



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20000895A A2

HR P20000895A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **C 07 H 19/167**
A 61 K 31/70
C 07 H 15/04

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 21.12.2000.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.10.2001.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP99/04267

Datum podnošenja međunarodne prijave 23.06.1999.

(87) Broj međunarodne objave: WO 99/67264

Datum međunarodne objave 29.12.1999.

(31) Broj prve prijave: 9813565.0

(32) Datum podnošenja prve prijave: 23.06.1998.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: GB

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelji:

Glaxo Group Limited, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB
David George Allen, Gunnels Wood Road, Stevenage, Herst. SG1 2NY, GB
David Edmund Bays, 9 Windmill Field, Ware, Hertfordshire, SG12 9PE, GB
Chuen Chan, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, GB
Caroline Mary Coox, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, GB

Richard Peter Charles Cousins, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, GB

Brian Cox, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, GB

Hazel Joan Dyke, Cambridge Science Park, Milton Rd., Cambridge, CB4 4WE, GB

Frank Ellis, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, GB

Joana Victoria Geden, 10 Holt Court South, Aston Science Park, Birmingham, B7 4EJ, GB

Heather Hobbs, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, GB

Alison Judith Redgrave, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, GB

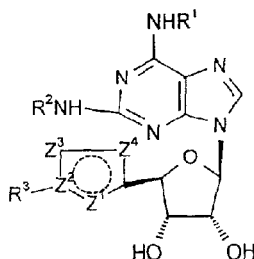
Stephen Swanson, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, GB

(74) Punomoćnik:

Silvije HRASTE, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: DERIVATI 2-(PURIN-9-IL)-TETRAHIDROFURAN-3,4-DIOLA

(57) Sažetak:



Prema ovom izumu omogućeni su novi spojevi prikazani formulom (I), gdje su R¹, R², R³, Z¹, Z², Z³ i Z⁴ definirani u tekstu, postupci za njihovu pripremu, pripravci koji ih sadrže i njihova upotreba u terapiji upalnih bolesti.

HR P20000895A A2

OPIS IZUMA

Ovaj se izum odnosi na nove kemijske spojeve, postupke za njihovu pripremu, farmaceutske pripravke koji ih sadrže i na njihovu upotrebu u terapiji.

Upala je primarni odgovor na povredu tkiva ili na prodor mikroorganizama, a karakterizira ju adhezija leukocita na endotel, dijapedeza te njihova aktivacija unutar tkiva. Kao posljedica aktivacije leukocita može doći do stvaranja toksičnih kisikovih specija (kao što je to superoksidni anion) i do otpuštanja granularnih produkata (kao što su to peroksidaze i proteaze). U leukocite se ubrajaju neutrofili, eozinofili, bazofili, monociti i limfociti. Tijekom upalnog procesa dolazi do aktivacije različitih leukocita što ovisi o vrsti upale, a određeno je oblikom adhezijske molekule, ekspresijom citokina i kemotaksičkog faktora unutar tkiva.

Osnovna funkcija leukocita jest obrana organizma od invazivnih organizama kao što su to bakterije i paraziti. U trenutku oštećenja tkiva ili prilikom infekcije dolazi do niza reakcija koje uzrokuju prijelaz leukocita iz slobodnog kruženja u oštećeno tkivo. Ovo nakupljanje leukocita kontrolira se da bi se omogućilo uređeno uništavanje i fagocitoza stranih ili mrtvih stanica, iza čega slijedi popravak tkiva i razgradnja upalnih infiltrata. Pa ipak, prilikom kroničnih upalnih stanja ovakvo nakupljanje leukocita i kontrola razgradnje nisu odgovarajući pa upalni procesi uzrokuju oštećenje tkiva.

Postoje dokazi, kako iz *in vitro* tako i iz *in vivo* istraživanja, koji upućuju na zaključak da spojevi aktivni na A2a receptor adenoizina pokazuju protuupalna svojstva. Za pregled vidjeti Cronstein (1994). Istraživanja izoliranih neutrofila pokazuju da A2 receptor posreduje u inhibiciji stvaranja superoksida, degranulaciji, agregaciji i prijanjanju (Cronstein et al, 1983 i 1985; Burkey and Webster, 1993; Richter, 1992; Skubitz et al, 1988). U slučajevima kada su umjesto A2b receptora korištene tvari selektivne za A2a receptor (npr. CGS21680) činilo se da su karakteristike inhibicije u suglasju s djelovanjem na A2a podtip receptora (Dianzani et al, 1994). Agonisti adenoizina mogu također smanjiti regulaciju drugih vrsta leukocita (Elliot and Leonard, 1989; Peachell et al, 1989). Istraživanja na cjelokupnim životinjama pokazala su da aktivacija adenoizina i A2 receptora posreduje u protuupalnim učincima metotreksata (Asako et al, 1993; Cronstein et al, 1993 i 1994). Spojevi koji pojačavaju cirkulaciju adenoizina, kao i sam adenozin također pokazuju protuupalne učinke *in vivo* (Green et al, 1991; Rosengren et al, 1995). Pojačano kruženje adenoizina u ljudi uzrokuje također i imunosupresiju (što je posljedica nedostatka adenozin deaminaze) (Hirschorn, 1993).

Određeni supstituirani derivati 4'-karboksamido i 4'-tioamido adenoizina koji su korisni u tretmanu upalnih bolesti opisani su u International Patent Application broj WO94/17090, WO96/02553, WO96/02543 (Glaxo Group). Supstituirani derivati 4'-karboksamidoadenoizina korisni u tretmanu demencije opisani su u AU 8771946 (Hoechst Japan). Supstituirani derivati 4'-hidroksimetil adenoizina korisni u tretmanu poremećaja gastrointestinalnog motiliteta opisani su u EP-A-423776 i EP-A-423777 (Searle). Supstituirani derivati 4'-hidroksimetil adenoizina korisni kao inhibitori agregacije plateleta opisani su u BE-768925 (Takeda). Derivati 4'-hidroksimetil adenoizina i njegovi 4'-estri koji su korisni kao antihipertenzivi ili pak posjeduju neku drugu kardiovaskularnu aktivnost opisani su u US 4663313, EP 139358 i US 4767747 (Warner Lambert), US 4985409 (Nippon Zoki) i US 5043325 (Whitby Research). Derivati 4'-hidroksimetiladenoizina korisni u tretmanu autoimunih poremećaja opisani su u US 5106837 (Scripps Research Institute). Derivati 4'-hidroksimetiladenoizina korisni kao antialergeni tvari opisani su u US 4704381 (Boehringer Mannheim). Određeni derivati 4'-tetrazolilalkil adenoizina korisni u tretmanu poremećaja rada srca i krvotoka generički su opisani u DT-A-2621470 (Pharma-Waldhof). Drugi derivati 4'-karboksamidoadenoizina korisni u tretmanu kardiovaskularnih stanja opisani su u US 5219840, GB 2203149 i GB 2199036 (Sandoz), WO94/02497 (US Dept. Health), US 4968697 i EP 277917 (Ciba Geigy), US 5424297 (Univ. Virginia) i EP 232813 (Warner Lambert). Drugi derivati 4'-karboksamidoadenoizina koji nisu supstituirani na 2 poziciji purinskoga prstena opisani su u DT 2317770, DT 2213180, US 4167565, US 3864483 i US 3966917 (Abbott Labs), DT 2034785 (Boehringer Mannheim), JP 58174322 i JP 58167599 (Tanabe Seiyaku), WO92/05177 i US 5364862 (Rhone Poulenc Rorer), EP 66918 (Procter and Gamble), WO86/00310 (Nelson), EP 222330, US 4962194, WO88/03147 i WO88/03148 (Warner Lambert) i US 5219839, WO95/18817 i WO93/14102 (Lab UPSA). Derivati 4'-hidroksimetiladenoizina koji nisu supstituirani na 2 poziciji purinskoga prstena opisani su u WO95/11904 (Univ. Florida). Derivati 4'-supstituiranog adenoizina korisni kao inhibitori adenozin kinaze opisani su u WO94/18215 (Gensia). Drugi derivati 4'-halometil, metil, tioalkilmetil ili alkoksimetil adenoizina opisani su u EP 161128 i EP 181129 (Warner Lambert) i u US 3983104 (Schering). Drugi derivati 4'-karboksamidoadenoizina opisani su u US 7577528 (NIH), WO91/13082 (Whitby Research) i u WO95/02604 (US Dept. Health).

Određeni tetrazoli koji sadrže deoksinukleotide za koje je pronađeno da ne posjeduju protuinfekcijski učinak opisani su u Baker et al (1974) Tetrahedron 30, 2939-2942. Drugi tetrazoli koji sadrže derivate adenoizina koji pokazuju aktivnost kao inhibitori agregacije plateleta opisani su u Mester and Mester (1972) Pathologie-Biologie, 20 (dodatak) 11-14. Određeni derivati riboze koji sadrže nitril opisani su u Schmid et al (1974) Liebigs. Ann. Chem. 1856-1863.

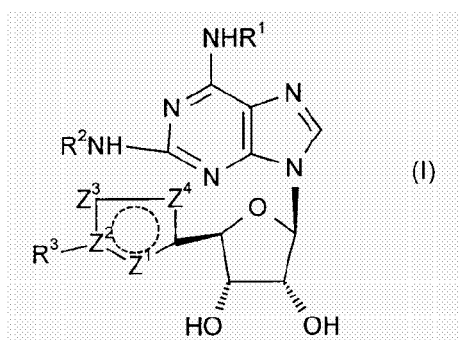
U ostale publikacije uključuju se: WO 98/16539 (Novo Nordisk A/S) u kojoj se opisuju derivati adenoizina u tretmanu miokardijalne i cerebralne ishemijske i epilepsije; WO 98/01426 (Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Inc.) koja se

odnosi na derivate adenzina koji se odlikuju antihipertenzivnim, kardioprotektivnim, antiishemičnim i antilipolitičkim svojstvima; i WO 98/01459 (Novo Nordisk A/S) u kojoj se opisuju N,9-disupstituirani derivati adenina koji su supstituirani s nesupstituiranim oksazolil ili izoksazolilom na 4' poziciji, te upotreba takvih spojeva u tretmanu poremećaja u ljudi koji uključuju citokine. WO 98/28319 (Glaxo Group Limited) objavljen je poslije najranijeg datuma prioriteta ovog zahtjeva i opisuje 4'-supstituirane tetrazol derivate 2-(purin-9-il)-tetrahidrofuran-3,4-diola.

Pronašli smo novu skupinu spojeva sa širokim protuupalnim svojstvima koji inhibiraju nakupljanje leukocita i njihovu aktivaciju i koji su agonisti za 2a receptor adenzina. Spojevi su prema tome potencijalno terapijski korisni jer omogućuju zaštitu od oštećenja tkiva uzrokovanog djelovanjem leukocita tijekom onih bolesti u kojima su leukociti na neki način povezani s mjestom upale. Spojevi prema ovom izumu mogu također predstavljati i sigurniju zamjenu za one kortikosteroide čija je upotreba znatno ograničena uslijed njihovih postranih učinaka u tretmanu upalnih bolesti.

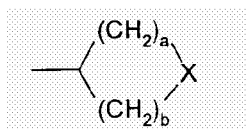
Određenije rečeno, spojevi prema ovom izumu mogu pokazati poboljšana svojstva u odnosu na poznate agoniste selektivne na A2a jer u općem slučaju ne posjeduju aktivnost agonista za humani A3 receptor. Ova se svojstva mogu smatrati dobrodošlim jer su A3 receptori također nađeni na leukocitima (npr. eozinofilima) i na drugim upalnim stanicama (npr. stanice mastocita), a aktivacija ovih receptora može uzrokovati učinke koji pogoduju upali (Kohno et al, 1996; Van Schaick et al 1996). Također, razmatra se i mogućnost da je bronhokonstriktorni učinak adenzina u astmatičara posredovan s A3 receptorom adenzina (Kohno et al, 1996).

Dakle, prema ovom izumu omogućili smo spojeve formule (I):



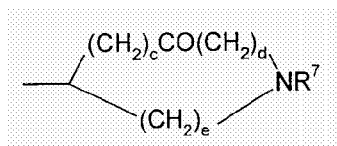
gdje R¹ i R² neovisno predstavljaju skupinu odabranu iz:

- (i) C₃₋₈cikloalkil-;
- (ii) vodik;
- (iii) aril₂CHCH₂-;
- (iv) C₃₋₈cikloalkilC₁₋₆alkil-;
- (v) C₁₋₈alkil-;
- (vi) arilC₁₋₆alkil-;
- (vii) R⁴R⁵N-C₁₋₆alkil-;
- (viii) C₁₋₆alkil-CH(CH₂OH)-;
- (ix) arilC₁₋₅alkil-CH(CH₂OH)-;
- (x) arilC₁₋₅alkil-C(CH₂OH)₂-;
- (xi) C₃₋₈cikloalkil neovisno supstituiran s jednom ili više (npr. 1,2 ili 3) -(CH₂)_pR⁶ skupina;
- (xii) H₂NC(=NH)NHC₁₋₆alkil-;
- (xiii) skupina slijedeće formule



ili takva skupina u kojoj su jedan ili pak, ukoliko postoje, oba ugljikova atoma metilenske skupine vezane na X supstituirani s metilom;

- (xiv) -C₁₋₆alkil-OH;
- (xv) -C₁₋₈haloalkil;
- (xvi) skupina slijedeće formule



(xvii) aril; i

(xviii) $-(\text{CH}_2)_f\text{SO}_2\text{NH}_g(\text{C}_{1-4}\text{alkil-})_{2-g}$ ili $-(\text{CH}_2)_f\text{SO}_2\text{NH}_g(\text{arilC}_{1-4}\text{alkil-})_{2-g}$ gdje je f 2 ili 3 i g je cijeli broj od 0 do 2;

Z^2 predstavlja C ili N;

5 Z^1, Z^3 i Z^4 zajedno sa Z^2 i s ugljikovim atomom tvore peteročlani heterociklički aromatski prsten;

R^3 predstavlja C_{1-3} alkil ili ciklopropil, uz uvijet da u slučaju kada Z^2 predstavlja C, R^3 može također predstavljati CH_2OH .

10 R^4 i R^5 neovisno predstavljaju vodik, C_{1-6} alkil, aril, aril C_{1-6} alkil- ili NR^4R^5 , dok zajedno mogu predstavljati piridinil, pirolidinil, piperidinil, morfolinil, azetidinil, azepinil, piperazinil ili N- C_{1-6} alkilpiperazinil;

R^6 predstavlja OH, NH_2 , NHCOCH_3 ili halogen;

R^7 predstavlja vodik, C_{1-6} alkil, $-\text{C}_{1-6}$ alkilaril ili $-\text{COC}_{1-6}$ alkil;

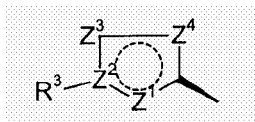
X predstavlja NR^7 , O, SO ili SO_2 ;

p predstavlja 0 ili 1;

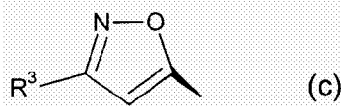
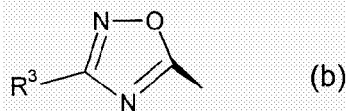
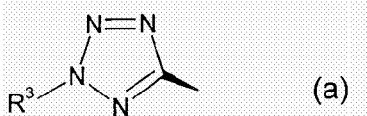
15 a i b neovisno predstavljaju cijeli broj od 0 do 4 uz uvijet da je $a + b$ u rasponu od 3 do 5;

c, d i e neovisno predstavljaju cijeli broj od 0 do 3 uz uvijet da je $c + d + e$ u rasponu od 2 do 3;

uz napomenu da dio molekule



ne predstavlja jednu od slijedećih skupina:



20

i njihove soli i solvate.

25 Z^1, Z^3 i Z^4 neovisno predstavljaju C, N, O ili S i u slučaju C i N zajedno s dovoljnim brojem vodikovih atoma da bi se dobio prsten aromatskih svojstava. Barem jedan od Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 i Z^5 predstavljati će heteroatom. Poželjno je da barem jedan od Z^1, Z^3 i Z^4 predstavlja dušikov atom. Još je poželjnije da barem jedan od Z^1, Z^3 i Z^4 predstavlja dušikov atom i da barem jedan od preostalih predstavlja C ili N. Mi dajemo prednost slučaju u kojem su dva ili tri od Z^1, Z^2, Z^3 i Z^4 heteroatomi.

30 U primjere za C_{x-y} alkil uključuju se alifatske ugljikovodične skupine koje sadrže od x do y ugljikovih atoma koje mogu biti ravnolančane ili razgranate i mogu biti zasićene ili nezasićene. Primjeri za alkoksi skupinu mogu se dati na sukladan način.

35 U primjere arila uključuju se mono i biciklički karbociklički aromatski prsteni (npr. fenil, naftil) i heterociklički aromatski prsteni, na primjer oni koji sadrže 1-3 heteroatoma odabranih između N, O i S (npr. piridinil, pirimidinil, tiofenil, imidazolil, kinolinil, furanil, pirolil, oksazolil) i koji mogu biti opejski supstituirani, npr. s C_{1-6} alkil, halogen, hidroksi, nitro, C_{1-6} alkoksi, cijano, amino, SO_2NH_2 ili $-\text{CH}_2\text{OH}$ skupinom.

40 U primjere C_{3-8} cikloalkilne skupine za R^1 i R^2 uključuju se monocikličke alkilne skupine (npr. ciklopentil, cikloheksil) i bicikličke alkilne skupine (npr. norbornil kao što je to egzo-norborn-2-il).

U primjere (aril)₂CHCH₂- skupine za R¹ i R² uključuju se Ph₂CHCH₂- skupina ili takva skupina u kojoj je jedan ili oba fenilna dijela molekule supstituiran npr. s halogenom ili C₁₋₄alkilnom skupinom.

U primjere C₃₋₈cikloalkilC₁₋₆alkil- skupine za R¹ i R² uključuje se etilcikloheksil.

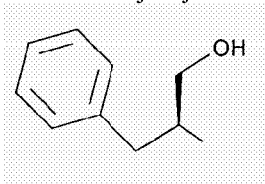
U primjere C₁₋₈alkilne skupine za R¹ i R² uključuju se -(CH₂)₂C(Me)₃, -CH(Et)₂ i CH₂=C(Me)CH₂CH₂-.

U primjere arilC₁₋₆alkil- skupine za R¹ i R² uključuju se -(CH₂)₂Ph, -CH₂Ph ili ona skupina u kojoj je Ph supstituiran (jednom ili više puta) s halogenom (npr. jodom), amino, metoksi, hidroksi, -CH₂OH ili SO₂NH₂; -(CH₂)₂piridinilnom (npr. -(CH₂)₂piridin-2-il) skupinom opcijski supstituirana s amino; (CH₂)₂imidazolilnom (npr. 1H-imidazol-4-il) skupinom ili pak one skupine u kojima je imidazolil N-supstituiran s C₁₋₆alkilom (posebno s metilom).

U primjere R⁴R⁵N-C₁₋₆alkil- skupine za R¹ i R² uključuju se etil-piperidin-1-il, etil-pirolidin-1-il, etil-morfolin-1-il, -(CH₂)₂NH(piridin-2-il) i -(CH₂)₂NH₂.

U primjere C₁₋₆alkil-CH(CH₂OH)- skupine za R¹ i R² uključuje se Me₂CHCH(CH₂OH)-.

U primjere arilC₁₋₅alkil-CH(CH₂OH)- skupine za R¹ i R² uključuju se PhCH₂CH(CH₂OH)-, a naročito

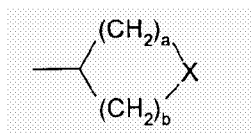


U primjere arilC₁₋₅alkil-C(CH₂OH)₂- skupine za R¹ i R² uključuju se PhCH₂C(CH₂OH)₂-.

U primjere C₃₋₈ cikloalkilne skupine neovisno supstituirane s jednom ili više -(CH₂)_pR⁶ skupina (npr. s 1, 2 ili 3 takve skupine) za R¹ i R² uključuju se 2-hidroksi-ciklopentil i 4-aminocikloheksil (posebno trans-4-amino-cikloheksil).

U primjere H₂NC(=NH)NHC₁₋₆alkilne skupine za R¹ i R² uključuju se H₂NC(=NH)NH(CH₂)₂-.

U primjere skupina s formulom

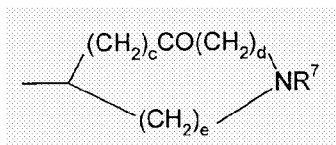


za R¹ i R² uključuju se pirolidin-3-il, piperidin-3-il, piperidin-4-il, tetrahidro-1, 1-dioksid tiofen-3-il, tetrahidropiran-4-il, tetrahidrotiopiran-4-il i 1,1-dioksio-heksahidro-1.lamda.6-tiopiran-4-il ili derivat u kojem je dušik iz prstena supstituiran s C₁₋₆alkilom (npr. metilom), C₁₋₆alkilacilom (npr. acetilom), arilC₁₋₆alkil- skupinom (npr. benzilom).

U primjere -C₁₋₆alkil-OH skupina za R¹ i R² uključuju se -CH₂CH₂OH i -CH(CH₂OH)CH(CH₃)₂.

U primjere C₁₋₈haloalkilne skupine za R¹ i R² uključuju se -CH₂CH₂Cl i (CH₃)₂ClC(CH₂)₃-.

U primjere skupina formule



za R¹ i R² uključuju se 2-oksopirolidin-4-il, 2-oksopirolidin-3-il ili derivati u kojima je dušik iz prstena supstituiran s C₁₋₆alkilom (npr. metilom) ili benzilom.

U primjere arila za R¹ i R² uključuju se fenil opcijski supstituiran s halogenom (npr. fluorom, a posebno 4-fluorom).

Kao primjer -(CH₂)_fSO₂NH_g(C₁₋₄alkil)_{2-g} skupine za R¹ i R² može se navesti -(CH₂)₂SO₂NHMe, a kao primjer -(CH₂)_fSO₂NH_g(arilC₁₋₄alkil)_{2-g} skupine za R¹ i R² može se navesti -(CH₂)₂SO₂NHCH₂Ph.

Kao primjer C_{1-6} alkilne skupine za R^7 može se navesti metil, kao primjer C_{1-6} alkilarilne skupine za R^7 može se navesti benzil i kao primjer za $-COC_{1-6}$ alkilne skupine za R^7 može se navesti acetil.

Mi dajemo prednost slučaju u kojem R^1 i R^2 istovremeno ne predstavljaju vodik.

5

Mi dajemo prednost slučaju u kojem R^1 predstavlja aril $CHCH_2-C_{1-8}$ alkil-, vodik ili aril C_{1-6} alkil-.

Mi dajemo prednost slučaju u kojem R^2 predstavlja $-CH(CH_2OH)C_{1-3}$ alkil, 4-aminocikloheksil, pirolidinil ili aril CH_2CH_2- , a posebno gdje aril predstavlja (1- C_{1-3} alkil-1H-imidazoil-4-il).

10

Mi dajemo prednost slučaju u kojem R^3 predstavlja metil, etil, n-propil, izopropil, ciklopropil ili CH_2OH (gdje Z^2 predstavlja C), posebno dajemo prednost metilu, etilu ili ciklopropilu, a naročito etilu.

Mi dajemo prednost slučaju u kojem R^4 i R^5 neovisno predstavljaju vodik ili aril ili gdje NR^4R^5 zajedno predstavljaju pirolidinil, piperidinil, morfolinil, azetidil, azepinil, piperazinil ili N-metilpiperazinil.

15

Mi dajemo prednost slučaju u kojem p predstavlja 0. Mi dajemo prednost slučaju u kojem R^6 predstavlja OH ili NH_2 .

Mi dajemo prednost slučaju u kojem a predstavlja 2 i b predstavlja 1 ili 2. Mi dajemo prednost slučaju u kojem X predstavlja NR^7 (npr. NH), O, S ili SO_2 , a naročito O, S ili NH.

20

Mi dajemo prednost slučaju u kojem c predstavlja 0, d i e predstavljaju 1 ili pak d predstavlja 0, a c predstavlja 2. Mi dajemo prednost slučaju u kojem R^7 predstavlja vodik.

Mi naročito dajemo prednost slučaju u kojem R^1 predstavlja Ph_2CHCH_2- , vodik ili $CH(Et)_2$, a posebno Ph_2CHCH_2- .

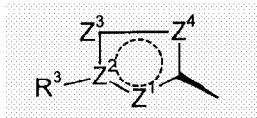
25

Mi naročito dajemo prednost slučaju u kojem R^2 predstavlja etil-piperidin-1-il, $PhCH_2CH(CH_2OH)-$, $-CH(CH_2OH)(CH(CH_3)_2)$, trans-4-amino-cikloheksil, 2-(1-metil-1H-imidazoil-4-il) CH_2CH_2- , etil-morfolin-1-il, pirolidin-3-il, etil-piridin-2-il, $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_2-$, ciklopentil ili etilcikloheksil.

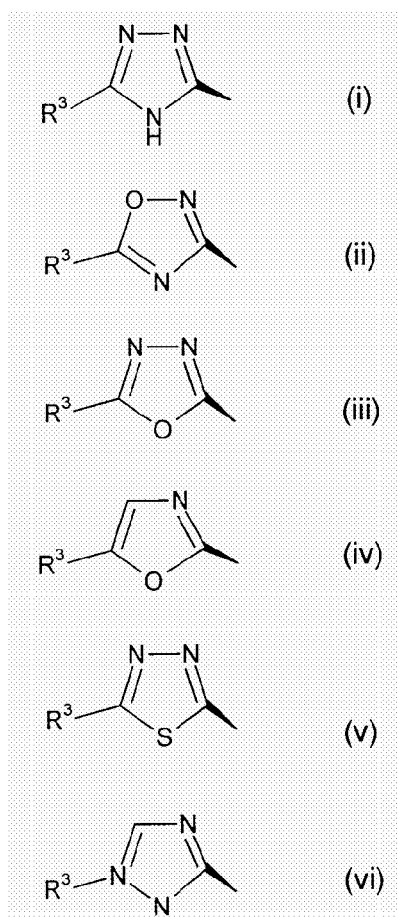
30

Mi dajemo prednost slučaju u kojem Z^2 predstavlja C. Mi dajemo prednost slučaju u kojem Z^4 predstavlja N.

Mi dajemo prednost slučaju u kojem dio molekule



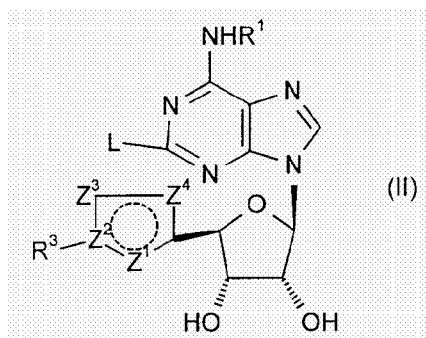
predstavlja jednu od slijedećih skupina:



Gore dane skupine mogu se ovdje i nadalje nazivati (i) = triazolil; (ii) = 4'-1,2,4-oksadiazolil; (iii) = 4'-1,3,4-oksadiazolil; (iv) = 1,3 oksazolil; (v) = 1,3,4 tiadiazolil; i (vi) = N-alkil triazolil. Poželjne su slijedeće gore navedene skupine: (i) triazolil; (ii) 4'-1,2,4-oksadiazolil; (iii) 4'-1,3,4-oksadiazolil i (vi) N-alkil triazolil. Najpoželjnija od gore navedenih skupina je (i) triazolil.

Prikaz formule (I) predstavlja apsolutnu stereokemiju. Ukoliko postranji lanci sadrže kiralne centre tada se ovaj izum odnosi i na smjesu enantiomera (uključujući i racemične smjese) i diastereomere kao i pojedinačne enantiomere. U općenitom slučaju poželjna je upotreba spoja formule (I) u obliku čistog pojedinačnog enantiomera.

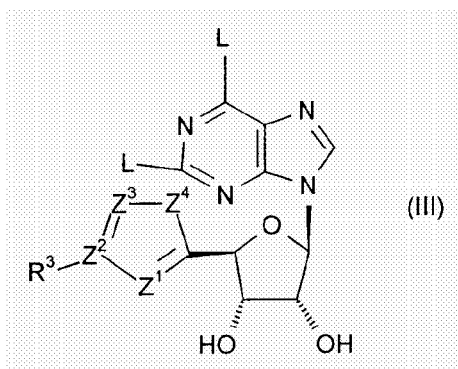
Omogućili smo također i prvi postupak za pripremu spojeva formule (I) koji uključuje korak reakcije spoja formule (II)



gdje L predstavlja izlazeću skupinu, npr. halogen, a naročito klor; ili njegovog zaštićenog derivata sa spojem formule R^2NH_2 ili s njegovim zaštićenim derivatom. Rečena reakcija općenito uključuje grijanje reaktanata na temperaturu od $50^\circ C$ - $150^\circ C$ uz prisustvo inertnog otapala kao što je to DMSO. Spoj prikazan formulom (II) može se koristiti u obliku u kojem su dvije hidroksilne skupine zaštićene npr. s acetonidnom ili acetilnom skupinom. Spoj formule R^2NH_2 je ili poznat ili se može dobiti uobičajenim postupcima poznatim *per se*.

Ovaj prvi postupak naročito je pogodan za dobivanje 1,3 oksazolil i njegovih N-supstituiranih triazolil spojeva.

Spoj prikazan formulom (II) ili njegov zaštićeni derivat može se prirediti reakcijom spoja prikazanog formulom (III)

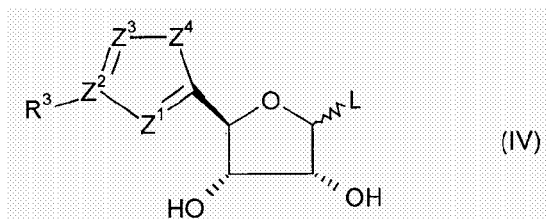


(III)

5

ili njegovog zaštićenog derivata sa spojem formule R^1NH_2 . Poželjno je da se ova reakcija provede uz prisustvo baze kao što je to amino baza (npr. diizopropil etilamin u otapalu kao što je to alkohol (npr. izopropanol)) pri povišenoj temperaturi (npr. $50^\circ C$).

10 Spoj prikazan formulom (III) ili njegov zaštićeni derivat može se prirediti reakcijom spoja prikazanog formulom (IV)



(IV)

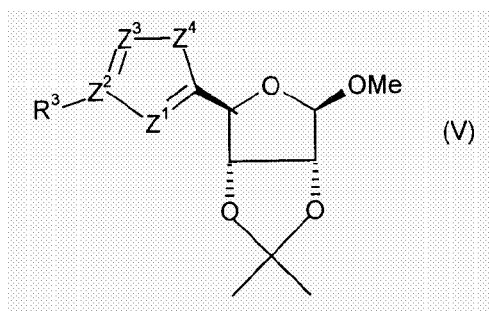
gdje L predstavlja izlazeću skupinu, ili njegovog zaštićenog derivata s 2,6-dikloropurinom.

15

Poželjna je upotreba spoja prikazanog formulom (IV) u obliku u kojem su 2- i 3- hidroksilne skupine riboze zaštićene s na primjer acetilom. Izlazeća skupina L može predstavljati OH ali je poželjno da predstavlja C_{1-6} alkoksi (npr. metoksi ili etoksi), esterski dio (npr. acetiloksi ili benzoiloksi) ili pak halogen. Poželjna L skupina jest acetiloksi. Reakcija se može provesti spajanjem reaktanata u inernom otapalu kao što je to MeCN uz prisustvo Lewisove kiseline (npr. TMSOTf) i DBU.

20

Spojevi prikazani formulom (IV) ili njegovi zaštićeni derivati mogu se prirediti iz spoja prikazanog formulom (V)



(V)

25

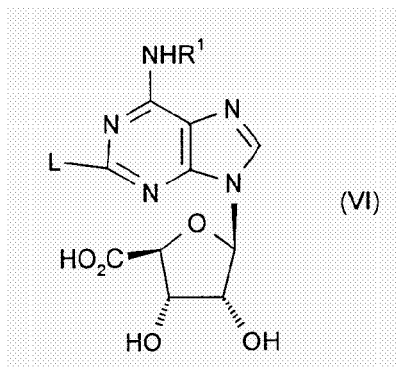
reakcijom spoja formule (V) s trifluoroacetatnom kiselinom u vodi iza čega slijedi dodatak acetatnog anhidrida otopljenog u otapalu kao što je piridin, DMAP, Et_3N , DCM ili njihova kombinacija.

30

Spojevi prikazani formulom (IV) u kojima L predstavlja halogen mogu se prirediti iz odgovarajućih 1'-alkohola ili 1'-estera kao što je acetat. U općenitom slučaju do reakcije će doći uz dodatak bezvodnog HCl ili HBr. 1'-jodidi mogu se neposredno prirediti reakcijom s trimetilsililjodidom, a 1'-fluoridi se mogu prirediti s DAST. Općenito je pogodno inertno otapalo npr. dietileter, DCM, THF ili CCL_4 .

Spojevi prikazani formulom (V) mogu se prirediti iz D-riboze na načine sukladne onima opisanim u shemi 1 iz PCT Application br. PCT/EP97/07197 pri čemu se dobivanje heterocikličkog prstena postiže uobičajenim postupcima poznatim *per se*.

- 5 Omogućili smo također i drugi postupak za pripremu spojeva prikazanih formulom (II) u kojem je uključen reakcijski korak spajanja spoja formule (VI)



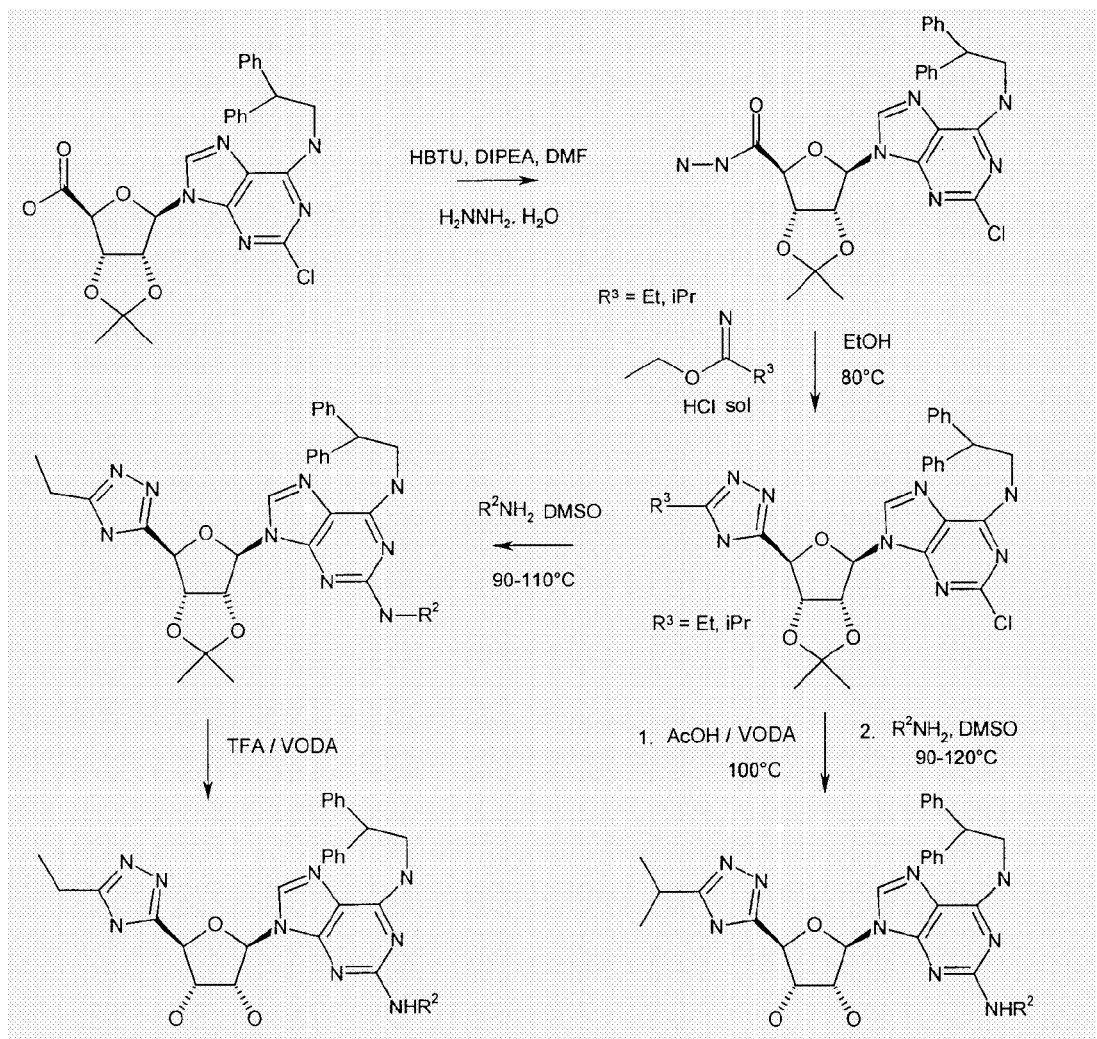
- 10 s reagensom koji omogućuje stvaranje odgovarajućeg heterocikličkog prstena (koji sadrži Z¹, Z², Z³ i Z⁴) pomoću uobičajenih postupaka za stvaranje heterocikličkih prstenova poznatih *per se*. Spoj prikazan formulom (VI) u kojem R¹ predstavlja Ph₂CHCH₂ i L predstavlja klor je poznat i opisan u postupku 4. u PCT patcnatnom zahtjevu br. WO/94/17090. Ostali spojevi formule (VI) mogu se prirediti sličnim ili uobičajenim postupcima.

- 15 Ovaj drugi način pogodan je za pripremu triazolila, 4'-1,2,4 oksadiazolila, 4'-1,3,4 oksadiazolila i 1,3,4 tiadiazolila ovdje danih spojeva.

Ovdje su dani poželjni načini dobivanja spojeva prikazanih formulom (I) u kojima peteročlani heterociklički aromatski prsten jest jedan iz gore opisane grupe (i)-(vi). Postranji lanci R¹ i R³ dani su kao primjer.

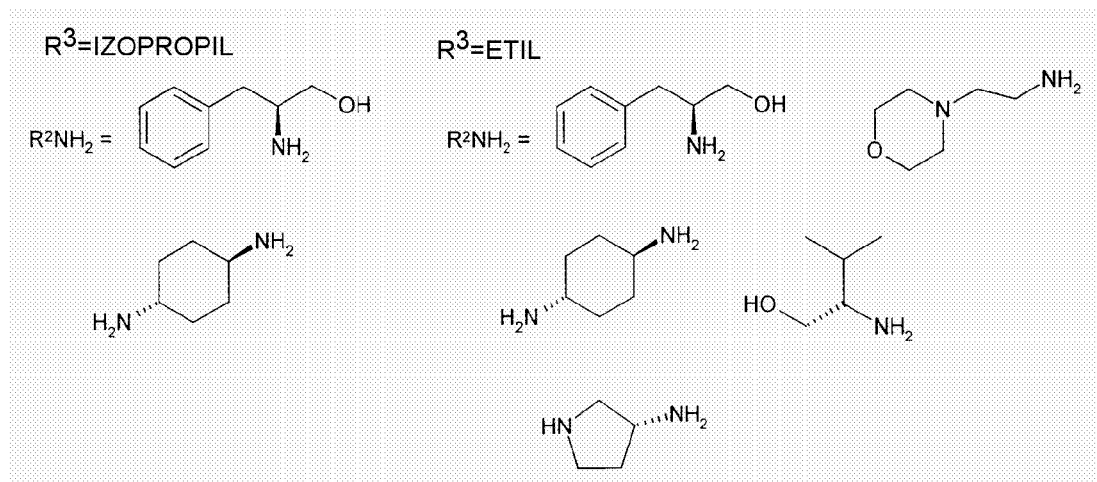
(i) triazolil

Dana je slijedeća shema reakcija:



5

Gornja reakcijska shema naročito je pogodna u slučaju gdje

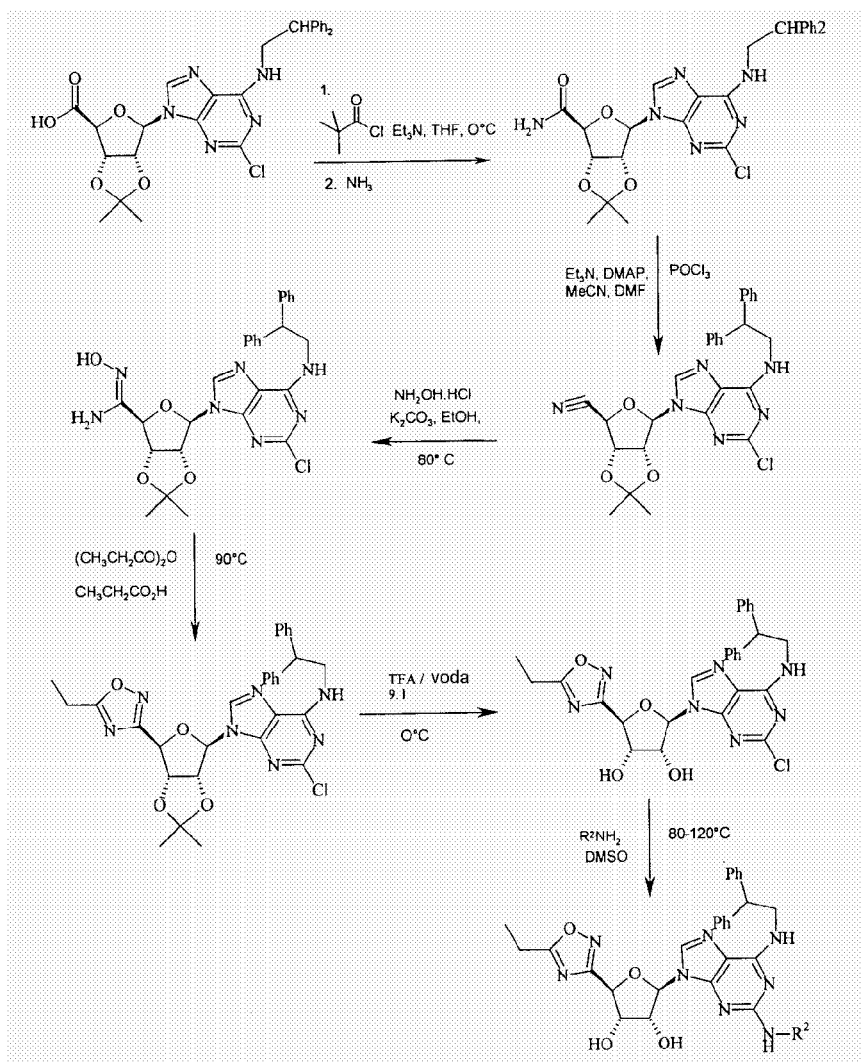


10

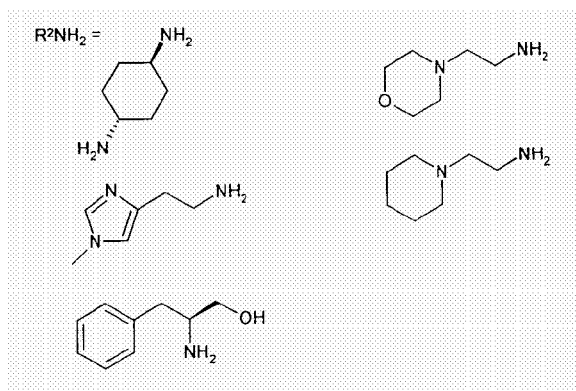
(ii) 4'-1,2,4 oksadiazolil

Dana je slijedeća shema reakcija:

5



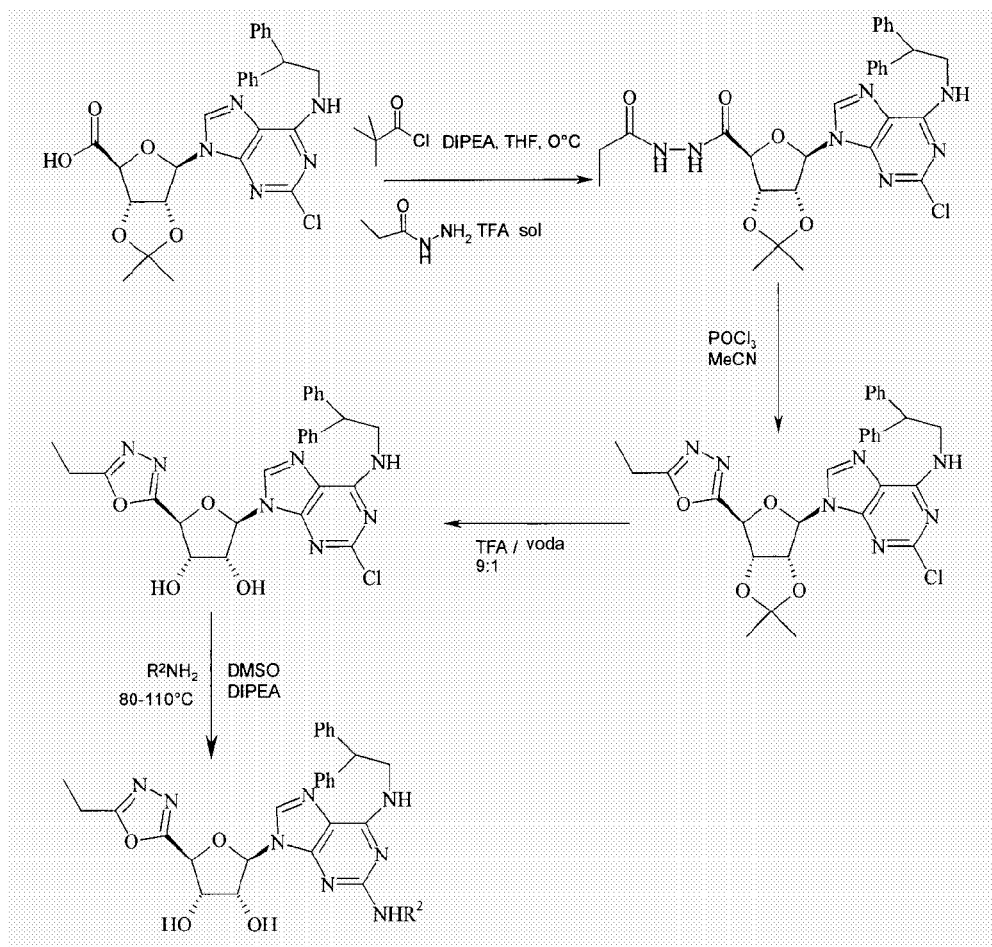
Gornja reakcijska shema naročito je pogodna u slučaju gdje



10

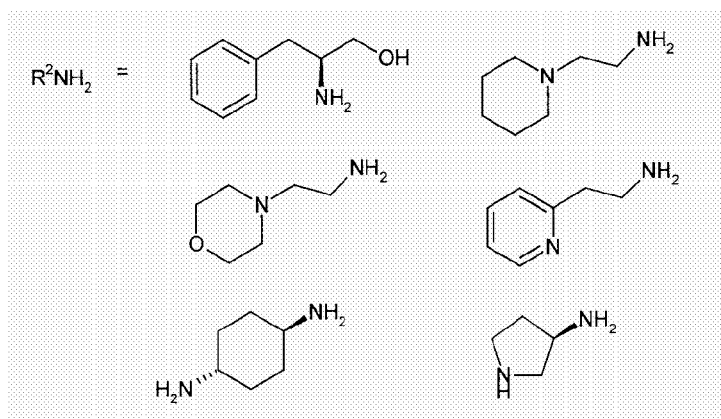
(iii) 4'-1,3,4 oksadiazolil

Dana je slijedeća shema reakcija:



5

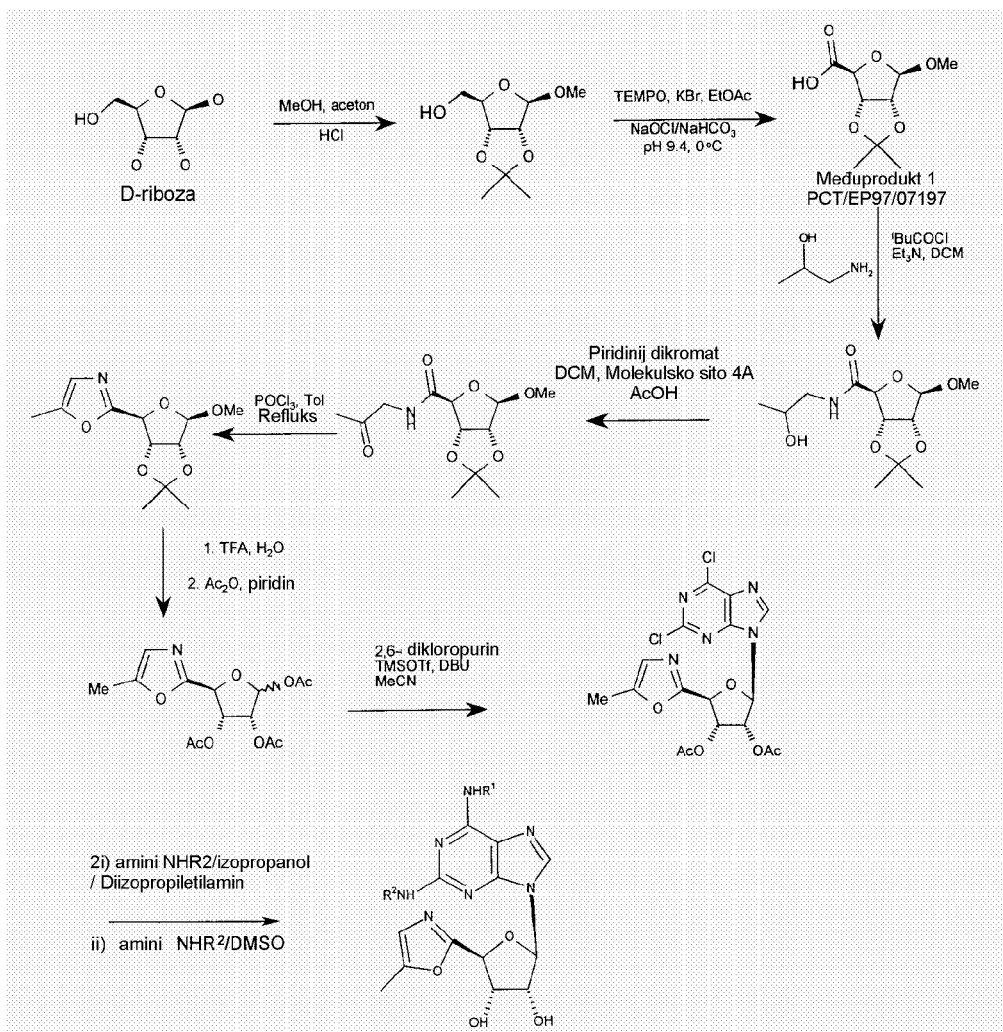
Gornja reakcijska shema naročito je pogodna u slučaju gdje



10

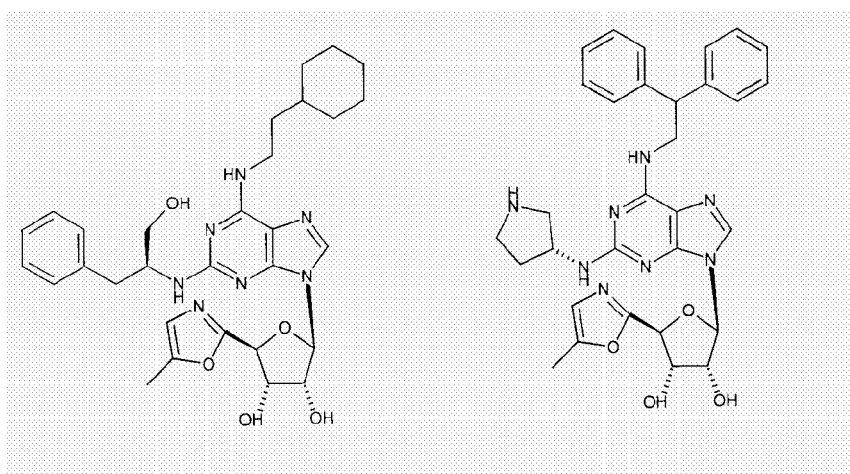
(iv) 1,3 oksazolil

Dana je slijedeća shema reakcija:



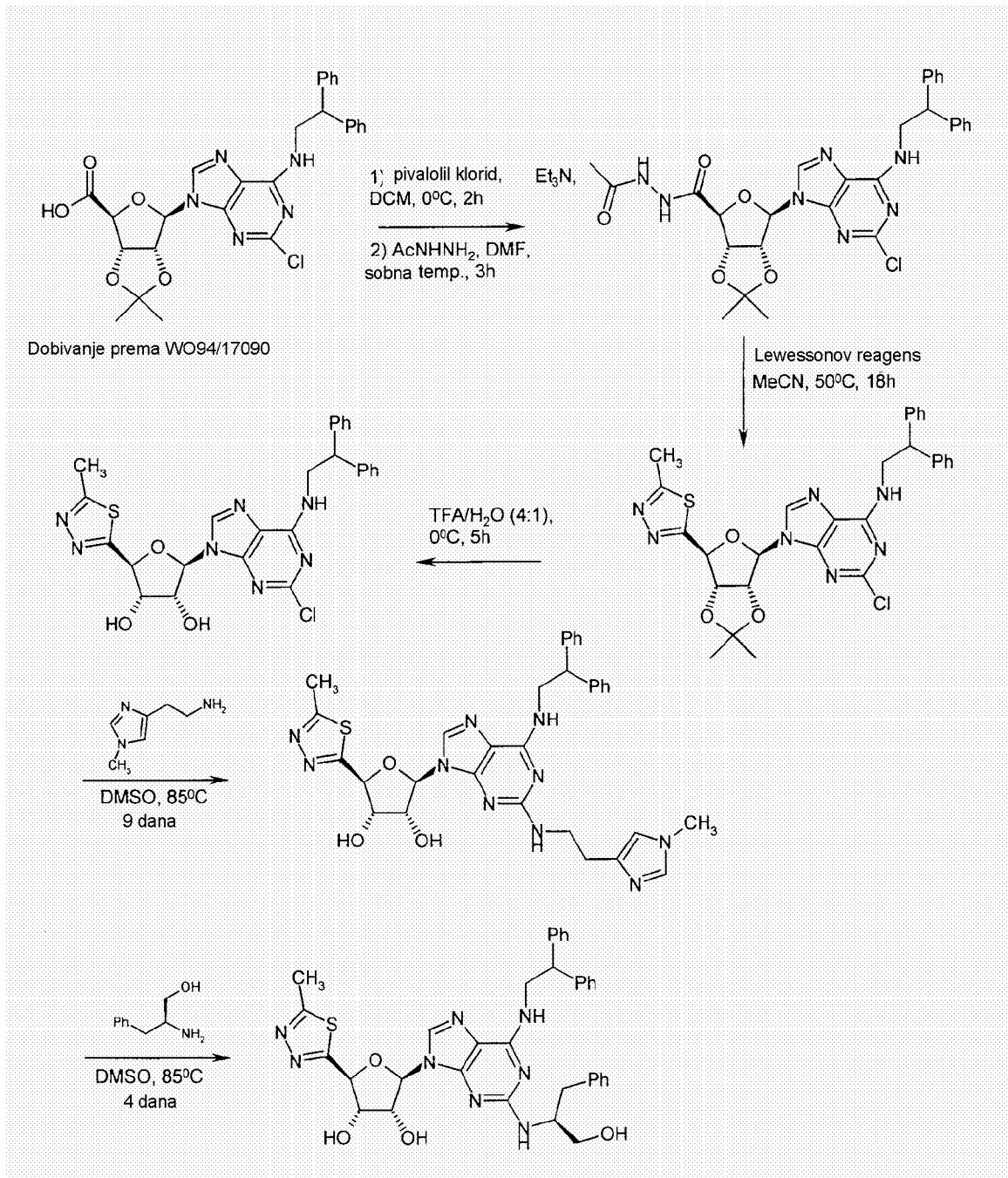
5

Gornja reakcijska shema naročito je pogodna za dobivanje



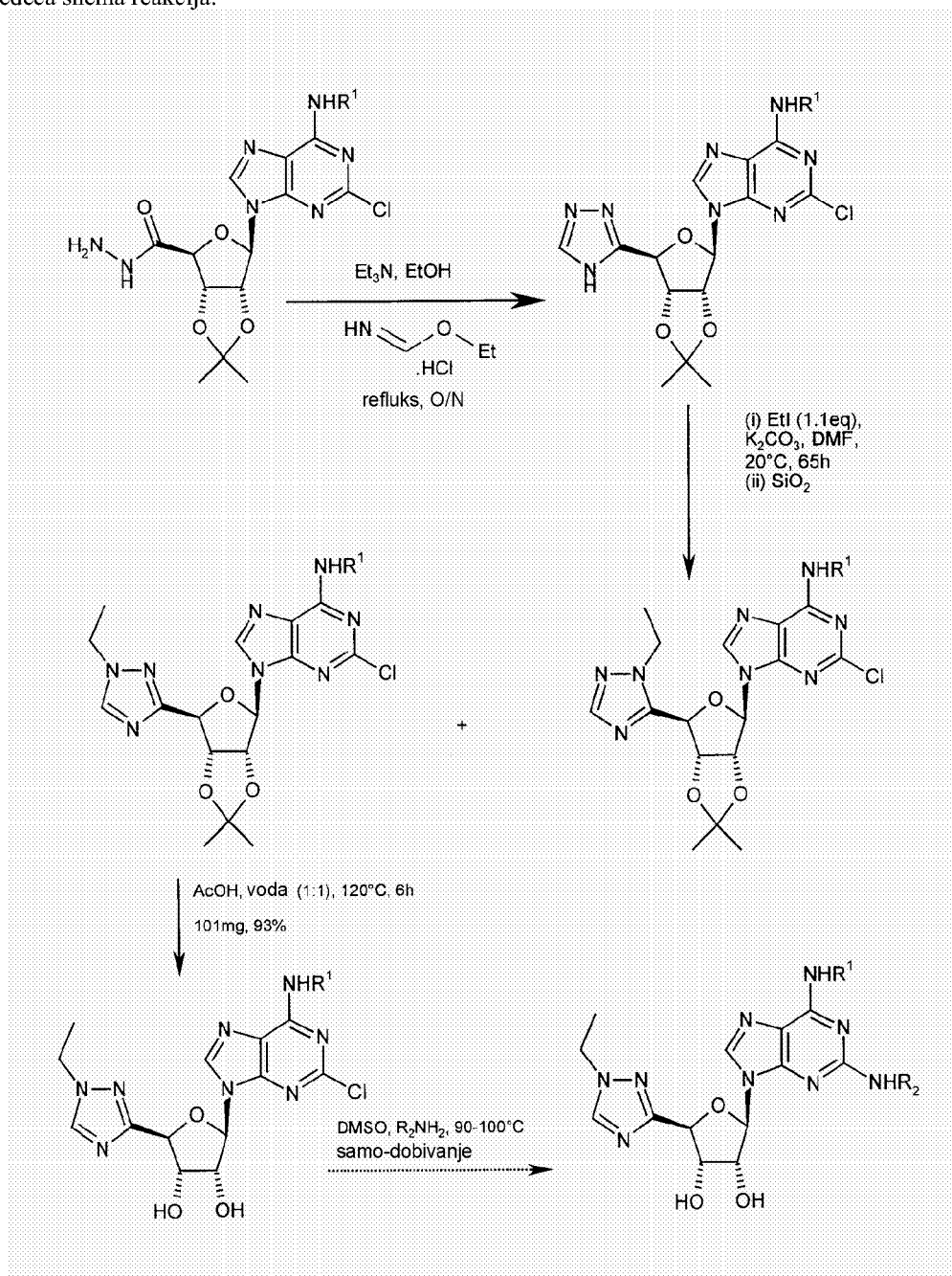
(v) 1,3,4 tiadiazolil

Dana je slijedeća shema reakcija:



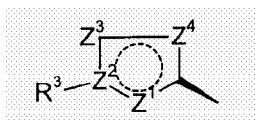
(vi) N-supstituiran triazolil

Dana je slijedeća shema reakcija:

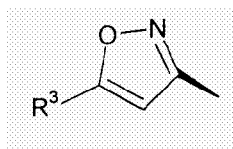


5

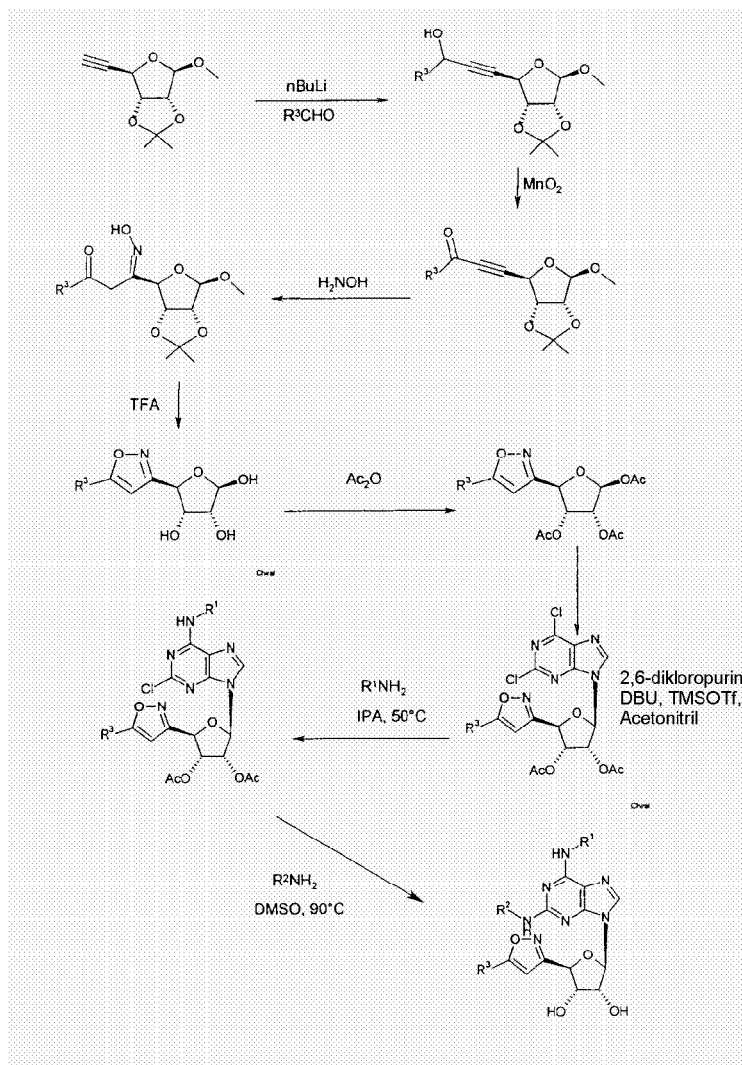
Dali smo također i pokaznu shemu za pripravu spojeva u kojima dio molekule:



10 predstavlja supstituirani reverzni izoksazolni dio:



kako slijedi:



5 Primjeri zaštitnih skupina i načini njihovog uklanjanja mogu se pronaći u T. W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (J. Wiley and Sons, 1991). U pogodne skupine za zaštitu hidroksilne skupine uključuju se alkilna (npr. metil), acetalna (npr. acetonid) i acilna skupina (npr. acetil ili benzoil) koja se može ukloniti hidrolizom, te arilalkilna skupina (npr. benzil) koja se može ukloniti katalitičkom hidrogenolizom. U pogodne skupine za zaštitu amino skupine uključuju se sulfonilna (npr. tosil), acilna (npr. benziloksikarbonil ili t-butoksikarbonil) i arilalkilna skupina (npr. benzil) koja se prema potrebi može ukloniti hidrolizom ili hidrogenolizom.

10 U pogodne soli spojeva prikazanih formulom (I) uključuju se fiziološki prihvatljive soli, kao što su soli dobivene dodatkom kiseline bilo da se radi o anorganskoj ili organskoj kiselini npr. klorovodična, bromovodična, sulfatna, fosfatna, acetatna, benzoatna, citratna, sukcinatna, laktatna, vinska, fumarna, maleinska, 1-hidroksi-2-naftoatna, metansulfonatna kiselina i ukoliko je pogodno, soli nastale dodatkom anorganske baze kao što su to soli alkalijskih metala, na primjer natrijeva sol. U ostale soli spojeva prikazanih formulom (I) uključuju se soli koje nisu fiziološki prihvatljive, ali mogu biti korisne tijekom postupka pripreme spojeva formule (I), i njihovih fiziološki prihvatljivih soli. Primjeri takvih soli uključuju trifluoroacetate i formijate.

20 Primjeri pogodnih solvata spojeva prikazanih formulom (I) uključuju hidrate. Soli spojeva prikazanih formulom (I) nastalih dodatkom kiseline mogu se prirediti iz slobodnih baza prikazanih formulom (I) dodatkom odgovarajuće kiseline.

25 Svojstvo spojeva prikazanih formulom (I) da inhibiraju aktivnost leukocita može se pokazati, na primjer, njihovom sposobnošću inhibiranja stvaranja superoksida (O_2^-) iz neutrofila koja je potaknuta kemoatraktantima kao što je to N-formilmetionil-leucil-fenilalanin (fMLP). Prema tome spojevi prikazani formulom (I) potencijalno su terapijski korisni jer omogućuju zaštitu od oštećenja tkiva uzrokovanu leukocitima u onih bolesti u kojima su leukociti u vezi s mjestom upale.

U primjere bolesnih stanja u kojima spojevi prema ovom izumu posjeduju potencijalno korisne protuupalne učinke uključuju se bolesti respiratornog trakta kao što je sindrom respiratornog distresa u odraslih (ARDS), bronhitis (uključujući kronični bronhitis), cistične fibroze, astma (uključujući asmatske reakcije uzrokovane alergenom), emfizema, rinitis i septički šok. Ostala odgovarajuća bolesna stanja uključuju bolesti gastrointestinalnog trakta, kao što su intestinalne upalne bolesti koje uključuju upalne bolesti crijeva (npr. Crohnovu bolest ili ulcerozni kolitis), gastritis uzrokovan *Helicobacter pylori* i sekundarne intestinalne upalne bolesti izazvane izlaganjem radijaciji ili alergenatima, te gastropatiju izazvanu nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Nadalje spojevi prema ovom izumu mogu se koristiti u tretmanu kožnih bolesti kao što su psorijaza, alergijski dermatitis i hipersenzitivne reakcije, te u slučaju bolesti centralnog živčanog sustava koje su praćene upalnim stanjima npr. Alzheimerova bolest i multipla skleroza.

U slijedeće primjere bolesti u kojima spoj prema ovom izumu posjeduje potencijalno korisne učinke uključuju se kardijalna stanja kao što su bolesti perifernog krvožilnog sustava, ponovljene povrede po ishemiji i idiopatski hipereozinofilni sindrom.

Spojevi prema ovom izumu koji inhibiraju djelovanje limfocita mogu biti korisni kao imunosupresivne tvari, pa se mogu koristiti u tretmanu autoimunih bolesti kao što su reumatoidni artritis i dijabetes.

Spojevi prema ovom izumu mogu također biti korisni za inhibiciju metastaza.

Stručnjaci na području cijeniti će da ovdje dani navodi o tretmanu obuhvaćaju i profilaksu kao i liječenje već postojećih stanja.

Kao što je već prije rečeno spojevi prikazani formulom (I) korisni su u humanoj medicini i veterini, a posebno kao protuupalne tvari.

Prema tome u svom slijedećem vidu ovaj izum omogućuje upotrebu spoja prikazanog formulom (I) ili njegove fiziološki prihvatljive soli ili solvata u humanoj medicini i veterini, a naročito u tretmanu pacijenata s upalnim stanjima koji su podložni oštećenju tkiva uzrokovanom djelovanjem leukocita.

Prema svom narednom vidu ovaj izum omogućuje upotrebu spoja prikazanog formulom (I) ili njegove fiziološki prihvatljive soli ili solvata u proizvodnji medikamenata za tretman pacijenata s upalnim stanjima koji su podložni oštećenju tkiva uzrokovanom djelovanjem leukocita.

Prema svom narednom ili još jednom mogućem vidu ovaj izum omogućuje postupak za tretman ljudi ili životinja s upalnim stanjima koji su podložni oštećenju tkiva uzrokovanom djelovanjem leukocita, a koji uključuje davanje učinkovite količine spoja prikazanog formulom (I) ili njegove fiziološki prihvatljive soli ili solvata rečenim ljudima ili životinjama.

Spojevi prema ovom izumu mogu se prirediti za uzimanje na bilo koji uobičajeni način, pa prema tome, ovaj izum u svoje okvire obuhvaća i farmaceutske pripravke koji se koriste u terapiji upala, a koji sadrže spoj prikazan formulom (I) ili njegove fiziološki prihvatljive soli ili solvate same ili ukoliko je to potrebno u kombinaciji s jednim ili više fiziološki prihvatljivih nosioca ili dodatnih tvari.

Također je omogućen i postupak za pripremu takvih farmaceutskih pripravaka koji sadrže miješanje sastojaka.

Spojevi prema ovom izumu mogu se, na primjer, prirediti u obliku za oralnu, bukalnu, parenteralnu, topikalnu ili rektalnu upotrebu, a poželjno je da to bude parenteralna ili topikalna (npr. pomoću aerosola) upotreba.

Tablete i kapsule za oralno uzimanje mogu sadržavati uobičajene dodatne tvari kao što su to vezivna sredstva, na primjer sirup akacija, želatina, sorbitol, tragakan, škrobna sluz, celuloza ili polivinil piroolidon; punila, na primjer laktozu, mikrokristalnu celulozu, šećer, kukuruzni škrob, kalcijev fosfat ili sorbitol; klizna sredstva, na primjer magnezijev stearat, stearinska kiselina, talk, polietilen glikol ili silika; sredstva za raspadanje, na primjer škrob krumpira, natrijeva sol karboksimetilceluloze ili natrijeva sol škrobnog glikolata; ili sredstva za ovlaživanje kao što je natrijev lauril sulfat. Tablete se mogu obložiti dobro poznatim postupcima na području. Tekući pripravci za oralnu upotrebu mogu se prirediti u obliku, na primjer, vodenih ili uljnih suspenzija, otopina, emulzija, sirupa ili eliksira, ili pak mogu biti u obliku suhog pripravka koji se prije upotrebe dodaje vodi ili nekom drugom pogodnom nosiocu. Ovakvi tekući pripravci mogu sadržavati uobičajene dodatne tvari kao što su to suspendirajuće tvari, na primjer sirup sorbitola, metil celuloza, sirup glukoza/šećer, želatina, hidroksimetil celuloza, karboksimetil celuloza, gel aluminijevog stearata ili hidrogenirane jestive masti; emulgatori, na primjer lecitin, sorbitan monooleat ili akacija; nevodeni nosioci (koji mogu uključivati jestiva ulja), na primjer bademovo ulje, frakcionirano kokosovo ulje, esteri masnih kiselina, propilen glikol

ili etilni alkohol; ili konzervanse, na primjer metil ili propil *p*-hidroksibenzoate ili sorbičnu kiselinu. Pripravci, ukoliko je potrebno, mogu također sadržavati puferske soli, tvari za poboljšanje okusa, bojila i/ili zaslađivače (npr. manitol).

Za bukalnu upotrebu pripravci se mogu dati u obliku tableta ili lozenga priređenih na uobičajeni način.

5

Pripravci se mogu također prirediti i u obliku supozitorija koji, na primjer, sadrže uobičajene supozitorske baze kao što su kokosovo maslo ili drugi gliceridi.

10

Spojevi prema ovom izumu mogu se također prirediti i za parenteralnu upotrebu pomoću bolus injekcija ili kontinuirane infuzije i mogu biti dani u obliku pojedinačne doze, na primjer kao ampule, vijale, infuzije malog volumena ili prethodno napunjene injekcijske štrcaljke ili pak u obliku višedoznih spremnika uz prisustvo konzervansa. Pripravci mogu biti u obliku otopina, suspenzija ili emulzija u vodenim ili nevodenim nosiocima i mogu sadržavati sredstva za oblikovanje kao što su antioksidansi, pufferi, antimikrobne tvari i/ili tvari za podešavanje toniciteta. Alternativno, aktivni sastojci mogu biti u obliku praška koji se prije upotrebe miješa s pogodnim nosiocem, npr. sterilnom nepirogenom vodom. Suhi pripravci mogu se pripremiti aseptičkim punjenjem sterilne otopine u pojedinačne sterilne spremnike ili pak aseptičkim punjenjem sterilnog praha u svaki spremnik uz smrzavanje.

15

20

Pod ovdje korištenim pojmom topikalne upotrebe uključuju se inhalacija i insuflacija. U različite primjere pripravaka za topikalnu upotrebu uključuju se masti, kreme, losioni, puderi, pesarije, sprejevi, aerosoli, kapsule ili kutije za upotrebu u inhalatoru ili insuflatoru, otopine za nebulizaciju ili kapi (npr. kapi za oči ili nos).

25

Masti i kreme mogu se prirediti na primjer s vodenom ili uljnom bazom uz dodatak pogodnog ugušćivača i/ili gelirajuće tvari i/ili otapala. Prema tome, u takve se baze mogu uključiti na primjer voda i/ili ulje kao što je tekući parafin ili vegetabilna ulja kao što su ulje kikirikija ili ricinusovo ulje ili pak otapalo kao što je polietilen glikol. U ugušćivače koji se mogu koristiti uključuju se meki parafin, aluminijev stearat, cetostearilni alkohol, polietilen glikoli, mikrokristalni vosak i pčelinji vosak.

30

Losioni se mogu prirediti s vodenom ili uljnom bazom i također će, u općenitom slučaju, sadržavati jedan ili više emulgatora, stabilizatora, disperganata, tvari za suspenziju ili ugušćivača.

35

Prašci za vanjsku upotrebu mogu se prirediti pomoću pogodne baze, na primjer talka, laktoze ili škroba. Kapi se mogu prirediti s vodenom ili nevodenom bazom koja također sadrži jednu ili više tvari za dispergiranje, tvari za solubilizaciju ili tvari za suspendiranje.

40

Pripravci u obliku spreja mogu se prirediti na primjer kao vodene otopine ili suspenzije ili kao aerosolovi u pakiranju pod tlakom uz upotrebu propelanta npr. diklorodifluorometana, triklorofluorometana, diklorotetra-fluoroetana, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropana, 1,1,1,2-tetrafluoroetana, ugljikov dioksida ili drugog pogodnog plina.

45

Sprejevi za intranazalnu upotrebu mogu se prirediti s vodenim ili nevodenim nosiocem uz dodatak tvari kao što su ugušćivači, puferske soli ili kiseline ili baze za podešavanje pH, tvari za podešavanje izotoničnosti ili antioksidansi.

50

Kapsule i kutije od na primjer želatine ili pak blister pakiranja od, na primjer, tanke aluminijeve folije za upotrebu u inhalatorima ili insuflatorima mogu se prirediti tako da sadrže praškastu smjesu spoja prema ovom izumu i pogodne baze kao što je laktoza ili škrob.

55

Otopine za inhalaciju pomoću nebulacije mogu se prirediti s vodenim nosiocem uz dodatak tvari kao što su kiseline ili baze, puferske soli, tvari za podešavanje izotoničnosti ili antimikrobne tvari. One se mogu sterilizirati filtracijom ili zagrijavanjem u autoklavu ili se mogu dati kao nesterilni pripravci.

60

Farmaceutski pripravci prema ovom izumu mogu se koristiti i u kombinaciji s drugim terapijskim tvarima na primjer protuupalnim tvarima (kao što su to kortikosteroidi (npr. flutikazon propionat, beklometazon dipropionat, mometazon furoat, triamcinolon acetonid ili budezonid) ili NSAID (npr. natrijev kromoglikat) ili beta adrenergičnim tvarima (kao što su salmeterol, salbutamol, formoterol, fenoterol ili terbutalin i njihove soli) ili pak antifekcijskim tvarima (npr. antibiotici, antivirusne tvari).

Prema tome u svom narednom vidu ovaj izum omogućuje kombinaciju spoja prikazanog formulom (I) ili njegove fiziološki prihvatljive soli ili solvata s drugom terapijski aktivnom tvari, na primjer protuupalnom tvari kao što su kortikosteroidi ili NSAID.

Gore opisane kombinacije mogu se za upotrebu prirediti u obliku farmaceutskih pripravaka i takvi farmaceutski pripravci koji mogu zajednički sadržavati gore opisane kombinacije i njihove farmaceutski prihvatljive nosioce čine još jedan vid ovog izuma.

Pojedinačni sastojci takvih kombinacija mogu se uzimati ili odvojeno ili istovremeno u obliku odvojenih ili kombiniranih farmaceutskih pripravaka. Odgovarajuće doze poznatih terapijskih tvari već su poznate stručnjacima s područja.

5

Spojevi prema ovom izumu mogu se uobičajeno uzimati u količini od na primjer 0,01 do 500 mg/kg tjelesne težine, poželjno je da to bude 0,01 do 100 mg/kg tjelesne težine, jednom do četiri puta dnevno. Točna će doza naravno ovisiti o starosti i stanju pacijenta, te o odabranom načinu uzimanja.

10 Poneki ovdje opisani spojevi međuprodukata su novi, pa prema tome čine još jedan vid ovog izuma.

Spojevi prema ovom izumu predstavljaju poboljšanje u smislu da mogu imati veću učinkovitost, pokazivati veću selektivnost, imati manje postranih učinaka, dulje djelovati, biti bioraspodjeljiviji pri preferiranom načinu davanja, pokazivati manju sustavnu aktivnost ukoliko su uzeti inhalacijom ili posjedovati druga poželjnija svojstva u odnosu na poznate spojeve.

15

Konkretno, spojevi prema ovom izumu imaju prednost u odnosu na dosada poznate spojeve u smislu da mogu pokazati veću selektivnost prema 2a podtipu receptora adenzina u odnosu na druge podtipove receptora adenzina (posebno prema A1 i A3 podtipovima receptora).

20

Spojevima prema ovom izumu istraživana je *in vitro* i *in vivo* biološka aktivnost slijedećim pokusima:

(1) Aktivnost kao agonisti za 2a, 1 i 3 podtipove receptora adenzina.

25 Selektivnost agonističkog učinka spojeva prema drugim humanim receptorima adenzina određena je pomoću stanica jajnika kineskih hrčaka (CHO) transfektiranih s genima za odgovarajući humani receptor adenzina iz čega je slijedio postupak koji se osnivao na postupku prema Castanon and Spevak, 1994. Stanice CHO su također transfektirane i s elementima odgovora cikličkog AMP koji promoviraju gene za sekrecijske alkalne fosfataze placente (SPAP) (Wood, 1995). Učinak ispitivanih spojeva određen je pomoću njihovih učinaka na bazalne nivoe cAMP (A2a) ili na cAMP pojačan forskolinom (A1 i A3), a koji su određeni pomoću promjene nivoa SPAP. Vrijednosti EC₅₀ za sve spojeve određene su kao omjer prema neselektivnom agonistu N-etil karboksamid adenzin (NECA).

30

Literaturni navodi:

35 Asako H, Wolf RE, Granger DN (1993), Gastroenterology 104, str. 31-37;
Bedford CD, Howd RA, Dailey OD, Miller A, Nolen HW III, Kenley RA, Kern JR, Winterle JS, (1986), J. Med. Chem. 29, str. 2174-2183;
Burkey TH, Webster RO, (1993), Biochem. Biophys Acta 1175, str. 312-318;
Castanon MJ, Spevak W, (1994), Biochem. Biophys Res. Commun. 198, str. 626-631;
40 Cronstein BN, Kramer SB, Weissmann G, Hirschhorn R, (1983), Trans. Assoc. Am. Physicians 96, str. 384-91;
Cronstein BN, Kramer SB, Rosenstein ED, Weissmann G, Hirschhorn R, (1985), Ann N.Y. Acad. Sci. 451, str. 291-301;
Cronstein BN, Naime D, Ostad E, (1993), J. Clin. Invest. 92, str. 2675-82;
Cronstein BN, Naime D, Ostad E, (1994), Adv. Exp. Med. Biol. 370, str. 411-6;
45 Cronstein BN, (1994), J. Appl. Physiol. 76, str. 5-13;
Dianzani C, Brunelleschi S, Viano I, Fantozzi R, (1994), Eur. J. Pharmacol 263, str. 223-226;
Elliot KRF, Leonard EJ, (1989), FEBS Letters 254, str. 94-98;
Flora KP, van't Riet B, Wampler GL, (1978), Cancer Research, 38, str. 1291-1295;
Green PG, Basbaum AL, Helms C, Levine JD, (1991), Proc. Natl. Acad Sci. 88, str. 4162-4165;
50 Hirschhorn R, (1993), Pediatr. Res 33, str. S35-41;
Kohn Y, Xiao-duo J, Mawhorter SD, Koshiba M, Jacobson KA, (1996), Blood 88 str. 3569-3574;
Peachell PT, Lichtenstein LM, Schleimer RP, (1989), Biochem Pharmacol 38, str. 1717-1725;
Richter J, (1992), J. Leukocyte Biol. 51 str. 270-275;
Rosengren S, Bong GW, Firestein GS, (1995), J. Immunol. 154, str. 5444-5451;
55 Sanjar S, McCabe PJ, Fattah D, Humbles AA, Pole SM, (1992), Am. Rev. Respir. Dis. 145, A40;
Skubitz KM, Wickman NW, Hammerschmidt DE, (1988), Blood 72, str. 29-33;
Van Schaick EA, Jacobson KA, Kim HO, Ljzerman AP, Danhof M, (1996) Eur. J. Pharmacol 308 str. 311-314;
Wood KV, (1995) Curr. Opinion Biotechnology 6 str. 50-58.

60 Kroz cijeli tekst i u zahtjevima koji slijede, osim ukoliko kontekst teksta zahtijeva drugačije, riječ "uključiti" i njezine varijacije kao što su "uključuje" i "uključivanje" trebaju se shvatiti u smislu uključivanja rečenih cjelina ili koraka ili skupine cjelina ali ne i kao isključenje bili kojih drugih cjelina ili koraka ili skupina cjelokupna ili koraka.

Izum je prikazan pomoću slijedećih primjera:

Primjeri

5

Opći eksperimentalni podaci

U slučajevima u kojima su produkti pročišćeni kromatografijom na koloni, "flash silika" označuje silikagel za kromatografiju, 0,04 do 0,063 mm mesh (npr. Merck Art 9385), pri čemu je elucija ubrzana primjenom dušika pod tlakom od 5 p.s.i. Ukoliko je korištena tankoslojna kromatografija (TCL) navedeni se izraz odnosi na TCL silikagel uz upotrebu 5 x 10 cm silikagel 60 F₂₅₄ nosača (npr. Merck Art 5719), te ukoliko nije drugačije rečeno uz vizualizaciju pomoću UV svjetlosti. U slučajevima gdje su produkti pročišćeni pomoću preparativne HPLC ona je provedena na C18-reverzno-faze koloni (1" Dynamax) uz elucijski gradijent acetonitrila (koji je sadržavao 0,1 % trifluorooctene kiseline) u vodi (koja je sadržavala 0,1 % trifluorooctene kiseline), te su produkti, osim ukoliko nije drugačije rečeno, izolirani u obliku svojih trifluorooctenih soli.

15

Standardna automatizirana preparativna HPLC kolona, uvjeti i eluensi

Automatizirana preparativna tekuća kromatografija visokog učinka (autoprep. HPLC) izvedena je pomoću Supelco ABZ+ 5 µm kolone unutrašnjeg promjera 100 mm x 22 mm eluirane smjesom otapala koju su činili i) 0,1 % mravlje kiseline u vodi i ii) 0,05 % mravlje kiseline u acetonitrilu, gdje je eluens izražen kao postotak ii) u smjesi otapala pri brzini protoka od 4 ml po minuti. Osim ukoliko nije drugačije rečeno eluens je korišten kao gradijent od 5-95 % tijekom 20 minuta.

LC/MS sustav

Korišten je slijedeći sustav tekuće kromatografije i masene spektroskopije (LC/MS):
LC/MS sustav A - A Supelco ABZ+ kolona unutrašnjeg promjera 3,3 cm x 4,6 mm eluirana s otapalima: A - 0,1 % v/v mravlje kiseline + 0,077 % m/v amonijeva acetata u vodi, B - 95:5 acetonitril:voda + 0,05 % v/v mravlje kiseline. Upotrijebljen je slijedeći slijed gradijenata: 100 % A tijekom 0,7 minuta; A+B smjesa, oblik gradijenta 0 - 100 % B tijekom 3,5 minute; stanka pri 100 % B tijekom 3,5 minute; povratak na 0 % B tijekom 0,3 minute. Korištena je pozitivna i negativna ionizacija elektrospreja.

30

LC/MS sustav B - A Supelco ABZ+ kolona unutrašnjeg promjera 5 cm x 2,1 mm eluirana s otapalima: A - 0,1 % v/v mravlje kiseline + 0,077 % m/v amonijeva acetata u vodi, B - 95:5 acetonitril:voda + 0,05 % v/v mravlje kiseline. Upotrijebljen je slijedeći slijed gradijenata: 0 - 100 % B tijekom 3,5 minute; stanka pri 100 % B tijekom 1,5 minute; povratak na 0 % B tijekom 0,5 minute. Korištena je pozitivna i negativna ionizacija elektrospreja.

35

LC/MS sustav C - A Supelco ABZ+ kolona unutrašnjeg promjera 3,3 cm x 4,6 mm eluirana s otapalima: A - 0,1 % v/v mravlje kiseline + 10 mmol amonijeva acetata u vodi, B - 95:5 acetonitril:voda + 0,05 % v/v mravlje kiseline. Upotrijebljen je slijedeći slijed gradijenata: 100 % A tijekom 0,7 minuta; A+B smjesa, slijed gradijenta 0 - 100 % B tijekom 3,7 minuta; stanka pri 100 % B tijekom 0,9 minuta; povratak na 0 % B tijekom 0,2 minute. Korištena je pozitivna i negativna ionizacija elektrospreja.

40

Međuprodukt 1: (3aS,4S,6R,6aR)-6-metoksi-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4-karboksilna kiselina (2-hidroksi-propil)-amid.

45

Trimetilacetil klorid (4,9 ml, 39,8 mmol) je dodan kap po kap u otopinu [međuprodukta 1 u PCT zahtjevu br. PCT/EP/97/07197] (8,69 g, 39,8 mmol) ohlađenu u kupelji led/voda, te je uz miješanje dodan trietilamin (6,1 ml, 43,8 mmol) u diklormetanu (120 ml) u atmosferi dušika. Nakon 45 minuta dodan je izopropanolamin (3,7 ml, 77,8 mmol), te je otopina ostavljena da se zagrije na 20° C i miješana tijekom 20 sati. Zatim je dodana zasićena otopina natrijeva bikarbonata (100 ml), a vodena smjesa je ekstrahirana sa slijedećim dodatkom diklormetana (3 x 100 ml). Spojene organske faze su isprane s otopinom soli (60 ml), sušene (MgSO₄), a otapalo je uklonjeno *in vacuo*, te je dobiven naslovni spoj u obliku blijedo žute gume (11,8 g). TLC SiO₂ (čisti etil acetat), R_f = 0,30.

50

Međuprodukt 2: (3aS,4S,6R,6aR)-6-metoksi-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4-karboksilna kiselina (2-okso-propil)-amid.

55

U ohlađenu, 0° C (kupelj led/voda), smjesu međuprodukta 1 (1,68 g, 6,1 mmol), octene kiseline (1,2 ml) i 4A molekulskog sita (2,52 g) u bezvodnom diklormetanu (45 ml) dodan je u obrocima piridinijev bikromat (3,68 g, 9,8 mmol) uz miješanje. Nakon 15 minuta ledena kupelj je uklonjena, a reakcijska je smjesa miješana pri 20° C tijekom 2 sata. Potom je dodan slijedeći obrok piridinijeva bikromata (0,46 g, 1,2 mmol), a reakcijska je smjesa miješana tijekom 30 minuta. Potom je dodan izopropanol (15 ml), a reakcijska je smjesa miješana tijekom 15 minuta prije no što je filtrirana kroz sredstvo za filtraciju Habourlite J2 i koncentrirana *in vacuo*. Produkt je pročišćen kromatografijom na

60

koloni flash silike i eluiran sa smjesom cikloheksan, etil acetat (2:1 i 1:1), te je dobiven naslovni spoj u obliku bezbojnog ulja (1,213 g). TLC SiO₂ (čisti etil acetat), R_f = 0,36.

Međuprodukt 3: 2-(6R-metoksi-2,2-dimetil-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4S-il)-5-metil-oksazol

5

Međuprodukt 2 (1,213 g, 4,4 mmol) otopljen je u suhom toluenu (15 ml) u atmosferi dušika te je dodan POCl₃ (2,48 ml, 26,6 mmol). Reakcijska je smjesa zagrijana do refluksa tijekom 2,5 sata, ohlađena tijekom 2 sata, te je potom nastavljeno s hlađenjem u ledenoj kupelji, a zatim je oprezno dodana zasićena otopina natrijeva bikarbonata (50 ml). Nastala smjesa je žestoko miješana tijekom 1 sata, odvojene su faze, a vodene faze su dalje ekstrahirane s etil acetatom (3 x 50 ml). Spojene organske faze su sušene (MgSO₄), a otapalo uklonjeno *in vacuo*. Sirovi je produkt pročišćen kromatografijom na koloni flash silike i eluiran s cikloheksan, etil acetatom (3:1), te je dobiven naslovni spoj u obliku blijedo žutog ulja (0,616 g). TLC SiO₂ (cikloheksan, etil acetat (1:1)), R_f = 0,40.

Međuprodukt 4: octena kiselina 4R,5-diacetoksi-2S-(5-metil-oksazol-2-il)-tetrahydro-furan-3R-il ester

15

Međuproduktu 3 (6,307 g, 24,7 mmol) dodana je trifluorooctena kiselina (32,4 ml) i voda (3,6 ml), otopina je ostavljena pri 20° C tijekom 3 sata, te je otapalo uklonjeno *in vacuo*. Zaostatak je otopljen u piridinu (40 ml) u atmosferi dušika, dodan je acetatni anhidrid (28 ml), te je smjesa miješana tijekom 16 sati i koncentrirana *in vacuo*. Dobiveno ulje je otopljeno u etil acetatu (20 ml), isprano s vodenom otopinom kloridne kiseline (1 M, 20 ml), zasićenom vodenom otopinom natrijeva bikarbonata (3 x 20 ml), otopinom soli (20 ml), te potom sušeno (MgSO₄), a otapalo je uklonjeno *in vacuo*. Sirovi je produkt pročišćen kromatografijom na koloni flash silike i eluiran s cikloheksan, etil acetatom (1:1), te je dobiven naslovni spoj u obliku blijedo žutog ulja (7,640 g). TLC SiO₂ (cikloheksan, etil acetat (1:1)), R_f = 0,31.

20

Međuprodukt 5: octena kiselina 4S-acetoksi-2R-(2,6-dikloro-purin-9-il)-5S-(5-metil-oksazol-2-il)-tetrahydro-furan-3R-il ester

25

Međuprodukt 4 (2,25 g, 6,9 mmol) je otopljen u bezvodnom acetonitrilu (35 ml) u atmosferi dušika i pri 20° C, te je jedno za drugim dodano 2,6-diklorpurina (1,83 g, 9,7 mmol), DBU (1,24 ml, 8,3 mmol) i TMSOTf (1,73 ml, 8,9 mmol) i miješano pri 20° C tijekom 16,5 sati. Potom su dodani naredni obroci DBU (0,62 ml, 4,2 mmol) i TMSOTf (0,87 ml, 4,5 mmol), te je nakon 2 sata pri 20° C reakcijska smjesa zagrijana na 90° C tijekom 1,5 sata. Ohlađena smjesa je razrijeđena s etil acetatom (50 ml) i isprana s vodom (2 x 50 ml). Spojene vodene faze ponovno su ekstrahirane s etil acetatom (2 x 50 ml). Spojene organske faze su sušene (Na₂SO₄), a otapalo je uklonjeno *in vacuo*. Sirovi produkt je pročišćen kromatografijom na koloni flash silike i eluiran sa smjesom etil acetat, cikloheksan (1:1), te je dobiven naslovni spoj u obliku bezbojne pjene (2,695 g). TLC SiO₂ (cikloheksan, etil acetat (1:1)), R_f = 0,24.

30

Međuprodukt 6: (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-kloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4-karboksilna kiselina N'-acetil hidrazid.

35

(5,00 g, 9,33 mmol) je otopljeno u bezvodnom diklormetanu (100 ml) i ohlađeno na 0° C u atmosferi dušika. Zatim je dodan trietilamin (1,43 ml, 10,26 mmol) i pivaloil klorid (1,26 ml, 10,26 mmol), a smjesa je miješana pri 0° C tijekom 2 sata. Potom je dodan acetil hidrazin (1,10 g, 14,85 mmol), a smjesa je ostavljena da se ugrije na 20° C tijekom 3 sata uz miješanje. Reakcijska je smjesa koncentrirana *in vacuo* i razdijeljena između etil acetata (150 ml) i vode (30 ml). Organski sloj je dalje ispran s vodom (30 ml), te sušen na MgSO₄, profiltriran i koncentriran *in vacuo*. Dobivena je blijedo žuta krutina. Rekristalizacijom iz vrućeg diklormetana dobiven je naslovni spoj u obliku bijele krutine (5,17 g). TLC SiO₂ (etil acetat), R_f = 0,26.

40

45

Međuprodukt 7: {2-kloro-9-[2,2-dimetil-6S-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-tetrahydro-(3aR,6aS)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il]-9H-purin-6-il}-(2,2-difenil-etil)-amin.

U otopinu međuprodukta 6 (0,70 g, 1,18 mmol) u acetonitrilu (15 ml) dodan je Lawessonov reagens (0,53g, 1,31 mmol) otopljen u acetonitrilu (15 ml), te je smjesa miješana pri 20° C tijekom 18 sati. Potom je smjesa zagrijana na 50° C tijekom 6 sati, te je nastavljeno s miješanjem tijekom slijedećih 66 sati pri 20° C. Acetonitril je uklonjen isparavanjem pri sniženom tlaku, a zaostatak je pročišćen kromatografijom na koloni flash silike i eluiran prvo s toluenom, a zatim s 50 % etil acetatom u cikloheksanu, te je dobiven naslovni spoj u obliku bijele krutine (0,43 g). TLC SiO₂ (etil acetat), R_f = 0,60.

50

55

Međuprodukt 8: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-kloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-tetrahydro-furan-3,4-diol.

Međuprodukt 7 (0,42 g, 0,71 mmol) je otopljen u 80 % TFA u vodi (15 ml) pri 0° C, te je otopina miješana tijekom 5 sati pri istoj temperaturi. Smjesa je koncentrirana *in vacuo*, a zaostatak je razdijeljen između etil acetata (40 ml) i zasićene vodene otopine natrijeva bikarbonata (5 ml). Organski sloj je dalje pročišćen s vodenom otopinom soli (5 ml) i

60

vodom (5 ml), te je sušen (MgSO_4), filtriran i otparen pri sniženom tlaku. Dobiven je naslovni spoj u obliku bjeličaste krutine (0,34g). TLC SiO_2 (etil acetat), $R_f = 0,38$.

Međuprodukt 9: (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-kloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4-karboksilna kiselina hidrazid.

U (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-kloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4-karboksilnu kiselinu [preparacija 4 u PCT Patent Application No. WO/94/17090] (200 mg, 0,4 mmol) otopljenu u suhom dimetilformamidu (2 ml) dodano je HBTU (152 mg, 0,4 mmol) i diizopropiletilamin (129 mg, 0,18 ml, 1 mmol), te je reakcijska smjesa miješana u atmosferi dušika pri sobnoj temperaturi tijekom 15 minuta. Dodan je hidrazin hidrat (20 mg, 0,019 mmol) i nastavljeno je s miješanjem pri sobnoj temperaturi tijekom 20 sati. Reakcijska smjesa je potom razdijeljena između etil acetata (100 ml) i zasićene otopine amonijeva klorida (100 ml). Organska faza je isprana sa slijedećim obrokom zasićene otopine amonijeva klorida, 2N citričnom kiselinom (2 x 100 ml), zasićenim natrijevim bikarbonatom (2 x 100 ml), te je sušena (MgSO_4) i koncentrirana *in vacuo*. Dobiven je naslovni spoj u obliku blijedo obojene pjene (0,158g). LC/MS sustav A, $R_t = 4,73$ min., m/z 550 (MH^+).

Međuprodukt 10: {2-kloro-9-[2,2-dimetil-6R-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il]-9H-purin-6-il}-(2,2-difenil-etil)-amin.

U otopinu međuproducta 9 (780 mg, 1,4 mmol) u etanolu (25 ml) dodan je etilacetimidat klorovodika (275 mg, 2,1 mmol) i trietilamin (1 ml, 7 mmol). Reakcijska smjesa je miješana tijekom 16 sati pri refluksu, te ohlađena. Reakcijska smjesa je koncentrirana *in vacuo*, a zaostatak razdijeljen između etil acetata (200 ml) i 2N HCl (200 ml). Organska faza je isprana s otopinom soli (2 x 200 ml), sušena (MgSO_4) i koncentrirana *in vacuo*. Čišćenjem pomoću kromatografije na koloni flash silike i eluacijom s etil acetatom dobiven je naslovni spoj u obliku bijele krutine (0,410 g). LC/MS sustav A, $R_t = 3,40$ min., m/z 573 (MH^+).

Međuprodukt 11: {2-kloro-9-[6R-(5-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il]-9H-purin-6-il}-(2,2-difenil-etil)-amin.

U otopinu međuproducta 9 (0,696 g, 1,27 mmol) u etanolu (25 ml) dodan je trietilamin (0,89 ml, 6,4 mmol) i etil propionimidat klorovodik (0,260 g, 1,9 mmol). Reakcijska smjesa je miješana u atmosferi dušika tijekom 17 sati pri 80° C. Otopina je ostavljena da se ohladi, koncentrirana *in vacuo*, a zaostatak je razdijeljen između etil acetata (50 ml) i otopine kloridne kiseline (2N, 50 ml). Organska faze je isprana s otopinom soli (50 ml), sušena (MgSO_4) i koncentrirana *in vacuo*. Čišćenjem pomoću kromatografije na koloni flash silike i eluacijom s DCM:metanol (25:1) dobiven je naslovni spoj u obliku kremaste krutine (0,290 g). TLC SiO_2 (diklormetan, metanol, 25:1), $R_f = 0,36$.

Međuprodukt 12: {2-kloro-9-[6R-(5-izopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il]-9H-purin-6-il}-(2,2-difenil-etil)-amin.

U otopinu međuproducta 9 (0,6 g, 1,09 mmol) u etanolu (25 ml) dodan je trietilamin (0,77 ml, 5,5 mmol) i klorovodična sol etilnog estera 2-metilpropionimidne kiseline (0,230 g, 1,97 mmol). Reakcijska smjesa je miješana u atmosferi dušika tijekom 20 sati pri 80° C. Zatim je dodana klorovodična sol etilnog estera 2-metilpropionimidne kiseline (0,063 g, 0,546 mmol) i reakcijska smjesa je grijana tijekom slijedećih 3 sata. Smjesa je potom ostavljena da se ohladi, koncentrirana *in vacuo*, a zaostatak je razdijeljen između etil acetata (50 ml) i otopine kloridne kiseline (2N, 50 ml). Organska faze je isprana s otopinom soli (50 ml), sušena (MgSO_4) i koncentrirana *in vacuo*. Čišćenjem pomoću kromatografije na koloni flash silike i eluacijom s diklormetan:metanol (40:1 do 25:1) dobiven je naslovni spoj u obliku narančaste pjene (0,410 g). TLC SiO_2 (diklormetan, metanol, 25:1), $R_f = 0,43$.

Međuprodukt 13: (2R,3R,4S,5R)-2-[2-kloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-izopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol.

Otopina međuproducta 12 (0,410 g, 0,683 mmol) u otopini glacijalna octena kiselina/voda (4:1, 25 ml) grijana je na 100° C u atmosferi dušika tijekom 4,5 sata. Ohlađena otopina je koncentrirana *in vacuo*, te je potom razdijeljena između etil acetata (50 ml) i zasićene otopine natrijeva bikarbonata (50 ml). Vodena faza je ponovno ekstrahirana s etil acetatom (50 ml). Organske faze su sušene (MgSO_4) i koncentrirane *in vacuo*, te je dobiven naslovni spoj u obliku blijedo narančaste pjene (0,278 g). LC/MS sustav B, $R_t = 3,21$ min., m/z 561 MH^- .

Međuprodukt 14: (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-kloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4-karboksilna kiselina amid.

U ohladenu otopinu (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-kloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4-karboksilne kiseline [preparacija 4 u PCT Patent Application No. WO/94/17090] (6,03 g, 11,3 mmol) u diklormetanu (48 ml) dodan je pri 0° C trietilamin (1,73 ml, 12,4 mmol) i pivaloil klorid (1,53 ml, 12,4 mmol). Dobivena smjesa miješana je pri 0° C tijekom 1,5 sata. Plin amonijaka propušta se kroz hladnu otopinu tijekom 40 minuta. Bijeli mulj koncentriran je *in vacuo*, otopljen u etil acetatu (50 ml) i ispran s vodom (3 x 50 ml), te su potom vodene faze ekstrahirane s etil acetatom (50 ml). Spojene organske faze su sušene (MgSO₄) i koncentrirane *in vacuo*. Kremasta krutina usitnjena je s diklormetanom, a dobivena krutina odfiltrirana i sušena te je dobiven naslovni spoj u obliku bijele krutine (3,82 g). TLC SiO₂ (čisti etil acetat), R_f = 0,75.

Međuprodukt 15: N-[2-kloro-9-(6R-cijano-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il)-9H-purin-6-il]-N-(2,2-difenil-etil)-formamid.

Trietilamin (0,69 ml, 4,96 mmol) i 4,4-dimetilaminopiridin (0,023 g, 0,19 mmol) dodani su uz miješanje u hladnu, 0° C, suspenziju međuprodukta 14 (0,511 g, 0,953 mmol) i bezvodnog acetonitrila (12 ml). Pažljivo je dodan fosforov oksiklorid (0,45 ml, 4,77 mmol) tijekom 10 minuta. Potom je otopina miješana tijekom 30 minuta pri sobnoj temperaturi zatim, je ohlađena na 0° C, te joj je dodan dimetilformamid (4 ml). Dobiveni smeđi mulj je uz miješanje grijan na 95° C u atmosferi vodika tijekom 20 sati. Ohlađena smjesa koncentrirana je *in vacuo*, razdijeljena između etil acetata (25 ml) i vode (30 ml). Vodene faze su ponovno ekstrahirane s etil acetatom (2 x 25 ml). Spojene organske faze su sušene (MgSO₄) i koncentrirane *in vacuo*. Čišćenjem pomoću kromatografije na koloni flash silike i elucijom s 30-50 % etil acetatom u cikloheksanu dobiven je naslovni spoj u obliku svjetlo smeđe pjene (0,43 g). TLC SiO₂ (40 % etil acetata u cikloheksanu), R_f = 0,55.

Međuprodukt 16: (3aR,4R,6R,6aR)-6-[2-kloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-N-hidroksi-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4-karboksamidin.

U otopinu međuprodukta 15 (0,5 g, 0,965 mmol) u etanolu (12 ml) dodani su kalijev karbonat (0,267 g, 1,93 mmol) i hidroksilamin hidroklorid (0,246 g, 3,57 mmol). Reakcijska smjesa je miješana uz refluks pri 80° C u atmosferi dušika tijekom 19 sati. Otopina je koncentrirana *in vacuo*, otopljena u diklormetanu (50 ml) i isprana s vodom (50 ml). Vodene faze su ponovno ekstrahirane s diklormetanom (50 ml). Spojene organske faze su sušene (MgSO₄), koncentrirane *in vacuo*, te je dobiven naslovni spoj u obliku svjetlo smeđe pjene (0,458 g). TLC SiO₂ (50 % etil acetata u cikloheksanu), R_f = 0,34.

Međuprodukt 17: {2-kloro-9-[6R-(5-etil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il]-9H-purin-6-il}-(2,2-difenil-etil)-amin.

U smjesu međuprodukta 16 (0,525 g, 0,954 mmol) i propionske kiseline (7,5 ml) dodan je propionski anhidrid (0,147 ml, 1,145 mmol), te je smjesa miješana pri sobnoj temperaturi u atmosferi dušika tijekom 2 sata. Smjesa je grijana na 90° C tijekom 7 sati, koncentrirana *in vacuo*, te je dodan toluen (2 x 20 ml). Zaostatak je očišćen pomoću kromatografije na koloni flash silike, a elucijom s 50 % etil acetatom u cikloheksanu dobiven je naslovni spoj u obliku bijele krutine (0,46 g). TLC SiO₂ (50 % etil acetata u cikloheksanu), R_f = 0,44.

Međuprodukt 18: (2R,3R,4S,5R)-2-[2-kloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol.

Smjesa međuprodukta 17 (0,46 g, 0,784 mmol) u smjesi trifluorooctena kiseline/voda (4:1, 8 ml) miješana je pri 0° C tijekom 4,5 sata. Po koncentraciji *in vacuo* dodan je toluen (2 x 15 ml). Za pročišćavanje je korištena kutija za ekstrakciju krute faze (SPE) (NH₂ aminopropil Bondelute) (2 ml kutija), a elucija je obavljena s diklormetanom (20 ml), etil acetatom (20 ml), acetonitrilom (20 ml) i metanolom (20 ml). Isparavanjem frakcija s metanolom *in vacuo* dobiven je naslovni spoj u obliku kremaste krutine (0,416 g). LC/MS sustav A, R_t = 4,56 min., m/z 548 MH⁺.

Međuprodukt 19: (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-kloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4-karboksilna kiselina N'-propionil-hidrazid.

U otopinu (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-kloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4-karboksilne kiseline [preparacija 4 u PCT Patent Application No. WO/94/17090] (2,15 g, 4,0 mmol) u bezvodnom tetrahidrofuranu (40 ml) dodan je pri 0° C diizopropiletilamin (2,44 ml, 14 mmol) i pivaloil klorid (0,493 ml, 4,0 mmol). Dobivena smjesa miješana je pri 0° C tijekom 2,5 sata, te je potom dodan propion hidrazid trifluoroacetat (0,840 g, 4,16 mmol) u tetrahidrofuranu (8 ml). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi tijekom 3 dana.

Reakcijska smjesa je potom koncentrirana *in vacuo*, a zaostatak je otopljen u etil acetatu (50 ml) i ispran sa zasićenom otopinom natrijeva bikarbonata (50 ml). Vodene faze su ponovno ekstrahirane s etil acetatom (50 ml), a spojene organske faze su isprane s vodenom otopinom soli (80 ml), sušene (MgSO_4) i koncentrirane *in vacuo*, te je dobiven naslovni spoj u obliku kremaste krutine (2,189 g). LC/MS sustav B, $R_t = 3,33$ min., $m/z = 606$ MH^+ .

5

Međuprodukt 20: {2-kloro-9-[6S-(5-etil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aR,6aS)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il]-9H-purin-6-il}-(2,2-difenil-etil)-amin.

10

U otopinu međuprodukta 19 (0,250 g, 0,413 mmol) u dimetilformamidu (2 ml) pri 0°C dodan je fosforov oksiklorid (0,06 ml, 0,661 mmol). Smjesa je miješana tijekom 4 sata pri 0°C . Reakcijska smjesa je potom koncentrirana *in vacuo*, a zaostatak je otopljen u etil acetatu (30 ml) i ispran sa zasićenom otopinom natrijeva bikarbonata (2 x 30 ml). Vodene faze su ponovno ekstrahirane s etil acetatom (30 ml), a spojene organske faze su isprane s vodenom otopinom soli (50 ml), sušene (MgSO_4) i koncentrirane *in vacuo*, te je dobiveno žuto ulje. Čišćenjem pomoću kromatografije na koloni flash silike i elucijom s 50 % etil acetatom u cikloheksanu dobiven je naslovni spoj u obliku kremaste krutine (0,119 g). TLC SiO_2 (50 % etil acetata u cikloheksanu), $R_f = 0,35$.

15

Međuprodukt 21: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-kloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol.

20

Otopina međuprodukta 20 (0,35 g, 0,596 mmol) u smjesi trifluoroocetna kiselina/voda (10:1, 4 ml) miješana je pri 0°C tijekom 2 sata i potom tijekom slijedeća 2 sata pri 25°C . Po koncentraciji *in vacuo* dodan je toluen (3 x 10 ml), te je dobiven naslovni spoj u obliku bijele krutine (0,290 g). LC/MS sustav B, $R_t = 3,20$ min., $m/z = 548$ MH^+ .

25

Međuprodukt 22: {2-kloro-9-[2,2-dimetil-6R-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il]-9H-purin-6-il}-(2,2-difenil-etil)-amin.

30

Smjesa međuprodukta 9 (2,5 g), formimidata hidroklorida (0,748 g) i trietilamina (25,8 ml) u etanolu (20 ml) grijana je do refluksa tijekom 68 sati. Otapalo je uklonjeno *in vacuo*, a zaostatak je pročišćen pomoću kromatografije na koloni flash silike i to prvo s etil acetatom u cikloheksanu (1:1 do čistog etil acetata), a potom s cikloheksanom u etil acetatu (10:1, 5:1, 2:1, 1:1, 1:2 i potom s čistim etil acetatom), te je dobiven naslovni spoj u obliku narančaste pjene (0,185 g). TLC SiO_2 (čisti etil acetat), $R_f = 0,27$.

35

Međuprodukt 23: {2-kloro-9-[6R-(1-etil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il]-9H-purin-6-il}-(2,2-difenil-etil)-amin.

40

Smjesa međuprodukta 22 (0,185 mg, 0,33 mM), jodoetana (0,057 g) i kalijeva karbonata (0,055 g) u DMF miješana je pri 20°C tijekom 65 sati. Reakcijska smjesa je razdijeljena između etil acetata (40 ml) i vode (20 ml), isprana s vodom (20 ml), vodenom otopinom soli (20 ml), sušena (MgSO_4), a otapalo je uklonjeno *in vacuo*. Zaostatak je pročišćen pomoću kromatografije na koloni flash silike (etil acetat- cikloheksan 2:1, a potom čisti etil acetat), te je dobiven naslovni spoj u obliku narančasto obojenog stakla (0,122 g). TLC SiO_2 (čisti etil acetat), $R_f = 0,34$.

45

Međuprodukt 24: (2R,3R,4S,5R)-2-[2-kloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(1-etil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol.

50

Smjesa međuprodukta 23 (0,117 g, 0,2 mM), glacijalne octene kiseline (2 ml) i vode (2 ml) grijana je pri 120°C tijekom 6 sati. Po uklanjanju otapala *in vacuo* u zaostatak je dodan toluen (3 x 10 ml) i smjesa je ostavljena tijekom 16 sati na visokom vakuumu, te je dobiven naslovni spoj u obliku kremaste obojene krutine (0,101 g). TLC SiO_2 (čisti etil acetat), $R_f = 0,25$.

55

Međuprodukt 25: 2-kloro-N-(1-etilpropil)-adenozin

Smjesa 2,6-dikloro-9-(2,3,5-tri-O-acetil- β -D-ribofuranozil)-9H-purina (opisan u M. J. Robins i B. Uznanski, *Canad. J. Chem.*, 1981, 59(17), 2608) (10,1 g, 22,6 mM), izopropanola (300 ml), K_2CO_3 (5 g) i 1-etilpropilamina (2,17 g, 24,84 mM) miješana je tijekom 24 sata pri 20°C . Potom je smjesa grijana na 54°C tijekom 73 sata. Otapalo je uklonjeno *in vacuo*, dodana je voda (50 ml), ekstrahirano s etil acetatom (3 x 80 ml), a spojeni ekstrakti su osušeni (MgSO_4) te je dobiven naslovni spoj u obliku kremaste slabo smeđe pjene (9,44 g). LC/MS sustav A, $R_t = 2,66$ min., $m/z = 372$ MH^+ .

Međuprodukt 26: {6R-[2-kloro-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il}-metanol.

Smjesa međuprodukta 25 (9,3 g, 22,6 mmol), 2,2-dimetoksiopropana (35 ml), acetona (250 ml) i para-toluensulfonske kiseline (8,1 g) miješana je tijekom 22 sata pri 20° C. Otapalo je uklonjeno *in vacuo*, a zaostatak je prenesen u etil acetat (200 ml), ispran s natrijevim bikarbonatom (vodena otopina, zasićena, 3 x 70 ml). Vodene faze su ponovno ekstrahirane s etil acetatom (50 ml). Spojeni organski slojevi su osušeni (MgSO₄), a otapalo je uklonjeno *in vacuo*. Zaostatak je pročišćen pomoću kromatografije na koloni flash silike (50 %, 60 % i potom 70 % etil acetata u cikloheksanu), te je dobiven naslovni spoj u obliku bijele pjene (5,67 g). TLC SiO₂ (50 % etil acetata u cikloheksanu), R_f = 0,17.

Međuprodukt 27: (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-kloro-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahidro-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4-karboksilna kiselina.

Smjesa međuprodukta 26 (5,431 g, 13,2 mmol), KBr (0,157 g, 1,32 mmol), TEMPO (0,010 g, 0,07 mmol) u etil acetatu (205 ml) i zasićene vodene otopine NaHCO₃ (138 ml) snažno je miješana tijekom 20 minuta pri 0° C. Potom je tijekom 5 minuta, kap po kap dodana smjesa natrijeva hipoklorita (13 % aktivnog klorida, 7,3 ml), krutog NaHCO₃ (0,420 g) i vode (2 ml). Nakon 30 minuta dodano je još reagensa (KBr, TEMPO, natrijev hipoklorit, kruti NaHCO₃ i voda u istim količinama kao i prije). Isto je dodano i poslije narednih 30 minuta. Jedan sat kasnije reakcijska smjesa je dodana vodenoj otopini Na₂SO₃ (28 g) u vodi (400 ml) i razrijeđena s etil acetatom (100 ml). Smjesa je snažno protresana, te je organska faza isprana s vodom (100 ml). Spojeni vodeni slojevi su ohlađeni na 0° C i zakiseljeni do pH 3 s 2M kloridnom kiselinom, ekstrahirani s etil acetatom (3 x 200 ml), osušeni (MgSO₄), a otapalo je uklonjeno *in vacuo*, te je dobiven naslovni spoj u obliku bijele pjene (5,03 g). LC/MS sustav B, R_t = 3,25 min., m/z = 426 MH⁺.

Međuprodukt 28: ciklopropankarboksilna kiselina N'-{6R-[2-kloro-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aS,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4S-karbonil}-hidrazid.

Trimetilacetilklorid (0,25 ml, 4,2 mmol) dodan je uz miješanje u otopinu međuprodukta 27 (1,5 g, 3,5 mmol) i N,N-diizopropiletilamina (2,4 ml, 14 mmol) u tetrahidrofuranu (18 ml) u atmosferi dušika pri 0° C, te je miješanje nastavljeno tijekom 2 sata. Smjesa je potom ponovno ohlađena na 0° C, te je dodan hidrazid ciklopropankarboksilne kiseline [lit. navod: Roberts, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1951, 73, 2959] (0,62 g, 4,5 mmol) u tetrahidrofuranu (8 ml), te je potom smjesa miješana tijekom 16 sati pri čemu se ugrijala na sobnu temperaturu. Potom je smjesa dodana zasićenoj otopini natrijeva bikarbonata (50 ml) i ekstrahirana s etil acetatom (3 x 100 ml). Spojeni organski slojevi su isprani s vodenom otopinom soli (100 ml), sušeni na natrijevom sulfatu i koncentrirani *in vacuo*, te je dobiveno žuto ulje. Za pročišćavanje je korištena kutija za ekstrakciju krute faze (SPE) (Varian NH₂ aminopropil Bondelute, 10 ml kutija), a elucija je obavljena s etil acetatom u cikloheksanu 1:9 - 1:1. Po koncentriranju *in vacuo* dobiven je naslovni spoj u obliku bijele krutine (1,567 g). LC/MS sustav B, R_t = 3,07 min., m/z = 508 MH⁺.

Međuprodukt 29: {2-kloro-9-[6S-(5-ciklopropil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aR,6aS)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il]-9H-purin-6-il}-(1-etil-propil)-amin.

Fosforov oksiklorid (0,46 ml, 4,92 mmol) dodan je uz miješanje suspenziji međuprodukta 28 (1,567 g, 3,08 mmol) i acetonitrila (15 ml, bezvodni) u atmosferi dušika pri sobnoj temperaturi. Potom je smjesa grijana do refluksa (90° C) tijekom 3 sata uz miješanje. Reakcijska smjesa je ohlađena i dodan je fosforov oksiklorid (0,3 ml, 3,2 mmol), te je ponovno zagrijana do refluksa tijekom 2,5 sata. Potom je pažljivo dodana zasićena vodena otopina natrijeva bikarbonata (100 ml). Ekstrakcija je provedena s diklormetanom (3 x 50 ml), ispiranje s otopinom soli (50 ml) i sušenje na natrijevom sulfatu, te koncentriranje *in vacuo*. Pročišćavanje je obavljeno pomoću kromatografije na koloni flash silike uz eluens 1:1 etil acetat/cikloheksan, te je dobiven naslovni spoj u obliku blijedo žutog ulja (0,77 g). LC/MS sustav B, R_t = 3,41 min., m/z = 490 MH⁺.

Međuprodukt 30: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-kloro-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(5-ciklopropil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol.

Međuprodukt 29 (0,65 g, 1,32 mmol) je otopljen u smjesi trifluorooctena kiselina/voda (10:1, 5,5 mmol) u atmosferi dušika pri 0° C uz miješanje tijekom 4 sata, te je potom smjesa ostavljena u hladnjaku (4° C) tijekom 16 sati. Smjesa je koncentrirana *in vacuo* i polagano dodana u zasićenu otopinu natrijevog bikarbonata (100 ml). Ekstrakcija je provedena s diklormetanom (3 x 50 ml), ispiranje s otopinom soli i sušenje na natrijevom sulfatu. Koncentriranjem *in vacuo* dobiven je naslovni spoj u obliku bjeličaste krutine (0,65 g). LC/MS sustav B, R_t = 3,04 min., m/z = 450 MH⁺.

Međuprodukt 31: {2-(2-piperidin-1-il-etilamino-9-[2,2-dimetil-6S-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-tetrahydro-(3aR,6aS)-furo[3,4-d][1,3]dioksol-4R-il]-9H-purin-6-il)-(2,2-difenil-etil)-amin.

5 U otopinu međuprodukta 7 (0,04 g, 0,06 mmol) u DMSO (0,05 ml) dodan je 2-piperidinoetilamin (0,04 ml, 0,3 mmol), te je otopina grijana tijekom 72 sata pri 80° C u zatvorenoj vijali (npr. Reacti-vial™). Po hlađenju provedeno je pročišćavanje pomoću kutije za ekstrakciju krute faze (SPE) (Varian NH₂ aminopropil Bondelute, 2 ml kutija), a elucija je obavljena s diklormetanom. Koncentriranjem *in vacuo* dobiven je naslovni spoj u obliku smeđe krutine (0,04 g). LC/MS sustav B, R_t = 2,74 min., m/z = 682 MH⁺.

10 Međuprodukt 32: (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(2-amino-etilamino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-tetrahydro-furan-3,4-diol diformata.

15 Međuprodukt 18 (0,038 g, 0,069 mmol) i etilendiamin (0,023 ml, 0,345 mmol) otopljeni su u DMSO (0,03 ml) i grijani tijekom 18 sati pri 80° C u zatvorenoj vijali (npr. Reacti-vial™). Pročišćavanjem pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom dobiven je naslovni spoj u obliku kremaste krutine (0,02 g). LC/MS sustav B, R_t = 2,56 min., m/z = 572 MH⁺.

Međuprodukt 33: 1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-metoksi-2,2-dimetil-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioksol-4-il]pent-1-il-3-ol.

20 Otopina 4R-etinil-6R-metoksi-2,2-dimetil-tetrahydro-(3aR, 6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioksola [spoj iz literature; lit. navod: Helv. Chim. Acta 1980, 63, 1181-1189] (1,5 g) u tetrahydrofuranu (20 ml) ohlađena je na -78° C u atmosferi dušika tijekom 15 minuta. Pomoću injekcije dodana je otopina propionaldehida (1,09 ml) u tetrahydrofuranu (0,5 ml), te je nastavljeno s miješanjem tijekom 5 sati. Potom je smjesa ostavljena da se ugrije do 22° C i nastavljeno je miješanje tijekom 16 sati. Otapalo je uklonjeno *in vacuo*, a dobiveno narančasto ulje razdijeljeno je između etera i vodene otopine amonijeva klorida. Organski slojevi isprani su sa slijedećim dodatkom vodene otopine amonijeva klorida, te sušeni (MgSO₄) i koncentrirani *in vacuo* čime je dobiveno žuto ulje. Pročišćavanje je obavljeno na silikagelu (Varian Bondelut kutija) uz eluiranje pomoću (i) cikloheksana, (ii) diklormetana, (iii) etera, (iv) etil acetata. Dobiven je naslovni spoj u obliku bezbojnog ulja (1,33 g). TLC SiO₂ (eter:cikloheksan 1:1), R_f = 0,39.

30 Međuprodukt 34: 1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-metoksi-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioksol-4-il]pent-1-in-3-on.

35 Otopina međuprodukta 33 (1,3 g) u diklormetanu (100 ml) dodana je uz miješanje suspenziji manganovog dioksida (60 g) u diklormetanu pri 0° C. Smjesa je miješana tijekom 3 sata pri 0° C, filtrirana kroz magnezijev sulfat (50 g) i otapalo je uklonjeno *in vacuo*, te je dobiven naslovni spoj u obliku bezbojnog ulja (550 mg). TLC SiO₂ (eter:cikloheksan 1:1), R_f = 0,68.

Međuprodukt 35: 1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-metoksi-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioksol-4-il]pentan-1,3-dion 1-oksim.

40 Otopina međuprodukta 34 (550 mg) i hidroksilamina (50 % otopina u vodi) (0,2 ml) u etanolu (10 ml) miješana je tijekom noći pri 22° C. Smjesa je koncentrirana *in vacuo*, te je dobiven naslovni spoj u obliku žutog ulja (554 mg, 89 %). TLC SiO₂ (eter:cikloheksan 1:1), R_f = 0,36.

Međuprodukt 36: (3R,4S,5R)-5-(5-etilizoksazol-3-il)tetrahydrofuran-2,3,4-triol
Izomer 1

50 Međuprodukt 35 (0,5 g) je otopljen u vodenoj otopini octene kiseline (18 mg) i smjesa je grijana pri 100° C tijekom 2 sata. Otopina je ohlađena i koncentrirana *in vacuo*, te je dobiveno smeđe ulje u koje je dodan toluen. Pročišćavanje je obavljeno na silikagelu (Varian Bondelut silikagel kutija) uz eluiranje pomoću (i) diklormetana, (ii) etera, (iii) etil acetata, (iv) metanola. Dobiven je naslovni spoj (150 mg). TLC SiO₂ (eter), R_f = 0,17.

Međuprodukt 37: (2R,3R,4R)-4,5-bis(acetiloksi)-2-(5-etilizoksazol-3-il)tetrahydrofuran-3-il acetat
Izomer 1

55 Međuprodukt 36 (150 mg) otopljen je u piridinu (4 ml), te je u otopinu dodan acetatni anhidrid (0,983 ml). Dobivena otopina je miješana pri 22° C tijekom noći. Smjesa je koncentrirana *in vacuo*, te je dobiveno smeđe ulje. Pročišćavanje je obavljeno na silikagelu (Varian Bondelut SiO₂ kutija) uz eluiranje pomoću (i) diklormetana, (ii) etera, (iii) etil acetata, te je dobiven naslovni spoj u obliku blijedo žute krutine. TLC SiO₂ (eter), R_f = 0,53.

60

Međuprodukt 38: (2R,3R,4R,5R)-4-(acetiloksi)-2-(2,6-dikloro-9H-purin-9-il)-5-(5-etilizoksazol-3-il)tetrahydrofuran-3-il acetat

Međuprodukt 37 (193 mg) otopljen je u acetonitrilu (5 ml) te je potom, pomoću injekcije tijekom 5 minuta, jedno za drugim u otopinu dodano 2,6-diklorpurina (213 mg), 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undek-7-en (DBU) (0,186 ml) i trimetilsilil trifluorometansulfonat (TMSOTf) (0,225 ml). Bistra žuta otopina je miješana pri 22° C tijekom 40 sati, pri 60° C tijekom 21 sata i pri 80° C tijekom 6 sati. Smjesa je ohladena na sobnu temperaturu, te je dodano još DBU (0,186 ml) i TMSOTf (0,225 ml). Poslije miješanja pri 22° C tijekom 36 sati žuta je smjesa grijana pri 60° C tijekom noći i potom još 6 sati pri 80° C. Otapalo je uklonjeno *in vacuo*, a dobivena smeđa, uljasta krutina je stavljena u etil acetat i isprana s vodom (20 ml, 3:1). Vodeni sloj je ekstrahiran s etil acetatom, a spojeni organski slojevi su sušeni (MgSO₄) i ispareni *in vacuo*, te je dobivena smeđa uljasta krutina. Zaostatak je usitnjen s diklormetanom, a bijela krutina je uklonjena filtracijom. Isparavanjem filtrata dobivena je tamna krutina. Pročišćavanje je obavljeno tekućom kromatografijom na silikagelu uz eter:cikloheksan (1:1) kao eluens, te je dobiven naslovni spoj u obliku bijele krutine (161 mg). LC/MS sustav C, R_t 3,34 min., maseni spektar m/z = 470/2 [MH⁺].

Međuprodukt 39: (2R,3R,4R,5R)-4-(acetiloksi)-2-{2-kloro-6-[(1-etilpropil)amino]-9H-purin-9-il}-5-(5-etilizoksazol-3-il)tetrahydrofuran-3-il acetat

Međuprodukt 38 (125 mg) je otopljen u izopropanolu (5 ml), te je u otopinu dodan diizopropiletilamin (0,06 ml) i potom 1-etilpropilamin (0,044 ml). Smjesa je grijana na 50° C uz miješanje i u atmosferi dušika tijekom 16 sati. Otapalo je uklonjeno *in vacuo*, a smjesa je razdijeljena između etil acetata i 1M kloridne kiseline (3:1). Organski slojevi su isprani s otopinom natrijeva bikarbonata i otopinom soli, sušeni (MgSO₄) i ispareni *in vacuo*. Pročišćavanje je obavljeno kromatografijom na silikagelu (Varian Bondelut kutija) uz eluiranje pomoću (i) diklormetana, (ii) etera, (iii) etil acetata, te je dobiven naslovni spoj u obliku bezbojnog ulja (108 mg). TLC SiO₂ (eter), R_f = 0,26.

Primjer 1: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-pirolidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahydro-furan-3,4-diol format

Međuproduktu 10 (0,035 g, 0,07 mmol) u zatvorenoj vijali (npr. Reactivial™) dodana je otopina 2-N-aminoetilpirolidina (0,33 mmol) u DMSO (5 kapi), te je smjesa grijana na 100° C tijekom 48 sati. Smjesa je ohladena i napunjena u kutiju za ekstrakciju krute faze (SPE) (NH₂ aminopropil Bondelute) (2 ml kutija). Kolona je eluirana s cikloheksanom, diklormetanom i acetonitrirom pri čemu su svi eluensi upotrijebljeni u količini volumena kolone. Produkti iz metanola u količini dvaju volumena kolone su spojeni, otapalo je uklonjeno *in vacuo*, a u zaostatak je dodana smjesa trifluoroocetna kiselina/voda (9:1, 1 ml), te je smjesa miješana pri 20° C tijekom 1 sata i koncentrirana *in vacuo*. Zaostatak je isparen s metanolom i pročišćen pomoću Autoprep. HPLC, te je dobiven naslovni spoj u obliku krutine (0,011 g). LC/MS sustav A, R_t = 3,83 min., m/z = 611 (MH⁺).

Primjer 2: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahydro-furan-3,4-diol format

Primjer 2 je priređen postupkom sukladnim postupku u primjeru 1 uz upotrebu (S)-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanola (0,33 mmol). Dobiven je naslovni spoj u obliku krutine (0,011 g). LC/MS sustav A, R_t = 3,02 min., m/z = 648 (MH⁺).

Primjer 3: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il]-5-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahydro-furan-3,4-diol format

Primjer 3 je priređen postupkom sukladnim postupku u primjeru 1 uz upotrebu 1-metilhistamina (0,33 mmol). Dobiven je naslovni spoj u obliku krutine (0,002 g). LC/MS sustav A, R_t = 3,79 min., m/z = 622 (MH⁺).

Primjer 4: (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cikloheksilamino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahydro-furan-3,4-diol format

Primjer 4 je priređen postupkom sukladnim postupku u primjeru 1 uz upotrebu trans-1,4-diaminocikloheksana (0,33 mmol). Dobiven je naslovni spoj u obliku krutine (0,009 g). LC/MS sustav A, R_t = 3,83 min., m/z = 611 (MH⁺).

Primjer 5: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahydro-furan-3,4-diol format

Smjesa međuprodukta 11 (0,035 g, 0,06 mmol) u DMSO (0,04 ml) i 3-(S)-(-)-2-amino-3-fenil propanola (0,045 g, 0,3 mmol) grijana je na temperaturi 90-120° C tijekom 5 dana u zatvorenoj vijali (npr. Reactivial™). Smeđi zaostatak otopljen je u otopini trifluoroocetna kiselina/voda (9:1, 1 ml). Otopina je potom miješana tijekom 1,5 sata pri sobnoj

temperaturi, te je TFA isparen s dušikom. Pročišćavanjem pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom dobiven je naslovni spoj u obliku kremaste krutine (0,004 g). LC/MS sustav A, $R_t = 4,36$ min., $m/z = 662$ MH⁺.

Primjer 6: (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cikloheksilamino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahydro-furan-3,4-diol format

Smjesa međuprodukta 11 (0,035 g, 0,06 mmol) u DMSO (0,04 ml) i trans-1,4-diaminocikloheksana (0,034 g, 0,3 mmol) grijana je na temperaturi 90-100° C tijekom 4 dana u zatvorenoj vijali (npr. Reactivial™). Zaostatak je otopljen u otopini trifluoroocetna kiselina/voda (9:1, 1 ml). Otopina je potom miješana tijekom 1,5 sata pri sobnoj temperaturi, te je TFA isparen s dušikom. Pročišćavanjem pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom dobiven je naslovni spoj u obliku svjetlo smeđe obojene krutine (0,004 g). LC/MS sustav A, $R_t = 3,60$ min., $m/z = 625$ MH⁺.

Primjer 7: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-metil-propilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahydro-furan-3,4-diol format

Smjesa međuprodukta 11 (0,035 g, 0,06 mmol) u DMSO (0,04 ml) i L-2-amino-3-metilbutanola (0,031 g, 0,3 mmol) grijana je na temperaturi 90-120° C tijekom 5 dana u zatvorenoj vijali (npr. Reactivial™). Zaostatak je otopljen u otopini trifluoroocetna kiselina/voda (9:1, 1 ml). Otopina je potom miješana tijekom 1,5 sata pri sobnoj temperaturi, te je TFA isparen s dušikom. Pročišćavanjem pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom dobiven je naslovni spoj u obliku bijele krutine (0,003 g). LC/MS sustav A, $R_t = 4,26$ min., $m/z = 614$ MH⁺.

Primjer 8: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahydro-furan-3,4-diol format

Smjesa međuprodukta 11 (0,035 g, 0,06 mmol) u DMSO (0,04 ml) i 4-(2-aminoetil)morfolina (0,039 ml, 0,3 mmol) grijana je na temperaturi 90° C tijekom 48 sati u zatvorenoj vijali (npr. Reacti vial™). Zaostatak je otopljen u otopini trifluoroocetna kiselina/voda (9:1, 1 ml). Otopina je potom miješana tijekom 1,5 sata pri sobnoj temperaturi, te je TFA isparen s dušikom. Pročišćavanjem pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom dobiven je naslovni spoj u obliku blijedo smeđe gume (0,004 g). LC/MS sustav A, $R_t = 3,63$ min., $m/z = 642$ MH⁺.

Primjer 9: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(pirolidin-3R-ilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahydro-furan-3,4-diol format

Smjesa međuprodukta 11 (0,035 g, 0,06 mmol) u DMSO (0,04 ml) i (3R)-(+)-3-aminopirolidina (0,029 g, 0,3 mmol) grijana je na temperaturi 90° C tijekom 48 sati u zatvorenoj vijali (npr. Reactivial™). Zaostatak je otopljen u otopini trifluoroocetna kiselina/voda (9:1, 1 ml). Otopina je potom miješana tijekom 1,5 sata pri sobnoj temperaturi, te je TFA isparen s dušikom. Pročišćavanjem pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom dobiven je naslovni spoj u obliku smeđe gume (0,003 g). LC/MS sustav B, $R_t = 2,44$ min., $m/z = 598$ MH⁺.

Primjer 10: (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cikloheksilamino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-izopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahydro-furan-3,4-diol format

Međuprodukt 13 (0,028 g, 0,05 mmol) i trans-1,4-diaminocikloheksan (0,028 g, 0,248 mmol) otopljeni su u DMSO (0,05 ml) i grijani na temperaturi 90° C tijekom 2 dana u zatvorenoj vijali (npr. Reactivial™). Pročišćavanjem pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom dobiven je naslovni spoj u obliku svjetlo smeđe obojene krutine (0,017 g). LC/MS sustav B, $R_t = 2,48$ min., $m/z = 639$ MH⁺.

Primjer 11: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-izopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahydro-furan-3,4-diol format

Međuprodukt 13 (0,028 g, 0,05 mmol) i 3-(S)-(-)-2-amino-3-fenil propanol (0,037 g, 0,248 mmol) otopljeni su u DMSO (0,05 ml) i grijani na temperaturi 90-120° C tijekom 3 dana u zatvorenoj vijali (npr. Reactivial™). Pročišćavanjem pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom dobiven je naslovni spoj u obliku kremaste krutine (0,014 g). LC/MS sustav B, $R_t = 3,17$ min., $m/z = 676$ MH⁺.

Primjer 12: (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cikloheksilamino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-tetrahydro-furan-3,4-diol format

Međuprodukt 18 (0,038 g, 0,069 mmol) i trans-1,4-diaminocikloheksan (0,039 g, 0,345 mmol) otopljeni su u DMSO (0,03 ml) i grijani na temperaturi 80° C tijekom 3,5 dana u zatvorenoj vijali (npr. Reactivial™). Pročišćavanjem pomoću

Autoprep. HPLC i liofilizacijom dobiven je naslovni spoj u obliku bijele krutine (0,007 g). LC/MS sustav A, $R_t = 3,71$ min., $m/z = 626$ MH⁺.

5 Primjer 13: (2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-5-(5-etil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol format

Međuprodukt 18 (0,038 g, 0,069 mmol) i 1-metilhistamin (0,043 g, 0,345 mmol) otopljeni su u DMSO (0,03 ml) i grijani na temperaturi 80-120° C tijekom 4,5 dana u zatvorenoj vijali (npr. Reactivial™). Pročišćavanjem pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom dobiven je naslovni spoj u obliku kremasto obojene krutine (0,006 g). LC/MS sustav B, $R_t = 2,59$ min., $m/z = 637$ MH⁺.

10 Primjer 14: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol format

15 Međuprodukt 18 (0,025 g, 0,046 mmol) i 2-piperidinoetilamin (0,032 ml, 0,23 mmol) otopljeni su u DMSO (0,1 ml) i grijani na temperaturi 85° C tijekom 44 sata u atmosferi dušika. Pročišćavanjem pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom dobiven je naslovni spoj u obliku bijele krutine (0,014 g). LC/MS sustav B, $R_t = 2,64$ min., $m/z = 640$ MH⁺.

20 Primjer 15: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol format

25 Međuprodukt 18 (0,038 g, 0,069 mmol) i 4-(2-aminoetil) morfolin (0,045 ml, 0,345 mmol) otopljeni su u DMSO (0,03 ml) i grijani na temperaturi 80° C tijekom 18 sati u zatvorenoj vijali (npr. Reactivial™). Pročišćavanjem pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom dobiven je naslovni spoj u obliku bijele krutine (0,017 g). LC/MS sustav B, $R_t = 2,56$ min., $m/z = 642$ MH⁺.

Primjer 16: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol format

30 Međuprodukt 18 (0,038 g, 0,069 mmol) i 3-(S)-(-)-2-amino-3-fenil propanol (0,052 g, 0,345 mmol) otopljeni su u DMSO (0,03 ml) i grijani na temperaturi 80-100° C tijekom 3,5 dana u zatvorenoj vijali (npr. Reactivial™). Pročišćavanjem pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom dobiven je naslovni spoj u obliku bijele krutine (0,004 g). LC/MS sustav A, $R_t = 4,43$ min., $m/z = 663$ MH⁺.

35 Primjer 17: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-cikloheksil-etilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-metil-oksazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol format

40 Međuprodukt 5 (0,012 g), N,N-diizopropiletilamin (0,004 g), 2-cikloheksiletilamin (0,003 g) i izopropanol (0,75 ml) ostavljeni su na sobnoj temperaturi tijekom 16 sati. Otapalo je uklonjeno i dodan je (S)-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol (0,030 g) i DMSO (0,03 ml), te je smjesa grijana na temperaturi 90° C tijekom 32 sata i potom pri 120° C tijekom 16 sati u zatvorenim vijalama (npr. Reactivial™). Potom je dodan (S)-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol (0,025 g) i DMSO (0,1 ml), te su vijale grijane pri 120° C tijekom 16 sati. Pročišćavanjem pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom dobiven je naslovni spoj u obliku žute krutine (0,002 g). LC/MS sustav A, $R_t = 4,46$ min., $m/z = 578$ (MH⁺).

45 Primjer 18: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(pirolidin-3R-ilamino)-purin-9-il]-5-(5-metil-oksazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol diformat

50 Međuprodukt 5 (0,012 g), N,N-diizopropiletilamin (0,025 mmol), 2,2-difeniletilamin (0,018 g) u izopropanolu (0,75 ml) ostavljeni su na sobnoj temperaturi tijekom 16 sati. Otapalo je uklonjeno i dodan je (3R)-(+)-3-aminopirrolidin (0,1 ml) i DMSO (0,05 ml), te je smjesa grijana na temperaturi 90° C tijekom 27 sati u zatvorenoj vijali (npr. Reactivial™). Pročišćavanjem pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom dobiven je naslovni spoj u obliku kremasto obojene krutine (0,002 g). LC/MS sustav A, $R_t = 4,27$ min., $m/z = 583$ (MH⁺).

55 Primjer 19: (2R,3R,4S,5S)-2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-5-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol diformat

60 U otopinu 1-metilhistamin bisklorovodika (0,06 g, 0,30 mmol) u metanolu (1 ml) dodan je natrijev hidroksid (0,02 g, 0,54 mmol), te je otopina miješana tijekom 1 sata pri 20° C. Supernatant dobivene smjese je dodan otopini međuprodukta 8 (0,04 g, 0,06 mmol) u DMSO (0,5 ml), a metanol je uklonjen propuštanjem dušika. Smjesa je grijana na temperaturi 85° C tijekom 216 sati u zatvorenoj vijali (npr. Reactivial™), te je potom smjesa ohlađena. Sirovi produkt

je pročišćen pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom, te je dobiven naslovni spoj u obliku žute krutine (0,024 g). LC/MS sustav B, $R_t = 2,53$ min., $m/z = 639$ (MH^+).

Primjer 20: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol format

U otopinu međuprodukta 8 (0,04 g, 0,06 mmol) u DMSO (0,5 ml) dodan je (S)-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol (0,05 g, 0,30 mmol) te je smjesa grijana na temperaturi $85^\circ C$ tijekom 96 sati u zatvorenim vijalama (npr. Reactivial™), te je potom smjesa ohlađena. Sirovi produkt je pročišćen pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom, te je dobiven naslovni spoj u obliku žute krutine (0,010 g). LC/MS sustav B, $R_t = 3,13$ min., $m/z = 665$ (MH^+).

Primjer 21: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol format

Međuprodukt 21 (0,041 g, 0,075 mmol) i 3-(S)-(-)-2-amino-3-fenil propanol (0,057 g, 0,375 mmol) otopljeni su u DMSO (0,03 ml) i diizopropiletilaminu (0,03 ml), te je otopina grijana na temperaturi $110^\circ C$ tijekom 2 dana u zatvorenoj vijali (npr. Reactivial™). Pročišćavanjem pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom dobiven je naslovni spoj u obliku bijele krutine (0,009 g). LC/MS sustav A, $R_t = 4,58$ min., $m/z = 663$ (MH^+). R2421/122/4

Primjer 22: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol format

Međuprodukt 21 (0,041 g, 0,075 mmol) i 2-piperidinoetilamin (0,053 ml, 0,375 mmol) otopljeni su u DMSO (0,03 ml) i diizopropiletilaminu (0,03 ml), te je otopina grijana na temperaturi $80-85^\circ C$ tijekom 29 sati u zatvorenoj vijali (npr. Reactivial™). Pročišćavanjem pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom dobiven je naslovni spoj u obliku bijele krutine (0,004 g). LC/MS sustav A, $R_t = 3,75$ min., $m/z = 640$ (MH^+).

Primjer 23: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol format

Međuprodukt 21 (0,041 g, 0,075 mmol) i 4-(2-aminoetil) morfolin (0,049 ml, 0,375 mmol) otopljeni su u DMSO (0,03 ml) i diizopropiletilaminu (0,03 ml), te je otopina grijana na temperaturi $80-85^\circ C$ tijekom 9 sati u zatvorenoj vijali (npr. Reactivial™). Pročišćavanjem pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom dobiven je naslovni spoj u obliku bijele krutine (0,008 g). LC/MS sustav A, $R_t = 3,64$ min., $m/z = 642$ (MH^+).

Primjer 24: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piridin-2-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol format

Međuprodukt 21 (0,041 g, 0,075 mmol) i 2-(2-aminoetil) piridin (0,045 ml, 0,375 mmol) otopljeni su u DMSO (0,03 ml) i diizopropiletilaminu (0,03 ml), te je otopina grijana na temperaturi $80-85^\circ C$ tijekom 29 sati u zatvorenoj vijali (npr. Reactivial™). Pročišćavanjem pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom dobiven je naslovni spoj u obliku bijele krutine (0,003 g). LC/MS sustav A, $R_t = 3,97$ min., $m/z = 634$ (MH^+).

Primjer 25: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(trans-4-amino-cikloheksilamino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol format

Međuprodukt 21 (0,041 g, 0,075 mmol) i trans-1,4-diaminocikloheksan (0,043 g, 0,375 mmol) otopljeni su u DMSO (0,03 ml) i diizopropiletilaminu (0,03 ml), te je otopina grijana na temperaturi $80-85^\circ C$ tijekom 29 sati u zatvorenoj vijali (npr. Reactivial™). Potom je dodan slijedeći obrok trans-1,4-diaminocikloheksana (0,043 g, 0,375 mmol), a smjesa je grijana slijedećih 5 sati. Pročišćavanjem pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom dobiven je naslovni spoj u obliku ljubičaste krutine (0,011 g). LC/MS sustav B, $R_t = 2,51$ min., $m/z = 626$ (MH^+).

Primjer 26: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(pirolidin-3R-ilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol format

Međuprodukt 21 (0,041 g, 0,075 mmol) i (3R)-(+)-3-aminopirrolidin (0,036 ml, 0,375 mmol) otopljeni su u DMSO (0,03 ml) i diizopropiletilaminu (0,03 ml), te je otopina grijana na temperaturi $80^\circ C$ tijekom 5 sati u zatvorenoj vijali (npr. Reactivial™). Pročišćavanjem pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom dobiven je naslovni spoj u obliku bijele krutine (0,006 g). LC/MS sustav A, $R_t = 3,65$ min., $m/z = 598$ (MH^+).

Primjer 27: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piridin-2-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol format

Međuprodukt 11 (0,035 g, 0,06 mmol) u DMSO (0,04 ml) i 2-(2-aminoetil)piridin (0,036 ml, 0,3 mmol) grijani su pri 90° C tijekom 48 sati u zatvorenoj vijali (npr. Reactivial™). Dobiveni spoj je otopljen u otopini TFA/voda (9:1, 1 ml). Otopina je potom miješana tijekom 1,5 sata pri sobnoj temperaturi, te je TFA isparen s dušikom. Pročišćavanjem pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom dobiven je naslovni spoj u obliku kremasto obojene krutine (0,003 g). LC/MS sustav A, $R_t = 3,99$ min., $m/z = 633$ (MH⁺).

Primjer 28: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol diformat

Međuprodukt 31 (0,04 g, 0,06 mmol) otopljen je u TFA (0,9 ml) i vodi (0,2 ml) pri 0° C, te je otopina miješana tijekom 2 sata na istoj temperaturi. Smjesa je koncentrirana *in vacuo*. Zaostatak je pročišćen pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom, te je dobiven naslovni spoj u obliku bjeličaste krutine (0,004 g). LC/MS sustav B, $R_t = 2,56$ min., $m/z = 686$ (MH⁺).

Primjer 29: N-(2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[5R-(5-etil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-3R,4S-dihidroksi-tetrahidro-furan-2R-il]-9H-purin-2-ilamino}-etil)-gvanidin diformat

U otopinu međuprodukta 32 (0,02 g, 0,035 mmol) u etanol/voda (1:1) (0,5 ml) dodani su imidazol (0,05 g, 0,07 mmol) i 1N-pirazol-1-karboksamidin-monoklorovodik (0,01 g, 0,07 mmol), te je otopina grijana pri 60° C tijekom 4 dana. Otapalo je uklonjeno isparavanjem. Produkt je pročišćen pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom, te je dobiven naslovni spoj u obliku bijele krutine (0,005 g). LC/MS sustav B, $R_t = 2,61$ min., $m/z = 614$ (MH⁺).

Primjer 30: (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cikloheksilamino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(1-etil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol diformat

Međuprodukt 24 (0,017 g, 0,03 mM) i trans-1,4-diaminocikloheksan (0,032 g, 0,28 mM) otopljeni su u bezvodnom DMSO (0,5 ml), te je otopina grijana na temperaturi 90° C tijekom 225 sati i potom pri 100° C tijekom 91 sata u zatvorenoj vijali (npr. Reacti-vial™). Reakcijska smjesa je razrijeđena s acetonitrilom i vodom (4 ml, 1:1) koja je sadržavala 0,1 % mravlje kiseline. Pročišćavanjem pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom dobiven je naslovni spoj u obliku smeđe obojene krutine (0,005 g). LC/MS sustav A, $R_t = 3,52$ min., $m/z = 625$ (MH⁺).

Primjer 31: (2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il]-5-(1-etil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol diformat

Primjer 31 je priredn postupkom sukladnim postupku za pripremu primjera 30 pomoću 1-metilhistamina (0,038 g, 0,3 mmol) u bezvodnom DMSO (0,5 ml), te je otopina grijana na temperaturi 90° C tijekom 225 sati u zatvorenoj vijali (npr. Reacti-vial™). Potom je dodan sljedeći obrok metilhistamina (0,038 g, 0,3 mM), te je otopina grijana pri 100° C tijekom 203 sata. Reakcijska smjesa je razrijeđena na volumen od 4 ml s 1:1 smjesom acetonitrila i vode koja je sadržavala 0,1 % mravlje kiseline. Pročišćavanjem pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom dobiven je naslovni spoj u obliku žućkasto obojene krutine (0,004 g). LC/MS sustav A, $R_t = 3,58$ min., $m/z = 636$ (MH⁺).

Primjer 32: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(1-etil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol diformat

Međuprodukt 24 (0,017 g, 0,03 mmol) i 2-piperidinoetilamin (0,038 g, 0,30 mM) otopljeni su u bezvodnom DMSO (0,5 ml), te je otopina grijana na temperaturi 90° C tijekom 110 sati u zatvorenoj vijali (npr. Reacti-vial™). Reakcijska smjesa je razrijeđena na volumen od 4 ml s 1:1 smjesom acetonitrila i vode koja je sadržavala 0,1 % mravlje kiseline. Pročišćavanjem pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom dobiven je naslovni spoj u obliku bjeličaste krutine (0,009 g). LC/MS sustav A, $R_t = 3,63$ min., $m/z = 639$ (MH⁺).

Primjer 33: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piridin-2-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(1-etil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol diformat

Primjer 33 je priredn postupkom sukladnim postupku za pripremu primjera 32 pomoću 2-(2-aminoetil)piridina (0,037 g, 0,3 mmol), te je po liofilizaciji dobiven naslovni spoj u obliku bjeličaste krutine (0,011 g). LC/MS sustav A, $R_t = 3,81$ min., $m/z = 633$ (MH⁺).

Primjer 34: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(pirolidin-3R-iletilamino)-purin-9-il]-5-(1-etil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol diformat

Primjer 34 je priređen postupkom sukladnim postupku za pripremu primjera 33 pomoću (3R)-(+)-3-aminopirolidina (0,038 g, 0,3 mmol), te je po liofilizaciji dobiven naslovni spoj u obliku bjeličaste krutine (0,012 g). LC/MS sustav A, $R_t = 3,58$ min., $m/z = 597$ (MH^+).

Primjer 35: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(1R-hidroksi-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(1-etil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol format

Primjer 35 je priređen postupkom sukladnim postupku za pripremu primjera 30 pomoću 3-(S)-(-)-2-amino-3-fenilpropanola (0,045 g, 0,3 mmol), te je po liofilizaciji dobiven naslovni spoj u obliku bjeličaste krutine (0,007 g). LC/MS sustav A, $R_t = 4,37$ min., $m/z = 662$ (MH^+).

Primjer 36: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(trans-4-amino-cikloheksilamino)-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(5-ciklopropil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol diformat

Smjesa Međuprodukta 30 (0,05 g, 0,11 mmol) i trans-1,4-diaminocikloheksana (0,063 ml, 0,5 mmol) otopljeni su u DMSO (0,3 ml), te je otopina grijana na temperaturi $90^\circ C$ tijekom 4 dana u zatvorenoj vijali (npr. Reacti-vial™). Dobiveni sirovi produkt je pročišćen pomoću Autoprep. HPLC i liofilizacijom, te je dobiven naslovni spoj u obliku smeđe krutine (0,005 g). LC/MS sustav C, $R_t = 2,12$ min., $m/z = 528$ (MH^+).

Primjer 37: (2S,3S,4R,5R)-2-(5-ciklopropil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-5-{6-(1-etil-propilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-tetrahidro-furan-3,4-diol diformat

Primjer 37 je priređen postupkom sukladnim postupku za pripremu primjera 36 pomoću 1-metilhistamina (0,07 g, 0,55 mmol; dobivenim iz odgovarajućeg biklorovodika neutralizacijom s krutim natrijevim hidroksidom u metanolu dodanim u malom manjku i isparavanjem svih hlapivih sastojaka u struji dušika) pri $90^\circ C$ tijekom 4 dana. Po liofilizaciji dobiven je naslovni spoj u obliku blijedo smeđe krutine (0,012 g). LC/MS sustav C, $R_t = 2,16$ min., $m/z = 539$ (MH^+).

Primjer 38: (2S,3S,4R,5R)-2-(5-ciklopropil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-5-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-tetrahidro-furan-3,4-diol diformat

Primjer 38 je priređen postupkom sukladnim postupku za pripremu primjera 36 pomoću 2-piperidinoetilamina (0,078 ml, 0,55 mmol) pri $90^\circ C$ tijekom 4 dana. Po liofilizaciji dobiven je naslovni spoj u obliku blijedo smeđe krutine (0,007 g). LC/MS sustav C, $R_t = 2,25$ min., $m/z = 542$ (MH^+).

Primjer 39: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-ciklopentilamino-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(5-ciklopropil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol diformat

Primjer 39 je priređen postupkom sukladnim postupku za pripremu primjera 36 pomoću ciklopentilamina (0,055 ml, 0,55 mmol) pri $90^\circ C$ tijekom 4 dana. Po liofilizaciji dobiven je naslovni spoj u obliku blijedo smeđe krutine (0,015 g). LC/MS sustav C, $R_t = 2,94$ min., $m/z = 499$ (MH^+).

Primjer 40: (2S,3S,4R,5R)-2-(5-ciklopropil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-5-[6-(1-etil-propilamino)-2-(pirolidin-3R-ilamino)-purin-9-il]-tetrahidro-furan-3,4-diol diformat

Primjer 40 je priređen postupkom sukladnim postupku za pripremu primjera 36 pomoću pirolidin-3R-ilamina (0,060 ml, 0,55 mmol) pri $90^\circ C$ tijekom 4 dana. Po liofilizaciji dobiven je naslovni spoj u obliku blijedo smeđe krutine (0,009 g). LC/MS sustav A, $R_t = 3,24$ min., $m/z = 500$ (MH^+).

Primjer 41: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(2-cikloheksil-etilamino)-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(5-ciklopropil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol diformat

Primjer 41 je priređen postupkom sukladnim postupku za pripremu primjera 36 pomoću cikloheksil-etilamina (0,082 ml, 0,55 mmol) pri $90^\circ C$ tijekom 4 dana. Po liofilizaciji dobiven je naslovni spoj u obliku blijedo smeđe krutine (0,02 g). LC/MS sustav C, $R_t = 4,88$ min., $m/z = 541$ (MH^+).

Primjer 42: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-etil-propilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-metil-propilamino)-purin-9-il]-5-(5-ciklopropil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol format

5 Primjer 42 je priređen postupkom sukladnim postupku za pripremu primjera 36 pomoću L-2-amino-3-metilbutanola (0,062 g, 0,55 mmol) pri 90° C tijekom 4 dana. Po liofilizaciji dobiven je naslovni spoj u obliku blijedo smeđe krutine (0,007 g). LC/MS sustav C, R_t = 2,41 min., m/z = 517 (MH⁺).

Primjer 43: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etilizoksazol-3-il)-tetrahidrofuran-3,4-diol diformat

10 Smjesa meduprodukta 39 (30 mg) i 2-piperidinoetilamina (0,043 ml) grijana je pri 90° C tijekom 24 sata u dimetilsulfoksidu (0,5 ml). Grijanje je nastavljeno slijedećih 96 sati pri 90° C. Pročišćavanjem pomoću preparativne HPLC (upotrijebljeni gradijenti 5-95 % (ii) tijekom 18,25 min) dobiven je naslovni spoj u obliku smeđe gume (4 mg). LC/MS sustav C, R_t = 2,50 min., m/z = 529 MH⁺.

15 Spojevi iz primjera istraživani su prema postupku ispitivanja (1) (aktivnost spoja kao agonista za podtipove receptora) i dobiveni su slijedeći rezultati:

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

Tablične vrijednosti predstavljaju EC₅₀ vrijednosti u obliku omjera prema NECA.

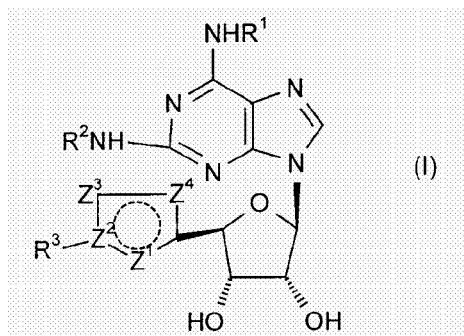
KRATICE

5	TMS	trimetilsilil
	TFA	trifluoroocetna kiselina
	DMF	N,N-dimetilformamid
	NECA	N-etilkarboksamidadenozin
10	DMAP	4-dimetilaminopiridin
	TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloksi, slobodni radikal
	TMSOTf	trimetilsililtrifluorometilsulfonat
	DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undek-7-en
	BSA	bistimetilsililacetamid
15	DCM	diklorometan
	DAST	dietilaminosumporov trifluorid
	Ph	fenil
	CDI	karbonildiimidazol
	EEDQ	2-etoksi-1-etoksikarbonil-1,2 dihidrokinon
20	NSAID	nesteroidni protuupalni lijek
	HBTU	2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronijev heksafluorofosfat
	DMSO	dimetilsulfoksid
	DEAD	dietilazokarboksilat

25

PATENTNI ZAHTJEVI

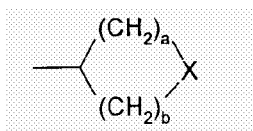
1. Spoj prikazan formulom (I):



30

naznačen time, da R¹ i R² neovisno jedan o drugome predstavljaju skupinu odabranu između:

- (i) C₃₋₈cikloalkil-;
- (ii) vodik;
- (iii) aril₂CHCH₂-;
- 35 (iv) C₃₋₈cikloalkilC₁₋₆alkil-;
- (v) C₁₋₈alkil-;
- (vi) arilC₁₋₆alkil-;
- (vii) R⁴R⁵N-C₁₋₆alkil-;
- (viii) C₁₋₆alkil-CH(CH₂OH)-;
- 40 (ix) arilC₁₋₅alkil-CH(CH₂OH)-;
- (x) arilC₁₋₅alkil-C(CH₂OH)₂-;
- (xi) C₃₋₈cikloalkil neovisno supstituiran s jednom ili više (npr. 1,2 ili 3) -(CH₂)_pR⁶ skupina;
- (xii) H₂NC(=NH)NHC₁₋₆alkil-;
- (xiii) skupine slijedeće formule

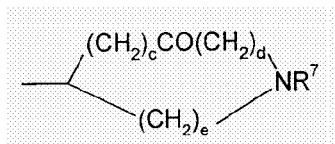


ili takva skupina u kojoj su jedan ili ukoliko postoje oba ugljikova atoma metilenske skupine vezane na X, supstituirani s metilom;

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

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

(xvi) skupine slijedeće formule



(xvii) aril; i

(xviii) $-(CH_2)_fSO_2NH_g(C_{1-4}alkil-)_{2-g}$ ili $-(CH_2)_fSO_2NH_g(arilC_{1-4}alkil-)_{2-g}$ gdje je f 2 ili 3 i g je cijeli broj od 0 do 2;

Z^2 predstavlja C ili N;

Z^1 , Z^3 i Z^4 zajedno sa Z^2 i s ugljikovim atomom tvore peteročlani heterociklički aromatski prsten;

R^3 predstavlja C_{1-3} alkil ili ciklopropil, uz uvjet da u slučaju kada Z^2 predstavlja C, R^3 može također predstavljati CH_2OH .

R^4 i R^5 neovisno predstavljaju vodik, C_{1-6} alkil, aril, aril C_{1-6} alkil- ili NR^4R^5 , dok zajedno mogu predstavljati piridinil, piperidinil, morfolinil, azetidinil, azepinil, piperazinil ili N- C_{1-6} alkilpiperazinil;

R^6 predstavlja OH, NH_2 , $NHCOCH_3$ ili halogen;

R^7 predstavlja vodik, C_{1-6} alkil, $-C_{1-6}$ alkilaril ili $-COC_{1-6}$ alkil;

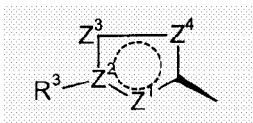
X predstavlja NR^7 , O, S, SO ili SO_2 ;

p predstavlja 0 ili 1;

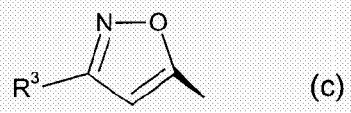
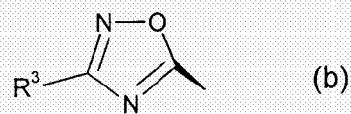
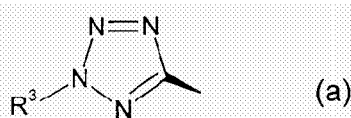
a i b neovisno predstavljaju cijeli broj od 0 do 4, uz uvjet da je a + b u rasponu od 3 do 5;

c, d i e neovisno predstavljaju cijeli broj od 0 do 3, uz uvjet da je c + d + e u rasponu od 2 do 3;

uz napomenu da dio molekule



ne predstavlja jednu od slijedećih skupina:



i soli spominjanog spoja i solvati istog.

2. Spoj prikazan formulom (I) prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da R^1 i R^2 istovremeno ne predstavljaju vodik.

3. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time**, da R^1 predstavlja aril $_2CHCH_2-C_{1-8}$ alkil-, vodik ili aril C_{1-6} alkil-.

4. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 3, **naznačen time**, da R^1 predstavlja Ph_2CHCH_2 -.

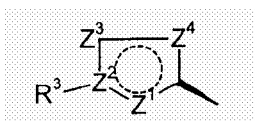
5. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 4, **naznačen time**, da R^2 predstavlja etil-piperidin-1-il, $PhCH_2CH(CH_2OH)$ -, $-CH(CH_2OH)(CH(CH_3)_2)$, trans-4-amino-cikloheksil, 2-(1-metil-1H-imidazoil-4-il) CH_2CH_2 -, etil-morfolin-1-il, piperidin-3-il, etil-piridin-2-il, $H_2NC(=NH)(CH_2)_2$ -, ciklopentil ili etilcikloheksil.

6. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 5, **naznačen time**, da R^2 predstavlja 2-(1- C_{1-3} alkil-1H-imidazoil-4-il) CH_2CH_2 -.

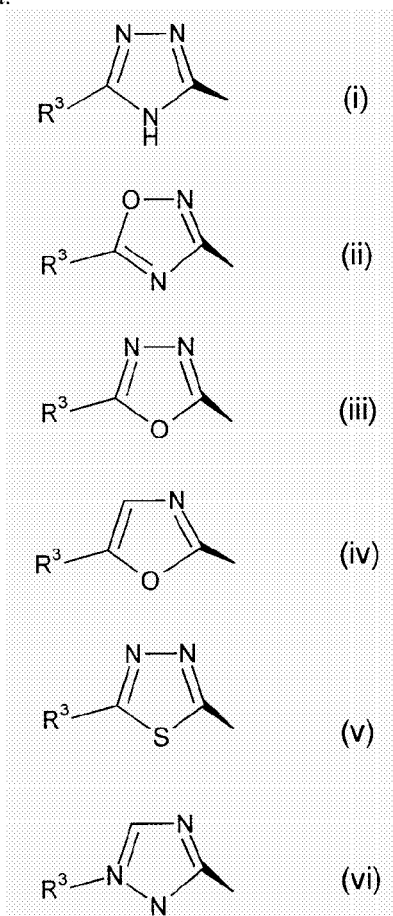
7. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 6, **naznačen time**, da Z^2 predstavlja C.

8. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 7, **naznačen time**, da Z^4 predstavlja N.

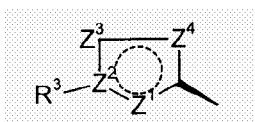
9. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 8, **naznačen time**, da R^3 predstavlja metil, etil, n-propil, izopropil, ciklopropil ili CH_2OH (u slučaju kada Z^2 predstavlja C).
10. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 9, **naznačen time**, da R^3 predstavlja metil, etil ili ciklopropil.
11. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 10, **naznačen time**, da R^3 predstavlja etil.
- 5 12. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 11, **naznačen time**, da R^4 i R^5 neovisno predstavljaju vodik ili aril ili NR^4R^5 zajedno mogu predstavljati piroldinil, piperidinil, morfolinil, azetidinil, azepinil, piperazinil ili N-metilpiperazinil.
13. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 12, **naznačen time**, da R^6 predstavlja OH ili NH_2 .
14. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 13, **naznačen time**, da X predstavlja NR^7 , O, S ili SO_2 .
- 10 15. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 14, **naznačen time**, da dio molekule



predstavlja jednu od slijedećih skupina:

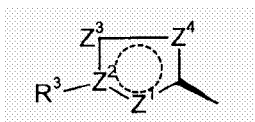


- 15 16. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 15, **naznačen time**, da dio molekule



predstavlja u zahtjevu 15 definirane skupine (i), (ii), (iii) i (iv).

- 20 17. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 16, **naznačen time**, da dio molekule



predstavlja u zahtjevu 15 definiranu skupinu (i).

18. Spoj prikazan formulom (I), **naznačen time**, da je:

- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-pirolidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- 5 (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-5-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- 10 (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cikloheksilamino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cikloheksilamino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- 15 (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-metil-propilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(pirolidin-3R-ilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- 20 (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cikloheksilamino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-izopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-izopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- 25 (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cikloheksilamino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-5-(5-etil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- 30 (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- 35 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-cikloheksil-etilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-metil-oksazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(pirolidin-3R-ilamino)-purin-9-il]-5-(5-metil-oksazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5S)-2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-5-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- 40 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- 45 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piridin-2-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- 50 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(trans-4-amino-cikloheksilamino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(pirolidin-3R-ilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- 55 (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piridin-2-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;

N-(2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-9-[5R-(5-etil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-3R,4S-dihidroksi-tetrahidro-furan-2R-il]-9H-purin-2-ilamino}-etil)-gvanidin;

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cikloheksilamino)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(1-etil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;

5 (2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-5-(1-etil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(1-etil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;

10 (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(2-piridin-2-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(1-etil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(pirolidin-3R-ilamino)-purin-9-il]-5-(1-etil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenil-etilamino)-2-(1R-hidroksi-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(1-etil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;

15 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(trans-4-amino-cikloheksilamino)-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(5-ciklopropil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-ciklopropil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-5-{6-(1-etil-propilamino)-2-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-purin-9-il}-tetrahidro-furan-3,4-diol;

20 (2S,3S,4R,5R)-2-(5-ciklopropil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-5-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-tetrahidro-furan-3,4-diol;

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-ciklopentilamino-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(5-ciklopropil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-ciklopropil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-5-[6-(1-etil-propilamino)-2-(pirolidin-3R-ilamino)-purin-9-il]-tetrahidro-furan-3,4-diol;

25 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(2-cikloheksil-etilamino)-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-5-(5-ciklopropil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-etil-propilamino)-2-(1S-hidroksimetil-2-metil-propilamino)-purin-9-il]-5-(5-ciklopropil-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-tetrahidro-furan-3,4-diol;

ili, od bilo kojeg navedenog, njegova sol ili solvat.

30 19. Spoj prikazan formulom (I), **naznačen time**, da je (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-etil-propilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-5-(5-etilizoksazol-3-il)tetrahidrofuran-3,4-diol ili njegova sol ili solvat.

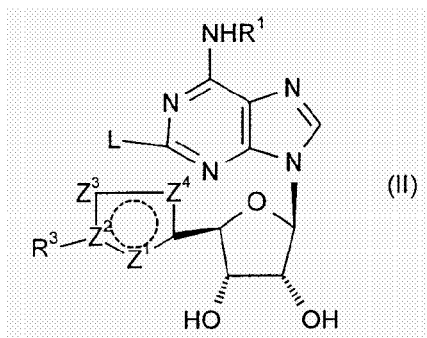
20. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da sadrži spoj prikazan formulom (I) definiran bilo kojim zahtjevom od 1 do 19 ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol ili solvat u smjesi s jednim ili više farmaceutski prihvatljivih sredstava za razrjeđivanje ili nosioca.

35 21. Spoj prikazan formulom (I) definiran bilo kojim zahtjevom od 1 do 19 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat, **naznačen time**, da se koristi u farmaceutici.

22. Upotreba spoja prikazanog formulom (I) definiranog bilo kojim zahtjevom od 1 do 19 ili njegove farmaceutski prihvatljive soli ili solvata, **naznačena time**, da je za proizvodnju medikamenata za tretman upalnih bolesti, npr. astme ili kronične opstruktivne plućne bolesti (COPD).

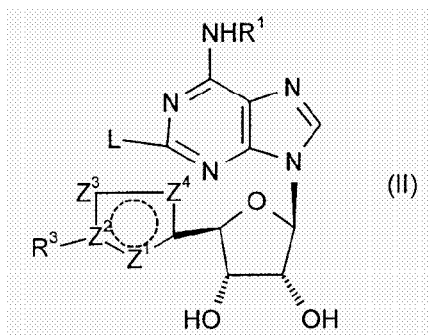
40 23. Postupak za tretman ili profilaksu upalnih bolesti, npr. astme ili COPD, **naznačen time**, da uključuje davanje pacijentu učinkovite količine spoja prikazanog formulom (I) definiranog bilo kojim zahtjevom od 1 do 19 ili njegove farmaceutski prihvatljive soli ili solvata.

24. Postupak pripreme spoja prikazanog formulom (I) definiranog bilo kojim zahtjevom od 1 do 19, **naznačen time**, da uključuje reakciju spoja formule (II)



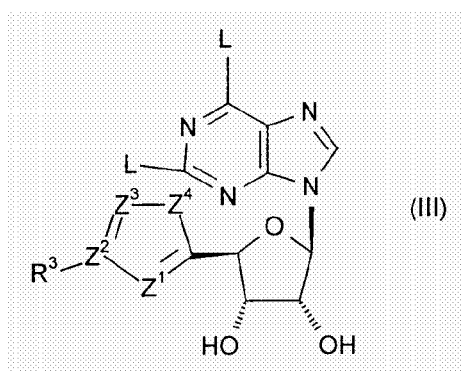
gdje L predstavlja izlazeću skupinu, ili njegovog zaštićenog derivata, sa spojem formule R²NH₂ ili s njegovim zaštićenim derivatom, gdje su R¹, R², R³, Z¹, Z², Z³ i Z⁴ definirani bilo kojim zahtjevom 1 do 19.

25. Spoj prikazan formulom (II)



naznačen time, da L predstavlja izlazeću skupinu, ili njegov zaštićeni derivat i da su R^1 , R^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 i Z^4 definirani bilo kojim zahtjevom 1 do 19.

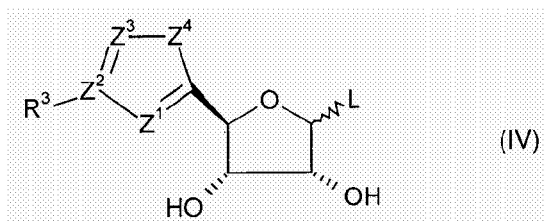
- 5 26. Spoj prikazan formulom (III)



naznačen time, da L predstavlja izlazeću skupinu, ili njegov zaštićeni derivat i da su R^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 i Z^4 definirani bilo kojim zahtjevom 1 do 19.

10

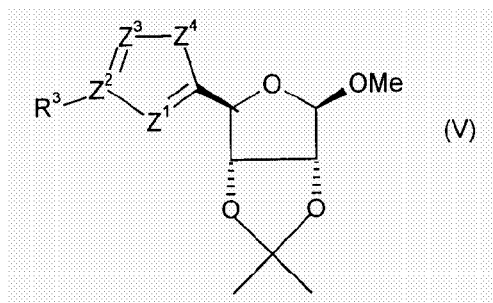
27. Spoj prikazan formulom (IV)



naznačen time, da L predstavlja izlazeću skupinu, ili njegov zaštićeni derivat i da su R^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 i Z^4 definirani bilo kojim zahtjevom 1 do 19.

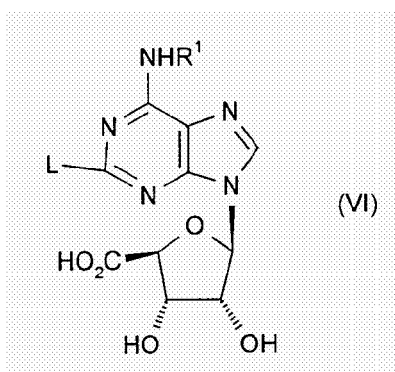
15

28. Spoj prikazan formulom (V)



naznačen time, da su R^3 , Z^1 , Z^2 , Z^3 i Z^4 definirani bilo kojim zahtjevom 1 do 19.

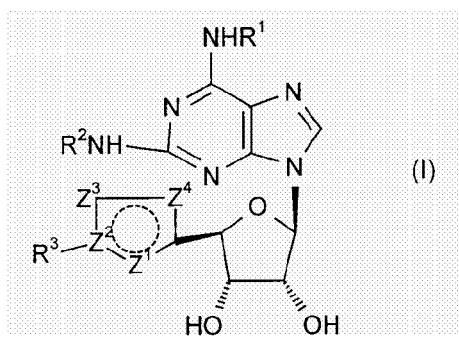
29. Spoj prikazan formulom (VI)



naznačen time, da L predstavlja izlazeću skupinu, ili njegov zaštićeni derivat i da je R¹ definiran bilo kojim zahtjevom 1 do 19, uz uvijet da u slučaju kada R¹ predstavlja Ph₂CHCH₂, L ne predstavlja klorid.

5

SAŽETAK



10

Prema ovom izumu omogućeni su novi spojevi prikazani formulom (I), gdje su R¹, R², R³, Z¹, Z², Z³ i Z⁴ definirani u tekstu, postupci za njihovu pripremu, pripravci koji ih sadrže i njihova upotreba u terapiji upalnih bolesti.