDQ | 2-etoxy-1-etoxykarbonyl-1,2-dihydrochinón |
| NSAID | nesteroidná protizápalová látka |

| | |
|------|--|
| HBTU | 2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyl-uróniumhexafluórfosfá |
| DMSO | dimetylsulfoxid |
| DEAD | dietylazokarboxylát |

PATENTOVÉ NÁROKY

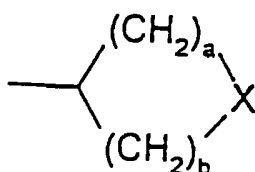
1. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I



kde

R¹ a R² nezávisle znamenajú nasledujúce skupiny:

- i) C₃₋₈cykloalkyl,
- ii) atóm vodíka,
- iii) (aryl)₂CHCH₂-,
- iv) C₃₋₈cykloalkyl-C₁₋₆alkyl,
- v) C₁₋₈alkyl,
- vi) aryl-C₁₋₆alkyl,
- vii) R⁴R⁵N-C₁₋₆alkyl,
- viii) C₁₋₆alkyl-CH(CH₂OH)-,
- ix) aryl-C₁₋₅alkyl-CH(CH₂OH)-,
- x) aryl-C₁₋₅alkyl-C(CH₂OH)₂-,
- xi) C₃₋₈cykloalkyl, nezávisle substituovaný jednou, dvoma alebo tromi skupinami -(CH₂)_pR⁶,
- xii) H₂NC(=NH)NHC₁₋₆alkyl-,
- xiii) skupina všeobecného vzorca

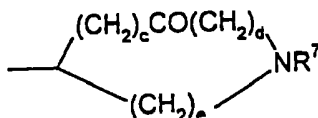


alebo skupina, v ktorej je jeden atóm uhlíka metylénovej skupiny, susediaci so skupinou X alebo obidva tieto atómy, substituované metylovou skupinou,

xiv) $-C_{1-6}\text{alkyl-OH}$,

xv) $-C_{1-8}\text{halogénalkyl}$,

xvi) skupina všeobecného vzorca



xvii) aryl, a

xviii) $-(CH_2)_fSO_2NH_g(C_{1-4}\text{alkyl})_{2-g}$ alebo $-(CH_2)_fSO_2NH_g(\text{aryl}C_{1-4}\text{alkyl})_{2-g}$, kde f je 2 alebo 3 a g je celé číslo od 0 do 2,

Z^2 znamená C alebo N,

Z^1 , Z^3 a Z^4 spoločne so Z^2 a atómom uhlíka tvoria päťčlenný aromatický heterocyklus,

R^3 znamená $C_{1-3}\text{alkyl}$ alebo cyklopropyl, pokiaľ Z^2 znamená atóm uhlíka, potom R^3 môže tiež znamenať CH_2OH ,

R^4 a R^5 nezávisle znamenajú vodík, $C_{1-6}\text{alkyl}$, aryl $\text{aryl}C_{1-6}\text{alkyl}$ alebo NR^4R^5 spoločne môže znamenať pyridinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, azetidiny, azepinyl, piperazinyl alebo $N-C_{1-6}\text{alkyl-piperazinyl}$,

R^6 znamená $-OH$, $-NH_2$, $-NHCOCH_3$ alebo atóm halogénu,

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

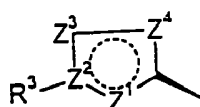
X znamená NR^7 , O, S, SO alebo SO_2 ,

p znamená 0 alebo 1,

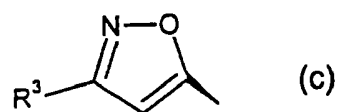
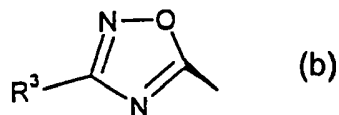
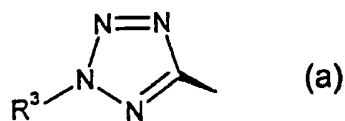
a a b znamenajú nezávisle celé číslo od 0 do 4, kde a+b je v intervale od 3 do 5,

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

pod podmienkou, že zvyšok



neznamená nasledujúce skupiny:



ako aj soli a solváty týchto zlúčenín.

2. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R¹ a R² neznamenajú súčasne atómy vodíka.

3. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1 alebo 2, kde R¹ znamená (aryl)₂CHCH₂-, C₁₋₈alkyl, vodík alebo arylC₁₋₆alkyl.

4. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 3, kde R¹ Ph₂CHCH₂-.

5. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 4, kde R² znamená etyl-piperidín-1-yl, PhCH₂CH(CH₂OH)-, -CH(CH₂OH)CH(CH₃)₂, *trans*-4-amino-cyklohexyl, 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-CH₂CH₂-, etylmorfolín-1-yl, pyrolidín-3-yl, etyl-pyridín-2-yl, H₂NC(=NH)NH(CH₂)₂, cyklopentyl alebo etylcyklohexyl.

6. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 5, kde R² znamená 2-(1-C₁₋₃alkyl-1*H*-imidazol-4-yl)-CH₂CH₂-.

7. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 6, kde Z^2 znamená C.

8. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 7, kde Z^4 znamená N.

9. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 8, kde R^3 znamená metyl, etyl, *n*-propyl, izopropyl, cyklopropyl, alebo $-CH_2OH$, pokiaľ Z^2 znamená atóm uhlíka.

10. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 9, kde R^3 znamená metyl, etyl alebo cyklopropyl.

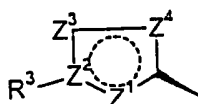
11. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 10, kde R^3 znamená etyl.

12. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 11, kde R^4 a R^5 nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo aryl alebo NR^4R^5 spoločne znamená pyrolidiny, piperidiny, morfoliny, azetidiny, azepiny, piperaziny alebo *N*-metylpiperaziny.

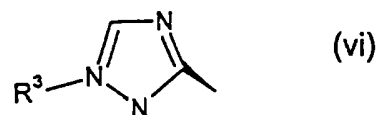
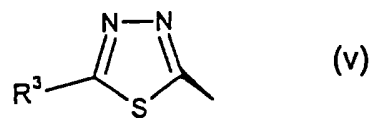
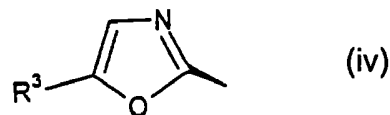
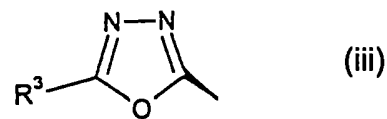
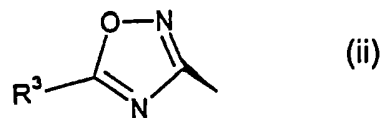
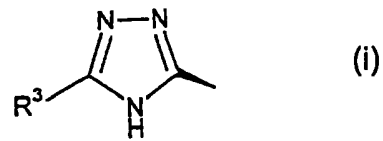
13. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 12, kde R^6 znamená hydroxylovú skupinu $-OH$ alebo amino-skupinu $-NH_2$.

14. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 13, kde X znamená NR^7 , atóm kyslíka, síry alebo SO_2 .

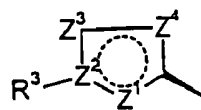
15. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 14, kde skupina



znamená jednu z těchto skupin:



16. 2-(Purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 15, kde skupina



znamená skupiny (i), (ii), (iii) a (vi) podľa nároku 15.

17. 2-(Purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 16, kde skupina



znamená skupinu (i) podľa nároku 15.

18. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1, vybrané zo skupiny:

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

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(1*S*-hydroxymetyl-2-fenyl-etylamino)-purín-9-yl]-5-(5-metyl-4*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

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

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(*trans*-4-amino-cyklohexylamino)-6-(2,2-difenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(5-metyl-4*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

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

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(*trans*-4-amino-cyklohexylamino)-6-(2,2-difenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-4*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(1*S*-hydroxymetyl-2-metylpropylamino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-4*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

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

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-pyrolidín-3*R*-yl-amino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-4*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(*trans*-4-amino-cyklohexylamino)-6-(2,2-difenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(5-izopropyl-4*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(1*S*-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(5-izopropyl-4*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(*trans*-4-amino-cyklohexylamino)-6-(2,2-difenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etylamino]-purín-9-yl]-5-(5-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

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

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-morfolín-4-yl-etylamino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-cyklohexyl-etylamino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(5-metyl-oxazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(pyrolidín-3R-ylamino)-purín-9-yl]-5-(5-metyl-oxazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purín-9-yl]-5-(5-metyl-[1,3,4]-tiadiazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenyl-etylamino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(5-metyl-[1,3,4]-tiadiazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenyl-etylamino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenyl-etylamino)-2-(2-piperidín-1-yl-etylamino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenyl-etylamino)-2-(2-morfolín-4-yl-etylamino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenyl-etylamino)-2-(2-pyridín-2-yl-etylamino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-(*trans*-4-amino-cyklohexylamino)-6-(2,2-difenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenyl-etylamino)-2-(2-pyrolidín-3R-yl-amino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyl-etylamino)-2-(2-pyridín-2-yl-etylamino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

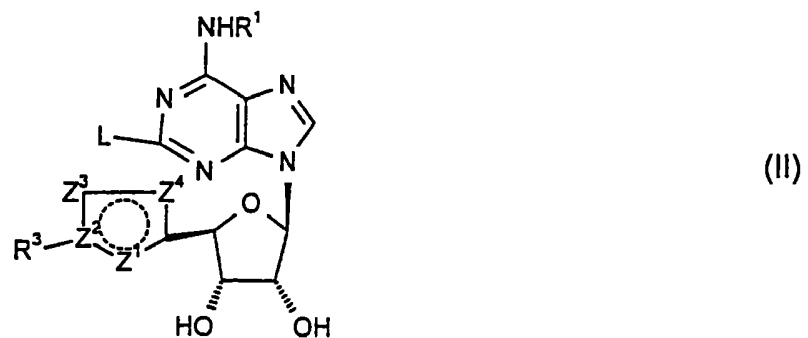
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenyl-etylamino)-2-(2-piperidín-1-yl-etylamino)-purín-9-yl]-5-(5-metyl-[1,3,4]-tiadiazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

N-(2-{6-(2,2-difenyletylamino)-9-[5*R*-(5-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-3*R*,4*S*-dihydroxy-tetrahydrofurán-2*R*-yl]-9*H*-purín-2-ylamino}etyl-guanidín,
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(*trans*-4-amino-cyklohexylamino)-6-(2,2-difenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-(2,2-difenyletylamino)-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purín-9-yl}-5-(5-etyl-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydro-furán-3,4-diol,
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenyl-etylamino)-2-(2-piperidín-1-yl-etylamino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenyl-etylamino)-2-(2-pyridín-2-yl-etylamino)-purín-9-yl]-5-(1-etyl-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenyl-etylamino)-2-(2-pyrolidín-3*R*-yl-etylamino)-purín-9-yl]-5-(1-etyl-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2,2-difenyl-etylamino)-2-(1*R*-hydroxy-2-fenyl-etylamino)-purín-9-yl]-5-(1-etyl-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-(*trans*-4-amino-cyklohexylamino)-6-(1-etylpropylamino)-purín-9-yl]-5-(5-cyklopropyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(5-cyklopropyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-5-{6-(1-etylpropylamino)-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)etylamino]-purín-9-yl}-tetrahydrofurán-3,4-diol,
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(5-cyklopropyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-5-{6-(1-etylpropylamino)-2-(2-piperidín-1-yl-etylamino)-purín-9-yl}-tetrahydrofurán-3,4-diol,
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-cyklopentylamino-6-(1-etyl-propylamino)purín-9-yl]-5-(5-cyklo-propyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(5-cyklopropyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-5-{6-(1-etylpropylamino)-2-(pyrolidín-3*R*-yl-amino)-purín-9-yl}-tetrahydrofurán-3,4-diol,
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-(2-cyklohexyl-etylamino)-6-(1-etyl-propylamino)purín-9-yl]-5-(5-cyklopropyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(1-etyl-propylamino)-2-(1*S*-hydroxymetyl-2-metyl-propylamino)-purín-9-yl]-5-(5-cyklopropyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
alebo ich soli a solváty.

19. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolový deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1, ktorým je (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(1-etylpropylamino)-2-(2-piperidín-1-yl-etylamino)-purín-9-yl]-5-(5-etyl-izoxazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol alebo jeho soľ alebo solvát.

20. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ako účinnú zložku obsahuje 2-(purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolový derivát všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 19 alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ alebo solvát v zmesi s jedným alebo väčším počtom fyziologicky prijateľných riedidiel alebo nosičov.

21. Spôsob prípravy 2-(purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolových derivátov všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 19, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa na zlúčeninu všeobecného vzorca II



kde L znamená odštiepiteľnú skupinu,

alebo na jej chránený derivát pôsobí zlúčeninou R^2NH_2 alebo jej chráneným derivátom a R^1 , R^2 , R^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 a Z^4 majú význam určený v niektorom z nárokov 1 až 19.

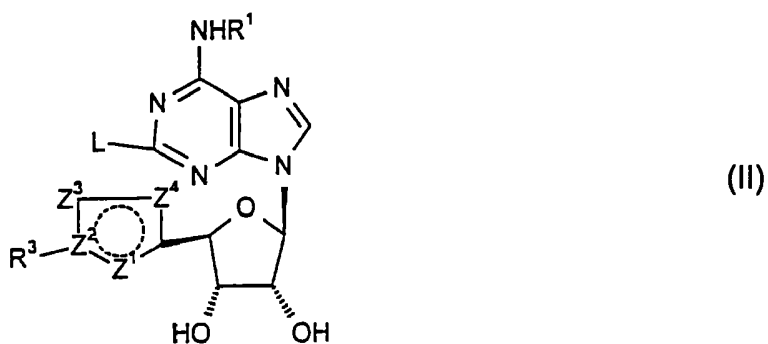
22. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 19 alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty na použitie na liečebné účely.

23. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 19 alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo

solváty na použitie na liečenie zápalových ochorení, ako je astma alebo chronické obštrukčné pľúcne choroby COPD.

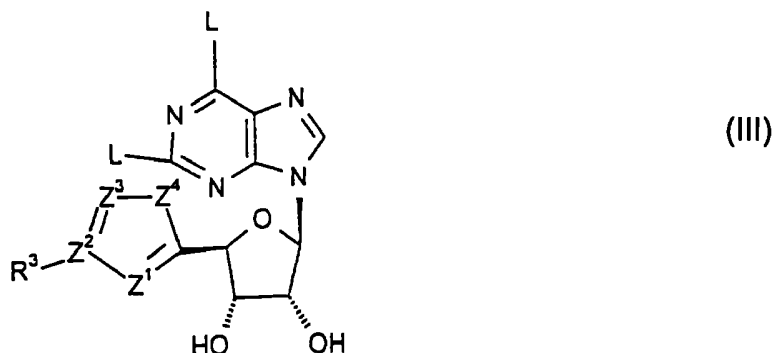
24. Použitie 2-(purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolových derivátov všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 19 alebo ich farmaceuticky prijateľných solí alebo solvátov na výrobu lieku na liečenie alebo prevenciu zápalových ochorení, ako je astma alebo chronické obštrukčné pľúcne choroby, COPD.

25. Zlúčenina všeobecného vzorca II



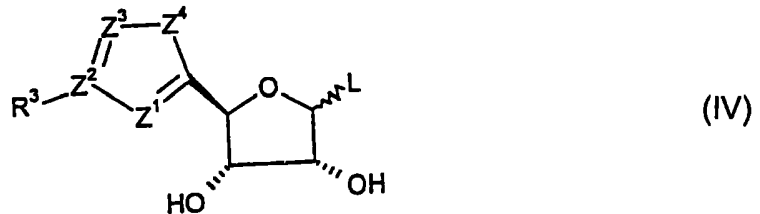
kde L znamená odštiepiteľnú skupinu a R¹, R³, Z¹, Z², Z³ a Z⁴ majú význam určený v niektorom z nárokov 1 až 19, alebo jej chránený derivát ako medziprodukt na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1.

26. Zlúčenina všeobecného vzorca III



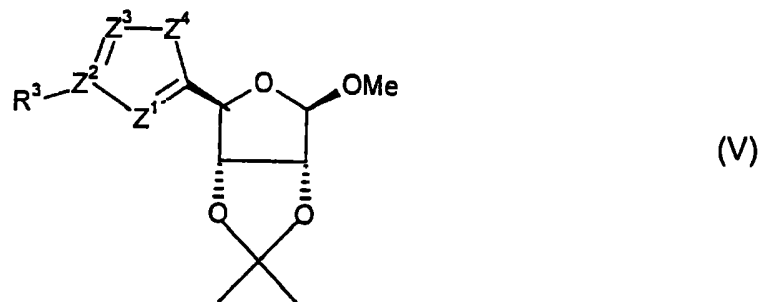
kde L znamená odštiepiteľnú skupinu a R³, Z¹, Z², Z³ a Z⁴ majú význam určený v niektorom z nárokov 1 až 19, alebo jej chránený derivát ako medziprodukt na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1.

27. Zlúčenina všeobecného vzorca IV



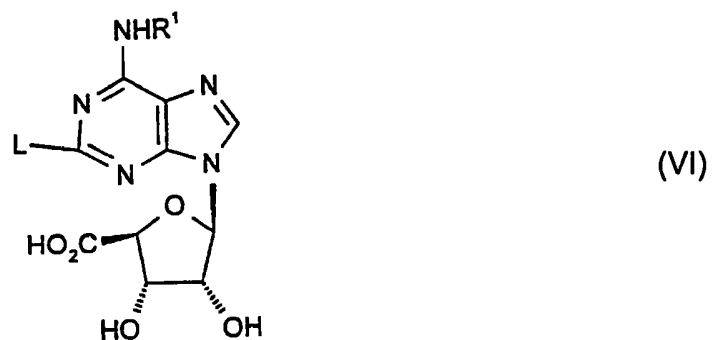
kde L znamená odštiepiteľnú skupinu a R^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 a Z^4 majú význam určený v niektorom z nárokov 1 až 19, alebo jej chránený derivát ako medziprodukt na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1.

28. Zlúčenina všeobecného vzorca V



kde R^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 a Z^4 majú význam určený v niektorom z nárokov 1 až 19, ako medziprodukt na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1.

29. Zlúčenina všeobecného vzorca VI



kde L znamená odštiepiteľnú skupinu a R^1 má význam určený v niektorom z nárokov 1 až 19, alebo jej chránený derivát, pod podmienkou, že pokiaľ R^1 znamená Ph_2CHCH_2 , potom L neznamenaá chlór.