

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 29.01.1999

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 31.01.1998 23.06.1998

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1998/9802066 1998/9813528

(33) Země priority: GB GB

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 11.04.2001

(Věstník č. 4/2001)

(86) PCT číslo: PCT/EP99/00503

(87) PCT číslo zveřejnění: WO99/38877

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 2787

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

C 07 H 19/16

A 61 K 31/7076

A 61 P 37/06

(71) Přihlašovatel:

GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, GB;

(72) Původce:

Chan Chuen, Stevenage, GB;

Cousins Richard Peter Charles, Stevenage, GB;

Cox Brian, Stevenage, GB;

(74) Zástupce:

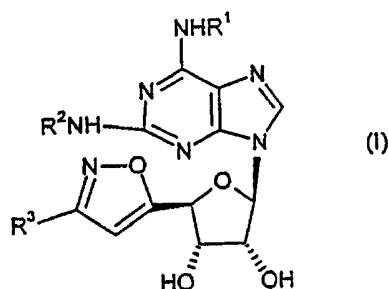
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

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

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I jsou látky s protizánětlivým účinkem, které je možno použít k léčbě zánětlivých chorob ve formě farmaceutických prostředků, které rovněž tvoří součást podstaty vynálezu. Popsány jsou také způsoby výroby těchto účinných látek.



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

### Oblast techniky

Vynález se týká nových chemických derivátů, způsobu jejich výroby, farmaceutických prostředků, které tyto látky obsahují a použití těchto sloučenin k léčebným účelům.

### Dosavadní stav techniky

Zánět je primární reakce na poranění tkáně nebo na útok mikroorganismů a spočívá v tom, že leukocyty lnou k endotelu a tkáň je aktivována. Aktivace leukocytů může vyvolat tvorbu toxických látek kyslíkaté povahy, např. aniontů superoxidů a uvolnění různých dalších látek, jako jsou peroxidázy a proteázy. Leukocyty v oběhu zahrnují neutrofilní, eosinofilní a bazofilní leukocyty, monocyty a lymfocyty. Různých forem zánětů se účastní různé typy leukocytů v závislosti na typu molekul, cytokinů a chemitaktických faktorů, k jejichž expresi dochází v příslušných tkáních.

Primární funkcí leukocytů je bránit organismus před napadením, např. bakteriemi nebo parazity. Jakmile je tkáň poraněna nebo infikována, dochází k řadě jevů, které přivádějí leukocyty z oběhu do napadené tkáně. Tento přívod leukocytů je řízen tak, aby docházelo k pravidelné destrukci a fagocytóze cizorodých nebo uhynulých buněk s následným hojením tkáně a rozpuštěním zánětlivého infiltrátu. U chronických zánětlivých stavů je však hojení často nedostatečné, zánět přetrvává a později vede k destrukci tkáně.

In vitro i in vivo bylo prokázáno, že sloučeniny, účinné na receptoru adenosinu A2a mají protizánětlivé účinky. Působení těchto látek bylo popsáno např. Cronsteinem 1994. Studie na izolovaných

neutrofilech prokázaly, že látky, účinné na receptorech A<sub>2</sub>, vyvolávají inhibici tvorby superoxidů, degranulace, shlukování a lnutí k endotelu podle Crontein a další, 1993 a 1985, Burkey a Webster, 1993, Richter, 1992, Skubitz a další, 1988. V případě použití látek, selektivních pro receptory A<sub>2a</sub> spíše než pro receptory A<sub>2b</sub> (např. CGS21680) je profil inhibice shodný s působením na podtyp receptoru A<sub>2a</sub> podle Dianzani a další 1994. Látky s agonistickým účinkem s adenosinem mohou také potlačovat další typy leukocytů podle Elliot a Leonard, 1989, Peachell a další 1989. Při pokusech na zvířatech byly rovněž prokázány protizánětlivé účinky methotrexátu na receptorech A<sub>2</sub> pro adenosin podle Asako a další, 1993, Cronstein a další 1993 a 1994. Adenosin jako takový a sloučeniny, které zvyšují koncentraci adenosinu v krevním oběhu, rovněž mají in vivo protizánětlivé účinky podle Green a další, 1991, Rosengren a další, 1995. Mimo to zvýšené koncentrace adenosinu v oběhu u člověka v důsledku nedostatku adenosindeaminázy potlačuje reaktivitu imunitního systému podle Hirschorn, 1993.

Některé substituované 4'-karboxamidové a 4'-thioamidoadenosinové deriváty, použitelné pro léčení zánětlivých onemocnění, jsou popsány v mezinárodních patentových přihláškách WO 94/17090, WO 96/02553 a WO 96/02543 (Glaxo Group). Substituované 4'-karboxamidoadenosinové deriváty, použitelné k léčení demence, jsou popsány v AU 8771946 (Hoechst Japan). Substituované 4'-hydroxymethyladenosinové deriváty, použitelné pro léčení poruch hybnosti žaludku a střev, byly uvedeny v EP-A-423776 a EP-A-423777 (Searle). Substituované 4'-hydroxymethyladenosinové deriváty, použitelné jako inhibitory shlukování krevních destiček jsou uvedeny v BE-768925 (Takeda). 4'-hydroxymethyladenosinové deriváty a jejich 4'-estery, použitelné jako látky, snižující zvýšený krevní tlak nebo mající další příznivé účinky na srdeční a cévní systém, jsou popsány v US 4663313, EP 139358 a US 4767747

(Warner Lambert), US 4985409 (Nippon Zoki) a US 5043325 (Whitby Research). 4-hydroxymethyladenosinové deriváty, použitelné při léčení autoimunitních poruch jsou uvedeny v US 5106837 (Scrips Research Institute). 4'-hydroxymethyladenosinové deriváty s antialergickým účinkem jsou uvedeny v US 4704381 (Boehringer Mannheim). Některé 4'-tetrazolylalkyladenosinové deriváty, použitelné k léčení poruch srdce a krevního oběhu, byly popsány v DT-A-2621470 (Pharma-Waldhof). Další 4'-karboxamidoadenosinové deriváty, použitelné při léčení srdečních a cévních onemocnění, byly popsány také v US 5219840, GB 2203149 a GB 2199036 (Sandoz), WO 94/02497 (US Dept. Health), US 4968697 a EP 277917 (Ciba Geigy), US 5424297 (Univ. Virginia) a EP 232813 (Warner Lambert).

Další 4'-karboxamidoadenosinové deriváty, nesubstituované na purinovém kruhu v poloze 2 jsou uvedeny v DT 2317770, DT 2213180, US 4167565, US 3864483 a US 3966917 (Abbott Labs), DT 2034785 (Boehringer Mannheim), JP 58174322 a JP 58167599 (Tanabe Seiyaku), WO 92/05177 a US 5364862 (Rhone Poulenc Rorer), EP 66918 (Procter and Gamble), WO 86/00310 (Nerlson), EP 222330, US 4962194, WO 88/03147 a WO 88/03148 (Warner Lambert) a US 5219839, WO 95/18817 a WO 93/14102 (Lab UPSA).  
4'-hydroxymethyladenosinové deriváty, nesubstituované na purinovém kruhu v poloze 2 jsou popsány ve WO 95/11904 (Univ Florida).

4'-substituované adenosinové deriváty, použitelné jako inhibitory adenosinkinázy jsou popsány ve WO 94/18215 (Gensia).

Další 4'-halogenmethyl-, methyl-, thioalkylmethyl- nebo alkoxy-methyladenosinové deriváty jsou popsány v EP 161128 a EP 181129 (Warner Lambert) a US 3983104 (Schering). Další

4'-karboxamidoadenosinové deriváty jsou popsány v US 7577528 (NIH), WO 91/13082 (Whitby Research) a WO 95/02604 (US Dept Health).

Některé deoxynukleotidy, obsahující tetrazolovou skupinu, které nemají antiinfekční účinek, byly popsány v publikaci Baker a další, 1974, Tetrahedron 30, 2939-2942. Další adenosinové deriváty s obsahem tetrazolové skupiny, vyvolávající inhibici shlukování krevních destiček byly popsány v publikaci Mester a Mester (1972) Pathologie-Biologie, 20 (Suppl) 11-14.

Některé deriváty ribózy s obsahem nitrilových skupin byly popsány v Schmidt a další (1974), Liebigs Ann. Chem. 1856-1863.

Patentové přihlášky, zveřejněné těsně po datu prvního práva přednosti předmětné přihlášky zahrnují WO 98/28319 (Glaxo Group Limited), popisující 4'-substituované tetrazol-2-(purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diolové deriváty, WO 98/16539 (Novo Nordisk A/S), popisující adenosinové deriváty, použitelné pro léčení ischemie srdečního svalu a mozku a pro léčení epilepsie, WO 98/01426 (Rhône-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Inc.), týkající se adenosinových derivátů s antihypertenzivním, kardioprotektivním, antiischemickým a antilipolytickým účinkem a WO 98/01459 (Novo Nordisk A/S), popisující N,9-substituované adeninové deriváty, substituované v poloze 4' nesubstituovanou oxazolylovou nebo isoxazolylovou skupinou a použití takových sloučenin pro léčení poruch, vyvolaných u člověka působením cytokinů.

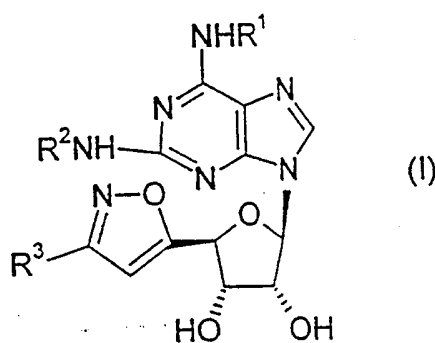
Nyní byla objevena nová skupina sloučenin se širokou škálou protizánětlivých účinků. Tyto látky vyvolávají inhibici přitahování leukocytů a inhibici jejich aktivace a mají agonistický účinek na receptoru 2a pro adenosin. Tyto látky je tedy možno použít k léčebným

účinkům k zábraně destrukce tkání působením leukocytů u chorob, kde dochází ke hromadění leukocytů v tkáních. Uvedené látky jsou bezpečnější než kortikosteroidy, jejichž použití je omezeno jejich závažnými vedlejšími účinky.

Skupina sloučenin podle vynálezu má výhodnější profil účinnosti ve srovnání se známými agonisty, selektivními pro receptory A2a v tom smyslu, že obecně nemají agonistický účinek na lidském receptoru A3. Mohou dokonce mít na tomto receptoru antagonistický účinek. Tato účinnost je velmi výhodná vzhledem k tomu, že receptory A3 se také nacházejí na leukocytech, zejména eosinofilních a na dalších zánětlivých buňkách a aktivace těchto receptorů tedy může podporovat zánětlivé pochody podle Kohno a další, 1996, Van Schaick a další 1996. Byly dokonce vysloveny názory, že zúžení průdušek působením adenosinu u astmatiků může být zprostředkováno přes receptory A3 pro adenosin (Kohno a další, 1996).

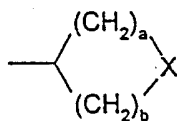
### Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří 2-(purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diolové deriváty obecného vzorce I



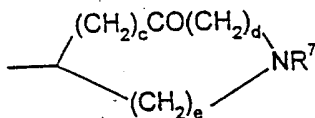
kde R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> a nezávisle volí ze skupiny:

- (i) C3-C8cykloalkyl,
- (ii) atom vodíku,
- (iii) (aryl)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-,
- (iv) C3-C8cykloalkylC1-C6alkyl,
- (v) C1-C8alkyl,
- (vi) arylC1-C6alkyl,
- (vii) R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>N-C1-C6alkyl,
- (viii) C1-C6alkyl-CH(CH<sub>2</sub>OH)-,
- (ix) arylC1-C5alkyl-CH(CH<sub>2</sub>OH)-,
- (x) arylC1-C5alkyl-C(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>-,
- (xi) C3-C8cykloalkyl, nezávisle substituovaný jedním nebo větším počtem, např. 1, 2 nebo 3 skupinami -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>,
- (xii) H<sub>2</sub>NC(=NH)NHC1-C6alkyl,
- (xiii) skupina obecného vzorce



nebo obdobná skupina, v níž je jeden atom uhlíku methylenové skupiny, sousedící se skupinou X nebo oba tyto atomy, substituovány methylovou skupinou,

- (xiv) -C1-C6alkyl-OH,
- (xv) -C1-C8halogenalkyl,
- (xvi) skupina obecného vzorce



- (xvii) aryl a
- (xviii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>g</sub>(C1-C4alkyl)<sub>2-g</sub> nebo -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>g</sub>(arylC1-C4alkyl)<sub>2-g</sub>,

$R^3$  znamená methyl, ethyl,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ , n-propyl,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ , isopropyl, isopropenyl, cyklopropyl, cyklopropenyl, cyklopropylmethyl, cyklopropenylmethyl,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_q\text{halogen}$ ,  $-(\text{CH}_2)_h\text{Y}(\text{CH}_2)_i\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_k\text{Z}$ ,  $-(\text{CH}_2)_h\text{CO}(\text{CH}_2)_o\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_t(\text{CH}_2)_s\text{H}$  nebo  $-(\text{CH}_2)_k\text{C}((\text{CH}_2)_u\text{H})=\text{NO}(\text{CH}_2)_v\text{H}$ ,

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

Z znamená  $-\text{COO}(\text{CH}_2)_l\text{H}$  nebo  $-\text{CON}(\text{CH}_2)_m\text{H}((\text{CH}_2)_n\text{H})$ ,

a a b nezávisle znamenají celá čísla 0 až 4 za předpokladu, že  $a+b$  je v rozmezí 3 až 5,

c, d a e nezávisle znamenají celá čísla 0 až 3 za předpokladu, že  $c+d+e$  je v rozmezí 2 až 3,

f znamená 2 nebo 3 a

g znamená celé číslo 0 až 2,

p znamená 0 nebo 1,

q znamená celé číslo 0 až 3,

h znamená celé číslo 0 až 2,

i znamená celé číslo 0 až 2, přičemž  $h+i$  je v rozmezí 0 až 3,

j znamená celé číslo 0 až 2, přičemž  $h+i+j$  je v rozmezí 0 až 3,

k znamená 0 nebo 1,

l znamená 1 nebo 2, přičemž  $k+l$  je v rozmezí 1 až 2,

m a n nezávisle znamenají celé číslo 0 až 2, přičemž  $k+m+n$  je v rozmezí 0 až 2,

o znamená celé číslo 0 až 2, přičemž  $h+o$  je v rozmezí 0 až 2,

r a s nezávisle znamenají 1 nebo 2, přičemž  $r+s$  je v rozmezí 2 až 3,

t znamená 1 nebo 2,

u a v nezávisle znamenají 0 nebo 1, přičemž  $k+u+v$  je v rozmezí 0 až 1,

$R^4$  a  $R^5$  nezávisle znamenají atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl, arylC1-C6alkyl nebo může skupina  $\text{NR}^4\text{R}^5$  znamenat pyridinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, azetidiny, azepinyl, piperazinyl, N-C1-C6alkylpiperazinyl nebo 2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-,

$R^6$  znamená  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCOCH}_3$  nebo atom halogenu,



$R^7$  znamená atom vodíku, C1-C6alkyl, C1-C6alkylaryl nebo -COC1-C6alkyl,

X znamená  $NR^7$ , O, S, SO nebo  $SO_2$ ,  
jakož i soli a solváty těchto sloučenin.

C1-C6alkyl zahrnuje alifatické uhlovodíkové zbytky, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, nasycené nebo nenasycené. Údaje, týkající se skupin C1-C4alkyl, C1-C5alkyl, C1-C8alkyl je možno interpretovat obdobně. Totéž se týká alkoxykupiny. S výhodou jsou uvedené skupiny nasycené.

Aryl může obsahovat mono- a bicyklický uhlíkový aromatický kruh, jako fenyl nebo naftyl a také heterocyklický aromatický kruh, obsahující 1 až 3 heteroatomy ze skupiny N, O a S, jde např. o pyridinyl, pyrimidinyl, thiofenyl, imidazolyl, chinolinyl, furanyl, pyrrolyl, nebo oxazolyl, všechny tyto kruhy jsou popřípadě substituovány např. substituentem ze skupiny C1-C6alkyl, atom halogenu, hydroxykupina, nitroskupina, C1-C6alkoxykupina, kyanoskupina, aminoskupina,  $-SO_2NH_2$  nebo  $-CH_2OH$ .

Jako příklad C3-C8cykloalkylové skupiny ve významu  $R^1$  a  $R^2$  je možno uvést monocyklické skupiny, jako cyklopentyl nebo cyklohexyl a bicyklické skupiny, jako norbornyl, např. exonorborn-2-yl.

Jako příklad skupiny  $(aryl)_2CHCH_2-$  pro  $R^1$  a  $R^2$  je možno uvést skupinu  $Ph_2CHCH_2-$  nebo obdobnou skupinu, v níž je jedna nebo jsou obě fenylové skupiny substituovány, např. atomem halogenu nebo C1-C4alkylovou skupinou.

Příkladem C3-C8cykloalkylC1-C6alkylové skupiny ve významu  $R^1$  a  $R^2$  může být ethylcyklohexyl.

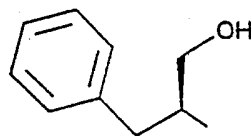
Příklady C1-C8alkylové skupiny pro  $R^1$  a  $R^2$  zahrnují -  
 $(CH_2)_2C(Me)_3$ ,  $-CH(Et)_2$  a  $CH_2=C(Me)CH_2CH_2-$ .

Jako příklady arylC1-C6alkylové skupiny ve významu  $R^1$  a  $R^2$  lze uvést  $-(CH_2)_2Ph$ ,  $-CH_2Ph$ , přičemž fenylová skupina může být jednou nebo vícekrát substituovaná atomem halogenu, jako fluoru nebo jodu, aminoskupinou, methoxyskupinou, hydroxyskupinou, skupinou  $-CH_2OH$  nebo  $SO_2 NH_2$ , dále může jít o  $-(CH_2)_2$ -pyridinyl, např.  $(CH_2)_2$ -pyridin-2-yl, popřípadě substituovaný aminoskupinou,  $(CH_2)_2$ -imidazolyl, například 1H-imidazol-4-yl), v této skupině může být imidazolyl popř. N-substituován C1-C6alkylovou skupinou, zvláště methylovou skupinou.

Příkladem  $R^4R^5N$ -C1-C6alkylové skupiny ve významu  $R^1$  a  $R^2$ , může být ethylpiperidin-1-yl, ethylpyrrolidin-1-yl, ethylmorfolin-1-yl,  $-(CH_2)_2NH$ (pyridin-2-yl) a  $-(CH_2)_2NH_2$ .

Jako příklad C1-C6alkyl- $CH(CH_2OH)$ - skupiny je možno ve významu  $R^1$  a  $R^2$  uvést  $Me_2CHCH(CH_2OH)-$ .

Jako příklad skupiny arylC1-C5alkyl- $CH(CH_2OH)$ - ve významu  $R^1$  a  $R^2$  je možno uvést  $PhCH_2CH(CH_2OH)-$ , zvláště skupinu

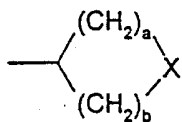


Příkladem skupiny arylC1-C5alkyl- $C(CH_2OH)_2-$  ve významu  $R^1$  a  $R^2$  může být skupina  $PhCH_2C(CH_2OH)_2-$ .

Příklady C3-C8cykloalkylové skupiny, substituované jedním nebo větším počtem substituentů  $-(CH_2)_pR^6$ , např. 1, 2 nebo 3 takovými skupinami ve významu  $R^1$  a  $R^2$  zahrnují 2-hydroxycyklopentylovou a 4-aminocyklohexylovou skupinu, zvláště trans-4-aminocyklohexylovou skupinu.

Příkladem skupiny  $H_2NC(=NH)NHC1-C6alkyl$  pro  $R^1$  a  $R^2$  může být skupina  $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_2-$ .

Příkladem skupiny

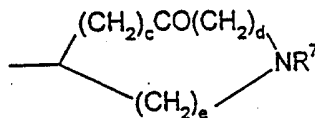


ve významu  $R^1$  a  $R^2$  může být pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, tetrahydro-1,1-dioxidthiofen-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl, 1-oxohexahydro-1.lambda.4-thiopyran-4-yl a 1,1-dioxohexahydro-1.lambda.6-thiopyran-4-yl nebo derivát této látky, v němž je atom dusíku v kruhu substituován C1-C6alkylovou skupinou, jako methylovou skupinou, C1-C6alkylacylovou skupinou jako acetylovou skupinou, arylC1-C6alkylovou skupinou nebo benzylovou skupinou.

Jako příklad skupiny C1-C6alkyl-OH ve významu  $R^1$  a  $R^2$  je možno uvést skupinu  $-CH_2CH_2OH$ .

Jako příklad C1-C8halogenalkylových skupin ve významu  $R^1$  a  $R^2$  lze uvést  $-CH_2CH_2Cl$  a  $(CH_3)_2ClC(CH_2)_3-$ .

Příkladem skupin



ve významu  $R^1$  a  $R^2$  mohou být 2-oxopyrrolidin-4-yl, 2-oxopyrrolidin-5-yl nebo deriváty těchto skupin, v nichž je atom dusíku v kruhu substituován C1-C6alkylovou skupinou, např. methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou.

Příkladem arylové skupiny ve významu  $R^1$  a  $R^2$  může být fenyl, popř. substituovaný atomem halogenu, jako fluoru, zejména v poloze 4.

Jako příklad skupiny  $-(CH_2)_fSO_2NH_g(C1-C4alkyl)_{2-g}$  ve významu  $R^1$  a  $R^2$  lze uvést skupiny  $-(CH_2)_2SO_2NHMe$  a příkladem skupiny  $-(CH_2)_fSO_2NH_g(arylC1-C4alkyl)_{2-g}$  může být ve významu  $R^1$  a  $R^2$  skupina  $-(CH_2)_2SO_2NHCH_2Ph$ .

Jako příklad C1-C6alkylové skupiny ve významu  $R^7$  je možno uvést methyl, příkladem C1-C6alkylarylové skupiny ve významu  $R^7$  může být benzyl a příkladem COC1-C6alkylové skupiny ve významu  $R^7$  může být  $-COCH_3$ .

S výhodou neznamenaají symboly  $R^1$  a  $R^2$  současně atomy vodíku.

Výhodným významem pro  $R^1$  je C3-C8cykloalkyl,  $(aryl)_2CHCH_2-$ , arylC1-C6alkyl, C1-C8alkylaryl,  $-(CH_2)_fSO_2NH_g(C1-C4alkyl)_{2-g}$ , tetrahydropyran-n-yl nebo tetrahydrothiopyran-n-yl, kde n znamená 3 nebo 4, C3-C8cykloalkylC1-C6alkyl, atom vodíku nebo  $R^4R^5N-C1-C6alkyl$ , kde  $NR^4R^5$  společně tvoří piperidinyll nebo morfolinyll.

Výhodným významem pro  $R^1$  je také C1-C6alkyl- $CH(CH_2OH)-$ , 1,1-dioxohexahydro-1:lambda.6-thiopyran-4-yl, N-acetylpiperidin-4-yl,

1S-hydroxymethyl-2-fenylethyl, piperidin-4-yl a 1-oxohexahydro-1.lambda.4-thiopyran-4-yl.

Výhodným významem pro  $R^2$  mohou být skupiny C1-C6alkyl-OH,  $H_2NC(=NH)NHC1-C6alkyl$ ,  $R^4R^5NC1-C6alkyl$ , kde  $NR^4R^5$  společně tvoří pyridinyl, piperidinyl, morfolinyl nebo 2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl), arylC1-C5alkylCH(CH<sub>2</sub>OH)-, aryl, C3-C8cykloalkylC1-C6alkyl, tetrahydro-1,1-dioxidthiofen-3-yl, C3-C8cykloalkyl, C1-C6alkyl-CH(CH<sub>2</sub>OH)-, arylC1-C6alkyl, pyrrolidin-3-yl, 2-oxopyrrolidin-4-yl, 2-oxopyrrolidin-5-yl, piperidin-3-yl, arylC1-C6alkyl, jako benzyl, C3-C8cykloalkyl, nezávisle substituovaný jednou nebo větším počtem skupin, jako 1, 2 nebo 3 skupinami  $-(CH_2)_pR^6$ , nebo piperidin-4-yl, v němž je atom dusíku v kruhu popřípadě substituován C1-C6alkylovou skupinou.

Výhodným významem pro  $R^2$  je také C1-C8alkyl nebo  $R^4R^5NC1-C6alkyl$ , kde  $R^4$  a  $R^5$  nezávisle znamenají atom vodíku nebo aryl nebo znamená skupina  $R^4R^5N$  společně pyrrolidinyl.

V případě, že  $R^3$  znamená atom halogenu, je výhodný brom nebo chlor, zvláště brom.

$R^3$  s výhodou znamená methyl, ethyl nebo n-propyl.

$R^3$  s výhodou znamená -CH=NOH, cyklopropyl, COOCH<sub>3</sub>, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>3</sub> nebo atom halogenu.

Zvláště výhodným významem pro  $R^3$  je methyl, ethyl, n-propyl, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH=NOH nebo atom halogenu.

Zvláště výhodným významem pro  $R^3$  je methyl, ethyl,  $-\text{CH}_2\text{OH}$  nebo  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ , zejména methyl, ethyl, nebo  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , specificky ethyl nebo  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , nejvýhodnějším významem je ethyl.

Zvláště výhodným významem pro  $R^4$  a  $R^5$  je nezávisle atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl, arylC1-C6alkyl nebo  $\text{NR}^4\text{R}^5$  znamená pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, azetidiny, azepinyl, piperazinyl nebo N-C1-C6alkylpiperazinyl.

Zvláště výhodným významem pro  $R^4$  a  $R^5$  je atom vodíku, C1-C6alkyl nebo aryl nebo tvoří skupina  $\text{NR}^4\text{R}^5$  společně pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, azetidiny, azepinyl, piperazinyl nebo N-methylpiperazinyl.

Výhodným významem pro  $p$  je 0.  $R^6$  s výhodou znamená OH nebo  $\text{NH}_2$  a zvláště OH.

Symbol  $q$  s výhodou znamená 0 nebo 1 a zvláště 0. Výhodným významem pro  $Y$  je atom kyslíku a pro  $Z$  skupina  $-\text{COOCH}_3$ . Skupina  $-(\text{CH}_2)_h\text{Y}(\text{CH}_2)_i\text{H}$  s výhodou znamená skupinu  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$ . Výhodným významem pro  $k$  je 0. Výhodným významem pro  $u$  a  $v$  je rovněž 0 a pro  $r$  a  $s$  je 1. Skupina  $-(\text{CH}_2)_h\text{CO}(\text{CH}_2)_o\text{H}$  s výhodou znamená  $-\text{COCH}_3$ . Výhodným významem pro  $l$  je 1.

Symboly  $a$  a  $b$  s výhodou současně znamenají 2. Výhodným významem pro  $X$  je skupina  $\text{NR}^7$ , O, S nebo  $\text{SO}_2$ , zvláště O nebo S.

Výhodným významem pro  $c$  je 0, přičemž buď  $d$  znamená 2 a  $e$  znamená 0 nebo  $d$  znamená 1 a  $e$  znamená 1.

$R^7$  s výhodou znamená atom vodíku, C1-C6alkyl, C1-C6alkylaryl nebo  $-\text{COCH}_3$ , zvláště atom vodíku, benzyl nebo  $\text{COCH}_3$ , nejvýhodněji atom vodíku.

$R^3$  s výhodou znamená methyl, ethyl nebo n-propyl a  $R^7$  atom vodíku, C1-C6alkyl, C1-C6alkylaryl nebo  $-\text{COCH}_3$ .

Zvláště výhodným významem pro  $R^1$  je C4-C7cykloalkyl, zvláště cyklopentyl,  $\text{Ph}_2\text{CHCH}_2-$ ,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2-$ , C4-C7alkyl, zvláště  $(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})_3$  nebo  $-\text{CH}(\text{Et})_2$  a fenyl, substituovaný jak hydroxyskupinou, tak atomem halogenu, jako fluoru, jde tedy např. o 3-fluoro-4-hydroxyfenyl, dále  $-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NHMe}$ , nebo tetrahydropyran-n-yl nebo tetrahydrothiopyran-n-yl, kde  $n = 4$ .

Specifickým výhodným významem pro  $R^1$  je atom vodíku, 1S-hydroxymethyl-2-methylpropyl, 3-iodofenylmethyl, cyklohexylethyl, benzyl, 1,1-dioxohexahydro-1.lambda.6-thiopyran-4-yl, N-acetylpiperidin-4-yl, 1S-hydroxymethyl-2-fenylethyl, piperidin-4-yl a 1-oxohexahydro-1.lambda.4-thiopyran-4-yl.

Nejvýhodnějším významem pro  $R^1$  je  $-\text{CH}_2\text{CHPh}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{Et})_2$  nebo fenylethyl.

Výhodným významem pro  $R^2$  je C2-C4alkyl-OH,  $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NHC}_2\text{-C}_4\text{alkyl}$  nebo  $\text{R}^4\text{R}^5\text{N-C}_2\text{-C}_4\text{alkyl}$ , v němž  $\text{NR}^4\text{R}^5$  společně tvoří pyridinyl, piperidinyl, morfolinyl nebo 2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl).

Zvláště výhodným významem pro  $R^2$  je 2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl, pyridin-2-ylethyl, 1S-hydroxymethyl-2-fenylethyl, pyridin-2-yl- $\text{NH}(\text{CH}_2)_2-$ , 4- $(\text{H}_2\text{NSO}_2)$ -fenylethyl, trans-4-aminocyklohexyl, trans-4-

(CH<sub>2</sub>CONH)-cyklohexyl, pyrrolidin-3-yl, 3,4-dimethoxyfenylethyl, N-benzyl-pyrrolidin-3-yl, pyrrolidin-1-ylethyl, aminoethyl nebo ethyl.

Nejvýhodnějším významem pro R<sup>2</sup> je piperidin-1-ylethyl nebo 2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl.

Nejvýhodnějšími sloučeninami obecného vzorce I jsou následující látky

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenylethylamino)-2-(2-piperidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[6-fenethylamino-2-(2-piperidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[6-(1-ethylpropylamino)-2-(2-piperidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-ethylpropylamino)-2-(2-piperidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl]-5-[3-(1-hydroxyethyl)isoxazol-5-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-{6-(1-ethylpropylamino)-2-[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl}-5-(3-methylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-{6-(1-ethylpropylamino)-2-[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl}-5-(3-hydroxymethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

jakož i soli a solváty těchto látek.

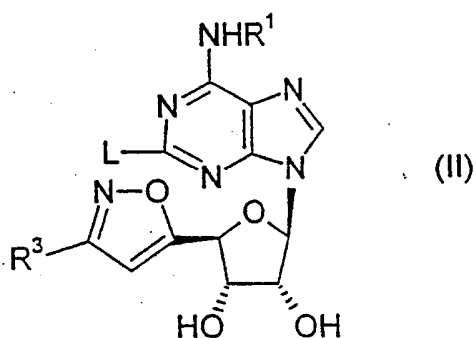
V obecném vzorci I je znázorněna absolutní stereochemie. V případě, že postranní řetězce obsahují středy chiralit, zahrnuje vynález také směsi enantiomerů včetně racemických směsí a diastereomery i jednotlivé enantiomery. Obvykle je výhodné užívat



sloučeniny obecného vzorce I ve formě čištěného jednotlivého enantiomeru.

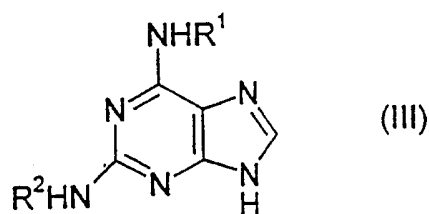
Součástí podstaty vynálezu tvoří také způsob výroby derivátů obecného vzorce I, který spočívá v tom, že se

(a) nechá reagovat odpovídající sloučenina obecného vzorce II

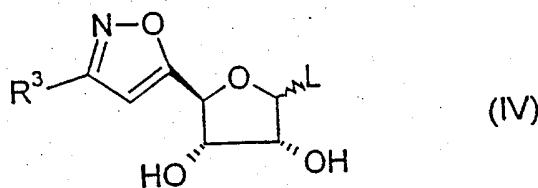


kde L znamená odštěpitelnou skupinu, jako atom halogenu, zvláště chloru, nebo chráněný derivát této látky, se sloučeninou obecného vzorce  $R^2NH_2$  nebo jejím chráněným derivátem, nebo se

(b) nechá reagovat odpovídající sloučenina obecného vzorce III



se sloučeninou obecného vzorce IV



kde L znamená odštěpitelnou skupinu, nebo s chráněným derivátem této látky, načež se

(c) převede takto získaný derivát obecného vzorce I na jiný derivát obecného vzorce I nebo se

(d) odštěpí z chráněného derivátu obecného vzorce I ochranná skupina,

načež se popřípadě převede derivát obecného vzorce I nebo jeho sůl na jinou sůl.

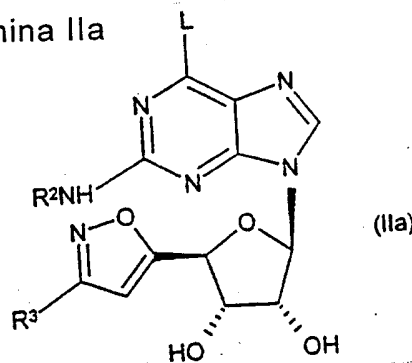
Reakce podle postupu (a) se obvykle provádí za zahřívání reakčních složek na teplotu v rozmezí 50 až 150 °C v přítomnosti inertního rozpouštědla, jako DMSO. Derivát obecného vzorce II se obvykle užije ve formě, v níž jsou obě hydroxylové skupiny chráněny, např. acetylovou skupinou.

Při provádění postupu (b) je výhodné použít sloučeninu obecného vzorce IV, v níž jsou 2- a 3-hydroxylové skupiny ribózy chráněny, např. acetylovými skupinami. Odštěpitelnou skupinou L může být hydroxyskupina, s výhodou jde o C1-C6alkoxyskupinu, jako methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu, esterovou skupinu, jako acetyloxyskupinu nebo benzoyloxyskupinu nebo atom halogenu. Výhodnou odštěpitelnou skupinou L je acetyloxyskupina. Reakci je možno uskutečnit smísením reakčních složek v inertním rozpouštědle, jako MeCN v přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako TMSOTf a DBU.

Příkladem provedení postupu (c) může být převádění derivátů obecného vzorce I, v nichž  $R^3$  znamená atom halogenu, např. bromu, na odpovídající derivát obecného vzorce I, v němž  $R^3$  znamená alkyl nebo chráněnou alkoholovou skupinu. Postup je možno uskutečnit např. působením kovového reakčního činidla, jako halogenidu hořečnatého nebo zinečnatého, popř. v přítomnosti dalšího kovu, např. paladia jako katalyzátoru v přítomnosti ligandů, jako  $PPh_3$ . Deriváty obecného vzorce I, v nichž  $R^3$  znamená atom halogenu, např. atom bromu, je možno převést na odpovídající deriváty obecného vzorce I, v nichž  $R^3$  znamená alkoxykupinu působením odpovídajícího alkoxy kovu, jako  $KOCH_3$  v odpovídajícím alkoholovém rozpouštědle.

Při provádění postupu (d) je možno nalézt poznatky o ochranných skupinách a o způsobu jejich odstranění v souhrnné publikaci TW Greene „Protectiv Groups in Organic Synthesis“ J. Wiley and Sons, 1991. Vhodnými ochrannými skupinami na hydroxylové skupině jsou alkylové skupiny jako methyl, acetalové skupiny, jako acetonidy a acylové skupiny jako acetyl nebo benzoyl, tyto skupiny je možno odstranit hydrolýzou. Použitelný je také arylalkyl, jako benzyl, který je možno odstranit hydrogenolýzou v přítomnosti katalyzátoru. Vhodnými ochrannými skupinami na aminoskupině mohou být sulfonylová, např. tosylová skupina, acylová skupina, jako je benzyloxykarbonyl nebo terc.butoxykarbonyl a arylalkyl, jako benzyl, tyto skupiny je možno odstranit hydrolýzou nebo hydrogenolýzou podle potřeby.

Uskutečnit je možno také další postup (e), který spočívá v tom, že se nechá reagovat odpovídající sloučenina IIa



kde L znamená odštěpitelnou skupinu, jako atom halogenu, zvláště chloru nebo chráněný derivát této sloučeniny se sloučeninou obecného vzorce  $R^1NH_2$  nebo jejím chráněným derivátem.

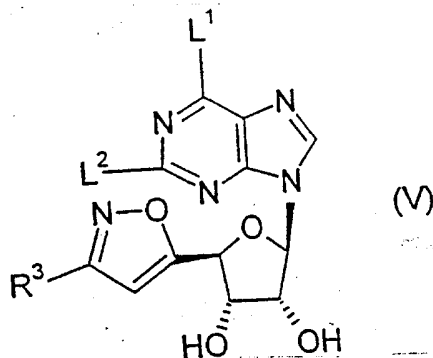
Reakci je možno uskutečnit za podmínek, které byly popsány svrchu pro postup (a).

Vhodnými solemi sloučenin obecného vzorce I jsou fyziologicky přijatelné soli, např. adiční soli, odvozené od anorganických nebo organických kyselin, jako jsou hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, fosfáty, acetáty, benzoáty, citráty, sukcináty, laktáty, tertráty, fumaráty, maleáty, 1-hydroxynaftoáty, methansulfonáty a také soli s anorganickými bazemi, např. soli s alkalickými kovy, jako sodné soli. Fyziologicky nepřijatelné soli derivátů obecného vzorce I je možno využít k výrobě těchto derivátů a jejich fyziologicky přijatelných solí. Příkladem takových solí mohou být trifluoracetáty a formiáty.

Vhodnými solváty derivátů obecného vzorce I jsou hydráty.

Adiční soli derivátů obecného vzorce I se kyselinami je možno získat tak, že se na volnou látku obecného vzorce I působí příslušnou kyselinou.

Sloučeniny obecného vzorce II je možno připravit tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V



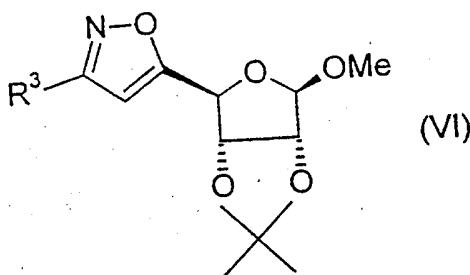
kde  $L^1$  a  $L^2$  nezávisle znamenají odštěpitelné skupiny, zvláště atomy halogenu, jako chloru, nebo chráněný derivát této sloučeniny, se sloučeninou obecného vzorce  $R^1NH^2$ .

Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti baze, jako aminu, např. diisopropylethylaminu v rozpouštědle, jako DMF nebo v alkoholu jako isopropanolu při zvýšené teplotě, např. 50 °C.

Sloučeniny obecného vzorce V je možno získat tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV s purinovým derivátem, jako dihalogenpurinem, zvláště 2,6-dichloropurinem za podmínek, jaké byly popsány v případě postupu (b).

Sloučeniny obecného vzorce I je také možno připravit způsobem, analogickým postupu (b).

Sloučeniny obecného vzorce IV nebo jejich chráněné deriváty je možno připravit ze sloučenin obecného vzorce VI



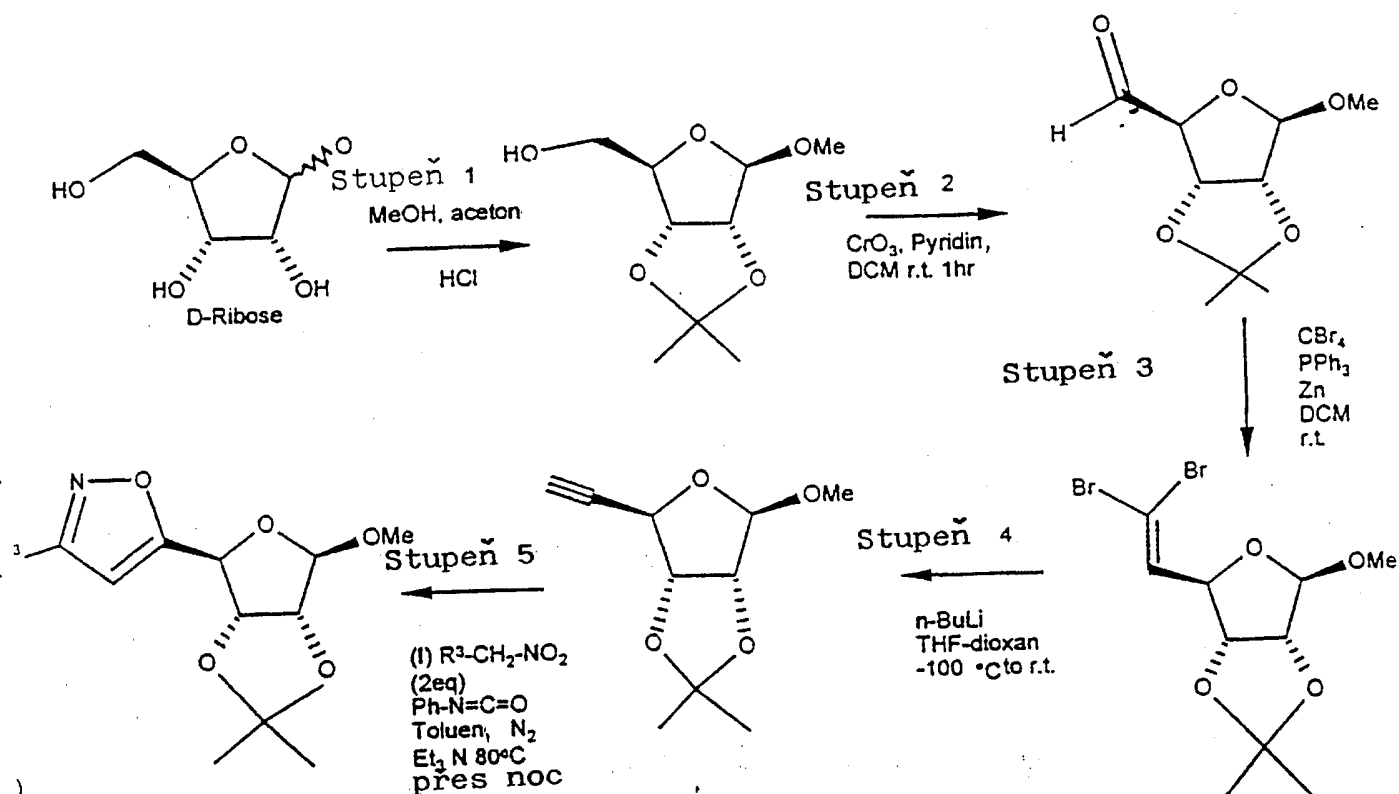
tak, že se na sloučeninu vzorce VI působí roztokem kyseliny trifluoroctové ve vodě a pak anhydridem kyseliny octové v

rozpuštědla, jako pyridinu, Et<sub>3</sub>N, DCM nebo ve směsi těchto rozpuštědel.

Sloučeniny obecného vzorce IV, v nichž L znamená atom halogenu, je možno připravit z odpovídajícího 5-alkoholu nebo 5-esteru, jako acetátu. Reakce se obvykle uskuteční působením bezvodé kyseliny chlorovodíkové nebo bromovodíkové. 5-jodidy je možno připravit přímo působením trimethylsilyljodidu a 5-fluoridy je možno získat působením DAST. Obvykle se postup provádí v inertním rozpuštědla, jako je diethylether, DCM, THF nebo CCl<sub>4</sub>.

Sloučeninu obecného vzorce VI, je možno připravit podle následujícího schématu 1.

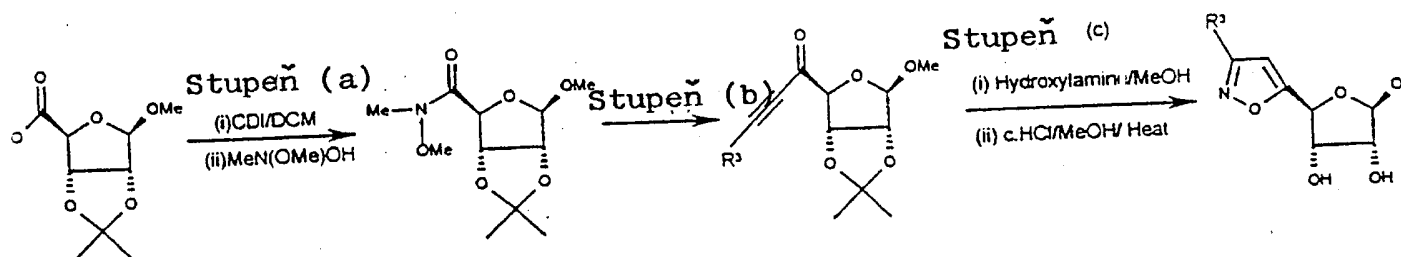
Schéma 1



Obecné podmínky pro stupně 1 až 5 budou odborníkům zřejmé. Je také zřejmé, že reakční činidlo a reakční složky a podmínky, uvedené ve schématu 1 jsou pouze příkladem, takže je možno použít jiné reakční složky i odlišné reakční podmínky k dosažení téže chemické přeměny, je např. možno modifikovat ochranné skupiny. Ve stupni 1 je také např. možno užít jiný alkohol, např. C1-C6alkylalkohol, čímž se získají odlišné odštěpitelné C1-C6alkoxy skupiny ve sloučeninách obecného vzorce VI.

Některé sloučeniny obecného vzorce IV, v nichž L znamená OMe, je také možno připravit podle následujícího schématu 1A.

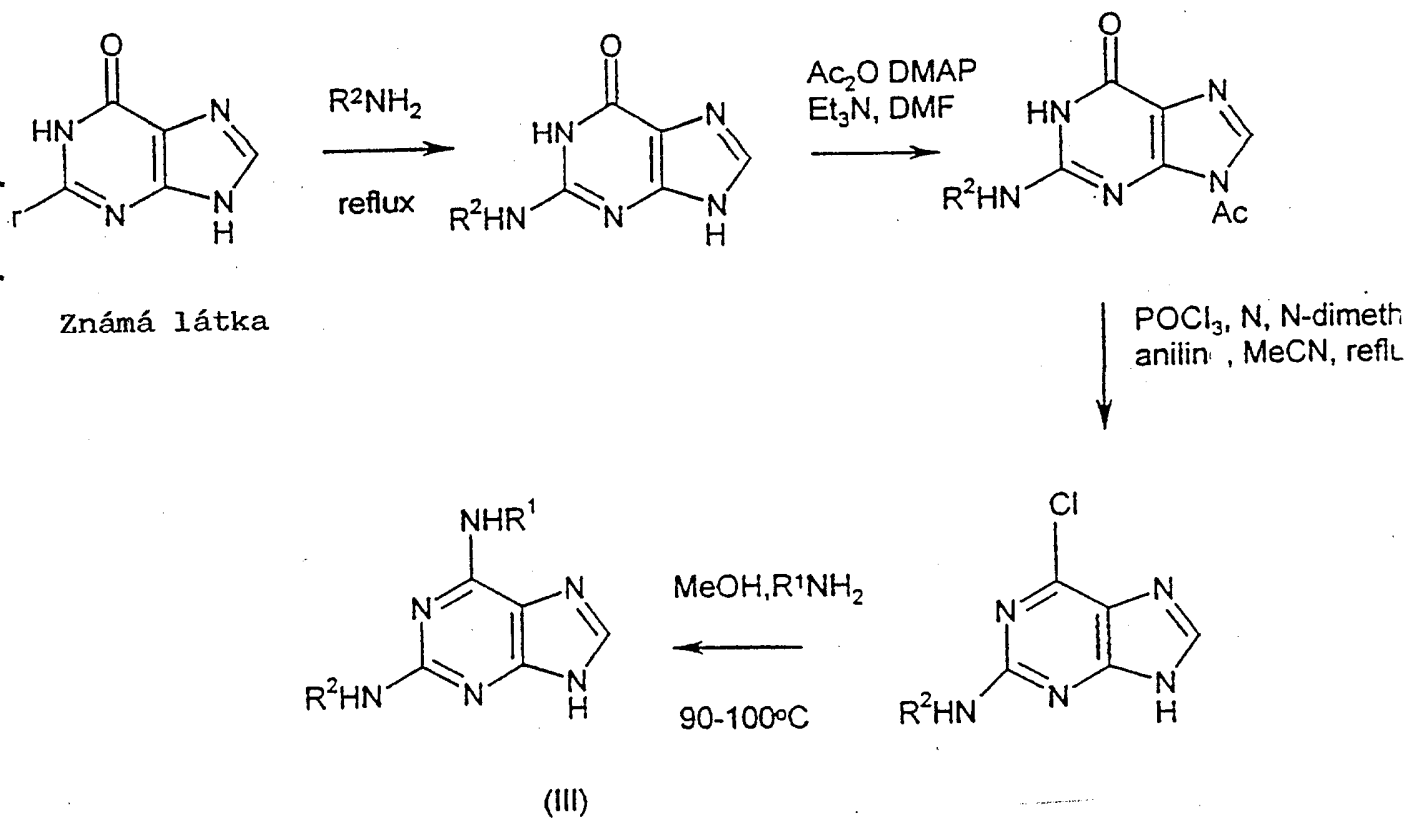
Schéma 1A



V případě R<sup>3</sup> znamená -CH<sub>2</sub>OH, jsou vhodnými podmínkami k provádění stupně (b) působením vhodným reakčním činidlem s obsahem lithia, jako je nBuLi/HC≡CCH<sub>2</sub>OTHP a pak BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O v přítomnosti inertního rozpouštědla, jako THF při nízkých teplotách, typicky -78 °C. V případě, že R<sup>3</sup> znamená alkyl, zvláště ethyl, transformaci je možno uskutečnit při použití Grignardova reakčního činidla, jako MgBrC≡C-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> v inertním rozpouštědle, jako THF s následným zpracováním reakční směsi.

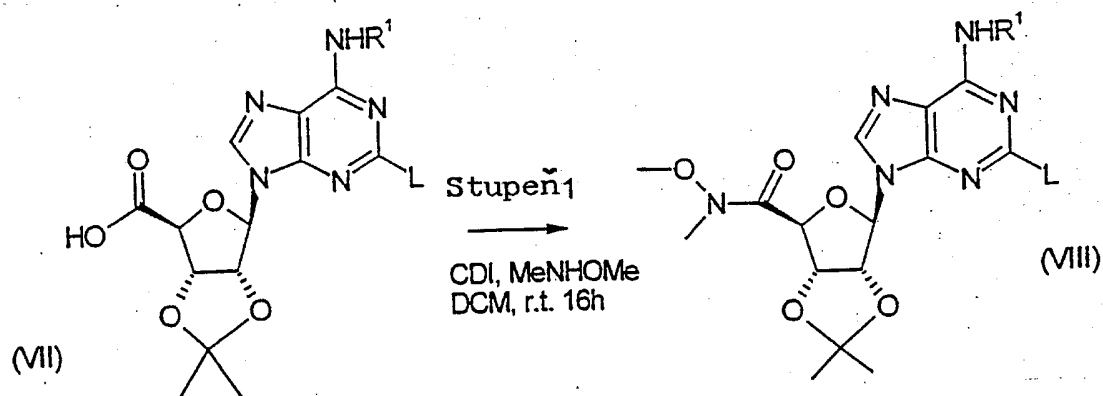
Sloučeniny obecného vzorce III je možno připravit např. podle následujícího schématu 2.

Schéma 2

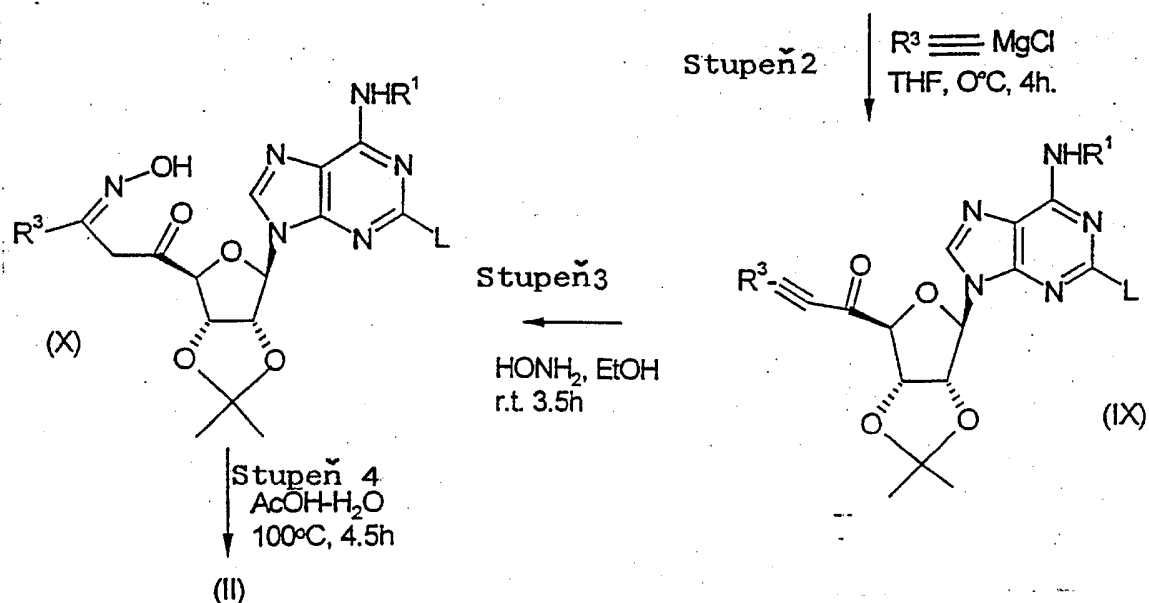


Sloučeniny obecného vzorce II je také možno připravit podle následujícího schématu 3:

Schéma 3





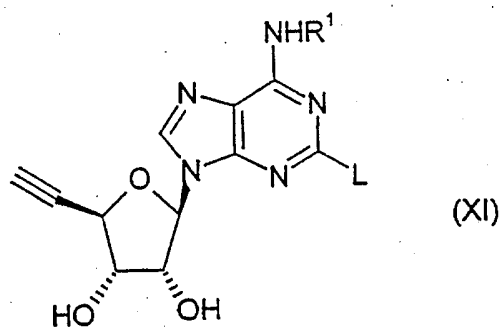


Výhodnou odštěpitelnou skupinou L je atom halogenu, zvláště chloru.

Obecné podmínky, uvedené pro stupně 1 až 4, jsou odborníkům známé. Je také zřejmé, že reakční činidla a reakční podmínky, uvedené ve schématu 2, jsou pouze příkladem a v řadě případů je možno použít i jiné podmínky k dosažení téže chemické přeměny včetně modifikace ochranných skupin. Tyto možnosti jsou odborníkům rovněž známé.

Podmínky, uvedené ve stupních 1 až 4 schématu 3, jsou rovněž vhodné pro tvorbu substituovaného isoxazolylového kruhu ve sloučeninách obecného vzorce IV, V a VI.

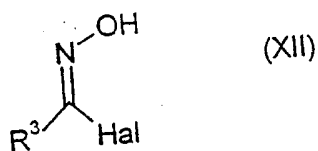
Sloučeniny obecného vzorce II je také možno připravit způsobem, který spočívá v tom, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XI



kde L znamená odštěpitelnou skupinu, jako atom halogenu, zvláště chloru, nebo chráněný derivát této sloučeniny s nitriloxidem, odvozeným od sloučeniny obecného vzorce  $R_3CH_2NO_2$ . Vhodné podmínky pro tuto reakci byly popsány svrchu ve stupni 5 schématu 1. Je výhodné použít sloučeniny vzorce XI jako derivát, v němž jsou obě hydroxylové skupiny chráněny formou acetylesteru.

Sloučeniny obecného vzorce XI, zvláště ty, v nichž L znamená atom chloru, je možno připravit z odpovídajících dichloropurinových derivátů, které je možno získat ze sloučenin, které jsou produktem schématu 1. Ve stupni 4 se užívají běžné postupy nebo postupy, které budou popsány v následujících příkladech.

Sloučeniny obecného vzorce II je také možno připravit způsobem, který spočívá v tom, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XI nebo její chráněný derivát se sloučeninou obecného vzorce XII

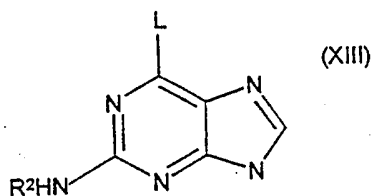


kde Hal znamená atom halogenu, např. chloru nebo bromu.

Reakce může probíhat tak, že se reakční složky smísí v přítomnosti slabé zásady, např. hydrogenuhličitanu sodného nebo triethylaminu v přítomnosti systému polárních organických rozpouštědel, může jít např. o směs ethylacetátu a vody nebo DMF.

Sloučeniny obecného vzorce II, v nichž  $R^3$  znamená  $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ , je možno připravit redukcí odpovídajícího methylketonu s použitím běžných reakčních činidel, jako  $\text{NaBH}_4$ . Odpovídající methylketon je možno připravit z derivátu sloučeniny obecného vzorce XII, v němž  $R^3$  znamená  $\text{COCH}_3$ .

Sloučeniny obecného vzorce IIa je možno připravit tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XIII



se sloučeninou obecného vzorce IV za podmínek, obdobných těm, které byly popsány svrchu pro hlavní postup (b).

Sloučeniny obecného vzorce XIII, v nichž L znamená atom chloru, je možno připravit reakcí 2-bromoxanthinu s  $\text{R}^2\text{NH}_2$  a pak s  $\text{POCl}_3$ . Deriváty sloučenin obecného vzorce XIII, obsahující odlišnou odštěpitelnou skupinu L, lze připravit analogickými postupy.

Sloučeniny obecného vzorce  $\text{R}^1\text{NH}_2$ ,  $\text{R}^2\text{NH}_2$  a  $\text{R}^3\text{CH}_2\text{NO}_2$  jsou známé látky nebo je možno je připravit běžnými postupy.

Sloučeniny obecného vzorce VII je možno připravit způsobem, popsaným v mezinárodní patentové přihlášce č. WO 94/17090.

Sloučeniny vzorce  $R^3 - \equiv - MgCl$  je možno připravit známými postupy, např. reakcí methylmagnesiumchloridu s terminální acetylenovou sloučeninou při teplotě 0 až 25 °C v THF.

Sloučeniny obecného vzorce XII jsou známé látky nebo je možno je připravit známými způsoby.

Jak již bylo uvedeno svrchu, některé meziprodukty mohou být použity v chráněné formě. Příklady ochranných skupin a způsoby jejich odštěpení byly popsány svrchu u hlavního postupu (d).

Účinnost sloučenin obecného vzorce I vyvolat inhibici funkce leukocytů, je možno prokázat například schopností těchto látek vyvolat inhibici tvorby superoxidu ( $O_2^-$ ) z neutrofilů, stimulovaných chemickými látkami, jako N-formylmethionylleucylfenylalaninem, fMLP. Sloučeniny obecného vzorce I je možno využít k ochraně poškození tkáně, vyvolaného leukocyty u těch onemocnění, kde jsou leukocyty přitahovány do místa zánětlivé reakce.

Příkladem chorobných stavů, v nichž je možno použít sloučeniny podle vynálezu pro jejich protizánětlivý účinek, mohou být choroby dýchacích cest, jako nedostatečnost dýchacího ústrojí u dospělých, ARDS, zánět průdušek včetně chronického zánětu, cystická fibróza, asthma, včetně alergických reakcí, vyvolaných tímto způsobem, rozedma, rýma a septický šok. Dále může jít o onemocnění zažívací soustavy, jako jsou zánětlivá onemocnění střev včetně tračníku, jde např. o Crohnovu nemoc nebo ulcerativní colitis, zánět žaludeční sliznice, vyvolaný *Helicobacter pylori* a sekundární střevní záněty, vyvolané zářením nebo reakcí na alergen, může také jít o chorobné stavy, vyvolané nesteroidními protizánětlivými látkami. Mimo to je možno sloučeniny podle vynálezu použít k léčení některých kožních

onemocnění, jako jsou lupenka, alergická dermatitis a různé reakce, projevující se přecitlivělostí a také k léčení chorob centrálního nervového systému se zánětlivou složkou, jako jsou Alzheimerova nemoc a roztroušená skleróza.

Dalším příkladem chorobných stavů, u nichž je možno úspěšně použít sloučeniny podle vynálezu, jsou onemocnění srdečního a cévního systému, např. periferních cév, poškození při reperfusi a idiopatický hypereosinofilní syndrom.

Sloučeniny podle vynálezu, které mají schopnost vyvolat inhibici funkce leukocytů, je možno použít k potlačení reaktivity imunitního systému, a tedy k léčení autoimunitních onemocnění, jako je reumatoidní arthritida a cukrovka.

Mimo to je možno sloučeniny podle vynálezu využít k inhibici tvorby metastáz a k vyvolání hojení ran.

Je zřejmé, že v případě, že se uvádí možnost léčení, týká se tato možnost také prevence uvedených stavů.

Jak již bylo uvedeno svrchu, jsou sloučeniny obecného vzorce I použitelné v lidském nebo veterinárním lékařství, zejména jako protizánětlivé látky.

Součástí podstaty vynálezu tedy tvoří deriváty obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelné soli nebo solváty pro použití v lidském nebo veterinárním lékařství, zvláště při léčení nemocných se zánětlivými stavy, u nichž dochází k poškození tkání působením leukocytů.

Součástí podstaty vynálezu tvoří rovněž použití derivátů obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelných solí nebo solvátů pro výrobu farmaceutických prostředků, určených pro léčení zánětlivých stavů, zejména u nemocných, u nichž dochází k poškození tkání působením leukocytů.

Sloučeniny podle vynálezu je možno zpracovávat na farmaceutické prostředky jakýmkoliv obvyklým způsobem. Vynález se rovněž týká farmaceutických prostředků s protizánětlivým účinkem, které jako svou účinnou složku obsahují deriváty obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelné soli nebo solváty, popřípadě spolu s fyziologicky přijatelnými nosiči nebo pomocnými látkami. Tyto farmaceutické prostředky se obvykle připravují běžným mísením složek.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být zpracovány pro perorální, parenterální, místní nebo rektální podání, s výhodou pro podání parenterální nebo místní, např. ve formě aerosolu. Nejvýhodnější způsob podání je místní podání do plic, např. ve formě aerosolu nebo ve formě suchého prášku.

Tablety a kapsle pro perorální podání mohou obsahovat běžné pomocné látky, jako pojiva, např. sirup, akaciovou gumu, želatinu, sorbitol, tragakanth, povařený škrob, celulózu nebo polyvinylpyrrolidon, dále plniva, jako jsou laktóza, mikrokrytalická celulóza, cukry, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý nebo sorbitol, kluzné látky, jako jsou stearan hořečnatý, kyselina stearová, mastek, polyethylenglykol nebo oxid křemičitý, desintegrační činidla, jako bramborový škrob, sodnou sůl zesítené karmelózy nebo sodnou sůl glykolátu škrobu a také smáčedlo, jako laurylsulfát sodný. Tablety mohou být povlékány známým způsobem. Kapalné prostředky pro perorální podání mohou mít formu suspenze, roztoku nebo emulze ve

vodě nebo v oleji, sirupu nebo elixíru nebo může jít o suchý prášek, určený pro smísení s vodou nebo jiným vhodným prostředím těsně před použitím. Tyto kapalné prostředky mohou obsahovat běžné přísady, jako suspenzní činidla, např. sorbitolový sirup, methylcelulózu, glukózový sirup, želatinu, hydroxymethylcelulózu, karboxymethylcelulózu, gel stearanu hlinitého nebo hydrogenované jedlé tuky, dále emulgační činidlo, jako jsou lecithin, sorbitanmonooleát nebo akaciová guma, prostředí nevodné povahy včetně požitelných tuků, jako jsou mandlový olej, frakcionovaný kokosový olej, estery typu olejů, propylenglykol nebo ethylalkohol a také konzervační prostředky, jako methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoát nebo kyselinu sorbovou. Prostředky tohoto typu mohou také obsahovat různé pufry, látky pro úpravu chuti, barviva a/nebo sladidla, např. mannitol.

Pro podání vstřebáváním ústní sliznicí může mít prostředek formu tablet nebo kosočtverečných tablet, připravených běžnými postupy.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být zpracovány také na čípky, které obvykle obsahují běžný základ pro výrobu čípků, jako kakaové máslo nebo jiné glyceridy.

Sloučeniny podle vynálezu je možno zpracovat pro parenterální podání ve formě jednorázové injekce nebo kontinuální infuse, přičemž léková forma může být rozdělena na dávky, uložené např. do ampulí, lékovek, infusí malého objemu, předem naplněných injekčních stříkaček, nebo může jít o lahvičky s obsahem většího počtu dávek a s přísadou konzervačního prostředku. Pokud jde o formu těchto prostředků, může jít o roztoky, suspenze nebo emulze ve vodné nebo nevodném prostředí, popřípadě s obsahem pomocných látek, jako jsou antioxidační činidla, pufry, antimikrobiální látky a/nebo látky pro

úpravu osmotického tlaku. Účinná složka může být dodávána také v práškové formě, určené pro smísení s vhodným prostředím, jako sterilní bezpyrogenní vodou těsně před podáním. Tento suchý prášek může být dodáván jako aseptický prášek v jednotlivých sterilních nádobkách nebo je možno plnit do nádobek asepticky sterilní roztok a tento roztok pak lyofilizovat.

Pod místním podáním se rozumí také podání insuflací a inhalací. Jako příklad různých typů prostředků pro místní podání je možno uvést mazání, krémy, emulze, prášky, pesary, spreje, aerosoly, kapsle nebo ampule pro použití v inhalačním nebo insuflačním zařízení a roztoky pro rozprášení nebo kapky, např. oční nebo nosní kapky.

Mazání a krémy mohou být připraveny při použití vodného nebo olejového základu s přidáním různých zahušťovadel a/nebo gelů a/nebo rozpouštědel. Takový základ může např. obsahovat vodu a/nebo olej, jako kapalný parafin nebo rostlinný olej, např. arašídový olej, ricinový olej nebo rozpouštědlo, jako polyethylenglykol. Použitelnými zahušťovadly jsou např. měkký parafin, stearan hlinitý, cetostearylalkohol, polyethylenglykoly, mikrokrystalický vosk a včelí vosk.

Emulze mohou být připraveny na vodné nebo olejové bazi a budou obvykle také obsahovat nejméně jedno emulgační činidlo, stabilizační činidlo, dispergační činidlo, suspenzní činidlo nebo zahušťovadlo.

Prášky pro zevní použití mohou být vytvořeny s jakýmkoliv základem, základem může být např. mastek, laktóza nebo škrob. Kapky je možno připravit při použití jednoho nebo většího počtu



dispergačních činidel, solubilizačních činidel nebo suspenzních činidel a vodné nebo nevodné baze.

Spreye je možno připravit např. jako vodné roztoky nebo suspenze nebo aerosoly, uložené do tlakových balení spolu s vhodným hnacím prostředkem, např. dichlorodifluoromethanem, trichlorofluoromethanem, dichlorotetrafluoroethanem, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropanem, 1,1,1,2-tetrafluorethanem, oxidem uhličitým nebo jiným vhodným plynem.

Spreye pro aplikaci na nosní sliznici je možno připravit s použitím vodného nebo nevodného nosného prostředí s různými přísadami, jako zahušťovadly, pufry, kyselinami nebo zásadami pro úpravu pH, osmotickeho tlaku, tyto prostředky mohou obsahovat také antioxidační činidlo.

Je také možno připravit kapsle nebo ampule, např. z želatiny nebo blistry s použitím laminované hliníkové fólie pro použití v inhalačním nebo insuflačním zařízení. Tyto obaly obsahují práškovou směs sloučeniny podle vynálezu a vhodné práškové baze, jako laktózy nebo škrobu.

Roztoky pro inhalaci nebo pro rozprašování je možno připravit rovněž při použití vodného nosného prostředí a dalších přísad, jako kyseliny nebo zásady, pufry, látek pro úpravu osmotického tlaku nebo antimikrobiálních látek. Tyto prostředky je možno sterilizovat filtrací nebo zahříváním v autoklávu nebo je možno je dodávat v nesterilní formě.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu je také možno použít v kombinaci s jinými účinnými látkami, např. protizánětlivými látkami, jako kortikosteroidy, může jít např. o fluticasonpropionát,

beclomethasondipropionát, mometasonfuroát, triamcinolonacetonid nebo -budesonid nebo může jít o látky typu NSAID, jako cromoglycat sodný nebo také o beta-adrenergní látky jako salmeterol, salbutamol, formoterol, fenoterol nebo terbutalin a soli těchto látek nebo také o antiinfekční látky, jako antibiotika nebo protivirové látky.

Podle vynálezu je tedy možno kombinovat deriváty obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelné soli nebo solváty s jinými účinnými látkami, např. protizánětlivými látkami, jako kortikosteroidy nebo NSAID.

Svrchu uvedená kombinace může být upravena na farmaceutický prostředek, který pak obsahuje sloučeninu podle vynálezu, další účinnou látku a farmaceuticky přijatelný nosič.

Jednotlivé složky uvedených kombinací je možno podávat současně nebo následně v kombinovaných farmaceutických prostředcích nebo odděleně. Příslušné dávky jednotlivých účinných látek budou odborníkům zřejmé.

Sloučeniny podle vynálezu je možno podávat v množství např. 0,01 až 500 mg/kg hmotnosti, s výhodou 0,01 až 100 mg/kg hmotnosti 1 až 4krát denně. Přesná dávka účinné látky bude záviset na věku a celkovém stavu nemocného a také na zvoleném způsobu podání.

Některé svrchu popsané meziprodukty jsou nové látky, které rovněž tvoří součást podstaty vynálezu.

Sloučeniny podle vynálezu mají tu výhodu, že jsou účinnější, selektivnější, vyvolávají menší počet vedlejších účinků, jejich účinek je prodloužený a sloučeniny jsou dobře biologicky dostupné při výhodných způsobech podání, mají menší systemickou účinnost při

podání inhalací nebo mají větší počet žádoucích vlastností než známé látky, užívané ke stejnému účelu.

Sloučeniny podle vynálezu mají zvláště tu výhodu, že mají vyšší selektivitu pro podtyp 2a receptoru adenosinu ve srovnání s jinými podtypy těchto receptorů, zejména pro podtypy A1 a A3 ve srovnání se známými látkami.

Účinnost sloučenin podle vynálezu může být zkoušena in vitro i in vivo podle následujících zkoušek:

1. Agonistický účinek proti podtypům 2a, 1 a 3 receptorů adenosinu.

Selektivnost sloučenin podle vynálezu proti různým podtypům receptoru adenosinu byla stanovena na vaječnickových buňkách čínského křečka, CHO po transfekci genem pro příslušný lidský receptor adenosinu, podle postupu podle publikace Castanon a Spevak, 1994. Buňky CHO byly rovněž podrobeny transfekci cyklickými prvky AMP, podporujícími gen pro vylučování alkalické fosfatázy placentou, SPAP podle Wood, 1995. Účinek zkoumaných látek je možno stanovit jejich účinkem na základní koncentraci cAMP (A2a) nebo na koncentraci cAMP po podání forskolinu (A1 a A3), stanovení se provádí na základě změn SPAP. Tímto způsobem je možno stanovit hodnoty  $EC_{50}$  pro jednotlivé látky jako poměr k účinnosti neselektivního agonisty, kterým je N-ethylkarboxamidadenosin, NECA.

2. Nahromadění eosinofilů v plicích, vyvolané antigenem u sensitizovaných morčat.

Morčatům, senzitivizovaným vaječným albuminem byl podán mepyramin v dávce 1 mg/kg ip pro jejich ochranu proti anafylaktickým

křečím průdušek. Pak se podává sloučenina podle vynálezu inhalací po dobu 30 minut ve formě aerosolu, a to těsně před podáním ovalbuminu v průběhu 30 minut ve formě aerosolu, vytvořeného z roztoku ovalbuminu při koncentraci 50 mikrogramů/ml. Po 24 hodinách se morčata usmrtí a plíce se promyjí. Pak se stanoví celkový a diferenciální počet leukocytů v kapalině, vymyté z průdušek a z plicních sklípků a stanoví se dávka zkoumané látky, která vyvolá 50% snížení hromadění eosinofilů, ED<sub>50</sub> podle Sanjar a další 1992.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které mají sloužit k ilustraci, avšak nikoliv k omezení rozsahu vynálezu. Dále budou uvedeny podrobnější údaje o svrchu zmíněných literárních citacích.

#### Literatura:

- Asako H, Wolf, RE, Granger, DN (1993), *Gastroenterology* 104, pp 31-37;  
Burkey TH, Webster, RO, (1993), *Biochem. Biophys Acta* 1175, pp 312-318;  
Castanon MJ, Spevak W, (1994), *Biochem. Biophys Res. Commun.* 198, pp 626-631;  
Cronstein BN, Kramer SB, Weissmann G, Hirschhorn R, (1983), *Trans. Assoc. Am. Physicians* 96, pp 384-91;  
Cronstein BN, Kramer SB, Rosenstein ED, Weissmann G, Hirschhorn R, (1985), *Ann N.Y. Acad. Sci.* 451, pp 291-301;  
Cronstein BN, Naime D, Ostad E, (1993), *J. Clin. Invest.* 92, pp 2675-82;  
Cronstein BN, Naime D, Ostad E, (1994), *Adv. Exp. Med. Biol.*, 370, pp 411-6;  
Cronstein BN, (1994), *J. Appl. Physiol.* 76, pp 5-13;

- Dianzani C, Brunelleschi S, Viano I, Fantozzi R, (1994), *Eur. J. Pharmacol* 263, pp 223-226;
- Elliot KRF, Leonard EJ, (1989), *FEBS Letters* 254, pp 94-98;
- Green PG, Basbaum AI, Helms C, Levine JD, (1991), *Proc. Natl. Acad Sci.* 88, pp 4162-4165;
- Hirschorn R, (1993), *Pediatr. Res* 33, pp S35-41;
- Kohno Y; Xiao-duo J; Mawhorter SD; Koshiha M; Jacobson KA. (1996).*Blood* 88 p3569-3574.
- Peachell PT, Lichtenstein LM, Schleimer RP, (1989), *Biochem Pharmacol* 38, pp 1717-1725;
- Richter J, (1992), *J. Leukocyte Biol.* 51, pp 270-275;
- Rosengren S, Bong GW, Firestein GS, (1995), *J. Immunol.* 154, pp 5444-5451;
- 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, pp 29-33
- Van Schaick EA; Jacobson KA; Kim HO; Ijzerman AP; Danhof M. (1996) *Eur J Pharmacol* 308 p311-314.
- Wood KV. (1995) *Curr Opinion Biotechnology* 6 p50-58.

Příklady provedení vynálezu

## Meziprodukty

## Meziprodukt 1)

Příprava 3-ethyl-5-(6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4S)-isoxazolu

Ku směsi, připravené smícháním 0,271 g, (1,37 mmolu), 4R-ethinyl-6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxolu, (viz referát v odborném časopise Helv. Chim. Acta, 63, 1181 - 1189, /1980/; a 0,328 ml, (3,01 mmolu), fenylisokyanátu, ve 1,50 ml, vysušeného toluenu, byla přidána po kapkách, v atmosféře dusíku, během 5,0 minut, směs, získaná smícháním 0,134 ml, (1,51 mmolu), 1-nitropropanu, a 0,038 ml, (0,27 mmolu), triethylaminu, v 1,0 ml, vysušeného toluenu. Během této operace se pomalu vytvořila sraženina.

Výsledná reakční směs byla poté zahřívána po dobu 18,00 hodin v tepelném rozmezí od 73,0 až 82,0°C. Po ochlazení byla směs důkladného promytí s etherem, a poté se směsí 40%ního ethylacetát : cyklohexan, bylo rozpouštědlo za vakuu odstraněna.

Bylo získáno 0,487 g, světle hnědě zbarvené pevné látky, která byla poté zpracována urychlenou sloupcovou chromatografií, za použití směsi nejprve 20%ní, poté 25%ní a nakonec se 30%ní směsí ethylacetát : cyklohexan, jako elučního činidla.

Bylo získáno 0,329 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě čiré látky, olejovité konzistence.

Chromatografie na tenké vrstvě (TLC), za použití směsi 40%ního ethylacetátu : cyklohexanu; detekce v tanuku s jodovými parami.

$R_f = 0,49;$

Meziprodukt 2)

Meziprodukt 2a)

Příprava 4R,5S-diacetoxy-2S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furen-3R-yl-esteru kyseliny octové

a

Meziprodukt 2b)

Příprava 4R,5R-diacetoxy-2S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-3R-yl-esteru kyseliny octové

Roztok, připravený rozpuštěním 0,355 g, ( 1,32 mmolu ), Meziproduktu 1), t.j. 3-ethyl-5-(6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4S-yl)-isoxazol; získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Meziproduktu 1), ve směsi 5,0 ml, kyseliny trifluorocetové, a 0,005 ml, vody, byl míchán při teplotě místnosti po dobu 27,0 hodin, a poté byl za vakua odpeřen.

Vzniklý zbytek byl v atmosféře dusíku, po trojnásobném zpracování s toluenem, rozpuštěn v 10,0 ml, dichlormethanu, a ku získanému roztoku, vychlezenému na teplotu 0°C, bylo přidáno 0,048 g, ( 0,40 mmolu), 4-(N,N-dimethylaminopyridinu, dále 8,30 ml, ( 60,00 mmolu), triethylaminu a nakonec 2,49 ml, ( 26,40 mmolu), acetenhydriđu.

Vzniklá reakční směs byla míchána v rozmezí teplot od

0°C až po teplotu místnosti přes noc, a poté byla za vakua odpařena. Bylo získáno 1,34 g, zbytku ve formě hnědě zbarvené kapaliny, která byla dále zpracována urychlenou sloupcovou chromatografií, ze postupného použití směsí 20%ní, 30%ní a poté 40%ní směsi ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla.

Bylo získáno 0,192 g, žádaného, v nădpise uvedeného Meziprojektu 2a), ve formě slabě hnědě zbarvené látky, olejovité konzistence.

TLC, ( směs 40%ního ethylacetátu v cyklohexanu, detekce za použití molybdenanu amonného jako reagens).

$$R_f = 0,28,0;$$

a

0,16 g, žádaného, v nădpise uvedeného Meziprojektu 2b), ve formě slabě hnědě zbarvené látky, olejovité konzistence.

TLC, ( směs 40%ního ethylacetátu v cyklohexanu, detekce za použití molybdenanu amonného, jako reagens ).

$$R_f = 0,22,0;$$

M e z i p r o d u k t 3)

Příprava 4R-acetoxy-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-5S-(3-ethyl-isoexazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3R-yl-esteru kyseliny octové

Ku směsi, připravené smícháním 0,909 g, ( 2,67 mmolu), směsi Meziprojektu 2a), a Meziprojektu 2b), získané v rámci předcházející, výše popsané přípravy Meziprojektu 2), ve



5,0 ml, acetonitrilu, bylo přidáno při teplotě 0°C, v atmosféře dusíku, postupně 0,779 g, ( 4,00 mmolu), 2,6-dichlor-purinu, dále 0,692 ml, ( 4,53 mmolu), 1,8-diezebicyklo-/5.4.0/-undec-7-enu, a 0,99 ml, ( 5,06 mmolu), trimethylsilyl-trifluor-methansulfonátu ( triflátu), a vzniklá reakční směs byla poté míchána při teplotě místnosti, po dobu 20,0 hodin.

Poté byla směs smíchána se 30,0 ml, nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného, a po trojnásobné extrakci vždy se 40,0 ml, ethylacetátu, bylo získáno 3,54 g, hnědě zbarvené kapaliny, která byla přečištěna urychlenou sloupcovou chromatografií, za použití směsi nejprve 40%ního, a poté 50%ního ethylacetátu v cyklohexanu, jako elučního činidla.

Bylo získáno 0,798 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě krémově-bíle zbarvené látky, pěnovitého charakteru.

TLC, ( směs 60%ního ethylacetátu v cyklohexanu, detekce za použití molybdenanu amonného jako reagens, nebo detekce pod ultrafialovou lampou).

$R_f = 0,25,0;$

M e z i p r o d u k t 4)

Příprava methoxymethylamidu kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-/2-chlor-6-( 2,2-difenyl-ethylamino)-purin-9-yl/-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 6,015 g, ( 11,23 mmolu), kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-/2-chlor-6-(2,2-difenyl-ethylamino)-puron-9-yl/-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové, ( připravené dle Postupu 4),

publikovaného v rámci Mezinárodní patentové přihlášky, číslo WO/94/17090), ve 30,0 ml, vysušeného dichlormethanu, bylo přidáno za stálého míchání, v atmosféře dusíku, 2,37 g, (14,60 mmolu), karbonyl-diimidazolu, a vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 1,0 hodiny.

Ku reakční směsi, připravené výše popsáním způsobem, byl přidán dichlormethanový roztok, (25,80 mmolu), N,O-dimethylhydroxyleminu, získaný alkalizací 10,0 ml, vodného roztoku 2,75 g, příslušného hydrochloridu, a vychlazeného na teplotu 0°C, s vodným roztokem hydroxidu sodného, a následnou, trojnásobnou extrakcí vždy s 5,0 ml, dichlormethanu, a vysušením extraktu síranem sodným).

Tato směs byla poté, co byla smíchána při teplotě místnosti po dobu 60,0 hodin, smíchána se 40,0 ml, 10%ního vodného roztoku kyseliny citronové, (kyselina citronová = kyselina 2-hydroxypropen-1,2,3-trikarboxylová); (hmotnost/objem), a po oddělení organické a vodné fáze byla organická vrstva promyta se 40,0 ml, 8%ního (hmotnost/objem), vodného roztoku hydrogenuhličitenu sodného, a po vysušení se síranem sodným byla zfiltrována, a rozpouštědlo bylo z filtrátu za vakua odstraněno.

Bylo získáno 6,66 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě krémově-bíle zbarvené látky, pěnovitého charakteru.

TLC, (100% ethylacetát, detekce za použití ultravioletové lampy)

$R_f = 0,51;$

M e z i p r o d u k t 5)

Příprava 1- {6R-/2-chlor-6-(2,2-difenyl-ethylamino)-purin-9-yl/-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aS,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4S-yl} -pent-2-yn-1-onu

Tetrahydrofuranový roztok chlormagnesium-ethylacetylidu, byl připraven v atmosféře dusíku, v tepelném rozmezí od 0°C až po teplotu místnosti, ze míchání směsi, získané smícháním cca 10,0 ml, ethylacetyleny, a 8,70 ml, (26,00 mmolu), 3M roztoku methylmagnesiumchloridu, v tetrahydrofuranu, přes noc.

Ku výsledné, šedě zbarvené reakční směsi rosolovitého charakteru, udržované v atmosféře dusíku, a vychlazené na teplotu 0°C, byl přidán roztok, získaný rozpuštěním 5,012 g, (8,66 mmolu); Meziproduktu 4), t.j. methoxymethylemid kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-/2-chlor-6-(2,2-difenyl-ethylamino)-purin-9-yl/-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-kerboxylové, získaného v rámci výše popsané přípravy Meziproduktu 4), ve 40,0 ml, vysušeného tetrahydrofuranu.

Vzniklá reakční směs byla poté, co byla míchána při teplotě 0°C, po dobu 4,0 hodin, smíchána s 50,0 ml, nesyčeného vodného roztoku chloridu smonného, a poté byla 3x extrahována vždy s 50,0 ml, ethylacetátu. Po oddělení organické a vodné fáze, byly ethylacetátové extrakty vysušeny se síranem hořečnatým, a poté byly za vakua odpařeny.

Bylo získáno 4,91 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě krémově-bíle zbarvené látky, pěnovitého charakteru.

TLC, (směs ethylacetát : cyklohexan, v poměru 7,0 : 3,0; detekce pod ultrafialovou lampou).

$R_f = 0,54,0;$

## Meziprodukt 6)

Příprava 1- { 6R-/2-chlor-6-(2,2-difenyl-ethylamino)-purin-9-yl/-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aS,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4S-yl } -pentan-1,3-dion-3-oximu

Ze stálého míchání, a při teplotě místnosti, byl ku roztoku, připravenému rozpuštěním 0,116 g, (0,203 mmolu), Meziproduktu 5), t.j. 1- { 6R-/2-chlor-6-(2,2-difenyl-ethylamino)-purin-9-yl/-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aS,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4S-yl } -pent-2-yn-1-on, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 5), přidán vodný roztok, (0,019 ml; 0,304 mmolu), (50%ní, hmotnostní %, ve vodě), hydroxylaminu, a vzniklá reakční směs byla poté, co byla míchána po dobu 19,0 hodin, za vakua odpařena.

Vzniklý zbytek byl vytřepán mezi 5,0 ml, 0,1M roztoku kyseliny chlorovodíkové, a 10,0 ml, ethylacetátu, a po oddělení vodné a organické fáze, byla vodná vrstva 2x extrahována, vždy s 5,0 ml, ethylacetátu. Spojené organické ethylacetátové extrakty byly vysušeny se síranem hořečnatým, a poté byly za vakua odpařeny.

Bylo získáno 0,121 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě pevné látky, gumovité konzistence.

Kombin. systém kapalinové chromatografie a hmotnostní spektrometrie, System A : = LC/MS system A :

$R_t$  = 4,78 minut; m/z : 605,0, (  $MH^+$  pro sloučeninu sumárního vzorce  $C_{31}H_{33}^{35}ClN_6O_5$  );

## Meziprodukt 7)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/2-chlor-6-(2,2-difenyl-ethylamino)-purin-9-yl/-5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu

Roztok, připravený rozpuštěním 0,12 g, ( 0,199 mmolu), 1-{6R-/2-chlor-6-(2,2-difenyl-ethylamino)-purin-9-yl/-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aS,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4S-yl}-penten-1,3-dion-3-oximu, t.j. Meziprodukt 6), získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 6), ve směsi 8,0 ml kyseliny octové a 1,0 ml, vody, byl zahříván při teplotě 100,0°C po dobu 4,50 hodiny.

Po ochlazení byla reakční směs za vakua odpařena, a byl získán zbytek, ve formě hnědě zbarvené látky, gumovité konzistence, který byl přečištěn pomocí urychlené sloupcové chromatografie, za použití směsi nejprve 50%ního, a poté 70%ního ethylacetátu v cyklohexenu, jako elučního činidla.

Bylo získáno 0,073 g, žádané, v nedejise uvedené sloučeniny, ve formě bezbarvé pevné látky, gumovité konzistence.

TLC, ( 100%ní ethylacetát, detekce pod svtělem ultrafialové lampy).

$R_f = 0,43;$

M e z i p r o d u k t 8)

Příprava 4R-acetoxy-2R-/2-chlor-6-( 1-ethyl-propylemino)-purin-9-yl/-5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3R-yl-esteru kyseliny octové

Směs, připravená smícháním 0,518 g, ( 1,10 mmolu), 4R-acetoxy-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3R-yl-esteru kyseliny octové, t.j. Meziprodukt

3), získaného v rámci výše popsaného postupu přípravy Mezi-  
produktu 3), dále 0,29 ml, diisopropylethylaminu, ( 1,65 mmolu),  
a 0,14 ml, ( 1,21 mmolu), 1-ethylpropyleminu, byla míchána v  
isopropanolu, při teplotě 50,0°C, po dobu 21 hodin.

Poté bylo rozpouštědlo z reakční směsi za vakua odstra-  
něno, a bylo získáno 0,528 g žádané, v nadpise uvedené slouče-  
niny, ve formě hnědě zbarvené látky, gumovité konzistence.

TLC, ( oxid křemičitý, směs cyklohexan : ethylecetát, ( 1 : 1 );

$R_f = 0,19;$

M e z i p r o d u k t 9)

Příprava 2-chlor-N-( 1-ethylpropyl)-adenosinu

Směs, připravená smícháním 10,10 g, ( 22,60 mM), 2,6-di-  
chlor-9-( 2,3,5-tri-O-acetyl-beta-D-ribofuranosyl)-9H-purinu;  
( viz odborný časopis Canad.J.Chem.,59,(17),2608,/1981/, auto-  
ři M.J.Robins, a B.Uznanski), dále 300,0 ml, isopropanolu;  
5,0 g, uhličitenu dreselného, a 2,17 g, ( 24,84 mM), 1-ethyl-  
propyleminu, byla míchána při teplotě 20,0°C, po dobu 24,0 hodin.  
Poté byla reakční směs zahřívána při teplotě 54,0°C po dobu  
73,0 hodin.

Poté, co bylo rozpouštědlo z reakční směsi za vakua odstre-  
něno, bylo ku zbytku přidáno 50,0 ml, vody, a tato směs byla  
3x extrahována, vždy s 80,0 ml, ethylecetátu. Spojené ekstrak-  
ty byly vysušeny se síranem hořečnatým, a bylo získáno 9,44 g,  
žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě krémové, až sla-  
bě hnědě zbarvené látky, pěnovitého charakteru.

LC/MS systém A:

$R_t = 2,66$  minut;  $m/z$  : 372,0, (  $MH^+$  );

## Meziprodukt 10)

Příprava {6R-/2-chlor-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9yl/-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl} - methanolu

Směs, připravená smícháním 9,300 g, ( 22,60 ml), 2-chlor-N-(1-ethylpropyl)-adenosinu; t.j. Meziprodukt 9), získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 9), dále 35,0 ml, 2,2-dimethoxypropanu, a 8,100 g, kyseliny para-toluensulfonové, ve 250,0 ml, acetonu, byla míchána při teplotě 20,0°C, po dobu 22,0 hodin.

Poté, po odstranění rozpouštědla z reakční směsi za vakua, bylo ku zbytku přidáno 200,0 ml ethylacetátu, a tato směs byla 3x vytřepána vždy se 70,0 ml, nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitenu sodného. Po oddělení vodné a organické fáze byly spojené organické extrakty extrahovány s 50,0 ml, ethylacetátu, a spojené organické extrakty byly vysušeny se síranem hořečnatým, a rozpouštědlo bylo za vakua odstraněno.

Přečištěním zbytku za použití urychlené sloupcové chromatografie, za použití oxidu křemičitého, a postupné eluce se směsí 50%ního, 60%ního a nakonec 70%ního ethylacetátu v cyklohexanu, bylo získáno 5,67 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené látky, pěnovitého charakteru.

TLC, ( oxid křemičitý, směs 50%ního ethylacetátu v cyklohexanu);

$R_f = 0,17;$

## Meziprodukt 11)

Příprava (3aS,4S,6R,6aR)-6-/2-chlor-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové kyseliny

Ku intenzivně míchanému roztoku, připravenému rozpuštěním 2,02 g, ( 4,90 mmolu), { 6R-/2-chlor-6-( 1-ethyl-propylemino)-purin-9-yl/-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl } -methanolu, t.j. Meziprodukt 10), získaného postupem, popsaným výše v rámci přípravy zmíněného meziproduktu, ve směsi 76,0 ml, ethylacetátu, a 51,0 ml, nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, a vychlazené předem v průběhu 30,0 minut na teplotu 0°C, a obsahujícího 0,059 g bromidu draselného, a 0,004 g 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy-volného radikálu, (TEMPO), bylo přidáno postupně, po kapkách a během 10,0 minut, 0,156 g, pevného hydrogenuhlíčitanu sodného, dále 2,70 ml, vodného roztoku chlornanu sodného, ( obsahujícího 13% aktivního chloru). a cca 0,50 ml, vody.

Po uplynutí 30,0 minut, a 2,0 hodin, byla ku reakční směsi přidána stejná množství výše zmíněných reagens, t.j. bromid draselný, volný radikál 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy, hydrogenuhlíčitan sodný, a chlornan sodný ve vodě.

Poté byla reakční směs nalita do směsi, připravené smícháním 100,0 ml, vody, a 50,0 ml, ethylacetátu, a obsahující 10,0 g, síranu sodného. Vodná, alkalicky reagující vrstva byla po ochlazení na teplotu 0°C, a po okyselení na pH 2,0, extrahována 2x vždy se 100,0 ml, ethylacetátu. Po oddělení organické a vodné fáze byly spojené extrakty vysušeny se síranem hořečnatým. Původní organická vrstva byla oddělena a 2x promyta vždy se 100,0 ml, vody.

Získaný vodný promývací roztok byl okyselen na pH 3,0, a poté byl 2x extrahován vždy s 50,0 ml, ethylacetátu. Spojené ethylacetátové extrakty byly vysušeny se síranem hořečnatým, a poté byly za vakua odpeřeny.

Bylo získáno 1,309 g, v nadpise uvedené, žádané sloučeniny, ve formě bíle zbarvené látky pěnovitého charakteru.



LC/MS systém B:

$R_t = 3,25$  minut;  $m/z = 426,0$   $MH^+$ ;

M e z i p r o d u k t 12)

Příprava methoxymethyl-amidu kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-/2-chlor-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové

Ku roztoku, připravenému ze stálého míchání rozpuštěním 0,700 g, ( 1,65 mmolu), (3aS,4S,6R,6aR)-6-/2-chlor-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-/1,3/-dioxol-4-karboxylové, t.j. Meziprodukt 11), získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu, ve 10,0 ml, dichlormethanu, bylo přidáno v atmosféře dusíku, při teplotě 20,0°C, 0,348 g, ( 2,15 mmolu), karbonyldiimidzolu.

Po uplynutí 2,0 hodin, byl po trojnásobné extrakci, vždy s 1,50 ml, dichlormethanu, vodného roztoku příslušného hydrochloridu, zalkalizovaného vodným 2N roztokem hydroxidu sodného, a po vysušení extraktu síranem sodným, ku kterému bylo přidáno 4,50 ml, dichlormethanu + 0,50 ml rozpouštědla pro vypláchnutí, získán N,0-dimethylhydroxylamin.

Poté, co byla reakční směs míchána při teplotě 20,0°C po dobu 3 dnů, byla neředěna se 40,0 ml, dichlormethanu, a poté postupně promyta se 40,0 ml, kyseliny citronové = kyselina 2-hydroxypropan-1,2,3-trikarboxylová, ( 10%ní, hmotnost/objem), a poté se 40,0 ml, nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíkatu sodného, a po vysušení se síranem hořečnatým, bylo rozpouštědlo za vakua odstraněno.

Bylo získáno 0,624 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené látky, pěnovitého charakteru.

TLC, (oxid křemičitý, samotný ethylacetát, detekce pod světlem ultrafialové lampy):

$$R_f = 0,40;$$

Meziprodukt 13)

1- { 6R, -/2-chlor-6-(ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aS,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4S-yl } - pent-2-yn-1-onu

Ku přebytku (cca 3,0 ml), ethylacetyleny, nekondenzovaného v reakční baňce, do které byl v atmosféře dusíku, a při teplotě minus 78,0°C předložen 1,0 ml, tetrahydrofuranu, bylo přidáno 1,90 ml, (5,69 mmolu), třímolárního roztoku methylmagnesiumchloridu v tetrahydrofuranu, a vzniklá reakční směs byla po vytemperování na teplotu 0°C míchána po dobu 6,0 hodin.

Poté bylo ku reakční směsi přidáno při teplotě 0°C přívodnou trubičkou 0,533 g, (1,14 mmolu), methoxymethyl-amidu kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-/2-chlor-5-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové, t.j. Meziprodukt 12), získaný v rámci předcházejícího, výše popsání postupu přípravy Meziproduktu 12), ve 6,0 ml, vysušeného tetrahydrofuranu.

Po uplynutí 1,0 hodiny, byl ku reakční směsi přidán při teplotě 0°C, nasycený vodný roztok chloridu amonného, (10,0 ml), a tato směs byla 3x extrahována vždy s 10,0 ml, ethylacetátu. Po oddělení vodné a organické fáze, byly ethylacetátové extrakty vysušeny se síranem hořečnatým, a rozpouštědlo bylo za vakua odstraněno.

Bylo získáno 0,577 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě hnědě zbarvené látky, gumovité konzistence.

TLC, ( oxid křemičitý, směs 50%ního ethylacetátu v cyklohexanu, detekce se světlem ultrafialové lampy)

$R_f = 0,33;$

M e z i p r o d u k t 14)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/2-chlor-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-5-( 3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu

Směs, připravená smícháním 0,577 g, ( 1,25 mmolu), 1-  
 $\left\{ \begin{array}{l} 6R,-/2\text{-chlor-6-( ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-2,2-dimethyl-} \\ \text{tetrahydro-(3aS,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4S-yl} \end{array} \right\}$  -pent-2-yn-1-onu, t.j. Meziprodukt 13), získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu, a hydroxylaminu, ( 50%ní ( hmotnostní poměry), roztok ve vodě, 0,13 ml, 1,88 mmolu), ve 3,0 ml, ethanolu, byla míchána při teplotě 20,0°C, po dobu 6,0 hodin.

Poté, co byla vzniklá reakční směs ponechána stát v klidu při teplotě 20,0°C, po dobu 3,0 dnů, bylo rozpouštědlo za vakuu odstraněno, a bylo nahrazeno se 24,0 ml, kyseliny octové, a se 3,0 ml, vody, a reakční směs byla poté zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem, po dobu 2,0 hodin, a poté ještě při teplotě 100,0°C, po dobu 3,0 hodin.

Po ochlazení byla reakční směs odpařena do sucha, a následně byla 2x azeotropicky zpracována s toluenem. Přечиštěním zbytku, za použití urychlené sloupcové chromatografie, a směsi 50%ního, 60%ního a nekonec 70%ního ethylacetátu v cyklohexanu, jako elučního činidla, bylo získáno 0,413 g, žádané, v nappise uvedené sloučeniny, ve formě slabě hnědě zbarvené látky, gumovité konzistence.

TLC, ( oxid křemičitý, samotný ethylacetát, detekce pod světlem ultrafialové lampy):

$R_f = 0,44;$

Meziprodukty 15a) a 15b)

Meziprodukt 15a)

Příprava 2S,4R,- diacetoxy-5R-ethinyl-tetrahydro-furan-3R-yl-  
esteru kyseliny octové,

a

Meziprodukt 15b)

Příprava 2R,4R-diacetoxy-5R-ethinyl-tetrahydro-furan-3R-yl-  
esteru kyseliny octové

Ve směsi, připravené smícháním 0,20 ml, vody, a 1,80 ml, kyseliny trifluorocetové bylo mícháno při teplotě místnosti, po dobu 1,0 hodiny, 0,104 g, ( 0,53 mmolu), 4R-ethinyl-6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxolu, ( viz také odborný časopis Helv.Chim.Acta, 63,1181 - 1189,/1980/).

Poté, co byly z reakční směsi odstraněny těžké složky, (za vaku), byl získán zbytek míchan při teplotě místnosti se směsí 0,50 ml, ( 5,25 mmolu), acetanhydridu, 1,65 ml, (11,80 mmolu), triethylaminu, a 0,019 g, ( 0,16 mmolu), 4-dimethylaminopyridinu, v 5,0 ml, vysušeného dichlormethanu, po dobu 19,50 hodiny.

Poté, co byla směs za vaku vysušena, byla 2x azeotropicky zpracována s toluenem, a výsledný, temně hnědě zbarvený zbytek byl chromatografován na sloupci s oxidem křemičitým, za použití nejprve směsí 20%ního, a poté 30%ního ethylacetátu v cyklohexanu, a bylo získáno 0,039 g, žádaného, v nadpise uvedeného Meziproduktu 15a), ve formě bezbarvé látky, gumovité konzistence.

TLC, ( 50%ní směs ethylacetátu v cyklohexanu, detekce za použití molybdenanu amonného v roztoku,).

$$R_f = 0,43;$$

a

dále bylo získáno 0,038 g, Meziproduktu 15b), ve formě bezbarvé látky, gumovité konzistence, která při stání při teplotě místnosti tuhla do formy jehliček voskovitého charakteru.

TLC, ( 50%ní směs ethylacetátu v cyklohexanu, detekce s molybdenem amonným v roztoku ).

$$R_f = 0,36;$$

#### M e z i p r o d u k t 16)

Příprava 4R-acetoxy-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-5R-ethinyl-tetrahydro-furan-3R-yl-esteru kyseliny octové

Ku směsi, připravené v atmosféře dusíku smícháním 0,098 g, (0,36 mmolu), směsi Meziproduktů 15a), a 15b), připravené v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu, dále 0,106 g, (0,55 mmolu), 2,6-dichlorpurinu, a 0,094 ml, (0,62 mmolu), 1,8-diazabicyklo-/5.4.0/-undec-7-enu, v 0,70 ml, acetonitrilu, a vychlazené na teplotu 0°C, bylo přidáno po kapkách 0,135 ml, (0,69 mmolu), trimethylsilyl-trifluormethansulfonátu, a vzniklá reakční směs byla po vytemperování na teplotu místnosti míchána po dobu 18,50 hodiny.

Poté byla reakční směs smíchána s 5,0 ml, nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, a následně byla extrahována 3x vždy s 5,0 ml, ethylacetátu. Po oddělení vodné a organické fáze byly ethylacetátové extrakty vysušeny se síranem hořečnatým, a odpařeny.

Výsledný, hnědě zbarvený zbytek, byl zpracován urychlenou sloupcovou chromatografií, za použití oxidu křemičitého, a směsi 50%ního ethylacetátu v cyklohexanu, jako elučního činidla.

Bylo získáno 0,096 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

TLC, ( 50%ní směs ethylacetátu v cyklohexanu, detekce za použití roztoku molybdenanu amonného)

$R_f = 0,25;$

M e z i p r o d u k t 17)

Příprava 4R-acetoxy-2R-/2-chlor-6-( 1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-5R-ethinyl-tetrahydro-furan-3R-yl-esteru kyseliny octové

Směs, připravená smícháním 1,111 g, ( 2,78 mmolu), 4R-acetoxy-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-5R-ethinyl-tetrahydro-furan-3R-yl-esteru kyseliny octové, t.j. Meziprodukt 16), získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy, a dále 0,34 ml, ( 2,92 mmolu), 1-ethylpropylaminu, a 0,534 ml, ( 3,06 mmolu), di-isopropylethylaminu, v 10,0 ml, N,N-dimethylformamidu, byla zahřívána při teplotě 50,0°C po dobu 17,50 hodiny.

Poté byla většina N,N-dimethylformamidu z reakční směsi na rotační odparce ze vakua odstraněna, a výsledný zbytek byl naředěn se 30,0 ml, nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Tato směs byla poté extrahována nejprve s 50,0 ml, a poté 2x vždy s 25,0 ml, ethylacetátu, a byla získána hnědě zbarvená látka, pěnovitého charakteru, ( 1,249 g. ), která byla přečištěna za použití systému Variem Mega Bonded Elut, a patron, obsahujících 10 g, oxidu křemičitého, ( objem

60 ml), a směsi 50%ního ethylacetátu v cyklohexanu, jako eluč-  
ního činidla.

Bylo získáno 1,135 g, žádané, v nadpise uvedené sloučení-  
ny, ve formě slabě hnědě zbarvené látky, pěnovitého charakteru.

TLC, ( 50%ní směs ethylacetátu v cyklohexanu, detekce ze použi-  
( tí ultravioletového světla )

$R_f = 0,29;$

M e z i p r o d u k t 18)

Příprava 4-acetoxy-5S-(3-brom-isoxazol-5-yl)-2R-/2-chlor-6-  
( 1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furen-3R-yl este-  
ru kyseliny octové

Směs, připravená smícháním 0,035 g, ( 0,17 mmolu), dibrom-  
formaldoximu, a 0,052 g, ( 0,12 mmolu), 4R-acetoxy-2R-/2-chlor-6-  
( 1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-5R-ethinyl-tetrahydro-fu-  
ren-3R-yl esteru kyseliny octové, t.j. Meziprodukt 17), získa-  
ného v rámci předcházejícího, výše popsánoho postupu přípravy,  
ve 4,0 ml, ethylacetátu, a 0,20 ml, vody, byla intenzivně mí-  
chána za přítomnosti 0,11 g, ( 1,26 mmolu), pevného hydrogen-  
uhličitenu sodného, při teplotě místnosti, po dobu 89,0 hodin.

Poté bylo ku reakční směsi přidáno dalších 0,035 g, ( 0,17  
mmolu), dibromformaldoximu, dále 0,11 g, ( 1,26 mmolu), pevné  
formy hydrogenuhličitenu sodného, a 0,20 ml, vody, a po uply-  
nutí dalších 21,0 hodin, byla reakční směs naředěna s 5,0 ml,  
vody, a poté byla 3x extrahována vždy s 5,0 ml, ethylacetátu.

Po oddělení vodné a organické fáze, byly organické ekstrak-  
ty za vakua odpařeny, a získaný surový produkt byl rozpuštěn  
ve 2,0 ml, toluenu.

Získaný roztok byl nanesen na zařízení Varian Mega Bond Elut, ( patrona o objemu 20,0 ml, 5,0 g. oxidu křemičitého) a eluován postupně se 30%ní, 40%ní, 50%ní, 60%ní, a poté 70%ní směsí ethylacetátu v cyklohexanu.

Frakce, obsahující produkt, byly spojeny, a odpařeny. Bylo získáno 0,043 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slěbě hnědě zbarvené látky, gumovité konzistence.

LC/MS Systém B:

$R_t = 3,66$  minut,  $m/z = 571,0$   $MH^+$  pro sloučeninu sumárního vzorce  $C_{24}H_{24}BrClN_6O_6$ ;

M e z i p r o d u k t 19)

Příprava 4R-acetoxy-5S-(3-acetyl-isoxazol-5-yl)-2R-/2-chlor-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl-esteru kyseliny octové

Analogickým postupem, popsáným výše v rámci předcházející přípravy Meziproduktu 18), byl připraven v nadpise uvedený Meziprodukt 19), za použití 0,021 g, ( 0,17 mmolu), N-hydroxy-2-oxo-propionimidoylchloridu, a dalšího množství reagens, přidáných po 89,0 hodinách, t.j. 0,021 g, ( 0,17 mmolu), N-hydroxy-2-oxo-propionimidoylchloridu, dále 0,11 g, ( 1,26 mmolu), pevné formy hydrogenuhlíčitanu sodného, a 0,20 ml, vody, a po 180,0 hodinách ještě 0,075 g, ( 0,62 mmolu), N-hydroxy-2-oxo-propionimidoylchloridu, a 0,16 g, ( 1,26 mmolu), pevné formy hydrogenuhlíčitanu sodného.

Po uplynutí dalších 24,0 hodin při teplotě místnosti, bylo izolováno 0,043 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě hnědě zbarvené látky, gumovité konzistence.



LC/MS System B:

$R_t = 3,51$  minut,  $m/z = 535,0$   $MH^+$  pro sloučeninu sumárního vzorce  $C_{23}H_{27}^{35}ClN_6O_7$ ;

M e z i p r o d u k t 20)

Příprava 4R-acetoxy-2R-/2-chlor-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-5S-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl-esteru kyseliny octové

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 0,10 g, (0,22 mmolu), 4R-acetoxy-2R-/2-chlor-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-5R-ethinyl-tetrahydro-furan-3R-yl.esteru kyseliny octové, t.j. Meziprodukt 17), získaného v rámci výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 17), dále 0,031 ml, (0,22 mmolu), triethylaminu, a 0,063 ml, (0,58 mmolu), fenylisokyanátu, ve 1,0 ml, vys. toluenu, v atmosféře dusíku, byl přidán za stálého míchání roztok, získaný rozpuštěním 0,021 ml, (0,29 mmolu), nitroethenu, v 1,0 ml, vysušeného toluenu, a vzniklá reakční směs byla zahřívána při teplotě 80,0°C, po dobu 21,0 hodin.

Po ochlazení, byla reakční směs nanesena na zařízení Varian Mega Bond elut, (za použití patron o objemu 20,0 ml, náplň 5,0 g. oxidu křemičitého), a 30%ní až 60%ní směsi ethylacetátu v cyklohexánu, jako elučního činidla.

Frakce, obsahující produkt byly spojeny, a za vakua byly odpařeny. Výsledný materiál byl rozpuštěn ve 2,0 ml, toluenu, a získaný roztok byl po zfiltrování přes chomáč vaty přímo nenesen na další zařízení Varian Mega Bond Elut, za použití patrony o objemu 20,0 ml, a náplně 5,0 g, oxidu křemičitého, a eluce se 200,0 ml, 20%ní směsi ethylacetátu v cyklohexenu, a poté se 100,0 ml, 30%ní směsi ethylacetátu v cyklohexenu, a

a nakonec vždy s 50,0 ml, 40%ní, 50%ní a 60%ní směsí ethyl-acetátu v cyklohexanu, jako elučního činidla.

Bylo získáno 0,099 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny ve formě krémově-bíle zbarvené látky, pěnovitého charakteru.

LC/MS System B:

$R_t = 3,47$  minut;  $m/z = 507,0$ ,  $MH^+$  pro sloučeninu sumárního vzorce  $C_{22}H_{27}^{35}ClN_6O_6$ ;

Meziprodukt 21)

Příprava 4R-acetoxy-2R-/2-chlor-6-(1-ethyl-propylemino)-purin-9-yl/-5S-(3-propyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl esteru kyseliny octové

Analogickým postupem, popsáným výše v rámci předcházející přípravy Meziproduktu 20), byla připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, za použití 0,031 ml, (0,29 mmolu), nitrobutanu. Po uplynutí 21,0 hodin byla přidána směs, získaná smícháním více fenylisokyanátu, (0,063 ml; 0,58 mmolu), a 0,031 ml, (0,29 mmolu), nitrobutanu ve 0,50 ml, vysušeného toluenu.

Pa uplynutí dalších 23,0 hodin, kdy byla reakční směs zahřívána při teplotě 80,0°C, bylo izolováno 0,093 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě krémově-bíle zbarvené látky, pěnovitého charakteru.

LC/MS System B:

$R_t = 3,68$  minut;  $m/z = 535,0$   $MH^+$  pro sloučeninu sumárního vzorce  $C_{24}H_{31}^{35}ClN_6O_6$ ;

## Meziprodukt 22)

Příprava 4R-acetoxy-2R-/2-chlor-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-5S-/4-(tetrahydro-pyran-2-yl-oxymethyl)-isoxazol-5-yl/-tetrahydro-furan-3R-yl esteru kyseliny octové

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci přípravy Meziproduktu 20), byla připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, za použití 0,045 ml, (0,29 mmolu), 2-(2-nitroethoxy)-tetrahydropyranu. Poté bylo přidáno delší množství reagens, t.j. 0,063 ml, (0,58 mmolu), fenylisokyanátu, a 0,045 ml, (0,29 mmolu), 2-(2-nitroethoxy)-tetrahydropyranu, v 0,50 ml vysušeného toluenu během 21,0 hodin. Po uplynutí dalších 120,0 hodin, kdy byla reakční směs zahřívána při teplotě 80,0°C, bylo izolováno 0,113 g, žádaného produktu, ve formě slabě hnědě zbarvené látky, pěnovitého charakteru.

LC/MS System B:

$R_t = 3,64$  minut;  $m/z = 607,0$   $MH^+$  pro sloučeninu sumárního vzorce  $C_{27}H_{35}^{35}ClN_6O_6$ ;

## Meziprodukt 23)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/2-chlor-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-5-/3-(1-hydroxy-ethyl-)-isoxazol-5-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diolu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 42,0 mg, (0,08 mmolu), 4R-acetoxy-5S-(3-acetyl-isoxazol-5-yl)-2R-/2-chlor-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3R-yl-esteru

kyseliny octové, t.j. Meziproduktu 19), v 1,0 ml, methanolu, bylo přidáno v atmosféře dusíku, za stálého míchání, a při teplotě 0°C, 12,0 mg (0,31 mmolu), tetrahydroboritanu sodného. Po uplynutí 4,0 hodin, byla reakční směs odpařena, a bylo získáno 0,057 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě hnědě zbarvené, pevné látky, (v poměru izomerů 2 : 1).

LC/MS System A:

$R_t = 4,12, \text{ a } 4,23$  minut, v poměru 2 : 1;  $m/z = 453,0$   
 $M^+$  pro sloučeninu sumárního vzorce  
 $C_{19}H_{25}^{35}ClN_6O_5$ ;

M e z i p r o d u k t 24)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/2-chlor-6-(1-ethyl-propylemino)-purin-9-yl/-5-(3-hydroxymethyl)-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-trifluoracetátu

Směs, připravená smícháním 0,061 g, (0,10 mmolu), 4R-acetoxy-2R-/2-chlor-6-(1-ethyl-propylemino)-purin-9-yl/-5S-/3-tetrahydro-pyran-2-yl-oxymethyl)-isoxazol-5-yl-tetrahydro-furan-3R-yl esteru kyseliny octové, t.j. Meziproduktu 22), získaného v rámci výše popsané přípravy, a 0,01 ml, 25%ního roztoku (hmotnostní %), methoxidu sodného, ve 2,0 ml, methanolu, byla míchána při teplotě místnosti po dobu 19,0 hodin.

Poté bylo ku reakční směsi přidáno 0,10 ml, kyseliny octové, a směs byla za vakua odpařena. Výsledný zbytek byl rozpuštěn ve směsi, získané smícháním 0,90 ml, tetrahydrofuranu, a 0,10 ml, vody, a tato směs byla míchána při teplotě 0°C po dobu 6,0 hodin.

60

Po odstranění těkavých složek bylo získáno P, 10 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě hnědě zbarveného zbytku.

LC/MS System A :

$R_t = 4,05$  minut;  $m/z = 439,0$   $MH^+$ , pro sloučeninu sumárního vzorce  $C_{18}H_{23}^{35}Cl_6O_5$ ;

Meziprodukt 24)

( Alternativní příprava )

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/2-chlor-6-(1-ethyl-propylemino)-purin-9-yl/-5-(3-hydroxymethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furen-3,4-diolu, trifluoracetátu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 0,104 g, ( 0,20 mmolu), 4R-acetoxy-5S-(3-acetoxymethyl)-isoxazol-5-yl)-2R-/2-chlor-6-( 1-ethyl-propylemino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furen-3R-yl-esteru kyseliny octové, t.j. Meziproduktu 34), získaného v rámci dále popsaného postupu přípravy, bylo přidáno 0,10 ml, 25%ního roztoku methoxidu sodného v methanolu, a tato reakční směs byla míchána po dobu 30,0 minut.

Poté, po přidání 0,10 ml, kyseliny octové, byla směs odpařena do sucha, a vzniklý zbytek byl smíchán s 1,80 ml, kyseliny trifluorocetové, a 0,20 ml, vody, a tato směs byla míchána při teplotě 0°C, po dobu 2,0 hodin, a poté byla odpařena do sucha.

Bylo získáno 0,082 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System C :

$R_t$  = 2,83 minut;  $m/z$  = 439,0  $MH^+$ ;

M e z i p r o d u k t 25)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/2-chlor-6-(3-jod-benzylamino)-purin-9-yl/-5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu-acetátu

Směs, připravená smícháním 0,032 g, ( 0,12 mmolu), m-jodbenzylaminu.hydrochloridu, dále 0,046 ml, diisopropylethyleminu, a 0,050 g, (0,11 mmolu), 4R-acetoxy-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl-esteru kyseliny octové, t.j. Meziproduktu 3), získaného postupem, popsaným v rámci přípravy výše, ve 2,0 ml, isopropanolu, byla zahřívána při teplotě 50,0°C, po dobu 24,0 hodin.

Po dalším přidání 0,032 g, ( 0,12 mmolu), m-jodbenzylaminu, a 0,22 ml, diisopropylethyleminu, byla tato reakční směs zahřívána při teplotě 50,0°C po dobu 8,0 hodin. Poté bylo rozpouštědlo ze směsi za vakua odstraněno, a zbytek byl rozpuštěn ve 2,0 ml, bezvodého methanolu, a za stálého míchání, byl získaný roztok smíchán během 1,0 hodiny, při teplotě 20,0°C, se 0,25 ml, 25%ního ( hmotnostní %), roztoku methoxidu sodného v methanolu. Po přidání 1,0 ml, kyseliny octové bylo rozpouštědlo ze směsi za vakua odstraněno, a zbytek byl přečištěn urychlenou sloupcovou chromatografií, za použití oxidu křeničitého, a směsi 50%ního cyklohexenu v ethylacetátu, jako elučního činidla.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, ve formě bíle zbarvené pevné látky, ( 0,035 g), po předcházejícím mechanickém zpracování, a vyjmutí s methanolem.

TLC, ( oxid křemičitý, směs 50%ního ethylacetátu v cyklohexanu):

$R_f = 0,17;$

M e z i p r o d u k t 26)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/2-chlor-6-(1S-hydroxymethyl-2-fenyl-ethylemino)-purin-9-yl/-5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furen-3,4-diol-acetátu

Směs, připravená smícháním 0,053 g, ( 0,152 g), 3-(S)-(-)-2-amino-3-fenylpropanolu, dále 0,067 ml, ( 0,39 mmolu), diisopropylethylaminu, a 0,152 g, ( 0,32 mmolu), 4R-acetoxy-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furen-3R-yl-esteru kyseliny octové, t.j. Meziproduktu 3), získaného postupem popsáním v rámci přípravy výše, ve 2,0 ml, isopropanolu, byla zahřívána při teplotě 50,0°C po dobu 17,0 hodin.

Poté, co bylo rozpouštědlo z reakční směs za vakua odstraněno, byl zbytek rozpuštěn ve 2,0 ml, bezvodého methanolu, a za stálého míchání, byl získaný roztok smíchán během 1,0 hodiny, při teplotě 20,0°C, se 0,25 ml, 25%ního roztoku (hmotnostní %), methoxidu sodného v methanolu.

Poté bylo ku směsi přidáno 0,50 ml, kyseliny octové, a rozpouštědlo bylo za vakua odstraněno. Zbytek byl přečištěn urychlenou sloupcovou chromatografií, za použití oxidu křemičitého, a ethylacetátu, jako elučního činidla.

Bylo získáno 0,112 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě křehké, bíle zbarvené látky, pěnovitého charakteru.

TLC, ( samotný ethylacetát, oxid křemičitý ):

$R_f = 0,26;$

## Mezi produkt 27)

## Příprava 2-(pyridin-2-yl-amino)-ethyleminu

Ku 76,0 g, ( 126,6 mmolu ), 1,2-diaminoethanu, bylo přidáno po kapkách, za stálého míchání, a v atmosféře dusíku 10,0 g, ( 63,30 mmolu), 2-brompyridinu, a vzniklá reakční směs byla poté míchána nejprve při teplotě 20,0°C, po dobu 4,0 hodin, a poté ještě byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 24,0 hodin.

Po následném zahuštění reakční směs za vakua, byl zbytek přečištěn urychlenou sloupcovou chromatografií, za použití oxidu křemičitého, a směsi dichlormethan : ethanol : amoniak, ( 30 : 8 : 1,0), jako elučního činidla, y bylo získáno 1,23 g, žádané, v nadvise uvedené sloučeniny, ve formě červěně zbarvené látky, olejovité konzistence.

TLC, ( oxid křemičitý, směs dichlormethan : ethanol : amoniak, ( v poměru 30 : 8 : 1,0):

$R_f = 0,14;$

Hmotnostní spektrometrie:

$m/z, 138,0, (MH^+$  pro sloučeninu  
sumárního vzorce  $C_7H_{11}N_3$  );

## Mezi produkt 28)

Příprava (2R,3R,4S,5R)-2- $\left\{6-(1\text{-ethyl-propylemino})-2/2-(1\text{-methyl-1H-imidazol-4-yl})\text{-ethylemino/-purin-9-yl}\right\}$ -5-ethinyl-tetrahydro-furen-3,4-diolu



Směs, připravená smícháním 0,45 g, ( 1,00 mmolu), 4R-acetoxy-2R-/2-chlor-6-( 1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-5R-ethinyl-tetrahydro-furan-3R-yl- esteru kyseliny octové, t.j. Meziproduktu 17), (získaného v rámci přípravy, popsané výše), a 6,97 mmolu 1-methylhistaminu, získaného ze 1,38 g, příslušného dihydrochloridu, neutralizací se 0,48 g, pevného hydroxidu sodného v 5,0 ml, methanolu, a následnou filtrací, a odpařením za vakua), a 1,0 ml, di-isopropylethyleminu, ve 3,0 ml, vysušeného dimethylsulfoxidu, byla zahřívána v reakční baňce s kulatým dnem, v atmosféře dusíku, nejprve při teplotě 95,0°C po dobu 114,0 hodin, a poté ještě po dobu 71,0 hodin při teplotě 110,0°C.

Po přidání dalšího množství ( 6,97 mmolu), 1-methylhistaminu, ( získaného ze 1,38 g, příslušného dihydrochloridu postupem popsaným výše ), byla po uplynutí 24,0 hodin ochlazená reakční směs zředěna s dichlormethanem, a poté byla nanesena na zařízení Varian Mega Bond Elut, ( patrona o objemu 50,0 ml, náplň 10,0 g, oxidu křemičitého), a patrona byla eluována za odsávání nejprve s 50,0 ml, dichlormethanu, poté 2x vždy s 50,0 ml, ethylacetátu, a poté postupně, s 5%ní, 10%ní, a nakonec s 20%ní směsí methanolu v ethylacetátu tak, že při každém zvýšení byla eluce prováděna 2x se 50,0 ml směsí.

Eluáty z dichlormethanu až ze 10%ní směsí 10%ního methanolu v ethylacetátu, byly spojeny, a odpařeny, a byla získána látka olejovité konzistence. Zbytkový dimethylsulfoxid byl za vysokého vakua odstraněn.

Výsledný, hnědě zbarvený zbytek, byl rozpuštěn ve 30,0 ml, dichlormethanu, a získaný roztok byl nanesen na zařízení Varian Mega Bond Elut, ( patrona o obsahu 50,0 ml, náplň 10,0 g, oxidu křemičitého), a eluován vždy s 50,0 ml, 50%ní až 90%ní směsí ethylacetátu v cyklohexanu, po každém zvýšení koncentrací směsi o 10%, a poté po použití 100%ního ethylacetátu, byla eluce prováděna dále se čtyřnásobnou eluxí s 50,0 ml, se směsí 10%ního methanolu v ethylacetátu, poté s dvojnásobnou elucí se směsí 15%ního methanolu v ethylacetátu, a nakonec se dvojnásobnou elucí se směsí 20%ního methanolu v

65

ethylacetátu, ( vždy s 50,0 ml ),

Bylo získáno 0,126 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě hnědě zbarvené látky, pěnovitého charakteru.

LC/MS System B:

$R_t = 2,10$  minuty,  $m/z = 455,0$   $MH^+$ ;

M e z i p r o d u k t 29)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/2-chlor-6-(1S-hyd oxymethyl-2-methyl-propylemino)-puron-9-yl/-5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-acetátu

Směs, připravená smícháním 0,063 g, ( 0,35 mmolu), L-2-amino-3-methylbutanolu, dále 0,067 ml, ( 0,39 mmolu), diisopropylethylaminu, a 0,148 g, ( 0,32 mmolu), 4R-acetoxy-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3R-yl esteru kyseliny octové, t.j. Meziproduktu 3), získaného postupem, popsaným v rámci přípravy výše ), ve 2,0 ml, isopropanolu, byla zahřívána při teplotě 50,0°C, po dobu 26,0 hodin.

Po odstranění rozpouštědla z reakční směsi, byl vzniklý zbytek rozpuštěn ve 2,0 ml, methanolu ( bezvodého), a ku získanému roztoku bylo za stálého míchání, při teplotě 20,0°C, po dobu 1,50 hodiny, přidáno 0,25 ml, 25%ního roztoku ( hmotnostní %), methoxidu sodného, a poté, po přidání 1,0 ml, kyseliny octové, bylo rozpouštědlo ze směsi odstraněno ( za vakuu). Po přečištění zbytku za použití urychlené sloupcové chromatografie, a oxidu křemičitého a nejprve samotného ethylacetátu, a poté ještě se směsí 10%ního methanolu v ethylace-

66

acetátu, jako elučních činidel.

Bylo získáno 0,126 g, žádaného, v nadpise uvedeného produktu ve formě krémově zbarvené látky, pěnovitého charakteru.

TLC, (oxid křemičitý, samotný ethylacetát):

$R_f = 0,21;$

M e z i p r o d u k t 30)

Příprava methoxymethylamidu kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové

Ku směsi, připravené smícháním 5,00 g, ( 22,90 mmolu), ( 3aS,4S,6R,6aR)-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové kyseliny, připravené analogickým postupem, popsáním v rámci Mezinárodní patentové přihlášky, číslo WO 98/28319, a použitého i ve výše popsáném postupu přípravy Meziproduktu 1), ve 100,0 ml, dichlormethanu, bylo přidáno 4,83 g, ( 29,80 mmolu), karbonyldiimidazolu ve 50,0 ml, dichlormethanu, tak, že přidávání probíhalo po částech, v atmosféře dusíku, při teplotě místnosti, a za míchání po dobu 1,0 hodiny.

V rámci další operace byl připraven za použití 4,47 g, ( 45,80 mmolu), N,O-dimethylhydroxyleminu.hydrochloridu, rozpuštěného ve 100,0 ml; 2,0 M roztoku hydroxidu sodného, roztok, který byl 2x extrahován s 50,0 ml, dichlormethanu. Po oddělení organické a vodné fáze byly organické extrakty spojeny, a byly po přidání ku reakční směsi, připravené v rámci výše popsané operace, míchány po dobu 24,0 hodin.

Poté, po odpaření rozpouštědla, byl výsledný zbytek vyjmut do 150,0 ml, ethylacetátu, promyt s 50,0 ml, nasyceného vodného roztoku kyseliny citronové ( kyseliny 2-hydroxypropen-

1,2,3-trikarboxylová, dále s 50,0 ml, nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, a nakonec s 50,0 ml, nasyceného vodného roztoku chloridu sodného.

Po následném vysušení se síranem hořečnatým, bylo rozpouštědlo za vakua odpařeno, a bylo získáno 5,786 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě hnědě zbarvené látky, olejovité konzistence.

Hmotnostní spektrometrie; m/z; = 262,0, (MH<sup>+</sup> pro sloučeninu  
sumárního vzorce C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>;

#### M e z i p r o d u k t 31)

Příprava 1-(6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aS,6aR)-furo-  
/3,4-d//1,3/-dioxol-4S-yl)-4-(tetrahydro-pyran-2-yl-oxy)-but-  
2-yn-1-enu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 1,609 g, (11,48 mmolu), tetrahydro-2-(2-propenyloxy)-2H-pyranu, ve 20,0 ml, tetrahydrofurenu, bylo přidáno při teplotě minus 78,0°C, v atmosféře dusíku, a ze stálého míchání po dobu 20,0 minut, 7,70 ml, (11,48 mmolu), 1,6M roztoku n-butyllithie v hexanech.

Poté, po přidání 1,79 g, (12,61 mmolu), borontrifluorid-diethyletherátu ku reakční směsi, byla směs míchána po dobu 30,0 minut. Poté byl ku směsi přidán roztok, získaný rozpuštěním 1,0 g, (3,82 mmolu), (3aS,4S,6R,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové kyseliny methoxymethylemidu, t.j. Meziproduktu 30), připraveného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu, ve 2,0 ml, tetrahydrofurenu, a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě minus 78,0°C, v atmosféře dusíku, po dobu 3,0 hodin.

Poté byla reakční směs smíchána se 100,0 ml, nasyceného vodného roztoku chloridu amonného, a následně byla extrahována 3x vždy se 100,0 ml, ethylacetátu. Po oddělení organické a vodné fáze byly spojené organické extrakty vysušeny se síranem hořečnatým, a po odstranění rozpouštědla za vakua, byl získán surový produkt, ve formě hnědě zbarvené látky, olejovité konzistence, ( 2,52 g ).

Část, t.j. 0,50 g, surového produktu, získaného v rámci předcházející, výše popsané operace, byla přečištěna za použití urychlené sloupcové chromatografie, ( Biotage, s předloženou náplní 40,0 g, oxidu křemičitého. a za použití směsi 10%ního ethylacetátu v cyklohexanu, jako elučního činidla.

Bylo získáno 0,182 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bezbarvé látky, olejovité konzistence.

Hmotnostní spektrometrie; m/z; = 341,0, (MH<sup>+</sup> pro sloučeninu sumárního vzorce C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub> ) ;

M e z i p r o d u k t 32)

Příprava 4R-acetoxy-2S-(3-acetoxymethyl-isoxazol-5-yl)-5R-methoxy-tetrahydro-furen-3R-yl esteru kyseliny octové

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 3,18 g, ( 9,34 mmolu ), 1-(6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aS,6aR)-furo-/3,4-d/ /1,3/-dioxol-4S-yl)-4-( tetrahydro-pyren-2-yl-oxy)-but-2-yn-1-onu, t.j. Meziproduktu 31), získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu), ve 30,0 ml, methanolu, bylo přidáno 1,15 ml, (18,60 mmolu), 50%ního ( hmotnostní % ), roztoku hydroxylaminu ve vodě, a vzniklá reakční směs byla míchána v

atmosféře dusíku, při teplotě místnosti, po dobu 16,0 hodin. Po odstranění rozpouštědla odpařením bylo získáno 3,40 g, žlutě zbarvené látky, olejovité konzistence.

Část, t.j. 1,0 g, výše zmíněné látky olejovité konzistence, byla rozpuštěna ve 30,0 ml, methanolu, a po přidání 1,0 ml, 37%ní kyseliny chlorovodíkové, byl vzniklý roztok míchán při teplotě 50,0°C, v atmosféře dusíku, po dobu 24,0 hodin, a poté ještě byl zahříván za refluxu pod zpětným chladičem dalších 16,0 hodin.

Po ochlazení byla reakční směs naředěna se 30,0 ml, methanolu, a poté bylo 50% rozpouštědla odstraněno odpařením, a nahraženo se 2,0 ml, pyridinu, a 30,0 ml, toluenu. Tato směs byla poté odpařena do sucha, a byla získána temně hnědě až černě zbarvená viskózní látka, olejovité konzistence. Ku tomuto zbytku bylo přidáno, postupně 20,0 ml, pyridinu, dále 4-N,N-dimethyleminopyridin, a 4,0 ml, acetenhydridu. Tato směs byla poté míchána po dobu 3,0 hodin, a po odstranění rozpouštědla odpařením, byl zbytek vyjmut do 150,0 ml, dichlormethanu, a postupně promyt s 50,0 ml, kyseliny citronové = kyselina 2-hydroxypropen-1,2,3-trikerboxylová, dále 8%ním vodným roztokem hydrogenuhlíčitenu sodného, (100,0 ml), a se 100,0 ml, solanky, a poté, po vysušení se síranem hořečnatým, bylo rozpouštědlo za vakuu odstraněno, a vzniklý zbytek byl přečištěn za použití urychlené sloupcové chromatografie, (Biotage), s předloženou náplní 40,0 g, oxidu křemičitého, a eluce se směsí ethylacetát : cyklohexan, (2 : 1,0).

Bylo získáno 0,841 g, žádané, v nădpise uvedené sloučeniny, ve formě žlutě zbarvené látky, olejovité konzistence.

TLC, (oxid křemičitý, samotný ethylacetát):

$R_f = 0,66;$

## Meziprodukt 33)

Příprava 4R-acetoxy-5S-(3-acetoxymethyl-isoxazol-5-yl)-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl-esteru kyseliny octové

Ku 0,158 g, (0,84 mmolu), 2,6-dichlorpurinu, bylo přidáno 5,0 ml, 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilizanu, a vzniklá reakční směs byla míchána v atmosféře dusíku, při teplotě 100,0°C, po dobu 16,0 hodin.

Po ochlazení bylo rozpouštědlo z reakční směsi odpařeno, a zbytek byl azeotropicky zpracován s 5,0 ml bezvodého toluenu, a po následném odpaření do sucha byla získána bíle zbarvená, pevná látka smorfního charakteru, ku které bylo přidáno 1,35 ml, roztoku, získaného rozpuštěním 0,100 g, (0,279 mmolu), 4R-acetoxy-2S-(3-acetoxymethyl-isoxazol-5-yl)-5R-methoxy-tetrahydro-furen-3R-yl-esteru kyseliny octové, t.j. Meziproduktu 32), (připravené v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu), ve 1,35 ml, bezvodého acetonitrilu. Po přidání dalších 2,0 ml, bezvodého acetonitrilu, byla reakční směs ochlazená na teplotu 0°C, a za stálého míchání bylo k ní přidáno 0,165 ml, (0,92 mmolu), trimethylsilyltrifluormethylsulfonátu, (TMSOTf).

Po následném vytemperování na teplotu místnosti během 20,0 minut, byla směs zahřívána za míchání, při teplotě 80,0°C, po dobu 20,0 hodin. Po ochlazení byla směs poté nalita do 20,0 ml, 8%ního vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, a poté byla extrahována 2x vždy se 30,0 ml, ethylacetátu. Po vysušení získaného extraktu se síranem hořečnatým, byla směs odpařena, a byla získána hnědě zbarvená látka, gumovité konzistence, která byla přečištěna urychlenou sloupcovou chromatografií, (Biotage), s předem neplněným sloupcem se 8,0 g oxidu křemičitého, a za použití směsi ethylacetát : cyklohexan, jako elučního činidla.

Bylo získáno 0,140 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny,

ve formě bíle zbarvené, krystalické látky.

TLC, ( oxid křemičitý, samotný ethylacetát):

$R_f = 0,55;$

M e z i p r o d u k t 34)

Příprava 4R-acetoxy-5S-(3-acetoxymethyl-isoxazol-5-yl)-2R-  
/2-chlor-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furen-  
3R-yl esteru kyseliny octové

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 0,100 g, (0,194 mmolu), 4R-acetoxy-5S-(3-acetoxymethyl-isoxazol-5-yl)-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-tetrahydro-furen-3R-yl-esteru kyseliny octové, t.j. Meziproduktu 33), získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu, ve 5,0 ml, isopropylethanolu, bylo přidáno 0,025 g, (0,29 mmolu), 1-ethylpropylaminu, a 0,033 g, (0,252 mmolu), N,N-diisopropylethylaminu, a vzniklá reakční směs byla zahřívána za míchání, při teplotě 50,0°C, po dobu 16,0 hodin.

Po odstranění rozpouštědla odpařením bylo získáno 0,104g žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě žlutě zbarvené látky, gumovité konzistence.

LC/MS System C:

$R_t = 3,50$  minuty,  $m/z = 565,0$  MH<sup>+</sup>;



Meziprodukt 35)

Příprava 1-(6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aS,6aR)-furo-  
/3,4-d//1,3/-dioxol-4S-yl)-pent-2-yn-1-onu

Ku cca 20,0 ml, 1-butynu, nakondenzovanému v atmosféře dusíku, a při teplotě minus 78,0°C, do reakční baňky, bylo přidáno 140,0 ml, tetrahydrofuranu, a následně, během 10,0 minut, 25,0 ml, ( 75 molu), 3M roztoku methylnesiumchloridu.

Vzniklá reakční směs byla po vytemperování na teplotu místnosti míchána po dobu 5,0 hodin, a po ochlazení na teplotu 0 - až 5,0°C, byl přidán během 20,0 minut roztok, získaný rozpuštěním 21,07 g, methoxymethylamidu kyseliny (3aS,4S,6R, 6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové, t.j. Meziproduktu 30), ( 80,73 mmolu), ve 40,0 ml, tetrahydrofuranu.

Tato reakční směs byla poté míchána při teplotě 0 až 5°C, po dobu 1,0 hodiny, a poté byla ponechána stát v klidu při teplotě 4,0°C přes noc. Poté bylo ku reakční směsi přidáno při teplotě 0 až 5°C, a za stálého míchání, 200,0 ml, 30%ního roztoku chloridu amonného, a následně ještě 150,0 ml, 2M roztoku kyseliny chlorovodíkové.

Poté byla směs 2x extrahována vždy se 200,0 ml, ethylacetátu, a po oddělení vodné a organické fáze, byly organické extrakty spojeny, a po vysušení se síranem sodným, bylo rozpouštědlo za vakua odstraněno. Zbytek byl přečištěn pomocí urychlené sloupcové chromatografie, za použití oxidu křemičitého, a směsi hexan : ethylacetát, jako elučního činidla.

Bylo získáno 13,76 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

TLC, ( oxid křemičitý, 20%ní směs ethylacetátu v hexanu):

$R_f = 0,36;$

## Meziprodukt 36)

Příprava 1-(6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aS,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4S-yl)-pentan-1,3-dion-3-oximu

Směs, připravená smícháním 15,02 g, ( 59,10 mmolu), 1-(6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aS,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4S-yl)-pent-2-yn-1-onu, t.j. Meziproduktu 35), získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu, se 300,0 ml, methenolu, byla dále smíchána se 7,20 ml, (235,20 mmolu), 50%ního vodného roztoku hydroxyleminu, a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 22,0°C po dobu 5,0 hodin.

Poté byla reakční směs zahuštěna, výsledný zbytek ve formě bíle zbarvené látky, byl vyjmut do 500,0 ml, ethylacetátu, a získaný roztok byl postupně promyt se 100,0 ml, vody, a se 100,0 ml, solanky, a po vysušení se síranem sodným, bylo rozpouštědlo za vakua odstraněno.

Bylo získáno 15,81 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, (která byla za vysokého vakua přes noc vysušena), ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

TLC, ( Oxid křemičitý, diethylether, hexan):

$R_f = 0,10;$

## Meziprodukt 37)

Příprava 2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-1,9-dihydro-purin-6-enu

Směs, připravená smícháním 6,0 g, ( 28,00 mmolu), 2-bromhypoxanthinu, a 7,0 ml, ( 56,0 mmolu), 2-piperidinetyleminu,

ve 30,0 ml, 2-methoxyethanolu, byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem přes noc. Poté, po ochlazení reakční směsi na teplotu místnosti, vznikla žlutě zbarvená sraženina. Další sraženina byla získána po přidání 50,0 ml vody.

Po míchání po dobu 1,0 hodiny, byla suspenze zfiltrována, a získaná pevná látka byla promyta s vodou, a vysušena za vakuu, a bylo tak připraveno 5,60 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

LC/MS System C :

$R_t = 0,82$  minut;  $m/z = 263,0$  MH<sup>+</sup>;

M e z i p r o d u k t 38)

Příprava (6-chlor-9H-purin-2-yl)-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-aminu

Ku směsi, připravené smícháním 4,0 ml, (31,00 mmolu), N,N-dimethylanilinu, a 30,0 ml, (314,0 mmolu), oxychloridu fosforečného, míchané při teplotě místnosti po dobu 10,0 minut, bylo přidáno po částech 5,50 g, (20,00 mmolu), 2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-1,9-dihydro-purin-6-onu, t.j. Meziproduktu 37), získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu, a vzniklá reakční směs byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 15,0 minut.

Po ochlazení byl ze směsi odpařen za vakuu oxychlorid fosforečný, a zbytek byl zpracován ezeotropicky, za trojnásobného použití 50,0 ml toluenu. Po přečištění zbytku pomocí urychlené sloupcové chromatografie, (Biotage), se sloupcem naplněným s 90,0 g, oxidu křemičitého, a za použití směsi 10% methanolu/chloroformu/1% amoniaku, jako elučního činidla, bylo získáno 4,980 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny,

ve formě slabě žlutě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System C:

$R_t = 1,61$  minuty;  $m/z = 281,0$   $MH^+$ ;

M e z i p r o d u k t 39)

Příprava N6-(2,2-difenyl-ethyl)-N2-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-9H-purin-2,6-diaminu

Směs, připravená smícháním 5,000 g, (17,80 mmolu), (6-chlor-9H-purin-2-yl)-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-aminu, t.j. Meziproduktu 38), získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu, dále 6,20 ml, N,N-diisopropylethylaminu, (36,0 mmolu), a 5,200 g, (27,0 mmolu), 2,2-difenyylethylaminu, ve 100,0 ml, isopropanolu, byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem přes noc.

Poté, co bylo rozpouštědlo po ochlazení z reakční směsi za vakuu odstraněno, byl zbytek přečištěn pomocí urychlené sloupcové chromatografie, za použití sloupce (Biotage), naplněného s 90,0 g. oxidu křemičitého, a směsí 5% methanolu/chloroformu/ a 1% amoniaku, jako elučního činidla.

Bylo získáno 4,500 g, žádané v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

LC/MD System C:

$R_t = 2,47$  minuty;  $m/z = 442,0$   $MH^+$ ;

## M e z i p r o d u k t 40)

## Příprava 4R-acetoxy-2S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5R-methoxy-tetrahydro-furen-3R-yl esteru kyseliny octové

Ku směsi, připravené smícháním 15,76 g, ( 54,91 mmolu), 1-(6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aS,6aR)-furo-/3,4-d-/1,3/-dioxol-4S-yl)-penten-1,3-dion-3-oximu, t.j. Meziproduktu 36), získaného v rámci výše popsáného postupu, se 400,0 ml, methanolu, bylo přidáno 25,0 ml, koncentrované kyseliny chlorovodíkové, a vzniklá reakční směs byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem, po dobu 22,0 hodin.

Poté byla směs za sníženého tlaku zahuštěna, a 2x spoluodpařena se směsí methan/toluen. Vzniklý zbytek byl rozpuštěn ve 200,0 ml, dichlormethanu, a získaný roztok byl smíchán postupně se 100,0 ml, pyridinu, dále se 30,0 ml, acetanhydridu, ( 318,00 mmolu), a se 0,064 g, 4-dimethylaminopyridinu, a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 16,0 hodin. Poté byla směs naředěna se 200,0 ml, dichlormethanu, a poté postupně promyta s 8%ním vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, ( 400,0 ml), dále 3x vždy se 300,0 ml, 2M roztoku kyseliny chlorovodíkové, a oddělená vodná vrstva byla extrahována se 100,0 ml, dichlormethanu.

Spojené organické vrstvy byly poté vysušeny se síranem sodným, a rozpouštědlo bylo za vakua odstraněno. Zbytek, ve formě hnědě zbarvené látky, byl přečištěn za použití urychlené sloupcové chromatografie, a za použití oxidu křemičitého, a směsi hexan : ethylacetát, ( 1,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 5,710 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě oranžově zbarvené látky, olejovité konzistence.

TLC; ( oxid křemičitý, směs 50%ního ethylacetátu v hexanu):

$R_f = 0,38;$

## Meziprodukt 41)

Příprava 4S-acetoxy-5S-/6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2R-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furen-3R-yl esteru kyseliny octové

Suspenze, připravená smícháním 0,500 g, ( 1,00 mmol ), N6-(2,2-difenyl-ethyl)-N2-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-9H-purin-2,6-diaminu, t.j. Meziproduktu 39), získaného v rámci výše popsaného postupu, se 5,0 ml; 1,1,1,3,3,3-hexamethylidisilazenu, byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 3,50 hodiny.

Poté, po odstranění rozpouštědla za vakua, byl vzniklý zbytek zpracován 3x s 5,0 ml, toluenu, ( bezvodého), a ku zbytku, ve 2,0 ml, acetonitrilu, bylo přidáno 0,420 g, (1,30 mmolu), 4R-acetoxy-2S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5R-methoxy-tetrahydrofuran-3R-yl esteru kyseliny octové, t.j. Meziproduktu 40), získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu, a 0,16 ml, ( 1,00 mmol), 1,8-diazabicyklo-/5.5.0/-undec-7-enu, a ku vzniklé reakční směsi, ochlazené na teplotu 0°C, bylo přidáno 0,60 ml, ( 3,30 mmolu), trimethylsilyltrifluormethylsulfonátu.

Poté, po vytemperování směsi na teplotu místnosti, byla směs zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem přes noc. Po ochlazení byla směs nalita do 10,0 ml, nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, a poté byla 3x extrahována, vždy s 15,0 ml ethylacetátu. Po oddělení vodné a organické fáze byly spojené organické extrakty promyty s 10,0 ml vody, a po vysušení se síranem hořečnatým, bylo rozpouštědlo za vakua odstraněno.

Zbytek byl přečištěn pomocí urychlené sloupcové chromatografie, za použití sloupce (Biotage), naplněného s 8,0 g oxidu křemičitého, a směsi 5% methanolu/chloroformu/1% amoniaku, jako elučního činidla.

Bylo získáno 0,198 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System C:

$R_t = 2,89$  minuty;  $m/z = 722,0$   $MH^+$ ;

P ř í k l a d y

P ř í k l a d 1)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-diformiátu

Směs, připravená smícháním 0,02 g, ( 0,043 mmolu), 4R-acetoxy-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl esteru kyseliny octové, t.j. Meziproduktu 3), získaného v rámci postupu, popsaného výše, a dále 0,1 mmolu/ml 2,2-difenyloethylaminu v isopropanolu, (0,581 ml, 0,058 mmolu), a 0,345 ml, ( 0,069 mmolu), 0,2 mmolu/ml diisopropylethylaminu, byla v uzavřené reakční trubici, ( na př. Reactivial<sup>(R)</sup> ), zahřívána při teplotě 53,0°C, po dobu 16,0 hodin.

Poté, co byly těkavé složky pomocí proudu dusíku z reakční směsi odstraněny, byl ku vzniklému zbytku přidán 2-piperidin-1-yl-ethylamin, ( 0,044 g; 0,344 mmolu), a 0,20 ml, dimethylsulfoxidu, a tato směs byla zahřívána při teplotě 92,0°C po dobu 4,0 dnů.

Výsledný surový produkt byl přečištěn autopreparativní

79

vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií (HPLC), a po vy-mražení (lyofilizaci), bylo získáno 0,0029 g, žádané, v nad-pise uvedené sloučeniny, ve formě slabě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t$  = 4,24 minuty;  $m/z$  = 639,0  $MH^+$ ;

V rámci Příkladu 1), uvažujeme i o použití alternativní-ho postupu, za použití reakce (2R,3R,4S,5S)-2-/2-chlor-6-(2,2-difenyl-ethylamino)-purin-9-yl/-5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-te-trahydro-furen-3,4-diolu, t.j. Meziproduktu 7), získaného v rámci postupu, popsáno výše, s 2,-piperidin-1-yl-ethylaminem, v dimethylsulfoxidu, za zvýšené teploty.

P ř í k l a d 1)

( Alternativní příprava )

Příprava 2R-/6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furen-3R,4S-diol-trifluoracetátu

Roztok, připravený rozpuštěním 0,125 g, ( 0,10 mmolu), 4S-acetoxy-5S-/6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2R-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl esteru kyseliny octové, t.j. Meziproduktu 41), získaného v rámci postupu popsáno výše), v 5,0 ml 10%ního amonisku v methanolu, byl míchán při teplotě místnosti přes noc.

Po odpaření rozpouštědla z reakční směsi za vakua, byl zbytek přečištěn preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chro-



matografií, za použití gradientové eluce s 5%ním až 95%ním acetonitrilem.

Bylo získáno 0,100 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

LC/MS System C:

$R_t = 2,77$  minut;  $m/z = 639,0$   $MH^+$ ;

P ř í k l a d 2)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/6-(2,2-difenyl-ethylemino)-2-(2-morfolin-4-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl) - tetrahydro-furan-3,4-diol-d<sub>4</sub>formiátu

Analogickým postupem, popsaným výšs v rámci předcházejícího Příkladu 1), bylo připraveno za použití 0,045 g, ( 0,344 mmolu), 2-( morfolin-4-yl)-ethylaminu, po následné lyofilizaci, 0,01 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t = 4,07$  minut;  $m/z = 641,0$   $MH^+$ ;

P ř í k l a d 3)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5-/6-fenethyl-amino-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol- diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), byla připravena v nadpise uvedená, žádaná sloučenina, ze použití 0,581 ml, ( 0,058 mmolu); 0,1 mmol/ml, roztoku fenylethylaminu, v isopropanolu, a 0,045 g, ( 0,344 mmolu), 2-(2-piperidin-1-yl)-ethylaminu.

Směs, připravená smícháním 0,02 g, ( 0,043 mmolu), 4R-acetoxy-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl-esteru kyseliny octové, t.j. Meziproduktu 3), získaného v rámci výše popsaného postupu, dále 0,581 ml, ( 0,058 mmolu), 0,1 mmol/ml roztoku fenylethylaminu v isopropanolu, a 0,345 ml, ( 0,069 mmolu); 0,2 mmol/ml roztoku diisopropylethylaminu v isopropanolu, byla zahřívána v uzavřené reakční trubici, ( na př. Reacti-vial<sup>(R)</sup>), při teplotě 53,0°C, po dobu 16,0 hodin.

Poté byly těkavé složky z reakční směsi v proudu dusíku odstraněny, a ku vzniklému zbytku bylo přidáno 0,045 g, ( 0,344 mmolu), 2-piperidin-1-yl-ethylaminu, a 0,20 ml, dimethylsulfoxidu, a tato směs byla zahřívána při teplotě 92,0°C, po dobu 4 dnů. Výsledný surový produkt byl přečištěn pomocí auto preparativní vysokovýkonné kapalinové chromatografie, (HPLC), a po následné lyofilizaci bylo získáno 0,004 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t$  = 3,90 minut;  $m/z$  = 583,0  $MH^+$ ;

P ř í k l a d 4)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(2-hydroxy-ethylamino)-purin-9-yl/-5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-formiátu

Směs, připravená smícháním 0,50 ml, ( 0,047 mmolu), 4R-acetoxy-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl-esteru kyseliny octové, t.j. Meziproduktu 3), ( 0,044 g/ml), získaného v rámci výše popsaného postupu přípravy, a 0,013 ml, ( 0,074 mmolu), diisopropylethyleminu, byla zahřívána v uzavřené reakční trubici, ( na př. Reacti-vial<sup>(R)</sup> ), při teplotě 53,0°C, po dobu 16,0 hodin.

Poté byly těkavé složky z reakční směsi v produktu dusíku odstraněny, a ku zbytku bylo přidáno 0,017 g, ( 0,28 mmolu), ethanolaminu, a 0,10 ml, dimethylsulfoxidu.

Poté byla reakční směs zahřívána při teplotě 90°C po dobu 5 dnů. Výsledný surový produkt byl přečištěn autopreparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií ( HPLC ), a po následné lyofilizaci bylo získáno 0,007 g, žádané, v nespise uvedené sloučeniny, ve formě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t = 2,98$  minut;  $m/z = 572,0$  MH<sup>+</sup>;

P ř í k l a d 5)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5-{6-(1-ethyl-propylemino)-2-/2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino/-purin-9-yl}-tetrahydro-furan-3,4-diol-diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci předcházejícího, Příkladu 4), byla za použití 0,005 g, ( 0,056 mmolu),

1-ethylpropylaminu, a 0,035 g, ( 0,28 mmolu), 2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylaminu, ( připraveného z příslušného dihydrochloridu neutralizací s mírným přebytkem pevného hydroxidu sodného v methanolu, a odpařením těkavých složek z reakční směsi v proudu dusíku), a zehříváním vzniklé reakční směsi při teplotě 90,0°C, po dobu 5 dnů.

Po následné lyofilizaci bylo získáno 0,009 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t$  = 3,61 minut;  $m/z$  = 526,0  $MH^+$ ;

P ř í k l a d 6)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5-/6-(1-ethyl-propylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diol-diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 4), byla za použití 0,005 g, ( 0,056 mmolu), 1-ethylpropylaminu, a 0,036 g, ( 0,28 mmolu), 2-(2-piperidin-1-yl)-ethylaminu, zehříváných ve formě reakční směsi při teplotě 90,0°C, po dobu 5,0 žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

Směs, připravená smícháním 0,50 ml, ( 0,047 mmolu), 4R-acetoxy-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl esteru kyseliny octové, t.j. Meziproduktu 3), ( 0,044 g/ml), dále 0,005 g, ( 0,056 mmolu), 1-ethyl-propylaminu, a 0,013 ml, ( 0,074 mmolu), diisopropylethylaminu, byla zehřívána v uzavřené reakční trubici, ( na př. Reacti-viel<sup>(R)</sup> ), při teplotě 53,0°C, po dobu 16,0 hodin.

Poté byly z reakční směsi odstraněny v proudu dusíku těkavé složky, a ku zbytku bylo přidáno 0,036 g, (0,28 mmolu), 2-piperidin-1-yl-ethyleminu, a 0,10 ml, dimethylsulfoxidu, a tato směs byla zahřívána při teplotě 90,0°C po dobu 5 dnů.

Výsledný surový produkt byl přečištěn pomocí autoprepreativní vysokovýkonné kapalinové chromatografie, (HPLC), a po následné lyofilizaci bylo získáno 0,004 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t = 3,76$  minut;  $m/z = 529,0$  MH<sup>+</sup>;

P ř í k l a d 7)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2- {6-(3,3-dimethyl-butylemino)-2-/2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylemino/-purin-9-yl} -5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-diiformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 4), bylo za použití 0,006 g, (0,056 mmolu), 3,3-dimethylbutylaminu, a 0,035 g, (0,28 mmolu), 2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethyleminu, (přípraveného analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 5), a zahříváním reakční směsi při teplotě 90,0°C, po dobu 5 dnů, a po následné lyofilizaci, připraveno 0,007 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t = 3,80$  minuty;  $m/z = 540,0$  MH<sup>+</sup>;

## P ř í k l a d 8)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5-/6-(cyklopentylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diol-diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 4), bylo za použití 0,005 g, (0,056 mmolu), cyklopentylaminu, a 0,036 g, (0,28 mmolu), 2-piperidin-1-yl-ethylaminu, a po zahřátí vzniklé reakční směs při teplotě 90,0°C po dobu 5 dnů, a následné lyofilizaci, připraveno 0,003 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t = 3,44$  minut;  $m/z = 527,0$  MH<sup>+</sup>;

## P ř í k l a d 9)

Příprava N- { 2-/9-/5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydro-furan-2R-yl/-6-(tetrahydro-thiopyren-4-yl-amino)-9H-purin-2-yl-amino/-ethyl } -guanidinu diformiátu

Směs, připravená smícháním 0,15 g, (0,32 mmolu), 4R-acetoxy-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl-esteru kyseliny octové, t.j. Meziproduktu 3), získaného v rámci výše popsaného přípravy, dále 0,041 g, (0,35 mmolu), tetrahydro-thiopyren-4-yl-aminu, a 0,139 ml, (0,80 mmolu), diisopropylethyleminu, ve 2,50 ml, isopropanolu, byla zahřívána v uzavřené reakční trubici, (na př. Reacti-vial<sup>(R)</sup>), při teplotě 50,0°C, po dobu 19,0 hodin.

86

Poté, co byly těkavé složky v produktu dusíku z reakční směsi odstraněny, byl vzniklý zbytek rozpuštěn v 0,60 ml, dimethylsulfoxidu.

Jedna šestina vzniklého roztoku byla přenesena do delší uzavřené reakční trubice, a po přidání 0,021 ml, (0,32 mmolu), ethylendiaminu, byla reakční směs zahřívána v tepelném rozmezí 90,0 až 92,0°C, po dobu 3 dnů. Poté, po ochlazení na teplotě místnosti, byla reakční směs naředěna s 0,50 ml, 50%ního vodného ethanolu, a bylo k ní přidáno 0,016 g, (0,11 mmolu), 1H-pyrazol-karboxamidinu.hydrochloridu, a 0,007 g, (0,11 mmolu), imidazolu, a tato směs byla zahřívána při teplotě 60,0°C po dobu 4,0 dnů.

Poté, po přidání dalších 0,016 g, (0,11 mmolu), 1H-pyrazol-karboxamidinu.hydrochloridu, a 0,007 g, (0,11 mmolu), imidazolu, byla reakční směs zahřívána dále po dobu 4 dnů. Poté, po odstranění těkavých složek v proudu dusíku, byl výsledný zbytek ve formě surového produktu přečištěn autopreparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií (HPLC), a po následné lyofilizaci bylo získáno 0,003 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t = 2,47$  minut;  $m/z = 533,0$  MH<sup>+</sup>;

P ř í k l a d 10)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5-/6-(3-fluor-4-hydroxy-fenylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diol-diformiátu

Směs, připravená smícháním 0,15 g, (0,32 mmolu), 4R-acetoxy-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl esteru kyseliny octové, t.j. Meziproduktu 3), získaného v rámci výše popsaného postupu, a 0,139 ml, (0,80 mmolu), diisopropylethylaminu, ve 2,50 ml, isopropanolu, byla zehřívána v uzavřené reakční trubici, (na př. Reacti-vial<sup>(R)</sup>), při teplotě 50,0°C, po dobu 19,0 hodin.

Poté, co byly těkavé složky v proudu dusíku z reakční směsi odstraněny, byl výsledný zbytek rozpuštěn v 0,60 ml, dimethylsulfoxidu, a jedna šestina ze získaného roztoku byla přenesena do další uzavřené reakční trubice, a a po přidání 0,041 g (0,32 mmolu), 2-piperidin-1-yl-ethylaminu, byla směs zehřívána v tepelném rozmezí 90,0 až 92,0°C po dobu 4 dnů.

Výsledný surový produkt byl přečištěn pomocí autoprepreativní vysokovýkonné kapalinové chromatografie, (HPLC), a po následné lyofilizaci bylo získáno 0,01 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě s nádechem do běla, slabě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t = 3,53$  minuty;  $m/z = 569,0$  MH<sup>+</sup>;

P ř í k l a d 11)

Příprava methylemidu diformiátu kyseliny 2-/9-/5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydro-furan-2R-yl/-2-piperidin-1-yl-ethylamino)-9H-purin-6-yl-amino/-ethansulfonové

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci předcházejícího Příkladu 10), bylo ze použití 2-aminoethylsulfonové ky-



seliny-methylamidu, a 0,041 g, ( 0,32 mmolu), 2-piperidin-1-yl-ethylaminu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C po dobu 4 dnů, a následné lyofilizaci , připraveno 0,011 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě s nádechem do běla, slabě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t$  = 3,41 minuty;  $m/z$  = 580,0  $MH^+$ ;

P ř í k l a d 12)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5-/2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-6-( tetrahydro-thiopyran-4-yl-amino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diol-diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 10), bylo za použití 0,04 g, ( 0,35 mmolu), tetrahydro-thiopyran-4-yl-aminu, a 0,041 g, ( 0,32 mmolu), 2- piperidin-1-yl-ethylaminu, a po zahřívání reakční směs při teplotě 90,0°C, po dobu 3 dnů, a po následné lyofilizaci, připraveno 0,011 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě s nádechem do běla, slabě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t$  = 2,33 minuty;  $m/z$  = 559,0  $MH^+$ ;

P ř í k l a d 13)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5-/2-(2-pyridin-2-yl-ethylamino)-6-(tetrahydro-pyran-4-yl-amino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furen-3,4-diol-diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkledu 10), bylo za použití 0,035 g, (0,35 mmolu), tetrahydropyran-4-yl-aminu, a 0,039 g, (0,32 mmolu), 2-pyridin-2-yl-ethylaminu, a po zahřívání reakční směs při teplotě 90,0°C po dobu 10 dnů, a po následné lyofilizaci, připraveno 0,013 g, žádané, v nădpise uvedené sloučeniny, ve formě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t = 2,21$  minuty;  $m/z = 537,0$  MH<sup>+</sup>;

P ř í k l e d 14)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5-/2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-6-(tetrahydro-pyran-4-yl-amino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furen-3,4-diol-diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 10), bylo za použití 0,035 g, (0,35 mmolu), tetrahydropyran-4-yl-aminu, a 0,041 g, (0,32 mmolu), 2-piperidin-1-yl-ethylaminu, a po zahřívání reakční směs při teplotě 90,0°C, po dobu 3 dnů, a po následné lyofilizaci, připraveno 0,004 g, žádané, v nădpise uvedené sloučeniny, ve formě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t = 2,17$  minuty;  $m/z = 543,0$  MH<sup>+</sup>;

## P ř í k l a d 15)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5-/2-(1S-hydroxymethyl-2-fenyl-ethylamino)-6-(tetrahydro-pyran-4-yl-amino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diol-formiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 10), bylo ze použití 0,035 g, (0,35 mmolu), tetrahydropyran-4-yl-aminu, a 0,048 g, (0,32 mmolu), (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C po dobu 12 dnů, a po následné lyofilizaci, připraveno 0,015 g žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě žlutevo-hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t = 2,64$  minuty;  $m/z = 566,0$  MH<sup>+</sup>;

## P ř í k l a d 16)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-{ 6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-/2-(pyridin-2-yl-amino)-ethylamino/-purin-9-yl } -5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), bylo ze použití 0,047 g, (0,344 mmolu), 2-(pyridin-2-yl-amino)-ethylaminu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 92,0°C, po dobu 4 dnů, a po následné lyofilizaci, připraveno 0,004 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t = 4,27$  minuty;  $m/z = 648,0$  MH<sup>+</sup>;

## P ř í k l a d 17)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(1S-hydroxymethyl-2-fenyl-ethylamino)-purin-9-yl/-5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-formiátu

Analogickým postupem, popsáným výše v rámci Příkladu 1), bylo za použití 0,104 g, (0,688 mmolu), (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 92,0°C, po dobu 9 dnů, a po následné lyofilizaci, připraveno 0,0054 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t = 4,67$  minuty;  $m/z = 662,0$  MH<sup>+</sup>;

## P ř í k l a d 18)

Příprava 4-(2- { 6-amino-9-/5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydro-furan-2R-yl/-9H-purin-2-yl-amino } -ethyl)-benzensulfonamidu. formiátu

Do roztoku 0,13 g, (0,28 mmolu), 4R-acetoxy-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl- esteru kyseliny octové, t.j. Meziproduktu 3), získaného v rámci výše popsáného postupu přípravy, v 10,0 ml, tetrahydrofuranu, bylo za stálého míchání, v atmosféře dusíku, a při teplotě minus 78,0°C, nakondenzováno cca 20,0 ml plynného amoniaku, a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Po odpaření směsi ze vakuu, bylo získáno 0,153 g, žlutě zbarvené látky, pěnovitého charakteru.

Jedna šestina tohoto materiálu, (0,0255 g) byla zahřívána spolu se 0,069 g, (0,344 mmolu), 4-(2-aminoethyl)-benzen-sulfonamidu v 0,20 ml, dimethylsulfoxidu, při teplotě 92,0°C, po dobu 4 dnů. Výsledný surový produkt byl přečištěn autopreparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií, (HPLC), a po následné lyofilizaci bylo získáno 0,002 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t$  = 3,47 minut;  $m/z$  = 531,0;

P ř í k l a d 19)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/2-(trans-4-amino-cyklohexylamino)-6-(2,2-difenyl-ethylamino)-purin-9-yl/-5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-diformiátu

-Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 4), bylo za použití 0,032 g, (0,28 mmolu), trans-cyklohexan-1,4-diaminu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C, po dobu 5 dní, a po následné lyofilizaci, získáno 0,005 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t$  = 2,62 minuty;  $m/z$  = 625,0  $MH^+$ ;

## P ř í k l a d 20)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5-{ 6-(3-jod-benzylamino)-2-/2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino/-purin-9-yl} -tetrahydro-furan-3,4-diol-diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 4), bylo za použití 0,013 g, ( 0,056 mmolu), 3-jodbenzylaminu, a 0,035 g, ( 0,28 mmolu), 2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylaminu, (připraveného z příslušného dihydrochloridu neutralizací s mírným nedostatkem pevného hydroxidu sodného v methanolu), a odpařením těkavých složek z reakční směsi v proudě dusíku při teplotě 90,0°C, po dobu 5 dní, získáno po následné lyofilizaci 0,011 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t = 3,64$  minuty;  $m/z = 672,0$  MH<sup>+</sup>;

## P ř í k l a d 21)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-{ 6-(2-cyklohexyl-ethylamino)-2-/2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino/-purin-9-yl} -5-( 3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 4), bylo za použití 0,007 g, ( 0,056 mmolu), 2-cyklohexylethylaminu, a 0,035 g, ( 0,28 mmolu ), 2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylaminu, ( připraveného z příslušného dihydrochloridu neutralizací s mírným nedostatkem pevného hydroxidu sodného v methanolu), a odpařením těkavých složek z reakční směsi v proudě

dusíku, při teplotě 90,0°C, po dobu 5 dnů, získáno po následné lyofilizaci 0,009 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t = 3,70$  minuty;  $m/z = 566,0$ ,  $MH^+$ ;

P ř í k l a d 22)

Příprave (2R,3R,4S,5S)-2-/6-(2-cyklohexyl-ethylamino)-2-(1S-hydroxy-methyl-2-fenyl-ethylamino)-purin-9-yl/-5-(3-ethyl-iso-xazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu. formiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 4), bylo za použití 0,007 g, (0,056 mmolu), 2-cyklohexylethyleminu, a (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu, a po zahřívání reakční směsi nejprve při teplotě 90,0°C, po dobu 9 dnů, a poté ještě při teplotě 100,0°C, po dobu 3 dnů, a následně, konečné lyofilizaci, připraveno 0,006 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t = 4,53$  minuty;  $m/z = 592,0$ ,  $MH^+$ ;

P ř í k l a d 23)

Příprava N-(2-{ 6-(2,2-difenyl-ethylamino)-9-<sup>5S</sup>-(3-ethyl-  
isoxazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydro-furan-2R-yl/-9H-purin-  
2-yl-amino }-ethyl)-guanidinu. diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 4), bylo za použití 0,017 g, (0,28 mmolu), ethylendiáminu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C, po dobu 2 dnů, a po následné lyofilizaci, připraveno 0,009 g, (2R,3R,4S,5S)-2-  
/2-(2-amino-ethylamino)-6-(2,2-difenyl-ethylamino)-purin-9-yl/-  
5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu. diformi-  
átu, ve formě slabě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t = 2,61$  minuty;  $m/z = 571,0$ ,  $MH^+$ ;

V předcházející, výše popsané operaci získaný amin, byl zahříván s 0,002 g, (0,03 mmolu), imidazolu, a s 5,0 mg, (0,03 mmolu), 1H-pyrazol-karboxamidinu. hydrochloridu, ve směsi 0,25 ml, vody, a 0,25 ml, ethanolu, při teplotě 62,0°C, po dobu 24,0 hodin. Po odstranění rozpouštědla byl vzniklý zbytek přečištěn autopreparativní vysokovýkonnou plynovou chromatografií.



(HPLC). a po následné lyofilizaci, bylo získáno 0,001 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t = 3,84$  minuty;  $m/z = 613,0$   $MH^+$ ;

P ř í k l a d 24)

Příprava N-(4-{6-(2,2-difenyl-ethylamino)-9-/5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydro-furan-2R-yl/-9H-purin-2-yl-amino}-cyklohexyl)-acetamidu. formiátu

V nadpise uvedená, žádaná sloučenina, byla v množství 0,003 g, ve formě slabě hnědě zbarvené, pevné látky, jako vedlejší produkt reakce, popsané výše v rámci Příkladu 19), a po následné lyofilizaci, jako posledního stupně izolace zmíněné sloučeniny, připravena.

LC/MS System B:

$R_t = 3,02$  minuty;  $m/z = 667,0$   $MH^+$ ;

P ř í k l a d 25)

Příprava methylemidu kyseliny 2-/9-/5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydro-furan-2R-yl/-2-(2-guanidin-ethylamino)-9H-purin-6-yl-amino/-ethansulfonové, diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 9), bylo za použití 0,041 g, (0,35 mmolu), methylamidu kyseliny 2-aminoethylsulfonové, a po lyofilizaci, připraveno 0,013 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě hygroskopické, hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t = 3,38$  minuty;  $m/z = 554,0$   $MH^+$ ;

P ř í k l a d 26)

Příprava N-(2- $\left\{ 6-(1,1\text{-dioxo-hexahydro-1-lambda-6-thiopyran-4-yl-amino})-9-5S-(3\text{-ethyl-isoxazol-5-yl})-3R,4S\text{-dihydroxy-tetrahydro-furan-2R-yl/-9H-purin-yl-amino} \right\}$ -ethyl)-guanidinu. diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 9), bylo za použití 0,052 g, (0,35 mmolu), 1,1-dioxo-hexahydro-1-lambda-6-thiopyren-4-yl-aminu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 50,0°C, po dobu 4 dnů, a poté ještě za přítomnosti 0,021 ml, (0,32 mmolu), ethylendiaminu, při teplotě 90,0°C, po dobu 5 dnů, a po následné konečné lyofilizaci, připraveno 0,002 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě oranžovo-hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t = 2,31$  minuty;  $m/z = 565,0$   $MH^+$ ;

## P ř í k l a d 27)

Příprava methylemidu kyseliny 2-/9-/5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydro-furan-2R-yl/-2-(1S-hydroxymethyl-2-fenyl-ethylamino)-9H-purin-6-yl-amino/-ethansulfonové. formiátu

Analogickým postupem, popsáným výše v rámci Příkladu 10), bylo za použití 0,048 g, (0,35 mmolu), methylemidu kyseliny 2-aminoethylsulfonové, a velkého přebytku (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C, po dobu 12 dnů, a následné konečné lyofilizaci, připraveno 0,014 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě žlutavě-hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t = 3,88$  minuty;  $m/z = 603,0$  MH<sup>+</sup>;

## P ř í k l a d 28)

Příprava 1- $\left\{ 4-/9-/5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydro-furan-2R-yl/-2-(1S-hydroxymethyl-2-fenyl-ethylamino)-9H-purin-6-yl-amino/-piperidin-1-yl \right\}$ -ethanonu. formiátu

Analogickým postupem, popsáným výše v rámci Příkladu 10), bylo za použití 0,050 g, (0,35 mmolu), 1-(4-aminopiperidin-1-yl)-ethanonu, a velkého přebytku (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C, po dobu 12 dnů, a konečné následné lyofilizaci, připraveno 0,022 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě hygroskopické, hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t = 2,57$  minuty;  $m/z = 607,0$   $MH^+$ ;

P ř í k l a d 29)

Příprava 1-(4-{ 2-( trans-4-amino-cyklohexylamino)-9-/5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydro-furan-2R-yl/-9H-purin-6-yl-amino} -piperidin-1-yl)-ethanonu. diformiátu

Analogickým postupem, popsáním výše v rámci Příkladu 10), bylo za použití 0,050 g, (0,35 mmolu), 1-(4-aminopiperidin-1-yl)-ethanonu, a 0,037 g, (0,32 mmolu), trans-cyklohexan-1,4-di-aminu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C po dobu 3 dnů, a konečné následné lyofilizaci, připraveno 0,013 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t = 2,09$  minuty;  $m/z = 570,0$   $MH^+$ ;

P ř í k l a d 30)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5-/3-(2-pyridin-2-yl-ethylemino)-6-(tetrahydro-thiopyran-4-yl-amino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diolu, diformiátu

Analogickým postupem, popsáním výše v rámci Příkladu 10),

bylo za použití 0,037 g, ( 0,35 mmolu), tetrahydro-thiopyran-4-yl-aminu, a 0,039 g, ( 0,32 mmolu), 2-pyridin-2-yl-ethylaminu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C, po dobu 7 dní, a následné koječné lyofilizaci, připraveno 0,01 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě temně hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t$  = 2,41 minuty;  $m/z$  = 553,0  $MH^+$ ;

P ř í k l a d 31)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/6-(1,1-dioxo-hexahydro-1-lambda-6-thiopyran-4-yl-amino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-5-( 3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu. diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 10), bylo za použití 0,052 g, ( 0,35 mmolu), 1,1-dioxo-hexahydro-1-lambda-6-thiopyran-4-yl-aminu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 50,0°C, po dobu 4 dnů, a přidání 0,041 g, ( 0,32 mmolu), 2-piperidin-1-yl-ethylaminu, a delším zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C po dobu 5 dnů, a následné konečné lyofilizaci, připraveno 0,006 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t$  = 2,17 minuty;  $m/z$  = 591,0  $MH^+$ ;

## P ř í k l a d 32)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/2-( trans-4-amino-cyklohexylamino)-6-( 1,1-dioxo-hexahydro-1-lambda-6-thiopyren-4-yl-amino)-purin-9-yl/-5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furen-3,4-diolu. diformiátu

Analogickým postupem, popsáním výše v rámci Příkladu 10), bylo za použití 0,052 g, ( 0,35 mmolu), 1,1-dioxo-hexahydro-1-lambda-6-thiopyren-4-yl-aminu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 50,0°C, po dobu 4 dnů, a přidání 0,037 g, ( 0,32 mmolu), trans-cyklohexan-1,4-diaminu, a delším zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C, po dobu 5 dnů, a následné konečné lyofilizaci, připraveno 0,008 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System :

$R_t = 2,12$  minuty;  $m/z = 577,0$  MH<sup>+</sup>;

## P ř í k l a d 33A a 33B)

Příprava N-(2-{ 6-(1-acetyl-piperidin-4-yl-amino)-9-/5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydro-furen-2R-yl/-purin-2-yl-amino} -ethyl)-guanidinu,

ve směsi 1,0 : 1,0, se

N-{2-/9-/5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydro-furen-2R-yl/-6-( piperidin-4-yl-amino)-9H-purin-2-yl-amino/-ethyl} -guanidinem. diformiátem

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 9), bylo za použití 0,050 g, (0,35 mmolu), 1-(4-aminopiperidin-1-yl)-ethanonu, a po provedení konečné lyofilizace, připraveno 0,003 g, směsi, (1,0 : 1,0), v nadpise uvedených, sloučenin, ve formě slabě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t$  = 2,25 a 2,13 minuty;  $m/z$  = 558,0 a 516,0  $MH^+$ ;

Příklady 34A) a 34B)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5-/2-(1S-hydroxymethyl-2-fenyl-ethylamino)-6-(tetrahydro-thiopyran-4-yl-amino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diolu,

ve směsi 1,0 : 1,0 se

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5-/2-(1S-hydroxymethyl-2-fenyl-ethylamino)-6-(1-oxo-hexahydro-1-lambda-4-thiopyran-4-yl-amino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diolem. formiátem

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 10), bylo za použití 0,052 g, (0,35 mmolu), tetrahydro-thiopyran-4-yl-aminu, a velkého přebytku (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propenolu, a po zahřívání reakční směsi na teplotu 90,0°C, po dobu 12 dnů, připraveno po následné, konečné lyofilizaci, 0,008 g, směsi v nadpise uvedených, žádaných sloučenin, ve formě oranžovo-hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t$  = 2,90 minuty, a 2,50 minuty;  $m/z$  = 582,0 a 598,0;

## P ř í k l a d 35)

Příprave (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5-/6-(1-ethyl-propylamino)-2-(1S-hydroxymethyl-2-fenyl-ethylamino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diolu. formiátu

Směs, připravená smícháním 0,046 g, ( 0,09 mmolu), 4R-acetoxy-2R-/2-chlor-6-(1-ethyl-propylemino)-purin-9-yl/-5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-35-yl esteru kyseliny octové, t.j. Meziproduktu 8), získaného v rámci výše popsaného postupu přípravy, a 0,130 g, ( 0,89 mmolu), 3-(S)-(-)-2-amino-3-fenyl-propanolu, v 0,50 ml, bezvodého dimethylsulfoxidu, byla zahřívána v uzavřené reakční trubici, ( na př. Reacti-vial<sup>(R)</sup> ), při teplotě 90,0°C, po dobu 175,50 hodiny.

Poté, co bylo ku směsi přidáno dalších 0,130 g, ( 0,89 mmolu), 3-(S)-(-)-2-amino-3-fenyl-propanollu, byla reakční směs zahřívána při teplotě 90,0°C, po dobu 67,0 hodin. Poté byla reakční směs naředěna se směsí acetonitrilu, a vody, (1,0 . 1,0), obsahující 0,1% kyseliny mravenčí, až na objem 2,0 ml, byla přečištěna pomocí autopreparativní vysokovýkonné kapalinové chromatografie, ( HPLC ), a poté byla lyofilizována-

Bylo získáno 0,017 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě krémově zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t = 2,91$  minuty;  $m/z = 552,0$  MH<sup>+</sup>;

## P ř í k l a d 36)



## P ř í k l a d 36)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5-/6-(1-ethyl-propylamino)-2-(pyrrolidin-3R-yl-amino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diolu. diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 35), bylo za použití 0,117 g, ( 0,89 mmolu), (3R)-(+)-3-aminopyrrolidinu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C po dobu 177,50 hodiny, a konečné následné lyofilizaci, připraveno 0,020 g, žádané, v nădpise uvedené sloučeniny, ve formě běžově zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t$  = 2,35 minuty; m/z = 487,0 MH<sup>+</sup>;

## P ř í k l a d 37)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5-/6-(1-ethyl-propylamino)-2-(2-pyridin-2-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diolu. diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 36), bylo za použití 0,110 g, ( 0,89 mmolu), 2-(2-aminoethyl)-pyridinu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C, po dobu 177,50 hodiny, a konečné následné lyofilizaci, připraveno 0,020 g, žádané, v nădpise uvedené sloučeniny, ve formě běžově zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t$  = 2,44 minuty; m/z = 523,0 MH<sup>+</sup>;

## P ř í k l a d 38)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5-/6-(1-ethyl-propylamino)-2-(2-morfolin-4-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4- diolu. diformiátu

Směs, připravená smícháním 0,020 g, ( 0,045 mmolu), (2R, 3R,4S,5S)-2-/2-chlor-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-5-( 3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu, t.j. Meziproduktu 14), získaného v rámci výše popsaného postupu přípravy, a 0,060 g, ( 0,46 mmolu), 2-ethylamino-morfolinu, ve 0,50 ml, dimethylsulfoxidu, byla zahřívána při teplotě 90,0°C, po dobu 19,0 hodin, v uzavřené reakční trubici, ( na př. Reactivial<sup>(R)</sup> ).

Poté byla reakční směs naředěna se směsí acetonitrilu a vody, ( 1,0 : 1,0), obsahující 0,1% kyseliny mravenčí, až na objem 2,0 ml, a poté byla přečištěna pomocí autopreparativní vysokovýkonné kapalinové chromatografie, ( HPLC), a následně byla lyofilizována.

Býlo získáno 0,017 g, žádané, v nadpřise uvedené sloučeniny, ve formě béžově zbarvené, pevné látky.

LC/MS System :

$R_t = 3,57$  minuty;  $m/z = 531,0$  MH<sup>+</sup>;

## P ř í k l a d 39)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/2-(trans-4-amino-cyklohexylamino)-6-( 1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydrofuren-3,4-diolu. diformiátu

Analogickým postupem, popsáným výše v rámci Příkladu 35), bylo za použití 0,101 g, (0,89 mmolu), trans-1,4-diaminocyklohexanu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C po dobu 177,50 hodiny, a dalším přidání 0,101 g, (0,89 mmolu), trans-1,4-diaminocyklohexanu, a zahříváním reakční směsi při teplotě 90,0°C, po dobu 67,0 hodin, a následně konečné lyofilizaci, připraveno 0,017 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t = 2,21$  minuty;  $m/z = 515,0$  MH<sup>+</sup>;

P ř í k l a d 40)

Příprava N- $\left\{ 2-/9-/5S-(3\text{-ethyl-isoxazol-5-yl})-3R,4S\text{-dihydroxy-tetrahydrofuran-2R-yl}/-6-(1\text{-ethyl-propylamino})-9H\text{-purin-2-yl-amino}/-ethyl \right\}$ -guanidinu. diformiátu

Analogickým postupem, popsáným výše v rámci Příkladu 35), byla za použití 0,054 g, (0,89 mmolu), připravena reakční směs, která byla zahřívána při teplotě 90,0°C, po dobu 86,50 hodiny.

Poté bylo ku reakční směsi přidáno 0,061 g, (0,89 mmolu), imidazolu, a 0,132 g, (0,89 mmolu), 1H-pyrazolkarboxemidinu, a tato směs byla zahřívána při teplotě 90,0°C, po dobu 18,0 hodin.

Po následné konečné lyofilizaci bylo získáno 0,015 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě krémově zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t = 3,45$  minuty;  $m/z = 503,0$  MH<sup>+</sup>;

## P ř í k l a d 41)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/6-(3,3-dimethyl-butylemino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu. diformiátu

Směs, připravená smícháním 0,025 g, 4R-acetoxy-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl esteru kyseliny octové, t.j.Meziproduktu 3), získaného v rámci postupu přípravy popsaného výše, dále 0,005 g, 3,3-dimethylbutyleminu, a 0,007 g, N,N-diisopropylethylaminu, ve 0,70 ml, isopropanolu, byla ponechána stát v klidu při teplotě místnosti po dobu 16,0 hodin.

Poté, po odstranění rozpouštědla, bylo ku zbytku přidáno 0,05 ml, 2-piperidinethyleminu, a 0,05 ml, dimethylsulfoxidu, a vzniklá reakční směs byla zahřívána v uzavřené reakční trubici, (ne př.Reacti-viel<sup>(R)</sup>), při teplotě 90,0°C, po dobu 32,0 hodin. Poté, po přidání 0,05 ml, 2-piperidinethyleminu, byla reakční směs zahřívána při teplotě 110,0°C po dobu dalších 16,0 hodin,

Po přečištění pomocí autopreparativní vysokovýkonné kapalinové chromatografie, (HPLC), a následném vymražení lyofilizací, bylo získáno 0,005 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě žlutě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t = 3,52$  minuty;  $m/z = 543,0$  MH<sup>+</sup>;

## P ř í k l a d 42)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/6-(3,3-dimethyl-butylamino)-2-(2-morfolin-4-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furen-3,4-diolu.diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 41), bylo za použití 0,05 ml, 4-(2-aminoethyl)-morfolinu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C po dobu 32,0 hodin, a dalším přidání 0,05 ml, 4-(2-aminoethyl)-morfolinu, a dalším zahřívání reakční směsi při teplotě 110,0°C po dobu 16,0 hodin, a konečné lyofilizaci, připraveno 0,004 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bleděhnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t = 2,48$  minuty;  $m/Z = 545,0$  MH<sup>+</sup>;

P ř í k l a d 43)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2- $\left\{ \begin{array}{l} 6\text{-benzylamino-2-/2-(1-methyl-1H-} \\ \text{imidazol-4-yl)-ethylamino/} \end{array} \right\}$ -purin-9-yl $\left. \vphantom{\left\{ \right\}} \right\}$ -5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furen-3,4-diolu. diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 41), bylo za použití 0,006 g, benzylaminu, a zpracování reakční směsi při teplotě místnosti po dobu 16,0 hodin, a poté, po přidání 0,033 g, 2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylaminu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C, po dobu 32,0 hodin, a dalším přidání 0,033 g, 2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylaminu, a dalším zahřívání reakční směsi při teplotě 110,0°C po dobu 16,0 hodin, a následné lyofilizaci, připraveno 0,009 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě krémově zbarvené látky.

LC/MS Sytem A:

$R_t = 3,43$  minuty;  $m/z = 546,0$   $MH^+$ ;

P ř í k l a d 44)

Příprava (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-/6-benzylamino-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu. diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 41), bylo za použití 0,006 g, benzylaminu, a při zpracování reakční směsi při teplotě místnosti po dobu 16,0 hodin, a poté, po přidání 0,05 ml, 2-piperidinethylaminu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C, po dobu 32,0 hodin, po delším přidání 0,05 ml, 2-piperidinethylaminu, a zahřívání reakční směsi při teplotě 110,0°C po dobu 16,0 hodin, a následné konečné lyofilizaci, bylo získáno 0,005 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bleděžlutě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t = 2,48$  minuty;  $m/z = 549,0$   $MH^+$ ;

P ř í k l a d 45)

Příprava (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5-/6-(1*S*-hydroxymethyl-2-fenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diolu. diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 41), bylo za použití 0,008 g, (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propenolu, a po zpracování reakční směsi při teplotě místnosti po dobu 16,0 hodin, a poté po přidání 0,05 ml, 2-piperidinethyleminu, a zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C po dobu 32,0 hodin, a po dalším přidání 0,05 ml, 2-piperidinethyleminu, a dalším zahřívání reakční směsi při teplotě 110,0°C po dobu 16,0 hodin, a následné lyofilizaci, připraveno 0,006 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bledě žlutě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t$  = 2,40 minuty;  $m/z$  = 593,0  $MH^+$ ;

#### Příklad 46)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/2-(cyklopentylemino)-6-(1-ethyl-propylemino)-purin-9-yl/-5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu. formiátu

Roztok, připravený smícháním 0,206 g, (0,472 mmolu), (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5-/2-(2-piperidin-1-yl-ethylemino)-6-(tetrahydro-pyran-4-yl-amino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diolu. doformiátu, t.j. Meziproduktu 14), získaného postupem přípravy popsaným výše, se 2,20 ml, vysušeného dimethylsulfoxidu, byl v množství 0,10 ml, (0,021 mmolu), přidán, ku 0,011 g, (0,126 mmolu), cyklopentyleminu, předloženého v uzavřené reakční trubici, (na př. Reacti-vial<sup>(R)</sup>), o objemu 1,0 ml,

Poté byla reakční směs zahřívána při teplotě 90,0°C, po dobu 114,75 hodiny, a výsledný surový produkt byl přečištěn

MA

pomocí autopreparativní vysokovýkonné kapalinové chromatografie, (HPLC), a následnou lyofilizací, a bylo získáno 0,001 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbervené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t = 3,07$  minuty;  $m/z = 486,0$ ,  $MH^+$ ;

P ř í k l a d 47)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/2-(3,4-dimethoxyfenyl-ethylamino)-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu. formiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci předcházejícího Příkladu 46), bylo za použití 0,023 g, (0,126 mmolu), 3,4-dimethoxyfenyl-ethylaminu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C, po dobu 73,50 hodiny, a následné konečné lyofilizaci, připraveno 0,003 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbervené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t = 4,28$  minuty;  $m/z = 582,0$ ,  $MH^+$ ;

P ř í k l a d 48.)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/2-/2-(4-tetrahydropyrenyl)-amino)-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu. formiátu



15.01.01

112

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 46), bylo za použití 0,013 g, (0,126 mmolu), tetrahydro-pyran-4-yl-aminu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C po dobu 204,75 hodiny, a dalším přidání 0,013 g, (0,126 mmolu), tetrahydro-pyran-4-yl-aminu, a zahříváním reakční směsi při teplotě 110,0°C po dobu delších 67,0 hodin, a následné konečné lyofilizaci, připraveno 0,001 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t = 2,73$  minuty;  $m/z = 502,0$  (MH)<sup>+</sup>;

P ř í k l a d 49)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/2-(1-benzyl-pyrrolidin-3S-1-yl-amino)-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furen-3,4-diolu. formiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 46), bylo za použití 0,022 g, (0,126 mmolu), (3S)-(+)-1-benzyl-3-aminopyrrolidinu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C, po dobu 204,75 hodiny, připraveno po konečné následné lyofilizaci, 0,006 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t = 2,59$  minuty;  $m/z = 577,0$  MH<sup>+</sup>;

## P ř í k l a d 50)

Příprava 5-(5R- $\left\{ \begin{array}{l} 6-(1\text{-ethyl-propylamino})-2-/2-(1\text{-methyl-1H-} \\ \text{imidazol-4-yl})\text{-ethylamino/-purin-9-yl} \end{array} \right\}$ -3S,4R-dihydroxy-tetrahydro-furen-2S-yl)-isoxazol-3-karbaldehyd-oximu. diformiátu

Směs, připravená smícháním 0,016 g, (0,13 mmolu), N-hydroxy-2-hydroxyimino-acetimidoyl-chloridu, a 0,02 g, (0,044 mmolu), (2R,3R,4S,5R)-2- $\left\{ \begin{array}{l} 6-(1\text{-ethyl-propylamino})-2-/2-(1\text{-} \\ \text{methyl-1H-imidazol-4-yl})\text{-ethylamino/-purin-9-yl} \end{array} \right\}$ -5-ethinyl-tetrahydro-furen-3,4-diolu, t.j. Meziproduktu 28), získaného v rámci postupu přípravy popsaného výše, ve 2,0 ml, ethylecetátu, a 0,10 ml, vody, byla intenzivně míchána spolu s 0,081 g, (0,96 mmolu), pevné formy hydrogenuhlíčitanu sodného, při teplotě místnosti.

Poté, co byla vzniklá reakční směs míchána po dobu 169,50 hodiny, bylo přidáno dalších 0,032 g, (0,26 mmolu), N-hydroxy-2-hydroxyiminoacetimidoyl-chloridu, dále 0,162 g, pevné formy hydrogenuhlíčitanu sodného, a 0,10 ml vody, a stejné množství po 4 dnech. Po uplynutí dalších 20,0 hodin, byla reakční směs naředěna s 5,0 ml, vody, a poté byla 2x extrahována vždy se 3,0 ml, ethylecetátu.

Po oddělení organické a vodné fáze, byly spojené organické extrakty odpařeny, a výsledný surový produkt byl přečištěn autopreparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií, a po následné lyofilizaci, bylo získáno 0,001 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě krémově-bíle zbarvené, pevné látky.

LC/MS System C:

$R_t$  = 2,25 minuty;  $m/z$  = 541,0,  $MH^+$ ;

## P ř í k l a d 51)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5-/6-(1S-hydroxymethyl-2-fenyl-ethylamino)-2-(2-morfolin-4-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diolu. diformiátu

Směs, připravená smícháním 0,025 g, 4R-acetoxy-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl-esteru kyseliny octové, t.j. Meziproduktu 3), získaného v rámci postupu přípravy popsaného výše, dále 0,008 g, (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu, a 0,007 g, N,N-diisopropylethylaminu, ve 0,70 ml, isopropanolu, byla ponechána stát v klidu při teplotě místnosti po dobu 16,0 hodin.

Poté, po odstranění rozpouštědla ze vakuu, bylo ku směsi přidáno 0,05 ml, 4-(2-aminoethyl)-morfolinu, a 0,05 ml, dimethylsulfoxidu, a tato reakční směs byla zahřívána v uzavřené reakční trubici, (na př. Reacti-vial<sup>(R)</sup>), při teplotě 90,0°C, po dobu 32,0 hodin.

Po přidání dalších 0,05 ml, 4-(2-aminoethyl)-morfolinu, byla reakční směs zahřívána při teplotě 110,0°C po dobu 16,0 hodin.

Po přečištění (dvojnásobném), pomocí autopreparativní vysokovýkonné kapalinové chromatografie, (.HPLC), následoveném lyofilizací, bylo získáno 0,004 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t = 2,40$  minuty;  $m/z = 595,0$  ( $MH^+$ );

## P ř í k l a d 52)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-6-/6-benzyl-amino-2-(2-pyridin-2-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diolu. diformiátu

Směs, připravená smícháním 0,025 g, 4R-acetoxy-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl esteru kyseliny octové, t.j. Meziproduktu 3), získaného v rámci výše popsané přípravy, dále 0,006 g, benzyleminu, a 0,007 g, N,N-diisopropylethyleminu, v 0,70 ml, isopropanolu, byla ponechána stát v klidu při teplotě místnosti po dobu 16,0 hodin.

Poté, co bylo rozpouštědlo z reakční směsi za vaku odstraněno, bylo ku směsi přidáno 0,05 ml, 2-(2-aminoethyl)-pyridinu, a 0,05 ml, dimethylsulfoxidu, a tato reakční směs byla zahřívána v uzavřené reakční trubici, (na př. Reacti-vial<sup>(R)</sup>), při teplotě 90,0°C, po dobu 32,0 hodin. Poté, po přidání 0,05 ml, 4-(2-aminoethyl)-morfolinu, byla reakční směs zahřívána při teplotě 110,0°C po dobu dalších 16,0 hodin.

Po dvojnásobném přečištění pomocí autopreparativní vysokovýkonné kapalinové chromatografie, (HPLC), a následné lyofilizaci, bylo získáno 0,002 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě krémově zbarvené, pevné látky.

LC/MS System B:

$R_t$  = 2,56 minuty;  $m/z$  = 543,0 ( $MH^+$ );

P ř í k l a d 53)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-~~6-~~6-(1-ethyl-propylamino)-2-/2-(pyridin-2-yl-amino)-ethylamino/-purin-9-yl}-tetrahydro-furan-3,4-diolu. diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 46), bylo ze použití 0,017 g, ( 0,126 mmolu), 3-(pyridin-2-yl-amino)-ethylaminu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C, po dobu 73,50 hodiny, a následné konečné lyofilizaci, připraveno 0,005 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t$  = 3,41 minuty;  $m/z$  = 538,0  $MH^+$ ;

P ř í k l a d 54)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/6-(1-ethyl-propylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-5-/3-(1-hydroxy-ethyl-iso-xazol-5-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diolu. diformiátu

Analogickým postupem, popsaným dále v rámci Příkladu 67), bylo ze použití 0,022 g, ( 0,04 mmolu), (2R,3R,4S,5S)-2-/2-chlor-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-5-/3-(1-hydroxy-ethyl)-iso-xazol-5-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diolu, t.j. Meziproduktu 23), ( získaného v rámci výše popsaného postupu přípravy), připraveno po následné, konečné lyofilizaci, 0,004 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t$  = 3,25 minuty;  $m/z$  = 545,0,  $MH^+$ ;

## P ř í k l a d 55)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/6-(1-ethyl-propylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-5-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu. diformiátu

Analogickým postupem, popsáním dále v rámci Příkladu 67), bylo za použití 0,022 g, 4R-acetoxy-2R-/2-chlor-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-5S-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl esteru kyseliny octové, t.j. Meziproduktu 20), (0,45 mmolu), (získaného v rámci výše popsání postupu přípravy), a po zahřívání reakční směsi v tepelném rozmezí od 90,0 do 95,0°C, po dobu 57,0 hodin, a po následné konečné lyofilizaci, připraveno 0,008 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě krémově-bíle zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t = 3,38$  minuty;  $m/z = 515,0$  MH<sup>+</sup>;

## P ř í k l a d 56)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/6-(1-ethyl-propylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-5-(3-propyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu. diformiátu

Analogickým postupem, popsáním dále v rámci Příkladu 67), bylo za použití 0,027 g, (0,045 mmolu), 4R-acetoxy-2R-/2-chlor-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-5S-(3-propyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl esteru kyseliny octové, t.j. Meziproduktu 21), získaného v rámci výše popsání postupu přípravy, a po zahřívání reakční směs v tepelném rozmezí 90,0 až 95,0°C,

po dobu 57,0 hodin, a po následné konečné lyofilizaci, připraveno 0,01 g, žádené, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě krémově-bíle zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t$  = 3,60 minuty;  $m/z$  = 543,0,  $MH^+$ ;

P ř í k l a d 57)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/6-(1-ethyl-propylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-5-(3-hydroxymethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furen-3,4-diolu. diformiátu

Analogickým postupem, popsáním dále v rámci Příkladu 67), bylo za použití 0,028 g, (0,051 mmolu), (2R,3R,4S,5S)-2-/2-chlor-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-5-(3-hydroxymethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-trifluoracetátu, t.j. Meziproduktu 24), získaného postupem přípravy popsáním výše, a po zehřívání reakční směsi při teplotě 95,0°C, po dobu 16,50 hodiny, a po následné konečné lyofilizaci, připraveno 0,002 g, žádené, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t$  = 3,21 minuty;  $m/z$  = 531,0,  $MH^+$ ;

P ř í k l a d 58)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2- $\left\{ 6-(1\text{-ethyl-propylamino})-2-/2-(1\text{-methyl-1H-imidazol-4-yl})\text{-ethylamino/-purin-9-yl} \right\}$  -5-/3-(1-hydroxy-ethyl)-isoxazol-5-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diolu. diformiátu

Směs, připravená smícháním 0,022 g, (0,04 mmolu), (2R,3R,4S,5S)-2-/2-chlor-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-5-/3-(1-hydroxy-ethyl)-isoxazol-5-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diolu, t.j. Meziproduktu 23), získaného postupem přípravy popsáním výše, a 0,038 g, (0,30 mmolu), 2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylaminu, (připraveného z příslušného dihydrochloridu neutralizací smírným nedostatkem pevného hydroxidu sodného v methanolu, a odpařením těkavých složek z reakční směsi v proudu dusíku, v 0,10 ml, vysušeného dimethylsulfoxidu, byla zahřívána v uzavřené reakční trubici, (na př. Reacti-viel<sup>(R)</sup>), při teplotě 110,0°C, po dobu 28,50 hodiny.

Výsledný surový produkt byl přečištěn pomocí autoprareativní vysokovýkonné kapalinové chromatografie, (HPLC), a po následné, konečné lyofilizaci, bylo získáno 0,001 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t$  = 3,17 minuty;  $m/z$  = 542,0,  $MH^+$ ;

P ř í k l a d 59)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2- $\left\{ 6-(1\text{-ethyl-propylamino})-2-/2-(1\text{-methyl-1H-imidazol-4-yl})\text{-ethylamino/-purin-9-yl} \right\}$  -5-(3-methylisoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu. diformiátu



Analogickým postupem, popsaným výše v rámci předcházejícího Příkladu 58), bylo za použití 0,022 g, (0,045 mmolu), 4R-acetoxy-2R-/2-chlor-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-5S-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl-esteru kyseliny octové, t.j. Meziproduktu 20), získaného postupem přípravy popsaného výše, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 110,0 °C, po dobu 28,50 hodiny, a následné konečné lyofilizaci, připraveno 0,019 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě čněně zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t = 3,23$  minuty;  $m/z = 512,0$ ,  $MH^+$ ;

P ř í k l a d 60)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2- { 6-(1-ethyl-propylamino)-2-/2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino/-purin-9-yl } -5-(3-propyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu. diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 58), bylo za použití 0,027 g, (0,045 mmolu), 4R-acetoxy-2R-/2-chlor-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-5S-(3-propyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl esteru kyseliny octové; t.j. Meziproduktu 21), získaného postupem přípravy popsaným výše, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 110,0 °C, po dobu 28,50 hodiny, a následné konečné lyofilizaci, připraveno 0,011 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě krémově-bíle zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t = 3,42$  minuty;  $m/z = 540,0$ ,  $MH^+$ ;

## P ř í k l a d 61)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2- { 6 } (1-ethyl-propylamino)-2-/2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino/-purin-9-yl } -5-(3-hydroxy-methyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu. diformiátu

Po přípravu žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, byl použit analogický postup, popsáný výše v rámci Příkladu 58), kdy byla připravena směs smícháním 0,028 g, ( 0,051 mmolu), (2R,3R,4S,5S)-2-/2-chlor-6-( 1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-5-(3-hydroxymethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu, tri-fluoracetátu, t.j. Mezoprojektu 24), získaného postupem přípravy popsáným výše), a 0,038 g, ( 0,30 mmolu), 2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylaminu, ( připraveného z příslušného dihydrochloridu neutralizací s mírným nedostatkem pevného hydroxidu sodného v methanolu, a odpařením těžkých složek z reakční směsi v proudu dusíku), ve 0,10 ml, vysušeného dimethylsulfoxidu, která byla zahřívána v uzavřené reakční trubici, ( na př. Reacti-vial<sup>(R)</sup> ), při teplotě 110,0°C, po dobu 16,50 hodiny,

Výsledný surový produkt byl přečištěn pomocí autoprepreativní, vysokovýkonné kapalinové chromatografie, ( HPLC ), a za použití konečné, následné lyofilizaci.

Bylo získáno 0,007 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t = 3,12$  minuty;  $m/z = 528,0, MH^+$ ;

## P ř í k l a d 62)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5-{6-(1S-hydroxymethyl-2-fenyl-ethylamino)-2-/2-(pyridin-2-yl-amino)-ethylamino/-purin-9-yl} -tetrahydro-furan-3,4-diolu.diformiátu

Z roztoku, připraveného rozpuštěním 0,110 g, (0,22 mmolu), (2R,3R,4S,5S)-2-/2-chlor-6-(1S-hydroxymethyl-2-fenyl-ethylamino)-purin-9-yl/-5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-acetátu, t.j. Meziproduktu 26), získaného v rámci postupu přípravy popsaného výše, ve 2,50 ml, vysušeného dimethylsulfoxidu, byla odebrán alikvotní podíl 0,50 ml, (0,044 mmolu), který byl přidán v uzavřené reakční trubici, (ne př. Reacti-vial<sup>(R)</sup>), ku 0,060 g, (0,44 mmolu), 2-(pyridin-2-yl-amino)-ethylaminu, t.j. Meziproduktu 27), získaného postupem přípravy popsaného výše), a vzniklá reakční směs byla zahřívána při teplotě 90,0 C°, po dobu 80,0 hodin.

Po přečištění surového produktu autopreparativní vysoko-výkonnou kapalinovou chromatografií, (HPLC), a po následném, konečném vymrazení (lyofilizaci), bylo získáno 0,016 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bělavě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t = 3,52$  minuty;  $m/z = 602,0$  MH<sup>+</sup>;

P ř í k l a d 63)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5-/6-(1S-hydroxymethyl-2-fenyl-ethylamino)-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diolu.diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci předcházejícího Příkladu 62), bylo za použití 0,050 g, (0,44 mmolu), 1-(2-aminoethyl)-pyrrolidinu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C, po dobu 80,0 hodin, a následné konečné lyofilizaci, připraveno 0,024 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t = 3,43$  minuty;  $m/z = 579,0$ ,  $MH^+$ ;

P ř í k l a d 64)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/2-(2-amino-ethylamino)-6-(1S-hydroxymethyl-2-phenyl-ethylamino)-purin-9-yl/-5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furen-3,4-diolu. diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 62), bylo za použití 0,026 g, (0,44 mmolu), ethylendiaminu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C, po dobu 20,0 hodin, a následné, konečné lyofilizaci, připraveno 0,018 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bělavě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t = 3,36$  minuty;  $m/z = 525,0$ ,  $MH^+$ ;

P ř í k l a d 65)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5-/6-(3-jod-benzylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diolu. diformiátu

Roztok, připravený rozpuštěním 0,015 g, ( 0,026 mmolu), (2R,3R,4S,5S)-2-/2-chlor-6-(3-jod-benzylemino)-purin-9-yl/-5-( 3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-acetátu, t. j. Meziproduktu 25), získaného v rámci postupu přípravy popsaného výše, ve 1,0 ml, vysušeného dimethylsulfoxidu, byl přidán ku 0,016 g, ( 0,13 mmolu), 2-piperidinethylaminu, předloženému v uzavřené reakční trubici, ( na př. Reacti-viel<sup>(R)</sup> ), a tato reakční směs byla zahřívána při teplotě 90,0°C, po dobu 76,0 hodin.

Po přečištění surového produktu, pomocí autopreparativní vysokovýkonné kapalinové chromatografie, a následné konečné lyofilizaci, bylo získáno 0,003 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bělavě zbervené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t = 4,56$  minuty;  $m/z = 592,0$ ,  $MH^+$ ;

P ř í k l a d 66)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/2-ethylamino-6-(3-jod-benzylemino)-purin-9-yl/-5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu. formiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci předcházejícího Příkladu 65), bylo za použití 0,017 g, ( 0,44 mmolu), ethylaminu, ( 70%ní (hmotnostní %) roztok ve vodě), a po zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C, po dobu 76,0 hodin,

a po následné konečné lyofilizaci, připraveno 0,004 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bělavě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t = 3,64$  minuty;  $m/z = 675,0, MH^+$ ;

P ř í k l a d 67)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-brom-isoxazol-5-yl)-5-/6-(1-ethyl-propylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diolu. diformiátu

Směs, připravená rozpuštěním 0,021 g, (0,037 mmolu), 4R-acetoxy-5S-(3-brom-isoxazol-5-yl)-2R-/2-chlor-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3R-yl esteru kyseliny octové, t.j. Meziproduktu 18), získaného v rámci postupu přípravy popsaného výše), a 0,038 g, (0,3 mmolu), piperidin-1-yl-2-ethylaminu, v 0,10 ml, vysušeného dimethylsulfoxidu, byla zahřívána v uzavřené reakční trubici, (na př. Reacti-vial<sup>(R)</sup>), při teplotě 90,0°C, po dobu 28,50 hodiny.

Výsledný surový produkt byl přečištěn pomocí autoprepreativní vysokovýkonné kapalinové chromatografie, (HPLC), a po následné, konečné lyofilizaci bylo získáno 0,003 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě krémově-bíle zbarvené pevné látky.

LC/MS System A:

$R_t = 3,48$  minuty;  $m/z = 579,0, MH^+$  pro sloučeninu sumárního vzorce  $C_{24}H_{35}^{79}BrN_8O_4$ ;

## P ř í k l a d 68)

Příprava ethylesteru kyseliny 5-(5R- {6-(1-ethyl-propylamino)-2-/2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino/-purin-9-yl} -3S, 4R-dihydroxy-tetrahydro-furen-2S-yl)-isoxazol-3-karboxylové. diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkledu 50), byla připravena smícháním 0,02 g, ( 0,13 mmolu), ethylesteru kyseliny chlorhydroxyiminoctové, a 0,081 g, (0,96 mmolu), pevné formy hydrogenuhličitanu sodného reakční směs, ku které bylo přidáno po zprecování po dobu 169,50 hodiny dalších 0,129 g, ( 0,845 mmolu), ethylesteru kyseliny chlorhydroxyiminoctové, a 0,322 g, ( 3,83 mmolu), pevné formy hydrogenuhličitanu sodného, a po dalších 4,0 dnech, ještě 0,04 g, (0,26 mmolu), ethylesteru kyseliny chlorhydroxyiminoctové, a 0,162 g, ( 1,92 mmolu), pevné formy hydrogenuhličitanu sodného.

Po následném, konečném vymrazení ( lyofilizaci) bylo získáno 0,002 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slěbě hnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS System C:

$R_t = 2,39$  minuty;  $m/z = 570,0$ ,  $MH^+$ ;

## P ř í k l a d 69)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5-/6-(1S-hydroxymethyl-2-methyl-propylamino)-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furen-3,4-diolu. diformiátu

Z roztoku, připraveného rozpuštěním 0,113 g, ( 0,25 mmol). (2R,3R,4S,5S)-2-/2-chlor-6-(1S-hydroxymethyl-2-methyl-propyl-amino)-purin-9-yl/-5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol-acetátu, t.j. Meziproduktu 29), získaného v rámci postupu přípravy popsaného výše, v 7,0 ml, vysušeného dimethyl-sulfoxidu, byl odebrán alikvotní podíl 1,0 ml, který byl přidán ku 0,041 g, ( 0,36 mmolu), 1-(2-aminoethyl)-pyrrolidinu, předloženého v uzavřené reakční trubici, ( ne úř. Reacti-viel<sup>(R)</sup>), a vzniklá reakční směs byla zahřívána při teplotě 90,0°C, po dobu 90,0 hodin.

Po přečištění surového produktu autoúrečrativně vysoko-výkonnou kapalinovou chromatografií, ( HPLC), a po následné, konečné lyofilizaci, bylo získáno 0,005 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě hnědě zbarvené látky, gumovité konzistence.

LC/MS System C:

$R_t = 2,20$  minuty;  $m/z = 531,0$  MH<sup>+</sup>;

P ř í k l a d 70)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5-/6-(1S-hydroxymethyl-2-methyl-propylamino-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diolu. diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci předcházejícího Příkladu 69), bylo ze použití 0,044 g, ( 0,36 mmolu), 2-piperidinetethylaminu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C, po dobu 90,0 hodin, a následné, konečné lyofilizaci, připraveno 0,009 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě hnědě zbarvené látky, gumovité konzistence.



LC/MS System C:

$R_t$  = 3,39 minuty;  $m/z$  = 545,0,  $MH^+$ ;

P ř í k l a d ě 71)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5- $\left\{ 6-(1S\text{-hydroxymethyl-2-methyl-propylamino})-2-/2-(\text{pyridin-2-yl-amino})\text{-ethylamino/-purin-9-yl} \right\}$ -tetrahydro-furan-3,4-diolu.diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 69), bylo za použití 0,049 g, (0,36 mmolu), 2-(pyridin-2-yl-amino)-ethylaminu, t.j. Meziproduktu 27), získaného v rámci postupů přípravy popsaného výše, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C, po dobu 159,0 hodin, a po následné, konečné lyofilizaci, připraveno 0,011 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě hnědě zbarvené látky, pěnovitého charakteru.

LC/MS System C:

$R_t$  = 3,39 minuty;  $m/z$  = 554,0,  $MH^+$ ;

P ř í k l a d ě 72)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-5- $\left\{ 6-(1S\text{-hydroxymethyl-2-methyl-propylamino})-2-(1S\text{-hydroxymethyl-2-phenyl-ethylamino})\text{-purin-9-yl} \right\}$ -tetrahydro-furan-3,4-diolu. diformiátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkledu 69), bylo za použití 0,054 g, (0,36 mmolu), 3-(S)-(-)-2-amino-3-fenyl-propanolu, a po zahřívání reakční směsi při teplotě 90,0°C, po dobu 159,0 hodin a následné, konečné lyofilizaci, připraveno 0,006 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě žlutě zbarvené látky, pěnovitého charakteru.

LC/MS System C:

$R_t = 2,79$  minuty;  $m/z = 568,0$ ;  $MH^+$ ;

#### Výsledky biologických pokusů

Sloučeniny z jednotlivých příkladů byly podrobeny zkouškám na účinnost proti podtypům receptorů, výsledky jsou uvedeny v následující tabulce:

Příklad č.	A2a	A3	A1
1	0.52	>436	288.5
2	0.43	>545	88.9
3	1.32	>375	231
4	0.92	>267	109.3
5	0.11	>237	30.1
6	0.49	>393	66.4
7	0.35	>312	>=309.4
8	0.67	>310	49.1
9	2.05	>323	132.3
10	2.07	>180	59.38

Příklad č.	A2a	A3	A1
11	3.66	>303	32.9
12	3.39	>410	260.3
13	3.03	>146	61.9
14	4.99	>254	77.1
15	3.66	>146	26.05
16	0.35	>1004	442
17	0.34	>298	1172
18	0.72	>460	2580
19	2.41	>295	670.2
20	2.04	>267	310.9
21	1.55	>267	1624.29
22	9.17	>254	8026.2
23	13.4	>282	>=3263
24	0.23	>248	573.6
25	5.46	>198	103.8
26	6.89	>286	273.3
27	3	>273	3.18
28	14.5	>263	165.8
29	5.03	>298	27.24
30	4.58	>257	108.8
31	10.59	>310	577.2
32	3.79	>176	31.75
33	13.44	>365	1281.4
34	2.92	>198	19.86
35	2.53	>223	89.16
36	4.7	>207	68.32
37	2.65	>207	136.56

Příklad č.	A2a	A3	A1
38	5.29	>737	44.1
39	2.12	>85	86.8
40	3.38	>88	70.53
41	27.39	>395	2907.96
42	41.06	>395	1369.08
43	3.53	>335	672.4
44	10.3	>221	725.4
45	1.93	>189	54.04
46	20.06	>518	148.72
47	10.42	>363	148.34
48	11.48	>363	177.71
49	7.79	>350	28.28
50	7.26	>113	>6188
51	4.86	>340	22.53
52	21.63	>340	1359.98
53	2.11	>229	128.9
54	0.066	>350	10.18
55	0.175	>353	155.3
56	5.19	>525	101.31
57	0.79	>525	80.76
58	0.244	>525	812.2
59	0.13	>385	194.3
60	4.53	$\geq 248.4$	155.86
61	0.09	>314	38.58
62	1.03	>303	21.37
63	10.57	>262	148.43
64	16.03	>262	44.21

Příklad č.	A2a	A3	A1
65	4.74	>262	128.27
66	8.32	>262	189.98
67	2.59	>238	219.1
68	30.23	>113	60.30
69	23.73	>180	298.75
70	27.39	>184	149.86
71	12.75	>184	79.51
72	5.39	>158	23.79

Hodnoty, uvedené v tabulce jsou hodnoty EC<sub>50</sub> ve srovnání s NECA.

#### Zkratky

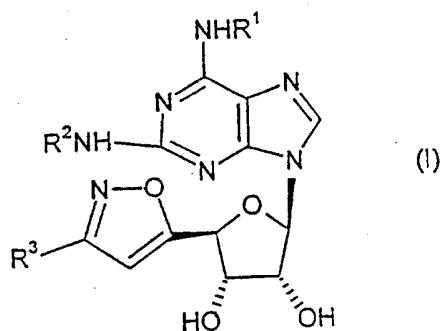
TMSOTf	trimethylsilyltrifluoromethylsulfonát
THP	tetrahydropyran
TMS	trimethylsilyl
TFA	kyselina trifluoroctová
DMF	N,N-dimethylformamid
HMDS	1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazan
NECA	N-ethylkarboxamidadenosin
DMAP	4-dimethylaminopyridin
TEMPO	2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy-, volný radikál
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
BSA	bis(trimethylsilyl)acetamid
DCM	dichloromethan
DAST	fluorid diethylaminosíry

Ph	fenyl
CDI	karbonyldiimidazol
NSAID	nesteroidní protizánětlivá látka
THF	tetrahydrofuran
Ac	acetyl, $\text{CH}_3\text{CO}$
Me	methyl
Et	ethyl
DMSO	dimethylsulfoxid

Zastupuje:

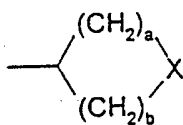
## PATENTOVÉ NÁROKY

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



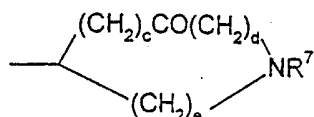
kde R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> a nezávisle volí ze skupiny:

- (i) C3-C8cykloalkyl,
- (ii) atom vodíku,
- (iii) (aryl)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-,
- (iv) C3-C8cykloalkylC1-C6alkyl,
- (v) C1-C8alkyl,
- (vi) arylC1-C6alkyl,
- (vii) R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>N-C1-C6alkyl,
- (viii) C1-C6alkyl-CH(CH<sub>2</sub>OH)-,
- (ix) arylC1-C5alkyl-CH(CH<sub>2</sub>OH)-,
- (x) arylC1-C5alkyl-C(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>-,
- (xi) C3-C8cykloalkyl, nezávisle substituovaný jedním nebo větším počtem, např. 1, 2 nebo 3 skupinami -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>,
- (xii) H<sub>2</sub>NC(=NH)NHC1-C6alkyl,
- (xiii) skupina obecného vzorce



nebo obdobná skupina, v níž je jeden atom uhlíku methylenové skupiny, sousedící se skupinou X nebo oba tyto atomy, substituovány methylovou skupinou,

- (xiv) -C1-C6alkyl-OH,
- (xv) -C1-C8halogenalkyl,
- (xvi) skupina obecného vzorce



(xvii) aryl a

(xviii)  $-(\text{CH}_2)_f\text{SO}_2\text{NH}_g(\text{C1-C4alkyl})_{2-g}$  nebo  $-(\text{CH}_2)_f\text{SO}_2\text{NH}_g(\text{arylC1-C4alkyl})_{2-g}$ ,

$\text{R}^3$  znamená methyl, ethyl,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ , n-propyl,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ , isopropyl, isopropenyl, cyklopropyl, cyklopropenyl, cyklopropylmethyl, cyklopropenylmethyl,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_q$ halogen,  $-(\text{CH}_2)_h\text{Y}(\text{CH}_2)_i\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_k\text{Z}$ ,  $-(\text{CH}_2)_h\text{CO}(\text{CH}_2)_o\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_t(\text{CH}_2)_s\text{H}$  nebo  $-(\text{CH}_2)_k\text{C}((\text{CH}_2)_u\text{H})=\text{NO}(\text{CH}_2)_v\text{H}$ ,

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

Z znamená  $-\text{COO}(\text{CH}_2)_i\text{H}$  nebo  $-\text{CON}(\text{CH}_2)_m\text{H}((\text{CH}_2)_n\text{H})$ ,

a a b nezávisle znamenají celá čísla 0 až 4 za předpokladu, že  $a+b$  je v rozmezí 3 až 5,

c, d a e nezávisle znamenají celá čísla 0 až 3 za předpokladu, že  $c+d+e$  je v rozmezí 2 až 3,

f znamená 2 nebo 3 a

g znamená celé číslo 0 až 2,

p znamená 0 nebo 1,

q znamená celé číslo 0 až 3,

h znamená celé číslo 0 až 2,

i znamená celé číslo 0 až 2, přičemž  $h+i$  je v rozmezí 0 až 3,

j znamená celé číslo 0 až 2, přičemž  $h+i+j$  je v rozmezí 0 až 3,



k znamená 0 nebo 1,  
 l znamená 1 nebo 2, přičemž  $k+l$  je v rozmezí 1 až 2,  
 m a n nezávisle znamenají celé číslo 0 až 2, přičemž  $k+m+n$  je v rozmezí 0 až 2,  
 o znamená celé číslo 0 až 2, přičemž  $h+o$  je v rozmezí 0 až 2,  
 r a s nezávisle znamenají 1 nebo 2, přičemž  $r+s$  je v rozmezí 2 až 3,  
 t znamená 1 nebo 2,  
 u a v nezávisle znamenají 0 nebo 1, přičemž  $k+u+v$  je v rozmezí 0 až 1,  
 $R^4$  a  $R^5$  nezávisle znamenají atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl, arylC1-C6alkyl nebo může skupina  $NR^4R^5$  znamenat pyridinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, azetidiny, azepinyl, piperazinyl, N-C1-C6alkylpiperazinyl nebo 2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-,  
 $R^6$  znamená -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub> nebo atom halogenu,  
 $R^7$  znamená atom vodíku, C1-C6alkyl, C1-C6alkylaryl nebo -COC1-C6alkyl,  
 X znamená  $NR^7$ , O, S, SO nebo SO<sub>2</sub>,  
 jakož i soli a solváty těchto sloučenin.

2. Deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž  $R^3$  znamená methyl, ethyl nebo n-propyl a  $R^7$  znamená atom vodíku, C1-C6alkyl, C1-C6alkylaryl nebo -COCH<sub>3</sub>.

3. Deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2, v nichž  $R^1$  a  $R^2$  neznamenaají současně atomy vodíku.

4. Deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 3, v nichž  $R^1$  je C3-C8cykloalkyl, (aryl)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-, arylC1-C6alkyl, C1-C8alkylaryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>g</sub>(C1-C4alkyl)<sub>2-g</sub>, tetrahydropyran-n-yl nebo tetrahydrothiopyran-n-yl, kde n znamená 3 nebo 4, C3-C8cykloalkylC1-C6alkyl, atom vodíku nebo  $R^4R^5N$ -C1-C6alkyl, kde  $NR^4R^5$  společně tvoří piperidinyl nebo morfolinyl.

5. Deriváty obecného vzorce I, podle některého z nároků 1 až 3, v nichž  $R^1$  je C1-C6alkyl-CH(CH<sub>2</sub>OH)-, 1,1-dioxohexahydro-1.λ.6-thiopyran-4-yl, N-acetylpiperidin-4-yl, 1S-hydroxymethyl-2-fenylethyl, piperidin-4-yl a 1-oxohexahydro-1.λ.4-thiopyran-4-yl.
6. Deriváty obecného vzorce I, podle některého z nároků 1 až 3, v nichž  $R^1$  znamená -CH<sub>2</sub>CHPh<sub>2</sub>, -CH(Et)<sub>2</sub> nebo fenylethyl.
7. Deriváty obecného vzorce I, podle některého z nároků 1 až 6, v nichž  $R^2$  znamená skupiny C1-C6alkyl-OH, H<sub>2</sub>NC(=NH)NHC1-C6alkyl,  $R^4R^5NC1-C6alkyl$ , kde  $NR^4R^5$  společně tvoří pyridinyl, piperidinyl, morfolinyl nebo 2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl), arylC1-C5alkylCH(CH<sub>2</sub>OH)-, aryl, C3-C8cykloalkylC1-C6alkyl, tetrahydro-1,1-dioxidthiofen-3-yl, C3-C8cykloalkyl, C1-C6alkyl-CH(CH<sub>2</sub>OH)-, arylC1-C6alkyl, pyrrolidin-3-yl, 2-oxopyrrolidin-4-yl, 2-oxopyrrolidin-5-yl, piperidin-3-yl, arylC1-C6alkyl, jako benzyl, C3-C8cykloalkyl, nezávisle substituovaný jednou nebo větším počtem skupin, jako 1, 2 nebo 3 skupinami -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, nebo piperidin-4-yl, v němž je atom dusíku v kruhu popřípadě substituován C1-C6alkylovou skupinou.
8. Deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 6, v nichž  $R^2$  je C1-C8alkyl nebo  $R^4R^5NC1-C6alkyl$ , kde  $R^4$  a  $R^5$  nezávisle znamenají atom vodíku nebo aryl nebo znamená skupina  $R^4R^5N$  společně pyrrolidinyl.
9. Deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 6, v nichž  $R^2$  znamená piperidin-1-ylethyl nebo 2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl.
10. Deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 a 3 až 9, v nichž  $R^3$  znamená -CH=NOH, cyklopropyl, COOCH<sub>3</sub>, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

-CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>3</sub> nebo atom halogenu.

11. Deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 9, v nichž R<sup>3</sup> znamená methyl, ethyl nebo n-propyl.
12. Deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 a 3 až 9, v nichž R<sup>3</sup> znamená ethyl nebo -CH<sub>2</sub>OH.
13. Deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 9, v nichž R<sup>3</sup> znamená ethyl.
14. Deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 13, v nichž R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> je nezávisle atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl, arylC1-C6alkyl nebo NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> znamená pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, azetidiny, azepinyl, piperazinyl nebo N-C1-C6alkylpiperazinyl.
15. Deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 13, v nichž R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> je nezávisle atom vodíku, C1-C6alkyl nebo aryl nebo tvoří skupina NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> společně pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, azetidiny, azepinyl, piperazinyl nebo N-methylpiperazinyl.
16. Derivát obecného vzorce I, kterým je  
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenylethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol nebo jeho sůl nebo solvát.
17. Derivát obecného vzorce I, kterým je  
(2R,3R,4S,5S)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[6-fenethylamino-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol nebo jeho sůl nebo solvát.
18. Derivát obecného vzorce I, kterým je

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[6-(1-ethylpropylamino)-2-(2-piperidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol nebo jeho sůl nebo solvát.

19. Derivát obecného vzorce I, kterým je  
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-ethylpropylamino)-2-[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl]-5-(3-hydroxymethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol nebo jeho sůl nebo solvát.

20. Deriváty obecného vzorce I, ze skupiny  
(2R,3E,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenylethylamino)-2-(2-morfolin-4-ylethylamino)-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R,3E,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenylethylamino)-2-(2-hydroxyethylamino)-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[6-(1-ethylpropylamino)-2-[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(3,3-dimethylbutylamino)-2-[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

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

N-{2-[9-[5S-(3-ethylisoxazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxytetrahydrofuran-2R-yl]-6-(tetrahydrothiopyran-4-ylamino)-9H-purin-2-ylamino]-ethyl}-guanidin,

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[6-(3-fluoro-4-hydroxyfenylamino)-2-(2-piperidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,

methyamid kyseliny 2-[9-[5S-(3-ethylisoxazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxytetrahydrofuran-2R-yl]-2-(2-piperidin-1-ylethylamino)-9H-purin-6-ylamino]-ethansulfonové,

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[2-(2-piperidin-1-ylethylamino)-6-(tetrahydrothiopyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[2-(2-pyridin-2-yl-ethylamino)-6-(tetrahydropyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[2-(2-piperidin-1-ylethylamino)-6-(tetrahydropyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[2-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-6-(tetrahydropyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenylethylamino)-2-[2-(pyridin-2-ylamino)-ethylamino]-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-difenylethylamino)-2-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

4-(2-[6-amino-9-[5S-(3-ethylisoxazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxytetrahydrofuran-2R-yl]-9H-purin-2-ylamino]-ethyl)-benzensulfonamid,

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-(trans-4-aminocyklohexylamino)-6-(2,2-difenylethylamino)-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-

-3,4-diol,  
 (2S,3S,4R,5R)-2-(2-ethylisoxazol-5-yl)-5-{6-(3-jodobenzylamino)-2-[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl}-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
 (2R,3R,4S,5S)-2-{6-(2-cyklohexylethylamino)-2-[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl}-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-cyklohexylethylamino)-2-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
 N-(2-{6-(2,2-difenylethylamino)-9-[5S-(3-ethylisoxazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxytetrahydrofuran-2R-yl]-9H-purin-2-ylamino}-ethyl)-guanidin,  
 N-(4-{6-(2,2-difenylethylamino)-9-[5S-(3-ethylisoxazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxytetrahydrofuran-2R-yl]-9H-purin-2-ylamino}-cyklohexyl)-acetamid,  
 methylamid kyseliny 2-[9-[5S-(3-ethylisoxazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxytetrahydrofuran-2R-yl]-2-(2-guanidinoethylamino)-9H-purin-6-ylamino]-ethansulfonové,  
 N-(2-{6-(1,1-dioxohexahydro-1.lambda.6-thiopyran-4-ylamino)-9-[5S-(3-ethylisoxazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydro-furan-2R-yl]-9H-purin-2-ylamino}-ethyl-guanidin,  
 methylamid kyseliny 2-[9-[5S-(3-ethylisoxazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxytetrahydrofuran-2R-yl]-2-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-9H-purin-6-ylamino]-ethansulfonové,  
 1-{4-[9-[5S-(3-ethylisoxazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxytetrahydrofuran-2R-yl]-2-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-9H-purin-6-ylamino]-piperidin-1-yl}-ethanon,  
 1-(4-{4-amino-cyklohexylamino)-9-[5S-(3-ethylisoxazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxytetrahydrofuran-2R-yl]-9H-purin-6-ylamino}-piperidin-1-yl)-ethanon,  
 (2R,3R,4S,5S)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[2-(2-pyridin-2-ylethylamino)-

-6-(tetrahydrothiopyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1,1-dioxohexahydro-1.λ.6-thiopyran-4-ylamino)-2-(2-piperidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5S)-2-[2-(trans-4-aminocyclohexylamino)-6-(1,1-dioxohexahydro-1.λ.6-thiopyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
N-(2-{6-(1-acetylpiperidin-4-ylamino)-9-[5S-(3-ethylisoxazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxytetrahydrofuran-2R-yl]-9H-purin-2-ylamino}-ethyl)-guanidin,  
N-{2-[9-[5S-(3-ethylisoxazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxytetrahydrofuran-2R-yl]-6-(piperidin-4-ylamino)-9H-purin-2-ylamino]-ethyl}-guanidin,  
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[2-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-6-(tetrahydrothiopyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[2-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-6-(1-oxohexahydro-1.λ.4-thiopyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol),  
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[6-(1-ethylpropylamino)-2-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[6-(1-ethylpropylamino)-2-(pyrrolidin-3R-ylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[6-(1-ethylpropylamino)-2-(2-pyridin-2-ylethylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[6-(1-ethylpropylamino)-2-(2-morfolin-4-ylethylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5S)-2-[2-(trans-4-aminocyclohexylamino)-6-(1-ethylpropylamino)-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
N-{2-[9-[5S-(3-ethylisoxazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxytetrahydrofuran-2R-yl]-6-(1-ethylpropylamino)-9H-purin-2-ylamino]-ethyl}-guanidin,

- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(3,3-dimethylbutylamino)-2-(2-piperidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(3,3-dimethylbutylamino)-2-(2-morfolin-4-ylethylamino)-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol],
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-benzylamino-2-[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-benzylamino-2-(2-piperidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[6-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-2-(2-piperidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(cyklopentylamino)-6-(1-ethylpropylamino)-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(3,4-dimethoxyfenylethylamino)-6-(1-ethylpropylamino)-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(4-tetrahydropyranylamo)-6-(1-ethylpropylamino)-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R,3R,4S,5S)-2-[2(1-benzylpyrrolidin-3S-1-ylamino)-6-(1-ethylpropylamino)-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- 5-(5R-[6-(1-ethylpropylamino)-2-[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl]-3S,4R-dihydroxytetrahydrofuran-2S-yl)-isoxazole-3-karbaldehydoxid,
- (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[6-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-2-(2-morfolin-4-ylethylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[6-benzylamino-2-(2-pyridin-

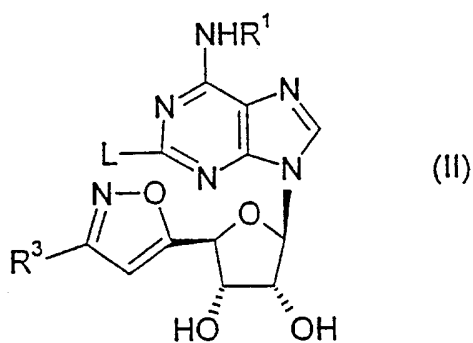


-2-ylethylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-{6-(1-ethylpropylamino)-2-[2-  
-(pyridin-2-ylamino)-ethylamino]-ethylamino]-purin-9-yl]-  
-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-ethylpropylamino)-2-(2-piperidin-1-  
-ylethylamino)-purin-9-yl]-5-[3-(1-hydroxyethyl)-isoxazol-5-yl]-  
-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-ethylpropylamino)-2-(2-piperidin-1-  
-ylethylamino)-purin-9-yl]-5-(3-methylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-  
-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-ethylpropylamino)-2-(2-piperidin-1-  
-ylethylamino)-purin-9-yl]-5-(3-propylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-  
-diol,  
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-ethylpropylamino)-2-(2-piperidin-1-  
-ylethylamino)-purin-9-yl]-5(3-hydroxymethylisoxazol-5-yl)-  
-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5S)-2-{6-(1-ethylpropylamino)-2-[2-(1-methyl-1H-imidazol-  
-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl]-5-[3-(1-hydroxyethyl)-isoxazol-5-yl]-  
-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-ethylpropylamino)-2-[2-(1-methyl-1H-imidazol-  
-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl]-5-(3-methylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-  
-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-ethylpropylamino)-2-[2-(1-methyl-1H-imidazol-  
-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl]-5-(3-propylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-  
-3,4-diol,  
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-{6-(1S-hydroxymethyl-2-  
-fenylethylamino)-2-[2-(pyridin-2-ylamino)-ethylamino]-purin-9-yl]-  
-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[6-(1S-hydroxymethyl-2-  
-fenylethylamino)-2-(2-pyrrolidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl]-  
-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5S)-2-[2-(2-aminoethylamino)-6-(1S-hydroxymethyl-2-

-fenylethylamino)-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[6(3-jodobenzylamino)-2-(2-piperidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-ethylamino-6-(3-jodobenzylamino)-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-bromoisoxazol-5-yl)-5-[6-(1-ethylpropylamino)-2-(2-piperidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
 ethylester kyseliny 5-(5R-{6-(1-ethylpropylamino)-2-[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl}-3S,4R-dihydroxytetrahydrofuran-2S-yl)-isoxazol-3-karboxylové,  
 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[6-(1S-hydroxymethyl-2-methylpropylamino)-2-(2-pyrrolidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[6-(1S-hydroxymethyl-2-methylpropylamino)-2-(2-piperidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-{6-(1S-hydroxymethyl-2-methylpropylamino)-2-[2-pyridin-2-ylamino)-ethylamino]-purin-9-yl}-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-{6-(1S-hydroxymethyl-2-methylpropylamino)-2-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-purin-9-yl}-tetrahydrofuran-3,4-diol,  
 nebo jeho sůl nebo solvát.

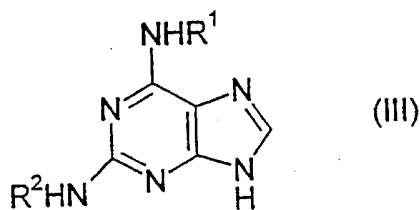
21. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje derivát obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 20 nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát ve směsi s jedním nebo větším počtem fyziologicky přijatelných ředidel nebo nosičů.

22. Derivát obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 20 nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát pro použití jako léčivo.
23. Použití derivátu obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 20 nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení zánětlivých onemocnění, jako astmatu nebo chronických obstruktivních plicních chorob, COPD.
24. Způsob léčení nebo profilaxe zánětlivých onemocnění, jako je astma nebo COPD, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává účinné množství derivátu obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 20 nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.
25. Způsob výroby derivátů obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se  
(a) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II

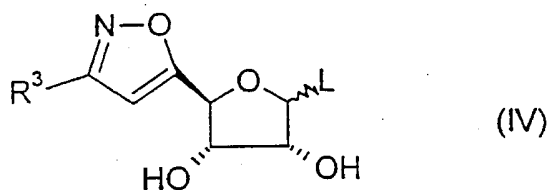


kde  $R^1$  má význam z nároků 1, 3 až 6 a 16 až 20 a  $R^3$  má význam z nároků 1, 2, 10 až 13 a 16 až 20 a L znamená odštěpitelnou skupinu, nebo chráněný derivát této látky se sloučeninou obecného vzorce  $R^2NH_2$  nebo jejím chráněným derivátem, kde  $R^2$  má význam, uvedený v některém z nároků 1, 3, 7 až 9 a 16 až 20,

(b) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce III



kde R<sup>1</sup> má význam, uvedený v některém z nároků 1, 3 až 6 a 16 až 20  
a R<sup>2</sup> má význam, uvedený v některém z nároků 1, 3, 7 až 9 a 16 až 20,  
se sloučeninou obecného vzorce IV

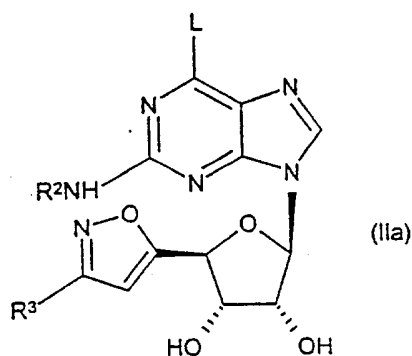


kde R<sup>3</sup> má význam, uvedený v některém z nároků 1, 2, 10 až 13 a 16  
až 20 a L znamená odštěpitelnou skupinu, nebo s chráněným  
derivátem této sloučeniny, nebo se

(c) převede sloučenina obecného vzorce I na jinou sloučeninu  
obecného vzorce I nebo se

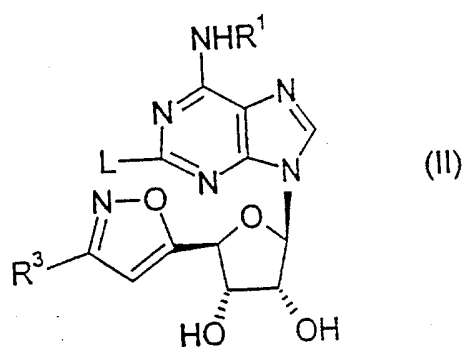
(d) odstraní ochranné skupiny z chráněné sloučeniny obecného  
vzorce I,  
načež se v případě potřeby převede sloučenina obecného vzorce I  
nebo její sůl na jinou sůl.

26. Způsob výroby derivátu obecného vzorce I podle některého z nároku 1 až 20, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IIa



kde  $R^2$  má význam, uvedený v některém z nároků 1, 3, 7 až 9 a 16 až 20 a  $R^3$  má význam, uvedený v některém z nároků 1, 2, 10 až 13 a 16 až 20 a L znamená odštěpitelnou skupinu, nebo její chráněný derivát se sloučeninou obecného vzorce  $R^1NH_2$  nebo jejím chráněným derivátem, kde  $R^1$  má význam, uvedený v některém z nároků 1, 3 až 6 a 16 až 20.

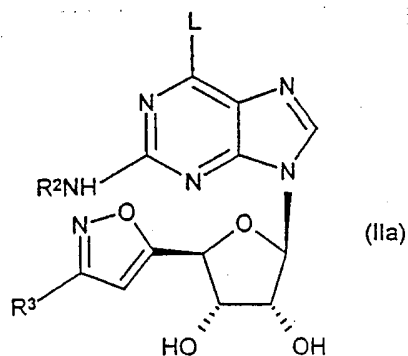
27. Sloučenina obecného vzorce II



kde  $R^1$  má význam, uvedený v některém z nároků 1, 3 až 6 a 16 až 20 a  $R^3$  má význam, uvedený v některém z nároků 1, 2, 10 až 13 a 16 až

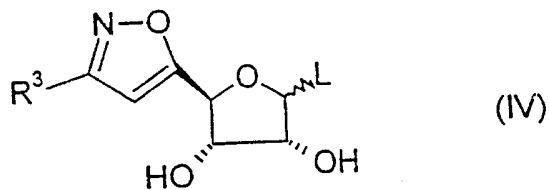
20 a L znamená odštěpitelnou skupinu, nebo její chráněný derivát, jako meziprodukt pro výrobu derivátů obecného vzorce I.

28. Sloučenina obecného vzorce IIa



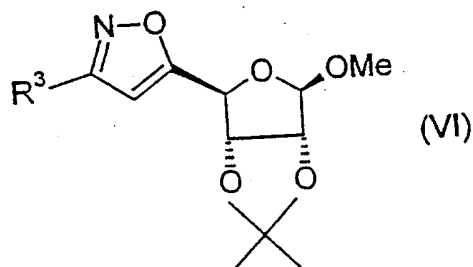
kde  $R^1$  má význam, uvedený v některém z nároků 1, 3, 7 až 9 a 16 až 20 a  $R^3$  má význam, uvedený v některém z nároků 1, 2, 10 až 13 a 16 až 20 a L znamená odštěpitelnou skupinu, nebo její chráněný derivát, jako meziprodukt pro výrobu derivátů obecného vzorce I.

29. Sloučenina obecného vzorce IV



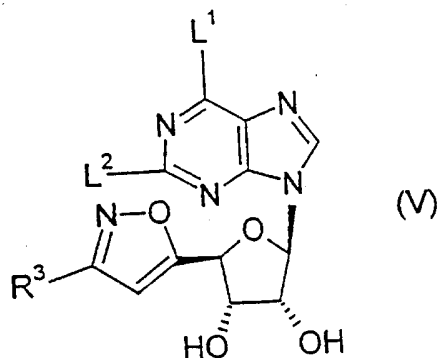
kde  $R^3$  má význam, uvedený v některém z nároků 1, 2, 10 až 13 a 16 až 20 a L znamená odštěpitelnou skupinu, nebo její chráněný derivát, jako meziprodukt pro výrobu derivátů obecného vzorce I.

30. Sloučenina obecného vzorce IV podle nároku 29, kterou je sloučenina obecného vzorce VI



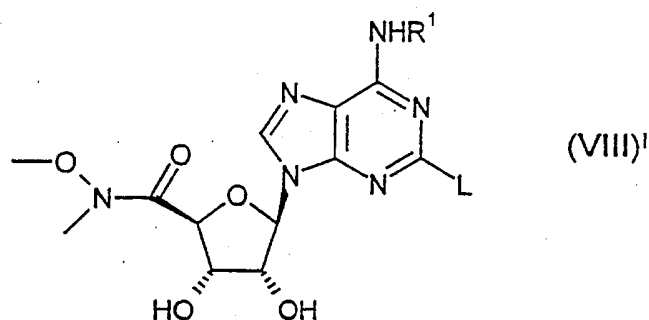
kde  $R^3$  má význam z některého z nároků 1, 2, 10 až 13 a 16 až 20.

31. Sloučenina obecného vzorce V



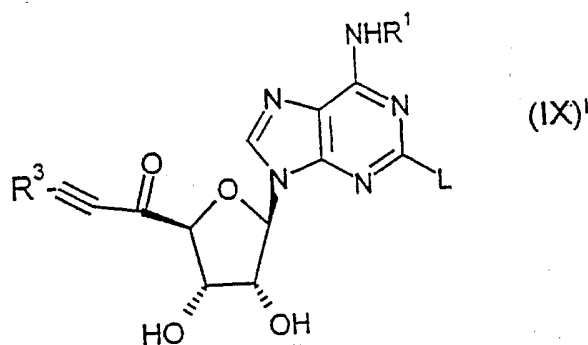
kde  $R^3$  má význam z některého z nároků 1, 2, 10 až 13 a 16 až 20 a  $L^1$  a  $L^2$  nezávisle znamenají odštěpitelné skupiny, nebo chráněný derivát této sloučeniny jako meziprodukt pro výrobu derivátů vzorce I.

32. Sloučenina obecného vzorce VIII<sup>1</sup>



kde  $R^1$  má význam, uvedený v některém z nároků 1, 3 až 6 a 16 až 20 a L znamená odštěpitelnou skupinu nebo chráněný derivát této sloučeniny.

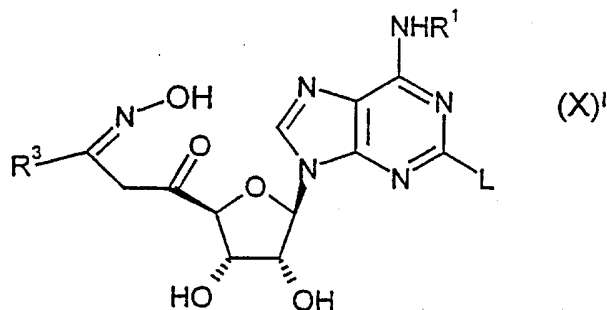
33. Sloučenina obecného vzorce IX<sup>1</sup>



kde  $R^1$  má význam, uvedený v některém z nároků 1, 3 až 6 a 16 až 20 a  $R^3$  má význam, uvedený v některém z nároků 1, 2, 10 až 13 a 16 až 20 a L znamená odštěpitelnou skupinu, nebo chráněný derivát této sloučeniny.



34. Sloučenina obecného vzorce X<sup>I</sup>



kde R<sup>1</sup> má význam, uvedený v některém z nároků 1, 3 až 6 a 16 až 20  
a R<sup>3</sup> má význam, uvedený v některém z nároků 1, 2, 10 až 13 a 16 až  
20 a L znamená odštěpitelnou skupinu nebo chráněný derivát této  
sloučeniny.

Zastupuje: