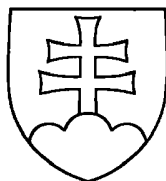


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

# ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

# 865-99

(22) Dátum podania: 22.12.97

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9626852.9, 9626846.1,  
9626845 3, 972053.3,  
9722730.0

(32) Dátum priority: 24.12.96, 24.12.96, 24.12.96,  
27.09.97, 29.10.97

(33) Krajina priority: GB, GB, GB, GB, GB

(40) Dátum zverejnenia: 16.05.2000

(86) Číslo PCT: PCT/EP97/07197, 22.12.97

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7:

**C 07H 19/167,  
A 61K 31/70,  
C 07D 473/00**

(71) Prihlasovateľ: GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, Middle-sex, GB;

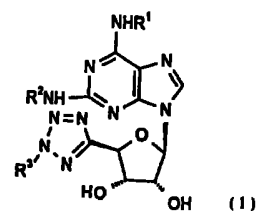
(72) Pôvodca vynálezu: Allen David George, Stevenage, Hertfordshire, GB;  
Barker Michael David, Stevenage, Hertfordshire, GB;  
Cox Brian, Stevenage, Hertfordshire, GB;  
Geden Joanna Victoria, Birmingham, GB;  
Hobbs Heather, Stevenage, Hertfordshire, GB;  
Keeling Suzanne Elaine, Stevenage, Hertfordshire, GB;  
Redgrave Alison Judith, Stevenage, Hertfordshire, GB;  
Roper Thomas Davis, IV, Research Triangle Park, NC, US;

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

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty, spôsob ich výroby, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom jednotlivé symboly majú význam uvedený v hlavnom patentovom nároku, sú látky s výrazným protizápalovým účinkom, a preto je možné ich použiť vo forme farmaceutického prostriedku na liečenie zápalových ochorení, napríklad astmy alebo obštrukčných pľúcnych ochorení. Opísané je tiež spôsob výroby uvedených účinných látok.



Tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty, spôsob ich výroby, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

### Oblasť techniky

Vynález sa týka skupiny nových tetrahydrofurán-3,4-diolových derivátov s výrazným protizápalovým účinkom, spôsobu výroby týchto látok a farmaceutických prostriedkov s ich obsahom.

### Doterajší stav techniky

Zápal je primárna reakcia na poranenie tkaniva alebo mikrobiálnu inváziu a je charakterizovaný adhéziou leukocytov na endotel ciev, výstupom krvných buniek neporušenou stenou a aktiváciou tkaniva. Aktivácia leukocytov môže mať za následok vznik toxických zlúčenín kyslíka (napríklad superoxidového aniónu) a uvoľnenie rôznych produktov, napríklad peroxidáz a proteáz. Leukocyty v obehú zahrnujú neutrofile, eozinofily, bazofily, monocyty a lymfocyty. Pri rôznych formách zápalu dochádza k infiltrácii rôznymi typmi leukocytov, najmä v závislosti na cytokínoch a chemotaktických faktoroch, k expresii ktorých dochádza v tkanive.

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

Štúdie *in vitro* a *in vivo* preukazujú, že látky s účinkom na receptor A2a adenosínu budú mať protizápalový účinok. Príslušné poznatky zhrnul napríklad Cronstein, B. N., 1994, J. Appl. Physiol. 76, str. 5 až 13. Pokusy na izolovaných neutrofiloch preukázali inhibíciu tvorby superoxidu, degranulácie, zhlukovania a príľnutia k stenám podľa Cronstein B. N. a ďalší, 1983, Trans. Assoc. Am.

Physicians 96, str. 384 až 391 a Ann. N. Y. Acad. Sci. 451, str. 291 až 301, Burker T. H. a Webster R. O., Biochem. Biophys. Acta 1175, str. 312 až 318, Richter J., 1992, J. Leukocyte Biol. 51, str. 270 až 275 a Skubitz K. M. a ďalší, 1988, Blood 72, str. 29 až 33. V prípade použitia látok so selektivitou pre receptory A2a väčšou ako pre A2b (napríklad CGS21680), zdá sa byť profil inhibície v súlade s pôsobením na receptor podtypu A2a (Dianzani a ďalší, Eur. J. Pharmacol. 263, str. 223 až 226). Látky uvedeného typu môžu vyvolať inhibíciu a iných leukocytov (Elliot a Leonard, 1989, FEBS Letters, 254, str. 94 až 98 a Peachell a ďalší, 1989, Biochem. Pharmacol. 38, str. 1717 až 1725). Pokusy na zvieratách preukázali, že protizápalový účinok metotrexátu je sprostredkovaný cez aktiváciu adenosínu a A2 receptora (Asako a ďalší, 1993, Gastroenterology 104, str. 31 až 37., Cronstein a ďalší, 1993, J. Clin. Invest. 92, str. 2675 až 2682 a Cronstein a ďalší, 1994, Adv. Exp. Med. Biol., 370, str. 411 až 416). Adenosín ako taký a tiež látky, zvyšujúce jeho koncentráciu v obehu majú tiež protizápalové účinky *in vivo* (Green a ďalší, 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. 88, str. 4162 až 4165 a Rosegren a ďalší, 1995, J. Immunol., 154, str. 5444 a ž 5451). Zvýšená koncentrácia adenosínu v krvnom obehu (napríklad pri deficícii jeho deaminázy) vyvoláva imunosupresívny účinok (Hirschom R., 1993, Pediatr. Res. 33, str. S35 až 41).

Niektoré substituované 4'-karboxamido- a 4'-tioamidoadenosínové deriváty, použiteľné na liečenie zápalových ochorení, sú opísané v medzinárodných patentových prihláškach WO 94/17090, WO 96/02553 a WO 96/02543 (Glaxo Group). Substituované 4'-karboxamidadenosínové deriváty, ktoré je možné použiť na liečenie demencie, boli opísané v AU 8771946 (Hoechst Japan). Substituované 4'-hydroxymetyladenosínové deriváty, použiteľné na liečenie porúch motility gastrointestinálneho systému sú uvedené v EP-A-423776 a EP-A-423777 (Searle). Substituované 4'-hydroxymetyladenosínové deriváty, ktoré je možné použiť ako inhibítory zhlukovania krvných doštičiek sú predmetom BE 768925 (Takeda). 4'-hydroxymetyladenosínové deriváty a ich 4'-estery s antihypertenzívnym účinkom alebo s iným účinkom na kardiovaskulárny systém boli opísané v US 4663313, EP 139358 a US 4767747 (Warner Lambert), US 4985409 (Nippon Zoki) a US 5043325 (Witby Research). 4'-hydroxymetyladenosínové deriváty na použitie na liečenie autoimunitných ochorení sú uvedené v US 5106837 (Scripps Research Institute). 4'-

hydroxymetyladenozinové deriváty, ktoré je možné použiť ako antialergické látky boli opísané v US 4704381 (Boehringer Mannheim). Niektoré 4'-tetrazolylalkyl-adenozínové deriváty na liečenie srdcových a obehových ochorení sú všeobecne predmetom DT-A-2621470 (Pharma-Waldhof). Ďalšie 4karboxamidoadenozinové deriváty, vhodné na liečenie chorobných stavov srdcovej a cievnej sústavy boli opísané v US 5219840, GB 2203149 a GB 2199036 (Sandoz), WO (94/02497 (US 5219840, GB 2203149 a GB 2199036 (Sandoz), WO 94/02497 (US Dept. Health), US 4968697 a EP 277917 (Ciba-Geigy), US 5424297 (Univ. Virginia) a EP 232813 (Warner Lambert).

Ďalšie 4'-karboxamidadenozínové deriváty, ktoré nie sú substituované v polohe 2 purínového kruhu boli opísané v DT 2317770, DT 2213180, US 4167565, US 3864483 a US 3966917 (Abbott Labs), DT 2034785 (Boehringer Mannheim), JP 58174322 a JP 58167599 (Tanabe Seiyaku), WO 92/05177 a WO 86/5364862 (Rhone Poulenc Rorer), EP 66918 (Procter and Gamble), WO 86/00310 (Nelson), EP 222330, US 4962194, WO 88/03147 a WO 88/03148 (Warner Lambert) a US 5219839, WO 95/18817 a WO 93/14102 (Lab UPSA). 4'-hydroxymetyladenozinové deriváty bez substitúcie v polohe 2 purínového kruhu boli opísané aj vo WO 95/11904 (Univ. Florida).

4'-substituované adenozinové deriváty na použitie ako inhibítory adenozínkinázy sú opísané vo WO 94/18214 (Gensia).

Ďalšie 4'-halogénmetylové, metylové, tioalkylmetylové alebo alkoxymetyl-adenozínové deriváty sú predmetom EP 161128 a EP 181129 (Warner Lambert) a US 3983104 (Schering). Ďalšie 4'-karboxamidadenozínové deriváty boli opísané v US 7577528 (NIH), WO 91/13082 (Whitby Research) a WO 95/02604 (US Dept. Health).

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

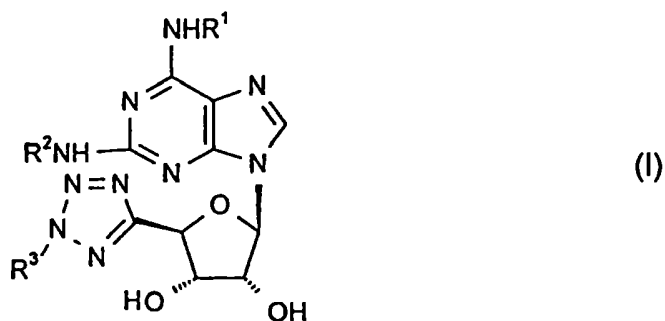
Niektoré deriváty s obsahom nitrilových skupín boli opísané v publikácii Schmidt a ďalší, 1974, Liebigs Ann. Chem. 1856 až 1863.

Teraz bola zistená nová skupina zlúčenín so širokým spektrom protizápalovej účinnosti, ktorá vyvoláva inhibíciu aktivácie leukocytov a ich inhibíciu výstupu z ciev a antagonizuje adenosínový receptor 2a. Tieto látky by teda mali chrániť proti poškodeniu tkaniva leukocytmi u chorých, pri ktorých dochádza k nahromadeniu leukocytov v mieste zápalu. Uvedené látky by mohli byť bezpečnejšou alternatívou použitia kortikosteroidov pri liečení zápalových ochorení vzhľadom na to, že použitie kortikosteroidov je často obmedzené ich vedľajšími účinkami.

Nové látky by mohli mať zlepšený profil účinnosti vzhľadom na to, že všeobecne nemajú agonistický účinok na receptor A3 človeka. Môžu však mať až antagonistický účinok. To je veľmi výhodné, pretože receptory A3 boli dokázané aj na leukocytoch (napríklad eozinofilných) a ďalších zápalových bunkách a aktivácia týchto receptorov teda môže podporovať zápal podľa Kohno a ďalší, 1996, Blood 88, str. 3569 až 3574 a Van Schaick a ďalší, 1996, Eur. J. Pharmacol, 308, str. 311 až 314. Je dokonca pravdepodobné, že bronchokonstrikčné účinky adenosínu u astmatikov môžu byť vyvolané cez receptor A3 adenosínu podľa Kohno a ďalší, 1996, Blood 88, str. 3569 až 3574.

### Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I

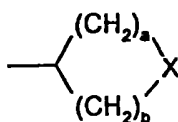


kde

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> nezávisle znamenajú niektorú z nasledujúcich skupín:

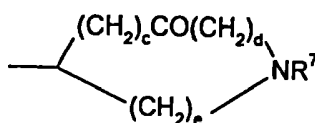
- i) cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka,
- ii) atóm vodíka,

- iii) (aryl)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-
- iv) C<sub>3-8</sub>cykloalkyl-C<sub>1-6</sub>alkyl,
- v) C<sub>1-8</sub>alkyl,
- vi) aryl-C<sub>1-6</sub>alkyl,
- vii) R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>N-C<sub>1-6</sub>alkyl,
- viii) C<sub>1-6</sub>alkyl-CH(CH<sub>2</sub>OH)-
- ix) aryl-C<sub>1-5</sub>alkyl-CH(CH<sub>2</sub>OH)-
- x) aryl-C<sub>1-5</sub>alkyl-C(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>,
- xi) C<sub>3-8</sub>cykloalkyl, nezávisle substituovaný aspoň jednou skupinou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>,
- xii) H<sub>2</sub>NC(=NH)NHC<sub>1-6</sub>alkyl-
- xiii) skupinu všeobecného vzorca



alebo podobnú skupinu, v ktorej jeden z uhlíkových atómov metylénovej skupiny, susediaci s X alebo oba tieto atómy v prípade, že ich skupina obsahuje, sú substituované metylovým zvyškom,

- xiv) -C<sub>1-6</sub>alkyl-OH,
- xv) -C<sub>1-8</sub>halogénalkyl,
- xvi) skupinu všeobecného vzorca



a

- xvii) aryl,
- R<sup>3</sup> znamená metyl, etyl alebo izopropyl,
- R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> nezávisle znamenajú atóm vodíka, C<sub>1-6</sub>alkyl, aryl, aryl-C<sub>1-6</sub>alkyl alebo tvorí NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, azetidiny, azepiny, piperaziny alebo N-C<sub>1-6</sub>alkylpiperaziny,
- R<sup>6</sup> znamená OH, aminoskupinu alebo atóm halogénu,
- R<sup>7</sup> znamená atóm vodíka, C<sub>1-6</sub>alkyl alebo C<sub>1-6</sub>alkylaryl,

X znamená NR<sup>7</sup>, O, S, SO alebo SO<sub>2</sub>,

p znamená 0 alebo 1,

a a b nezávisle znamenajú celé číslo 0 až 4, pričom súčet a + b je v rozmedzí 3 až 5,

c, d a e nezávisle znamenajú celé číslo 0 až 3, pričom súčet c + d + e je v rozmedzí 2 až 3,

a soli a solváty týchto zlúčenín.

C<sub>1-6</sub>alkyl znamená alifatický uhľovodíkový zvyšok s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nasýtený alebo nenasýtený a obsahujúci 1 až 6 atómov uhlíka. Podobným spôsobom sú uvádzané zvyšky s inou dĺžkou reťazca.

Aryl znamená mono- a bicyklické aromatické zvyšky, ako fenyl alebo naftyl a tiež heterocyklické aromatické zvyšky, obsahujúce 1 až 3 heteroatómy zo skupiny N, O a S, napríklad pyridinyl, pyrimidinyl, imidazolyl, tiofenyl, chinolinyl, furanyl, pyrolyl, oxazolyl, prípadne substituované napríklad substituentmi zo skupiny C<sub>1-6</sub>alkyl, atóm halogénu, hydroxyskupina, nitroskupina, C<sub>1-6</sub>alkoxyskupina, kyano-skupina, aminoskupina, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> alebo -CH<sub>2</sub>OH.

Príkladom C<sub>3-8</sub>cykloalkylovým skupín vo význame R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> môžu byť monocyklické cykloalkylové zvyšky, ako cyklopentyl alebo cyklohexyl a bicyklické alkylové skupiny, napríklad norbornyl ako je exo-norborn-2-yl.

Zo skupín (aryl)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>- vo význame R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> je možné uviesť skupinu Ph<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-, v ktorej sú jeden alebo oba fenylové zvyšky prípadne substituované, napríklad atómom halogénu alebo alkylovým zvyškom s 1 až 4 atómami uhlíka.

Príkladom C<sub>3-8</sub>cykloalkylC<sub>1-6</sub>akyl vo význame R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> môže byť etyl-cyklohexyl.

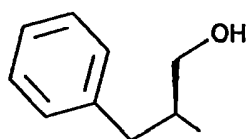
Ako príklad C<sub>1-8</sub>alkylového zvyšku vo význame R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> je možné uviesť skupiny -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(Me)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>=C(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(Et)<sub>2</sub>.

Z arylC<sub>1-6</sub>alkylových skupín vo význame R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> je možné uviesť skupiny -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph, -CH<sub>2</sub>Ph, v ktorých je ktorýkoľvek zvyšok Ph substituovaný aspoň jedným atómom halogénu, napríklad jód, aminoskupinou, metoxyskupinou, hydroxyskupinou, -CH<sub>2</sub>OH alebo SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, ďalej skupiny -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>pyridinyl, napríklad -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-pyridín-2-yl, prípadne substituovaný aminoskupinou, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-imidazolyl, prípadne N-substituovaný C<sub>1-6</sub>alkylovým zvyškom, najmä metylovým zvyškom.

Ako príklady skupiny  $R^4R^5N-C_{1-6}$ alkyl vo význame  $R^1$  a  $R^2$  je možné uviesť etylpiperidín-1-yl, etylpyrolidín-1-yl, etylmorfolín-1-yl,  $-(CH_2)_2NH$ (pyridín-2-yl) a  $-(CH_2)_2NH_2$ .

Príkladom skupiny  $C_{1-6}$ alkyl- $CH(CH_2OH)-$  vo význame  $R^1$  a  $R^2$  je napríklad  $Me_2CHCH(CH_2OH)-$ .

Skupiny aryl $C_{1-5}$ alkyl- $CH(CH_2OH)-$  vo význame  $R^1$  a  $R^2$  zahŕňujú skupinu  $PhCH_2CH(CH_2OH)-$  a najmä skupinu vzorca

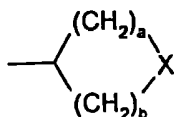


Ako príklad skupiny aryl $C_{1-5}$ alkyl- $C(CH_2OH)_2$  vo význame  $R^1$  a  $R^2$  je možné uviesť skupinu  $PhCH_2C(CH_2OH)_2$ .

Príkladom  $C_{3-8}$ cykloalkylových skupín, nezávisle substituovaných jednou alebo väčším počtom (1, 2 alebo 3) skupín  $-(CH_2)_pR^6$  vo význame  $R^1$  a  $R^2$  je napríklad možné uviesť 2-hydroxycyklopentyl a 4-aminocyklohexyl, najmä trans-4-aminocyklohexyl.

Skupiny  $H_2NC(=NH)NHC_{1-6}$ alkyl vo význame  $R^1$  a  $R^2$  zahŕňujú skupinu  $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_2-$ .

Ako príklad skupín vzorca



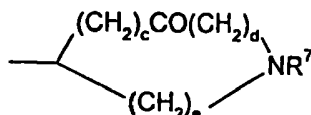
vo význame  $R^1$  a  $R^2$  je možné uviesť pyrolidín-3-yl, piperidín-3-yl, piperidín-4-yl alebo deriváty týchto skupín, v ktorých atóm dusíka v kruhu je substituovaný  $C_{1-6}$ alkylovým zvyškom, ako napríklad metylovým zvyškom alebo benzylovým zvyškom, tetrahydro-1,1-dioxidtiofén-3-yl, tetrahydropyrán-4-yl, tetrahydrotiopyrán-4-yl, a 1,1-dioxohexahydro-1.λ.6.tiopyrán-4-yl.

Skupiny  $-C_{1-6}$ alkyl-OH vo význame  $R^1$  a  $R^2$  zahŕňujú napríklad skupinu  $-CH_2CH_2OH$ .



C<sub>1-8</sub>halogénalkylové skupiny vo význame R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> sú napríklad skupiny -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl a (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>ClC(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-.

Ako príklad skupín všeobecného vzorca



vo význame R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> je možné uviesť 2-oxopyrolidín-4-yl, 2-oxopyrolidín-5-yl alebo deriváty, v ktorých je atóm dusíka v kruhu substituovaný C<sub>1-6</sub>alkylovým alebo benzylovým zvyškom.

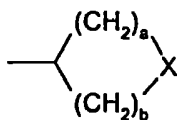
Ako príklad arylovej skupiny vo význame R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> je možné uviesť fenyľ, prípadne substituovaný atómom halogénu, napríklad fluóru, najmä v polohe 4.

Vo význame R<sup>7</sup> môže byť príkladom C<sub>1-6</sub>alkylového zvyšku metyl a príkladom C<sub>1-6</sub>alkylarylového zvyšku benzyl.

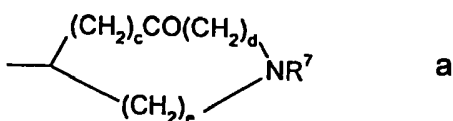
Vo výhodných uskutočneniach neznamenajú R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> súčasne atómy vodíka.

Výhodnú skupinu zlúčenín podľa vynálezu tvoria tie látky, v ktorých R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> majú nezávisle nasledujúce významy:

- i) C<sub>3-8</sub>cykloalkyl,
- ii) atóm vodíka,
- iii) (aryl)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-,
- iv) C<sub>3-8</sub>cykloalkyl-C<sub>1-6</sub>alkyl,
- v) C<sub>1-8</sub>alkyl,
- vi) aryl-C<sub>1-6</sub>alkyl,
- vii) R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>N-C<sub>1-6</sub>alkyl,
- viii) C<sub>1-6</sub>alkyl-CH(CH<sub>2</sub>OH)-,
- ix) aryl-C<sub>1-5</sub>alkyl-CH(CH<sub>2</sub>OH)-,
- x) aryl-C<sub>1-5</sub>alkyl-C(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>,
- xi) C<sub>3-8</sub>cykloalkyl, nezávisle substituovaný jednou alebo viacerými (1, 2 alebo 3) skupinami -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>,
- xii) H<sub>2</sub>NC(=NH)NHC<sub>1-6</sub>alkyl-,
- xiii) skupinu všeobecného vzorca



xiv) skupinu všeobecného vzorca



xv) aryl,

$R^4$  a  $R^5$  nezávisle znamenajú atóm vodíka,  $C_{1-6}$ alkyl, aryl, alebo znamená skupina  $NR^4R^5$  pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, azetidiny, azepiny, piperaziny alebo N-metylpiperaziny,

$R^6$  znamená OH alebo  $NH_2$ ,

X znamená  $NR^7$  alebo  $SO_2$  a

a a b nezávisle znamenajú celé číslo 0 až 4, pričom súčet a + b je v rozmedzí 3 až 4.

Symbol  $R^1$  výhodne znamená  $Ph_2CHCH_2-$ ,  $arylC_{1-6}alkyl$ ,  $C_{1-8}alkyl$ ,  $arylC_{1-5}alkyl(CH_2OH)-$ ,  $C_{3-8}cykloalkyl$ ,  $C_{3-8}cykloalkylC_{1-6}alkyl$ ,  $R^4R^5N-C_{1-6}alkyl$  alebo atóm vodíka.

Výhodným významom pre  $R^1$  je tiež tetrahydropyrán-1-yl, tetrahydrotiopyrán-4-yl a 1,1-dioxohexahydro-1.λ.6-tiopyrán-4-yl.

Velmi výhodným významom pre  $R^1$  je  $Ph_2CHCH_2-$ ,  $PhCH_2-$ ,  $(CH_3)_3C(CH_2)_2-$ ,  $PhCH_2CH_2$ ,  $arylCH_2-$ , (zvlášť výhodný je feny, prípadne substituovaný, výhodne atómom halogénu, najmä jódu v polohe meta),  $PhCH_2CH(CH_2OH)-$ , cyklopentyl,  $Et_2CH-$ , (cyklohexyl) $(CH_2)_2-$ , (pyrolidín-1-yl) $(CH_2)_2-$ , (morfolín-1-yl) $(CH_2)_2-$  alebo atóm vodíka.

Zvlášť výhodným významom pre  $R^1$  je  $Ph_2CHCH_2-$ ,  $PhCH_2CH_2-$ ,  $PhCH_2CH(CH_2OH)-$ , cyklopentyl,  $Et_2CH-$ ,  $(CH_3)_3C(CH_2)_2-$ , (cyklohexyl) $(CH_2)_2-$  a atóm vodíka.

Výhodným významom pre význam  $R^2$  je  $R^4R^5NC_{1-6}alkyl$ , aryl,  $C_{3-8}cykloalkylC_{1-6}alkyl$ ,  $C_{1-6}alkyl-OH$ ,  $arylC_{1-5}alkylCH(CH_2OH)-$ , tetrahydro-1,1-dioxid-tiofén-3-

yl, C<sub>3-8</sub>cykloalkyl, H<sub>2</sub>NC(=NH)NH-C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>3-8</sub>cykloalkyl, nezávisle substituovaný jedným alebo väčším počtom (napríklad 1, 2 alebo 3) skupinami -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, C<sub>1-6</sub>alkyl-CH(CH<sub>2</sub>OH)-, arylC<sub>1-6</sub>alkyl alebo pyrrolidín-3-yl, 2-oxo-pyrrolidín-4-yl, 2-oxo-pyrrolidín-5-yl, piperidín-3-yl alebo piperidín-4-yl, pričom atóm dusíka v kruhu je prípadne substituovaný alkylovým zvyškom s 1 až 6 atómami uhlíka alebo arylC<sub>1-6</sub>alkylovým zvyškom, napríklad benzylovým zvyškom.

Ďalším výhodným významom pre R<sup>2</sup> môže byť napríklad tetrahydropyrán-4-yl, tetrahydrotiopyrán-4-yl a 1,1-dioxohexahydro-1.λ.6-tiopyrán-4-yl.

Zvlášť výhodným významom pre R<sup>2</sup> je aryl (najmä fenyl, substituovaný napríklad v polohe para atómom fluóru, (morfolín-1-yl)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, (pyrrolidín-1-yl)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, norbornyl, (cyklohexyl)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, PhCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>OH)-, cyklopentyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, pyrrolidín-3-yl, 2-hydroxycyklopentyl, Me<sub>2</sub>CHCH-(CH<sub>2</sub>OH)-, tetrahydro-1,1-dioxidtiofén-3-yl, N-benzylpyrrolidín-3-yl, 4-aminocyklohexyl, (pyridín-2-yl)-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, H<sub>2</sub>NC(=NH)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, aryl(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, (najmä v prípade, že aryl znamená fenyl, substituovaný napríklad v polohe para aminoskupinou, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, hydroxyskupinou alebo metoxyskupinou alebo v polohe meta a para hydroxyskupinou alebo metoxyskupinou alebo v prípade, že aryl znamená N-metyl-imidazolyl alebo pyridinyl (najmä pyridín-2-yl, prípadne substituovaný v polohe meta aminoskupinou)) alebo (3-CH<sub>2</sub>OH)fenyl(CH<sub>2</sub>).

Ďalším veľmi výhodným významom pre R<sup>2</sup> je (2-CH<sub>2</sub>OH)fenyl(CH<sub>2</sub>)- alebo (piperidín-1-yl)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-.

Zvlášť výhodným významom pre R<sup>2</sup> je 4-aminocyklohexyl, (1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, PhCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>OH)-, cyklopentyl, pyrrolidín-3-yl alebo (3-aminopyridín-2-yl)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

Výhodným významom pre R<sup>3</sup> je metyl alebo etyl, najmä etyl.

R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> výhodne nezávisle znamenajú atóm vodíka, C<sub>1-6</sub>alkyl alebo aryl alebo skupina NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> tvoria spolu pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl azetidiny, azepinyl, piperazinyl alebo N-metylpiperazinyl.

X znamená výhodne skupinu NR<sup>7</sup>, O, S alebo SO<sub>2</sub>, najmä NR<sup>7</sup> alebo SO<sub>2</sub> a najvýhodnejšie NR<sup>7</sup>.

Symbody a a b výhodne oba znamenajú 2 alebo symbol a znamená 1 a symbol b 2.

$R^7$  výhodne znamená atóm vodíka.

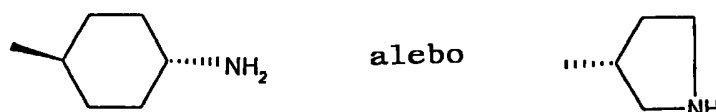
Symbol p výhodne znamená nulu.

$R^6$  výhodne znamená OH alebo  $NH_2$ , najmä  $NH_2$ .

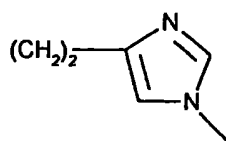
Symbol c výhodne znamená nulu a buď  $d=2$  a  $e=0$  alebo  $d=1$  a  $e=1$ .

Zvlášť výhodnú skupinu zlúčenín podľa vynálezu tvoria tie látky, v ktorých  $R^3$  znamená etyl a

a)  $R^1$  znamená  $CH_2CHPh_2$  a  $R^2$  znamená niektorú zo skupín



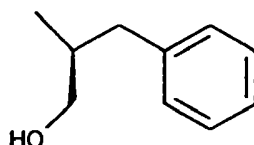
b)  $R^1$  znamená  $CH_2CH_2Ph$  a  $R^2$  znamená skupinu



Zaujímavé sú také zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom  $R^3$  znamená etyl,  $R^1$  znamená atóm vodíka a  $R^2$  znamená



Ďalšiu zvlášť výhodnú skupinu tvoria zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom  $R^3$  znamená etyl,  $R^1$  znamená atóm vodíka a  $R^2$  znamená skupinu

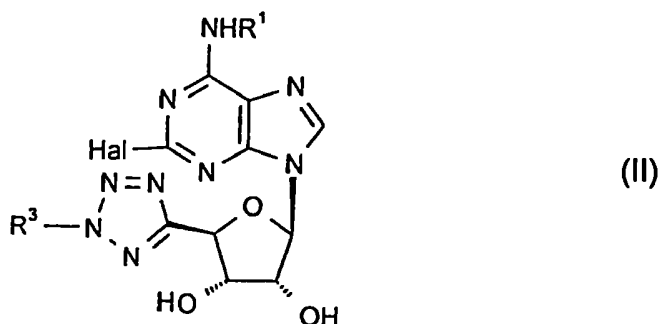


Vo všeobecnom vzorci I sú znázornené absolútne stereochemické konfigurácie v oblasti tetrahydrofuránového kruhu. V prípade, že bočné reťazce obsahujú stredy chiralít, zahrnujú tieto látky aj zmesi enantiomérov vrátane

racemických zmesí, diastereomérov a jednotlivé enantioméry. Všeobecne je výhodné použitie zlúčenín všeobecného vzorca I vo forme jediného čisteného enantioméru.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné pripraviť tak, že sa

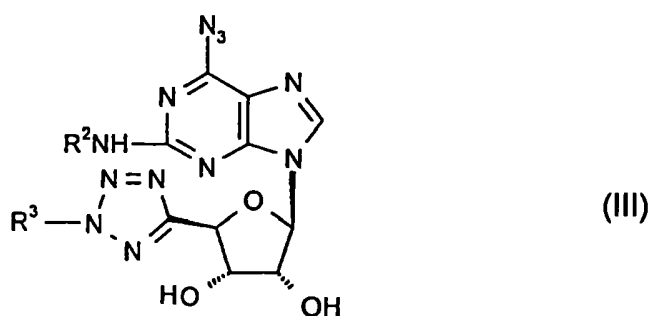
a) na zlúčeninu všeobecného vzorca II



alebo jej chránený derivát,

pôsobí zlúčeninou  $R^2NH_2$  alebo jej chráneným derivátom;

b) zlúčeninu vzorca I, v ktorom  $R^1$  znamená atóm vodíka je možné získať redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca III



alebo jej chráneného derivátu, alebo

c) chránená zlúčenina vzorca I sa zbaví ochranných skupín,

a potom sa prípadne premení zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej soľ na inú soľ.

Pri uskutočňovaní spôsobu a) znamená v zlúčenine vzorca II Hal atóm halogénu, napríklad chlóru alebo fluóru. Reakcia podľa postupu b) sa zvyčajne

uskutočňuje zahriatím reakčných zložiek na teplotu 50 až 150 °C v prítomnosti rozpúšťadla, napríklad DMSO. Výhodne obsahuje reakčná zmes organickú bázu, napríklad trisubstituovaný organický amín, ako je diizopropyletylamín. Za týchto podmienok je zvlášť výhodným významom pre Hal atóm fluóru (najmä v prípade, že R<sup>1</sup> znamená atóm vodíka, pretože v tomto prípade reakcia prebieha rýchlo a účinne.

Spôsob b) je možné uskutočniť katalytickou hydrogenáciou, napríklad pri použití Pd na aktívnom uhlí zvyčajným spôsobom.

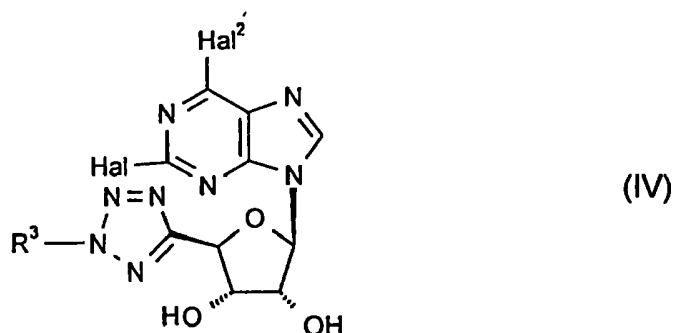
Pri uskutočňovaní spôsobu c) je možné príklady ochranných skupín a spôsob ich odstránenia nájsť v publikácii T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, J. Wiley and Sons, 1991. Vhodnými ochrannými skupinami na hydroxyskupine sú napríklad alkyl, ako metyl, acetálové skupiny, ako acetonid a acylové skupiny, ako acetyl alebo benzoyl. Tieto skupiny je možné odstrániť hydrolýzou. Ďalšou vhodnou skupinou je arylalkyl, odstrániteľný katalytickou hydrogenolýzou. Výhodnými ochrannými skupinami na aminoskupine sú napríklad sulfonyl ako tosyl, acyl ako benzoylkarbonyl alebo ter-butoxykarbonyl a arylalkyl, ako napríklad benzyl, tieto skupiny tiež možno odstrániť hydrolýzou alebo hydrogenolýzou.

Výhodnými soľami zlúčenín všeobecného vzorca I sú napríklad fyziologicky prijateľné soli, ako sú adičné soli s kyselinami, odvodené od anorganických a organických kyselín, napríklad hydrochloridy, hydrobromidy, 1-hydroxy-2-naftoáty, mesiláty, sulfáty, fosfáty, acetáty, benzoáty, citráty, jantarany, mliečnany, vínany, fumaráty a maleáty, môže ísť tiež o soli s anorganickými bázami, napríklad o sodné soli. Tie soli, ktoré nie sú fyziologicky prijateľné, ej možné použiť na prípravu zlúčenín vzorca I a ich fyziologicky prijateľných solí. Ako príklady týchto solí je možné uviesť trifluóracetáty a mravčany.

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

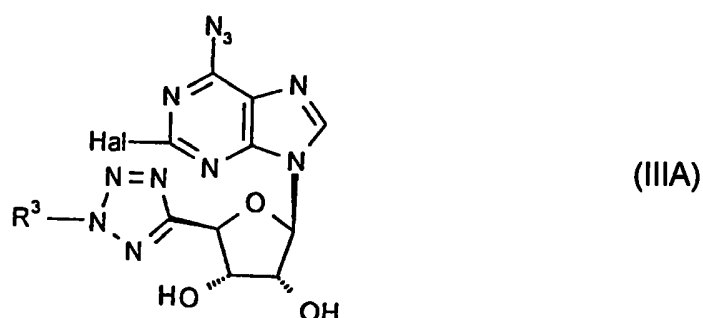
Adičné soli uvedených látok s kyselinami je možné pripraviť tak, že sa na voľnú látku vzorca I pôsobí príslušnou kyselinou.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II alebo ich chránené deriváty je možné pripraviť tak, že sa na zlúčeninu všeobecného vzorca IV



alebo na jej chránený derivát pôsobí zlúčeninou vzorca  $R^1NH_2$ , Hal a  $Hal^2$  nezávisle znamenajú atómy halogénu, ako napríklad chlóru alebo fluóru. Táto reakcia sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti bázy, napríklad organického amínu, ako napríklad diizopropyletylamínu v rozpúšťadle, napríklad alkohole ako je izopropanol pri vyššej teplote, napríklad za varu pod spätným chladičom.

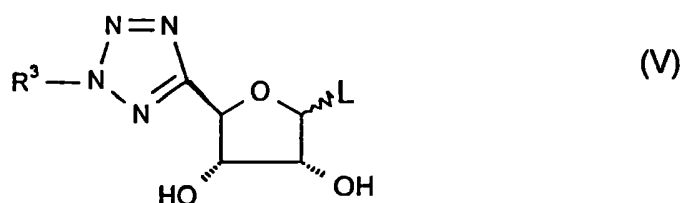
Zlúčeniny vzorca II a ich chránené deriváty je možné pripraviť tak, že sa na zlúčeninu všeobecného vzorca IIIA



kde Hal znamená atóm halogénu, napríklad chlóru alebo fluóru, alebo na jej chránený derivát pôsobí zlúčeninou vzorca  $R^2NH_2$  za zvyčajných podmienok.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IIIA alebo ich chránené deriváty je možné pripraviť reakciou zlúčeniny vzorca IV alebo jej chráneného derivátu s azidom, napríklad azidom sodíka za zvyčajných podmienok.

Zlúčeniny vzorca IV alebo ich chránené deriváty je možné pripraviť tak, že sa na zlúčeninu všeobecného vzorca V

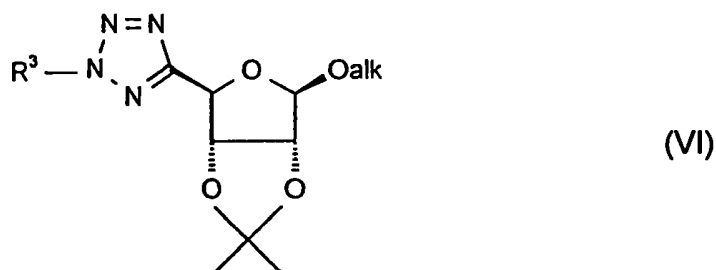


kde L znamená odštiepiteľnú skupinu,

alebo na jej chránený derivát pôsobí 2,6-dihalogénpurínom, napríklad 2,6-dichlór-purínom.

Výhodné je použitie zlúčeniny vzorca V, v ktorom vo zvyšku ribózy sú hydroxylové skupiny v polohách 2 a 3 chránené napríklad acetylovou skupinou. Odštiepiteľná skupina L môže byť hydroxyskupina, výhodne však ide o  $C_{1-6}$ alkoxyskupinu, ako je metoxyskupina alebo benzyloxyskupina alebo o atóm halogénu. Výhodnou skupinou L je acetoxyskupina. Reakcia sa uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je MeCN v prítomnosti Lewisovej kyseliny, ako je TMSOTf a DBU pri 70 až 80 °C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca V je možné pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca VI



kde alk znamená  $C_{1-6}$ alkyl, napríklad metyl,

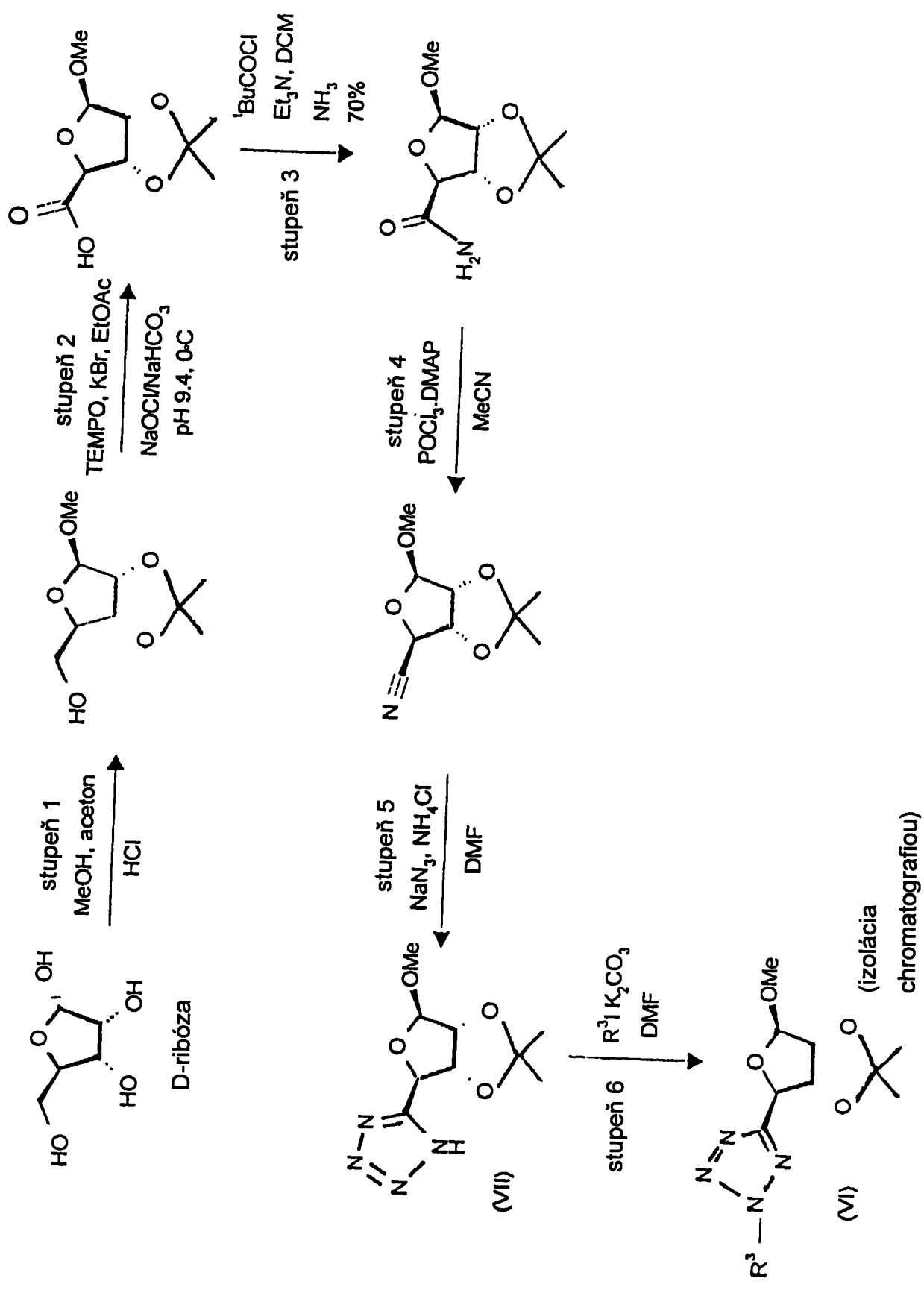
postupuje sa napríklad tak, že sa na zlúčeninu vzorca VI pôsobí kyselinou trifluóroctovou vo vode s následným opätovným zavedením ochranných skupín, napríklad reakciou s anhydridom kyseliny octovej v pyridíne.

Zlúčeniny všeobecného vzorca V, v ktorých L znamená atóm halogénu je možné pripraviť zo zodpovedajúcich 1'-alkoholov alebo 1'-esterov, napríklad z acetátu. Reakcia sa zvyčajne uskutočňuje pôsobením bezvodnej HCl alebo HBr. 1'-jodidy je možné pripraviť priamo pôsobením trimetylsilyljodidu a 1'-fluoridy je možné pripraviť pôsobením DAST. Zvyčajne sa použije inertné rozpúšťadlo, ako dietyléter, DCM, THF alebo  $CCl_4$ .

Zlúčeninu vzorca VI je možné pripraviť podľa nasledujúcej schémy 1.



Schéma 1

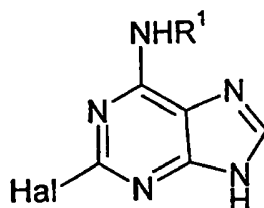


Všeobecné podmienky pre stupne 1 až 6 tejto schémy sú odborníkom známe. Je tiež zrejmé, že podmienky a reakčné činidlá, boli uvedené len ako príklady, odborník ľahko zvolí inú kombináciu na dosiahnutie toho istého výsledku. Napríklad v stupni 1 je možné použiť iný alkohol, ako napríklad C<sub>1-6</sub>alkylalkohol na zavedenie odlišnej odštiepiteľnej C<sub>1-6</sub>alkyloxyskupiny v zlúčeninách VII a VI. V prípade, že v zlúčeninách vzorca VII je vhodná iná odštiepiteľná skupina ako OMe, je túto látku možné získať analogickým postupom, opísaným v spôsobe výroby zlúčeniny vzorca V.

V stupni 1 je tiež možné použiť iné ochranné skupiny pre hydroxyskupiny v polohách 2 a 3 zvyšku ribózy. Bolo tiež dokázané, že stupeň 5 sa ľahko uskutočňuje pri použití azidotrimetylsilánu a dibutylcinoxidu v toluéne.

Po skončení stupňa 6 je možné výsledný surový produkt čistiť bežným spôsobom, najmä rýchlou chromatografiou pod dusíkom. Dobré výsledky je možné dosiahnuť tak, že sa surový produkt naniesie v čo najmenšom objeme dichlórmetánu na stĺpec Kieselgel 60 (Merck 9385) a na elúciu sa použije gradient 1% až 40% etylacetátu v cyklohexáne.

Zlúčeniny vzorca II a ich chránené deriváty je tiež možné pripraviť reakciou zlúčeniny vzorca V alebo jej chráneného derivátu so zlúčeninou všeobecného vzorca VIII



(VIII)

kde Hal znamená atóm halogénu, ako chlóru alebo fluóru, potom sa prípadne odstránia ochranné skupiny, ktoré sa potom prípadne znova zavedú.

Výhodné je použitie zlúčenín všeobecného vzorca V v chránenej forme. Chránená má byť aspoň hydroxyskupina v polohe 2 zvyšku ribózy vo forme esterovej skupiny, napríklad naviazaním acetylovej alebo benzoylovej skupiny vzhľadom na to, že týmto spôsobom je možné dosiahnuť vyššiu stereoselektivitu

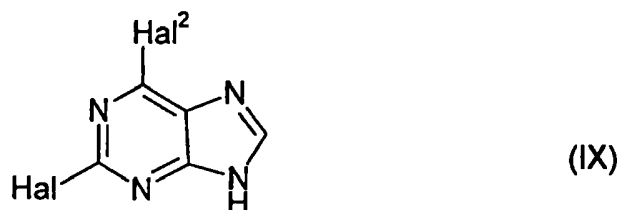
reakcie. Veľmi výhodné je chrániť hydroxylové skupiny v polohách 2 a 3 pomocou acetylovej skupiny. Vhodné odštiepiteľné skupiny vo význame L boli opísané vyššie. Výhodnou skupinou L je najmä acetyloxyskupina.

Tento postup je zvlášť výhodný v prípade, že Hal znamená atóm fluóru (a najmä v prípade, že ďalej  $R^1$  znamená atóm vodíka) vzhľadom na to, že reakcia je rýchla a účinná a zvyčajne sa získa vysoko kryštalický produkt.

Produkt tejto reakcie je tiež možné zbaviť ochranných skupín bežným spôsobom, napríklad pôsobením alkoholu, ako je izopropanol v mierne bázičkom prostredí, napríklad v prítomnosti uhličitanu draselného.

Reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca V (v chránenej forme) a zlúčeniny vzorca VIII je možné uskutočniť v prítomnosti Lewisovej kyseliny (napríklad TMSOTf) a prípadne silylačného činidla, ako je BSA v inertnom rozpúšťadle, napríklad acetonitrile s následným spracovaním zmesi s použitím vody. V prípade, že L znamená atóm halogénu, je pri použití silylačného činidla zvyčajne možné Lewisovu kyselinu vynechať.

Niektoré zlúčeniny vzorca VIII sú známe látky. Ďalšie zlúčeniny vzorca VIII je možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IX



kde Hal a  $Hal^1$  nezávisle znamenajú atómy halogénu, napríklad fluóru alebo chlóru. so zlúčeninou  $R^1NH_2$  za bežných podmienok.

Zlúčeniny  $R^1NH_2$ ,  $R^2NH_2$  a zlúčeniny vzorca IX sú známe látky alebo je možné ich pripraviť bežnými postupmi, ktoré sú danej oblasti techniky známe.

Účinnosť zlúčenín všeobecného vzorca I vyvolať inhibíciu leukémie je možné dokázať napríklad ich schopnosťou zabrániť vzniku superoxidu ( $O_2^-$ ) z neutrofilov, stimulovaných chemickými látkami, ktoré neutrofily priťahujú, napríklad N-formyl-metionylleucylfenylalanínom (fMLP). Zlúčeniny podľa vynálezu na základe

výsledkov týchto skúšok chráni tkanivo pred poškodením leukocyty pri tých ochoreniach, pri ktorých sa leukocyty zúčastňujú v mieste zápalu.

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

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

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

Okrem toho môžu zlúčeniny podľa vynálezu byť použité na inhibíciu tvorby metastáz.

Ochoreniami zásadného významu sú astma a COPD.

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

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

Súčasť podstaty vynálezu tvoria tiež uvedené zlúčeniny a ich fyziologicky prijateľné soli alebo solváty na použitie v humánnom alebo veterinárnom lekárstve,

najmä pri liečení chorých so zápalovými chorobami, pri ktorých dochádza k poškodeniu tkaniva pôsobením leukocytov.

Uvedené látky je možné použiť na výrobu farmaceutických prostriedkov, určených na liečenie zápalových ochorení, pri ktorých dochádza k poškodeniu tkaniva pôsobením leukocytov.

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

Zlúčeniny podľa vynálezu je možné napríklad spracovať na prostriedky, určené na perorálne, bukálne, parenterálne, miestne alebo rektálne podanie, výhodné je parenterálne alebo miestne podanie, napríklad vo forme aerosolu.

Tablety a kapsuly na perorálne podanie môžu obsahovať bežné pomocné látky, ako sú spojivá, napríklad sirup, akácia, želatína, sorbitol, tragakant, povarený škrob, celulóza alebo polyvinylpyrolidón, plnivá, ako sú laktóza, mikrokryštalická celulóza, cukry, kukuričný škrob, fosforečnan vápenatý alebo sorbitol, klzné látky, ako sú stearan horečnatý, kyselina stearová, mastenec, polyetylén glykol alebo oxid kremičitý, dezintegračné činidlá, ako zeriakový škrob, sodná soľ zosietenej karmelózy alebo sodná soľ glykolátu škrobu alebo zmáčadlá, napríklad laurylsíran sodný. Tablety môžu byť potiahnuté zvyčajným spôsobom. Kvapalné prostriedky na perorálne podanie môžu mať napríklad formu suspenzií, roztokov alebo emulzií vo vode alebo v oleji, sirupov alebo elixírov, alebo môžu byť dodávané ako suché produkty, určené na rekonštitúciu vo vode alebo v inom nosnom prostredí tesne pred podaním. Tieto kvapalné prostriedky môžu obsahovať pomocné zložky zvyčajného typu, ako sú sorbitolový sirup, metylcelulóza, glukózový sirup, želatína, hydroxymetylcelulóza, karboxymetylcelulóza, gél stearanu hlinitého alebo hydrogenované jedlé oleje, emulgačné činidlá, ako je lecitín, sorbitan monooleát alebo akácie, nosné prostredie nevodnej povahy, vrátane jedlých olejov, ako sú mandľový olej, frakcionovaný kokosový olej, estery typu olejov, propylénglykol alebo etylalkohol a konzervačné činidlá, ako sú metyl- alebo propylhydroxybenzoát alebo

kyselina sorbová. Tieto prostriedky môžu obsahovať aj pufre, chuťové látky, farbivá a/alebo sladidlá, napríklad manitol podľa potreby.

Na bukálne podanie môžu prostriedky mať formu tabliet alebo kosoštvorčekových tabliet.

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

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť tiež spracované na prostriedky, určené na parenterálne podanie jednorázovou injekciou alebo kontinuálnou infúziou a môžu byť dodávané vo forme s obsahom jednej alebo väčšieho počtu dávok, napríklad vo forme ampúl, liekoviek, infúzií s malým objemom alebo vopred naplnených injekčných striekačiek. Tieto prostriedky môžu mať formu roztokov, suspenzií alebo emulzií vo vodnom alebo nevodnom nosnom prostredí a môžu obsahovať pomocné látky, ako sú antioxidanty, pufre, antimikrobiálne látky a/alebo látky na úpravu osmotického tlaku. Účinnú zložku je možné dodávať vo forme prášku, určeného na zmiešanie s vhodným prostredím, napríklad sterilnou bezpyrogénnou vodou tesne pred použitím. V tomto prípade sa suchý prášok ukladá priamo do liekoviek alebo je možné liekovky asepticky naplniť sterilným roztokom s následnou lyofilizáciou.

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

Masti alebo krémy môžu byť napríklad spracované pri použití vodnej alebo olejovej bázy s pridaním vhodného zahusťovadla a/alebo gelujúceho činidla a/alebo rozpúšťadla. Tieto bázy môžu obsahovať vodu a/alebo olej, ako kvapalný parafín alebo rastlinné oleje, napríklad arašidový olej alebo ricínový olej alebo rozpúšťadlo, ako je polyetylén glykol. Použitým zahusťovadlom môže byť mäkký parafín, stearan hlinitý, cetostearylalkohol, polyetylén glykoly, mikrokryštalický vosk a včelí vosk.

Lotióny môžu byť vyrobené s použitím vodnej alebo olejovej bázy a zvyčajne budú obsahovať emulgačné činidlá, stabilizátory, dispergačné činidlá, suspenzné činidlá a zahusťovadlá.

Prášky na vonkajšie podanie sa pripravujú s použitím vhodného práškoveho základu, ako je mastenec, laktóza alebo škrob. Kvapky môžu byť pripravené vo vodnom alebo nevodnom prostredí a môžu obsahovať dispergačné, solubilizačné alebo suspenzné činidlá.

Prostriedky, určené na rozprašovanie, môžu byť napríklad vodné roztoky alebo suspenzie alebo môžu byť ako aerosoly aplikované z tlakových balení, obsahujúcich hnací plyn, napríklad dichlórdifluórmetán, trichlórufluórmetán, dichlór-tetrafluóretán, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluórpropán, 1,1,1,2-tetrafluóretán, oxid uhličitý alebo iný vhodný plyn.

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

Kapsuly a zásobníky, napríklad zo želatíny, alebo blistre, napríklad z hliníkovej fólie na použitie v inhalačných alebo insuflačných prístrojoch môžu obsahovať práškovú zmes zlúčeniny podľa vynálezu a vhodného práškoveho nosiča, napríklad laktózy alebo škrobu.

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

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu môžu byť použité aj spoločne s inými látkami s liečebným účinkom, napríklad s protizápalovými látkami, ako sú kortikosteroidy, napríklad fluticazónpropionát, beclometazónpropionát, mometazónfluorát, triamcinolonacetonid alebo budesonid, alebo s látkami, ako je salmeterol, salbutamol, formoterol, fenoterol alebo terbutalín a s ich soľami s protiinfekčnými látkami, ako sú antibiotiká alebo protivírusové látky.

Tieto kombinácie je možné použiť vo forme farmaceutických prostriedkov, ktoré môžu obe látky obsahovať v kombinácii, alebo je možné uvedené látky použiť súčasne alebo následne vo forme rôznych farmaceutických prostriedkov. Obe látky sa pritom používajú v príslušnej dávke.

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

Zlúčeniny podľa vynálezu majú v porovnaní so známymi látkami s podobnými účinkami tú výhodu, že sú účinnejšie, selektívnejšie, majú menej vedľajších účinkov, ďalšie trvanie účinku, sú biologicky dostupnejšie, majú menší systemický účinok pri podávaní inhaláciou alebo majú iné žiadúce vlastnosti, ktoré známe látky nemajú.

Zlúčeniny podľa vynálezu majú najmä tú výhodu, že majú vyššiu selektivitu pre podtyp 2a receptora adenzínu, najmä v porovnaní s podtypmi A1 a A3 týchto receptorov ako dosiaľ známe látky.

Niektoré zlúčeniny podľa vynálezu sú tiež novými cennými medziproduktmi na výrobu ďalších látok.

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

#### 1) Agonistický účinok vzhľadom na receptory podtypov 2a, 1 a 3 pre adenzín

Selektivita agonistického účinku vzhľadom na ľudské receptory pre adenzín bola určovaná pri použití vaječkových buniek čínskeho škrečka (CHO), podrobených transfekcii génom pre príslušný ľudský receptor pre adenzín spôsobom, opísaným v Castanon M. J., Spevak W., 1994, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 198, str. 626 až 631. Bunky CHO boli tiež podrobené transfekcii cyklickým prvkom AMP, ktorý je promótorom pre gén *rpo* alkalickú fosfatázu, vylučovanú placentou, SPAP podľa Wood K. W., 1995, *Curr. Opin. Biotechnology* 6, str. 50 až 58. Účinok skúmaných látok bol stanovený na základe ich účinku na základnú hladinu cAMP (A2 $\alpha$ ) alebo na cAMP (A1 a A3) pri zosilnení účinku forskolínom, čo sa prejaví zmenou koncentrácie SPAP. Boli stanovené hodnoty EC<sub>50</sub> ako pomer k hodnotám, získaným pri použití neselektívneho agonistu, N-etylkarboxamid-adenozínu (NECA).



## 2) Nahromadenie eozinofilov v pľúcnom tkanive senzitizedovaných morčiat pôsobením antigénu

Morčatám senzitizedovaným ovalbumínom bol podaný merypamín v dávke 1 mg/kg i.p. na ochranu proti anafylaktickému bronchospazmu. Potom boli podané zlúčeniny podľa vynálezu inhaláciou aerosolu týchto látok počt s 30 bezprostredne pred podaním ovalbumínu inhaláciou aerosolu z roztoku ovalbumínu 50 µg/ml. Po 24 hodinách boli zvieratá usmrtené, pľúca boli vybraté a premyté a vymytím tekutiny z pľúcnych komôr a priedušiek bol získaný celkový a diferenciálny počet leukocytov. Potom bola stanovená dávka, znižujúca o 50 % počet eozinofilných leukocytov, ED<sub>50</sub> podľa Sanjar S. a ďalší, 1992, Am. Rev. Resp. Dis. 145, A40.

Praktické uskutočnenie vynálezu bude vysvetlené nasledujúcimi príkladmi, ktoré však nemajú slúžiť na obmedzenie jeho rozsahu.

Všetky produkty v príkladovej časti boli čistené chromatografiou na stĺpci. Pod pojmom „rýchla chromatografia“ sa rozumie chromatografia na silikagéli s priemerom častíc 0,040 až 0,063 mm (napríklad Merck 9385), pričom elúcia stĺpca je urýchlená tlakom dusíka až 0,035 MPa. V prípade chromatografie na tenkej vrstve, TLC, boli použité dosky silikagélu 5 x 10 cm (silikagél 60 F<sub>254</sub>, napríklad Merck 5719).

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

Štandardná automatizovaná preparatívna HPLC, stĺpec, podmienky a elučné činidlo

Automatizovaná preparatívna vysokotlaková kvapalinová chromatografia (autoprep. HPLC) bola vykonávaná pri použití stĺpca Supelco ABZ+5 µm, 100 x 22 mm, elúcia bola vykonávaná zmesou rozpúšťadiel i) 0,1% kyselina mravčia vo vode a ii) 0,05% kyselina mravčia v acetonitrile, rozpúšťadlo je uvedené ako percentuálny

obsah zložky ii) v systéme, rýchlosť elúcie bola 4 ml za minútu. Ak nie je uvedené inak, bol použitý gradient 5 až 95 % v priebehu 20 minút.

### Systémy LC/MS

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

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

**Systém B:** A Supelco ABZ+, 5 cm x 2,1 mm vnútorný priemer, na elúciu boli použité rozpúšťadlá: A - 0,1 % obj. kyseliny mravčej + 0,077 g octanu amónneho na 100 ml vody a B-99:5 acetonitril:voda + 0,05 % obj. kyseliny mravčej. Bol použitý nasledujúci gradient: 0 až 100 % B na 3,5 min, 100 % B na 1,5 min, návrat k 0 % B v priebehu 0,5 min. Bola použitá pozitívna a negatívna ionizácia.

### Príklady uskutočnenia vynálezu

#### Medziprodukt 1

(3aS,4S,6R,6aR)-Metoxy-2,2-dimetyl-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-karboxylová kyselina

Reakčná nádoba sa naplní 1 hmotnostným dielom D-ribózy, 8 objemovými dielmi acetónu, 2 objemovými dielmi 2,2-dimetoxypropánu a 0,4 objemovými dielmi kyseliny chloristej. Reakčná zmes sa 2 až 3 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Pridá sa 1,4 objemových dielov metanolu a reakčná zmes sa 2 až 3 hodiny mieša. Zmes sa ochladí na 5 až 10 °C a neutralizuje sa 2 až 3 objemovými dielmi 30% roztoku uhličitanu sodného. Vytvorená zrazenina sa filtruje a filtračný koláč sa premyje 1 objemovým dielom etylacetátu. Filtrát sa zahustí vo vákuu na približne 4

objemové diely. Pridajú sa 4 objemové diely vody a 8 objemových dielov etylacetátu a podiely sa oddelia a dôkladne miešajú. Vodný podiel sa extrahuje dvakrát 4 objemovými dielmi etylacetátu. Zlúčené etylacetátové podiely sa zahustia vo vákuu na objem približne 4 objemové diely. Zvyšok sa znova rozpustí etylacetátom na objem 8 objemových dielov. Reakčná nádoba sa naplní 1 hmotnostnou jednotkou produktu z predchádzajúcej časti 6R-metoxi-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl)metanolu v etylacetáte (koncentrácia 0,124 g/ml) a 3,5 objemových dielov 6% roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Pridá sa 0,05 hmotnostných dielov bromidu draselného a 0,0037 hmotnostných dielov voľného radikálu 2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy (TEMPO); a reakčný roztok sa ochladí na teplotu -5 až 0 °C. Do 8,9 objemových dielov 10 až 13% roztoku NaOCl sa pridá 0,15 hmotnostných dielov hydrogenuhličitanu sodného. Pridáva sa bieliaci roztok v takom množstve, keď teplota bude rovná alebo menšia ako 10 °C. Po ukončení adície sa chladiaci kúpeľ odstráni a reakčná zmes sa 1 až 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Pridajú sa 2 objemové diely 10% roztoku siričitanu sodného a podiely sa oddelia. Vodný podiel sa pridaním 4M roztoku kyseliny chlorovodíkovej privedie na pH 2 a po extrakcii dvakrát 5 objemovými dielmi etylacetátu sa zlúčené organické podiely zahustia vo vákuu na 2 až 3 objemové diely. Kryštály sa nechajú stáť najmenej pol hodiny pri teplote 17 až 22 °C, filtrujú sa a filtračný koláč sa premyje 2 objemovými dielmi cyklohexánu. Produkt sa suší vo vákuu najmenej 18 hodín pri teplote 45 až 50 °C. Vznikne produkt s teplotou topenia 126 až 129 °C.

#### Medziprodukt 1 (alternatívny postup)

Do nádoby s objemom 1 l, s tromi hrdlami a vybavenej prídavacím lievikom, meradlom s termočlánkom a vstupom pre dusík sa pridá 50 g D-ribózy a 400 ml acetónu. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu -5 °C a potom sa pridá 100 ml 2,2-dimetoxypropánu a následne 20 ml kyseliny chloristej. Reakčná zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a krátko sa mieša. Pridá sa 70 ml metanolu a reakčná zmes sa mieša cez noc. Reakčný roztok sa ochladí na približne 5 °C a po kvapkách sa približne pridá 95 ml 30% roztoku uhličitanu sodného. Reakčná zmes sa nechá

zohriať a potom sa filtruje. Vytvorený filtračný koláč sa premyje 50 ml etylacetátu a filtrát sa zahustí vo vákuu pri tlaku približne 20 kPa za vzniku 250 ml zvyšku, ktorý sa zriedi 200 ml etylacetátu a zahustí sa na výsledný objem 170 ml. Po pridaní 200 ml etylacetátu a 200 ml vody sa podiely miešajú a oddelia. Vodný podiel sa dvakrát premyje 200 ml etylacetátu a podiely sa oddelia. Zlúčené organické extrakty sa zahustia na výsledný objem 200 ml a znova sa zriedia 200 ml etylacetátu za vzniku etylacetátového roztoku 6R-metoxy-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3R,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)metanolu.

Do nádoby s objemom 2 l s tromi hrdlami sa pridá roztok 6R-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-(3aR,6εR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)metanolu v etylacetáte, 158 ml 6% roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 2,3 g bromidu draselného a 0,167 g TEMPO. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu -7 °C a medzitým sa pripraví roztok 6,8 g hydrogenuhličitanu sodného v 400,5 ml 10 až 13% roztoku chlornanu sodného. Bieliaci roztok sa počas 40 minút pridáva po kvapkách, pričom sa teplota udržiava pod 15 °C. Reakčná zmes sa približne 2 hodiny mieša a potom sa pridá 47 ml 10% vodného roztoku siričitanu sodného. Reakčná zmes sa 15 minút mieša a podiely sa oddelia. Vodný podiel sa pridaním 4M roztoku kyseliny chlorovodíkovej privedie na pH 2 a dvakrát sa extrahuje 225 ml etylacetátu. Etylacetátové extrakty sa zahustia vo vákuu za vzniku bieleho zvyšku, ktorý sa rozotrie s 90 ml cyklohexánu. Tuhý podiel sa oddelí filtráciou a suší vo vákuu pri teplote 45 °C za vzniku 33,6 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky s teplotou topenia 126 až 129 °C s výťažkom 46 % D-ribózy.

## Medziprodukt 2

Amid kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-metoxy-2,2-dimetyl-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]-dioxol-4-karboxylovej

Do reakčnej nádoby sa vloží 1 hodnostný diel medziproduktu 1 a 8 objemových dielov etylacetátu. Pridá sa 0,47 objemových dielov (1,4 ekvivalentov) tionylchloridu a reakčná zmes sa zahrieva na teplotu 50 až 55 °C 2 až 3 hodiny. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu 50 °C a reakčnou zmesou sa necháva pomaly

prebublávať 0,8 až 1,2 hmotnostných dielov bezvodého amoniaku (10 až 15 ekvivalentov) tak, aby sa teplota nezvýšila nad 60 °C. Reakčná zmes sa ochladí na 15 až 20 °C, pridá sa 6 objemových dielov vody a podiely sa oddelia a miešajú. Vodný podiel sa dvakrát premyje 4 objemovými dielmi etylacetátu. Zlúčené organické extrakty sa zahustia vo vákuu na teplotu 25 až 45 °C za vzniku 3 objemových dielov, znova sa rozpustia v 8 objemových dieloch cyklohexánu a znova sa zahustia na výsledný objem 3 objemové diely. Produkt sa pol hodiny mieša pri teplote 18 až 22 °C, filtruje sa a filtračný koláč sa premyje 2 objemovými dielmi cyklohexánu. Produkt sa suší vo vákuu najmenej 18 hodín pri teplote 45 až 50 °C, výsledný produkt má teplotu topenia 134 až 136 °C.

TLC (chloroform:metanol = 95:5, obsahujúci 5 kvapiek TFA na 50 ml, detekcia postrekom kyselinou molybdénovou),  $R_f = 0,49$ .

#### Medziprodukt 2 (alternatívny postup)

Do 500ml nádoby s tromi hrdlami a s gufatým dnom sa pridá 20 g medziproduktu 1 a 160 ml etylacetátu a následne sa pridá 9,4 ml tionylchloridu. Reakčná zmes sa 2 hodiny zahrieva na teplotu 50 °C. Pridá sa 16 g plynného amoniaku tak, aby sa teplota udržala v rozmedzi 40 až 60 °C. pridá sa 120 ml vody. Podiely sa oddelia a vodný podiel sa dvakrát premyje 80 ml etylacetátu. Zlúčené organické premývacie podiely sa vo vákuu zahustia dosucha. Zvyšok sa rozotrie so 40 ml cyklohexánu a tuhý podiel sa oddelí filtráciou. Filtračný koláč sa premyje 40 ml cyklohexánu a tuhý podiel sa pri teplote 45 °C suší vo vákuu za vzniku 16,7 g výsledného produktu s výťažkom 83,9 %. Produktom je svetlá žltohnedá tuhá látka s teplotou topenia 134 až 136 °C.

TLC (95/5 chloroform/metanol/ – 5 kvapiek TFA na 50 ml/ postrek kyselinou molybdénovou),  $R_f = 0,49$ .

#### Medziprodukt 3

(3aS,4S,6R,6aR)-6-Metoxo-2,2-dimetyl-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-karbo-  
nitril

Reakčná nádoba sa prebubláva dusíkom a naplní sa 1 hmotnostným dielom (1 ekvivalent) medziproduktu 2, 12 objemovými dielmi etylacetátu, 1,97 objemovými dielmi (5,5 ekvivalentu) DMF a 3,3 objemovými dielmi (5,2 ekvivalentmi) trietylaminu. Reakčná zmes sa ochladí na približne 5 °C. Pri zachovaní teploty menšej ako 40 až 45 °C sa pridáva 2,14 objemových dielov (5 ekvivalentov) oxychloridu fosforečného. Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša, ochladí sa na teplotu približne 5 °C a reakcia sa ukončí pridaním 10 objemových dielov 20% roztoku hydrogenuhlčitanu draselného a rodiely sa oddelia. Vodný podiel sa premyje 5 objemovými dielmi etylacetátu a podiely sa oddelia. Zlúčené organické extrakty sa premyjú dvakrát 5 objemovými dielmi 20% roztoku hydrogenuhlčitanu draselného. Organický podiel sa zahustí za vzniku oleja výslednej zlúčeniny.

TLC (1:1 etylacetát/cyklohexán; detekcia za použitia kyseliny molybdénovej),  $R_f = 0,73$ .

#### Medziprodukt 3 (alternatívny postup)

Do nádoby s objemom 22 l s tromi hrdlami a guľatým dnom sa pridá 643 g medziproduktu 2, 7,72 l etylacetátu, 1,26 l N,N-dimetylformamidu a 2,15 l trietylaminu. Reakčný roztok sa ochladí na teplotu približne 0 °C a pridá sa 1,38 l oxychloridu fosforečného tak, aby teplota zostala pod 25 °C. Reakčná zmes sa 1,5 hodiny mieša. Po kvapkách sa pridáva 6,5 l 20% vodného roztoku hydrogenuhlčitanu draselného pri zachovaní teploty pri alebo pod 20 °C. Podiely sa oddelia, vodný podiel sa extrahuje 3,5 l etylacetátu. Zlúčené organické podiely sa dvakrát premyjú 3,5 l 20% roztoku hydrogenuhlčitanu draselného a zahustí sa na výsledný objem približne 1 l. Do riedkeho oleja sa pridá 15 g aktívneho uhlia a zmes sa filtruje cez 80 g celiťu. Filtračný koláč sa premyje 100 ml etylacetátu. Filtrát sa zahustí vo vákuu za vzniku 519 g červeno-oranžového oleja výslednej zlúčeniny s výťažkom 88 %.

TLC (1:1 etylacetát/cyklohexán; vývoj v kyseline molybdénovej),  $R_f = 0,73$ .

#### Medziprodukt 4

5-(6R-Metoxy-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl)-1H-tetrazol

Reakčná nádoba sa naplní 1 hmotnostným dielom medziproduktu 3, 10 objemovými dielmi toluénu, 1,67 objemovými dielmi (2,5 ekvivalentov) TMS-azidu a 0,12 hmotnostnými dielmi (0,1 ekvivalent) dibutylcinoxidu. Reakčná zmes sa zahreje na teplotu 60 °C a 10 hodín sa mieša. Reakčná zmes sa destiluje k výslednému množstvu 2 až 3 objemové diely, pri odstránení toluénu a TMS azidu. Pridá sa 3,5 objemových dielov toluénu a roztok sa zahustí na 2 až 3 objemové diely. Pridá sa 0,05 objemových dielov (1,1 ekvivalent) vody a 2 objemové diely toluénu a roztok sa 1 až 2 hodiny mieša. Po zahustení na 2 až 3 objemové diely sa pridajú 3 objemové diely toluénu a roztok sa zahrieva na teplotu približne 75 °C s následným pomalým ochladením na teplotu miestnosti a naočkovaním zodpovedajúcou zlúčeninou. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu 0 až 5 °C a 2 hodiny sa mieša. Produkt sa filtruje, premyje sa približne 1,5 objemovými dielmi toluénu a suší sa vo vákuu za vzniku bielej a špinavobielej kryštalickej tuhej látky výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 122 až 127 °C.

#### Medziprodukt 4 (alternatívny postup)

Do reakčnej nádoby sa pridá 26 g medziproduktu 3, 650 ml N,N-dimetylformamidu a 14,5 g chloridu amónneho. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu 5 °C a počas 5 minút sa po častiach pridá 17,2 g azidu sodného. Reakčná zmes sa 1 hodinu zahrieva na teplotu 40 °C a potom sa pomaly počas 2,5 hodiny zvyšuje na teplotu 90 °C. Reakčná zmes sa cez noc mieša pri teplote 90 °C a potom sa ochladí na teplotu 5 °C. Pridá sa 600 ml vody, následnej 216 ml 6% roztoku dusitanu sodného a potom sa zmes 1 hodinu mieša pri teplote 0 °C. Pridaním 2M roztoku kyseliny sírovej sa pH upraví na pH 1 až 3. Reakčná zmes sa trikrát extrahuje 1 l etylacetátu, zlúčené organické podiely sa premyjú 1 l nasýteného vodného roztoku

chloridu sodného. Organický podiel sa suší and síranom horečnatým, filtruje sa a zahustí za vzniku 31,85 g výslednej zlúčeniny ako žltého oleja s výťažkom 100 %.

#### Medziprodukt 4 (alternatívny postup)

Do nádoby s guľatým dnom, tromi hrčlami a s objemom 3 l sa pridá 200 g medziproduktu 3, 2 l toluénu, 332 ml azidotrimetylsilánu a 24,9 g dibutylcinoxidu. Reakčná zmes sa 15 hodín zahrieva na teplotu 60 °C, zahustí sa vo vákuu na objem približne 300 ml. Pridá sa 1 l toluénu a roztok sa zahustí na približne 470 ml. Pridá sa 400 ml toluénu a 19,8 ml vody a reakčná zmes sa mieša približne 2 hodiny pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa zahustí za vzniku približne 250 ml zvyšku. Zvyšok sa zahrieva a rozpustí v 800 ml toluénu, nechá sa potom ochladiť na teplotu miestnosti a mieša sa viac ako tri dni. Tuhý podiel sa oddelí filtráciou, dvakrát sa premyje 250 ml toluénu. Produkt sa suší vo vákuu za vzniku 135 g výsledného produktu ako bielej tuhej látky s výťažkom 55 %. Teplota topenia výslednej zlúčeniny je 130 °C.

#### Medziprodukt 5

2-Etyl-5-(6R-metoxo-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl)-1H-tetrazol

Do suspenzie 1,0 ekvivalentu medziproduktu 4 a 1,3 ekvivalentov uhličitanu draselného v 7 objemových dieloch acetónu sa pridá 1,3 ekvivalentov etyljodidu. Reakčná zmes sa zahrieva na teplotu 40 až 45 °C a 3 až 4 hodiny sa mieša. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti, zriedi sa 7 objemovými dielmi cyklohexánu a potom sa anorganický podiel oddelí filtráciou. Filtrát sa zahustí na približne 4 objemové diely, zriedi sa 7 objemovými dielmi cyklohexánu a nechá sa pri teplote 0 až 5 °C kryštalizovať 18 až 48 hodín. Kryštalický materiál sa odstráni filtráciou, filtrát sa zahustí za vzniku oleja, ktorý sa môže nechať kryštalizovať z cyklohexánu za vzniku zmesi N2:N1 etylovaných tetrazolov v pomere približne 94:6.

TLC oxid kremičitý (20% etylacetát v cyklohexáne), R<sub>f</sub> = 0,21.



### Medziprodukt 5 (alternatívny postup prípravy)

Do reakčnej nádoby s gufatým dnom, tromi hrdlami a s objemom 1 l sa pridá 31,8 g medziproduktu 4, 12,7 g uhličitanu draselného a 238 ml acetónu. Injekčnou striekačkou sa pridá 14,1 ml etyljodidu a reakčná zmes sa počas 2,5 až 3 hodiny zahrieva na teplotu 42 °C. Reakčná zmes sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti a potom sa pridá 238 ml cyklohexánu. Vytvorí sa zrazenina, ktorá sa oddelí filtráciou a filtračný koláč sa trikrát premyje 65 ml cyklohexánu. Filtrát sa zahustí na objem 195 ml, a potom sa zriedi 238 ml cyklohexánu. Izo k cyklohexánu sa tri dni chladí na teplotu 0 až 5 °C a vytvorená kryštalická látka (N1 alkylačný produkt) sa filtruje a trikrát sa premyje 65 ml cyklohexánu. Zlúčené filtráty sa zahustia vo vákuu za vzniku oleja výsledného produktu ako medziproduktu. Olej sa rozpustí v 200 ml cyklohexánu pri teplote 60 °C a roztok sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti a filtruje sa. Výsledná kryštalická látka sa filtruje a trikrát sa premyje 65 ml cyklohexánu. Zlúčený filtrát sa zahustí za vzniku žltého oleja výslednej zlúčeniny. TLC (1:1 etylacetát:zmes hexánov, detekčné činidlo kyselina molybdénová),  $R_f = 0,68$ .

### Medziprodukt 6

4R,5-Diacetoxy-2R-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3R-yl-ester kyseliny relictovej

Pri teplote 21 °C sa 6 hodín mieša roztok 3,90 g (14,4 mmol) medziproduktu 5 a 9,5 ml kyseliny trifluóroctovej, roztok sa zahustí vo vákuu a zo zvyšku sa odstráni voda niekoľkokrát opakovanou azeotropickou destiláciou s toluénom. Vytvorená bezfarebná kvapalina sa rozpustí v 35 ml pyridínu a 24 ml (288 mmol) anhydridu kyseliny octovej. Reakčná zmes sa 20 hodín mieša pri teplote 21 °C a potom sa zahustí vo vákuu. Materiál sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne oxidu kremičitého pri elúcii 50% roztokom etylacetátu v cyklohexáne za vzniku 2,86 g zmesi  $\alpha$ - a  $\beta$ -anomérov ako čirej gumy.

TLC (oxid kremičitý, 50% roztok etylacetátu v cyklohexáne),  $R_f = 0,36$ .

### Medziprodukt 6 (alternatívny postup)

Do nádoby s guľatým dnom sa pridá 5,0 g medziproduktu 5. Do nádoby sa pridá roztok 0,73 g acetylchloridu v 50 ml metanolu a reakčný roztok sa zahrieva pod refluxom pri tlaku 30 kPa. reakčná zmes sa 8 až 9 hodín destiluje, pričom sa počas destilácie po častiach pridá 135 ml metanolu na doplnenie objemu. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a pridá sa 15 ml pyridínu. Reakčná zmes sa zahustí vo vákuu a znova sa zriedi pyridínom. Do pyridínového roztoku sa pridá 25 ml etylacetátu a 6,6 g anhydridu kyseliny octovej a vytvorená zmes sa cez noc mieša pri teplote miestnosti. Po ochladení reakčnej zmesi na teplotu 5 až 10 °C sa počas 20 minút po kvapkách pridáva približne 45 ml 2M roztoku kyseliny sírovej pri zachovaní teploty pod 10 °C. Podiely sa oddelia a organický podiel sa premyje asi 25 ml približne 0,7M roztoku kyseliny sírovej. Organický podiel sa premyje nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Po zahustení vo vákuu vznikne svetložltý olej, ktorý sa rozpustí v 50 ml etylacetátu. Pridá sa 3,04 g anhydridu kyseliny octovej a 0,65 g koncentrovanej kyseliny sírovej a reakčná zmes sa zahrieva približne 3,5 hodiny na teplotu 50 °C. Reakcia sa ukončí pridaním 25 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organický podiel sa zahustí vo vákuu za vzniku 6,1 g žltého oleja výslednej zlúčeniny s výťažkom 82 %.

TLC (1:1 etylacetát: zmes hexánov, vizualizačné činidlo kyselina molybdénová),  $R_f$  = 0,44.

### Medziprodukt 7

4R-Acetoxy-2R-(2,6-dichlór-purín-9-yl)-5R-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3R-yl-ester kyseliny octovej

Do zmesi 2,69 g (7,86 mmol) medziproduktu 6 a 1,92 g (10,2 mmol) 2,6-dichlórpurínu v 34 ml bezvodého acetonitrilu sa v atmosfére dusíka pridá 1,76 ml (11,8 mmol) 1,8-diazobicyklo[5.4.0]undek-7-énu a následne sa po kvapkách pridá 2,58 ml (13,4 mmol) trimetylsilyl-triflátu. Reakčná zmes sa 20 hodín mieša pri teplote 20 °C a potom sa 2 hodiny zahrieva pod refluxom. Vo vychladenej reakčnej

zmesi sa reakcia ukončí pridaním 200 ml vody. Zmes sa trikrát extrahuje 200 ml etylacetátu a suší sa nad síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa odstráni za vzniku svetlohnedej gummy, ktorá sa čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii roztokom 30 až 50% etylacetátu v cyklohexáne. Vznikne 3,26 g bielej peny výslednej zlúčeniny. Hmotnostné spektrum m/z 471 ( $MH^+$   $C_{16}H_{16}^{35}Cl_2N_8O_5$ ).

#### Medziprodukt 8

4R-Acetoxy-2R-(2-chlór-6-(2,2-difenyletylamino)-purín-9-yl)-5R-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3R-yl-ester kyseliny octovej

Do miešanej zmesi 1,00 g (2,12 mmol) medziproduktu 7 a 0,551 ml (3,18 mmol) diizopropyletylamínu v 33 ml izopropanolu sa pridá 0,544 g (2,76 mmol) 2,2-difenyletylamínu a reakčná zmes sa 20 hodín mieša pri teplote 50 °C. Reakčná zmes sa odparuje vo vákuu za vzniku peny, ktorá sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne oxidu kremičitého pri elúcii 30% roztokom etylacetátu v cyklohexáne za vzniku 1,39 g bielej peny výslednej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum m/z 632 ( $MH^+$   $C_{30}H_{30}^{35}ClN_9O_5$ ).

#### Medziprodukt 9

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-Chlór-6-(2,2-difenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol

V 4 ml bezvodého metanolu sa rozpustí 0,660 g medziproduktu 8 na reakčnú zmes sa pôsobí 0,043 ml 25% roztoku metoxidu sodného a reakčná zmes sa nechá 16 hodín miešať pri teplote 21 °C. V metanole sa premyje 0,600 g ionomeničovej živice Amberlite H+ (IR-120) a pridá sa do zmesi. Reakčná zmes sa mieša 5 minút pri teplote 21 °C, živica sa následne odstráni filtráciou a premyje sa metanolom. Filtrát sa odparí vo vákuu za vzniku 0,496 g bielej látky výslednej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum m/z 548 ( $MH^+$   $C_{26}H_{30}N_{10}O_3$ ).

#### Medziprodukt 10

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-Difenyletylamino)-2-(pyrolidín-3R-ylamino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol

Pri teplote 100 °C sa 18 hodín zahrieva zmes 0,981 g medziproduktu 9, 1,54 g pyrolidín-3R-ylamínu v 5 ml dimetylsulfoxidu. Chladená zmes sa rozdelí do 250 ml etylacetátu a 250 ml vody. Vodný podiel sa dvakrát extrahuje 250 ml etylacetátu. Zlúčené organické extrakty sa premyjú 250 ml vody, sušia sa nad síranom horečnatým a odparujú sa vo vákuu za vzniku oranžového oleja. Materiál sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne oxidu kremičitého pri elúcii zmesou dichlórmetánu, etanolu a 880 amoniaku v pomere 100:8:1 za vzniku 0,736 g bezfarebného oleja výslednej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum m/z 598 ( $MH^+$   $C_{30}H_{35}N_{11}O_3$ ).

#### Medziprodukt 11

4R-Acetoxy-2R-(2-chlór-6-fenyletylamino-purín-9-yl)-5R-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3R-ylester kyseliny octovej

V atmosfére dusíka sa pod refluxom 20 hodín zahrieva zmes 2,20 g (4,67 mmol) medziproduktu 7, 1,2 ml (7,01 mmol) diizopropyletylamínu a 0,586 ml (6,07 mmol) 2-fenyletylamínu v 70 ml propán-2-olu. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne oxidu kremičitého pri elúcii zmesou etylacetátu a cyklohexánu v pomeroch 1:1, 3:1 a 4:1 za vzniku 2,26 g bielej peny výslednej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum m/z 566 ( $MH^+$   $C_{24}H_{20}^{35}ClN_9O_5$ ),

TLC oxid kremičitý (etylacetát:cyklohexán, 1:1),  $R_f = 0,32$ .

#### Medziprodukt 12

(2R,3R,4S,5R)-2-(6-Amino-2-chlór-purín-9-yl)-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol

Na teplotu 4 °C sa ochladí roztok 4,25 g (9,02 mmol) medziproduktu 7 v 100 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Počas miešania sa roztok 45 minút nechá prebublávať amoniakom. Heterogénna reakčná zmes sa nechá zahriať na teplotu 20 °C a 24 hodín sa mieša, potom sa znova ochladí na teplotu 4 °C a roztok sa znova 45 minút prebubláva amoniakom. Reakčná zmes sa 24 hodín mieša pri teplote 20 °C. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a na zvyšok sa pôsobí 250 ml bezvodého metanolu a následne 0,9 ml 0,5M roztoku metoxidu sodného v metanole. Po 1 hodine miešania pri teplote 20 °C sa pridá ďalších 0,9 ml 25% (objemových) roztoku metoxidu sodného v metanole. Po 3 hodinách miešania sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšok sa dvakrát čistí rýchlou chromatografiou na kolóne oxidu kremičitého pri elúcii zmesou metanolu a dichlórmetánu v pomere 1:19 a 7:93 za vzniku 3,2 g špinavobielej tuhej látky výslednej zlúčeniny. Hmotnostné spektrum m/z 368 (MH<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>14</sub><sup>35</sup>ClN<sub>9</sub>O<sub>3</sub>).

#### Medziprodukt 13

5-(6R-Metoxy-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl)-2-metyl-2H-tetrazol

Na roztok 10,08 g (0,32 mmol) medziproduktu 4 v 64 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu umiestneného pod dusíkom sa pôsobí 5,30 g (38,4 mmol) uhličitanu draselného. Pridá sa 3,00 ml (47,9 mmol) metyljodidu a vytvorený roztok sa 5 hodín mieša pri teplote 21 °C. Reakčná zmes sa zahustí vo vákuu, zriedi sa 250 ml vody, dvakrát sa extrahuje 200 ml etylacetátu a dvakrát 100 ml etylacetátu, suší sa nad síranom horečnatým a zahustí sa vo vákuu za vzniku zmesi N2 a N1 izomérov ako hnedého oleja. Zmes sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne oxidu kremičitého pri elúcii 20 až 25% roztokom etylacetátu v cyklohexáne za vzniku 3,86 g bezfarebného oleja výslednej zlúčeniny.

TLC oxid kremičitý (25% roztok etylacetátu v cyklohexáne), R<sub>f</sub> = 0,17.

#### Medziprodukt 14

4R,5S-Diacetoxy-2R-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3R-ylester kyseliny octovej

Roztok 3,86 g (15,1 mmol) medziproduktu 13 v 0,7 ml vody a 13 ml kyseliny trifluóroctovej sa 5 hodín mieša pri teplote 21 °C a potom sa zahustí vo vákuu. Zvyšok sa čistí trikrát azeotropickou destiláciou s toluénom. Vytvorený zvyšok sa rozpustí v 46 ml dichlórmetánu a ochladí sa na teplotu 0 °C. V atmosfére dusíka sa do tohto roztoku pridá 0,55 g (4,5 mmol) 4-dimetylamínopyridínu, 94,6 ml (679,0 mmol) trietylamínu a následne 23,5 ml (302,0 mmol) anhydridu kyseliny octovej. Reakčná zmes sa nechá zahriať na teplotu 21 °C a 4 dni sa mieša, potom sa zahustí vo vákuu a trikrát sa azeotropicky destiluje s toluénom. Vytvorená zmes sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne oxidu kremičitého pri elúcii 30 až 60% roztokom etylacetátu v cyklohexáne za vzniku 1,38 g čirej gumy výslednej zlúčeniny.

TLC oxid kremičitý (70% roztok etylacetátu v cyklohexáne),  $R_f = 0,71$ .

#### Medziprodukt 15

4R-Acetoxy-5-metoxy-2R-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3R-ylester kyseliny octovej

#### Medziprodukt 16

4R,5R-Diacetoxy-2R-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3R-ylester kyseliny octovej

Materiál s prísadou nečistôt, získaný ako medziprodukt 15 (TLC oxid kremičitý – 70% roztok etylacetátu v cyklohexáne,  $R_f = 0,66$ ) a medziprodukt 16 (TLC oxid kremičitý – 70% roztok etylacetátu v cyklohexáne,  $R_f = 0,56$ ) sa po záverečnej chromatografii opísanej v príprave medziproduktu 14 vytvorí ako 1,59 g neoddeliteľnej zmesi v podobe čirej gumy.

#### Medziprodukt 17

4R-Acetoxy-2R-(2,6-dichlór-purin-9-yl)-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3R-ylester kyseliny octovej

Do reakčnej zmesi 2,97 g (9,04 mmol) medziproduktu 14, 15 a 16 a 1,22 g (11,8 mmol) 2,6-dichlórpurínu v 20 ml bezvodého acetonitrilu sa pod dusíkom pridá 2,11 g (13,6 mmol) 1,8-diazobicyklo[5.4.0]undek-7-énu a následne sa po kvapkách pridá 2,97 ml (15,4 mmol) trimetylsilyltriflátu. Reakčná zmes sa 5 dni mieša pri teplote 20 °C a potom sa zahrieva 4 hodiny pod refluxom. Reakcia sa v ochladenej reakčnej zmesi ukončí pridaním 20 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného, štyrikrát sa extrahuje 100 ml etylacetátu, suší sa nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Zvyšok ako svetlohnedá guma sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne oxidu kremičitého pri elúcii 40 až 50% roztokom etylacetátu v cyklohexáne za vzniku 2,94 g žltej peny výslednej zlúčeniny. TLC oxid kremičitý (50% roztok etylacetátu v cyklohexáne),  $R_f = 0,21$ .

#### Medziprodukt 18

2-izopropyl-5-(6-metoxy-2,2-dimetyl-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-2H-tetrazol

V atmosfére dusíka sa za stáleho miešania na roztok 8 g (33,0 mmol) medziproduktu 4 v 12 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu pôsobí 5,48 g (39,7 mmol) uhličitanu draselného. Pridá sa 4,96 ml (49,6 mmol) 2-jódpropánu a vytvorený roztok sa 48 hodín mieša pri teplote 21 °C. Reakčná zmes sa filtruje, zahustí sa vo vákuu a vytvorený hnedý zvyšok sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne oxidu kremičitého pri elúcii 16% roztokom etylacetátu v cyklohexáne za vzniku 6,4 g bezfarebného oleja výslednej zlúčeniny.

TLC oxid kremičitý (25% etylacetát v cyklohexáne),  $R_f = 0,38$ .

#### Medziprodukt 19

4R,5S-Diacetoxy-2R-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3R-ylester kyseliny octovej

Pri teplote 21 °C sa 6 hodín mieša roztok 6,00 g (21,0 mmol) medziproduktu 18 v 1,4 ml vody a 20,5 ml kyseliny trifluóroctovej. Po zahustení vo vákuu vznikne zvyšok, ktorý sa trikrát azeotropicky destiluje s toluénom. Zvyšok sa rozpustí v 50 ml pyridínu a pri teplote 0 °C sa pridá 35 ml anhydridu kyseliny octovej. Reakčná zmes sa mieša 12 hodín pri teplote 20 °C. Po zahustení vo vákuu sa zvyšok ako nahnedlý olej čistí rýchlou chromatografiou na kolóne oxidu kremičitého pri elúcii 25% roztokom etylacetátu v cyklohexáne za vzniku 1,25 g čiernej gumy výslednej zlúčeniny.

TLC oxid kremičitý (25% etylacetát v cyklohexáne), R<sub>f</sub> = 0,19.

#### Medziprodukt 20

4R-Acetoxy-2R-(2,6-dichlór-purín-9-yl)-5R-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3R-ylester kyseliny octovej

V atmosfére dusíka sa do zmesi 1,20 g (3,4 mmol) medziproduktu 19 a 0,83 g (4,4 mmol) 2,6-dichlórpurínu v 15 ml bezvodého acetonitrilu pridá 0,76 ml (5,1 mmol) 1,8-diazobicyklo[5.4.0]undek-7-énu a po kvapkách sa následne pridá 1,10 ml (5,78 mmol) trimetylsilyltriflátu. Reakčná zmes sa 16 hodín mieša pri teplote 20 °C a potom sa 3 hodiny zahrieva pod refluxom. Ochladená reakčná zmes sa odparuje dosucha za vzniku svetlohnedej gumy, ktorá sa čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii 50% roztokom etylacetátu v cyklohexáne. Vznikne 1,58 g žltej peny výslednej zlúčeniny.

TLC oxid kremičitý (50% etylacetát v cyklohexáne), R<sub>f</sub> = 0,40.

#### Medziprodukt 21

2-[N,N-Bis(trimetylsilyl)amín]-6-metylpyridín

Pri teplote -20 až -30 °C sa do roztoku 17,30 g (160 mmol) 2-amino-6-pikolínu v 130 ml bezvodého tetrahydrofuránu za stáleho miešania pod dusíkom po kvapkách počas 1 hodiny pridá 250 ml (400 mmol) 1,6M roztoku n-butyllítia v zmesi hexánov. Reakčná zmes sa 30 minút mieša pri teplote -8 až -10 °C a potom sa



počas 40 minút pridá pri teplote  $-25$  až  $-5$  °C 50,7 ml (400 mmol) chlórtrimetylsilánu. Vytvorená reakčná zmes sa zahreje na teplotu 20 °C a 16 hodín sa mieša, filtruje sa cez 50 g Kiesigel 60 (Merck 9385) a premyje sa tetrahydrofuránom. Zlúčený filtrát sa zahustí vo vákuu a vytvorený olej sa destiluje vo vákuu. Vznikne výsledná zlúčenina ako svetložltý olej, ktorý pri tlaku 1 kPa má teplotu varu v rozmedzí 106 až 114 °C.

TLC oxid kremičitý (25% roztok cyklohexánu v etylacetáte),  $R_f = 0,70$ .

### Medziprodukt 22

#### 2-(Etylacetát)-6-aminopyrín

Pri teplote  $-30$  až  $-40$  °C sa do roztoku 10,0 g (39,6 mmol) medziproduktu 21 v 30 ml tetrahydrofuránu po kvapkách pridá počas 30 minút 50 ml (79,2 mmol) 1,6M roztoku n-butyllítia v zmesi hexánov. Reakčná zmes sa následne 30 minút mieša pri teplote 20 °C a potom sa po častiach za stáleho miešania pridá do 100 g tabliet suchý ľad. V miešaní sa pokračuje na dovŕšenie teploty 20 °C a potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu. Do zvyšku sa pridá 100 ml etanolu a následne sa pomaly pri teplote  $-5$  až  $-10$  °C pridá 66 ml 30% bezvodého roztoku kyseliny chlorovodíkovej v etanole. Reakčnou zmesou sa prebubláva 30 minút pri teplote 0 až  $-5$  °C plyný chlorovodík a výsledný roztok sa 16 hodín mieša pri teplote 15 °C. Rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustí v 200 ml vody, trikrát sa premyje 200 ml etylacetátu a pH sa upraví na hodnotu pH 7 pridaním hydrogénuhličitanu sodného. Po extrakcii šesťkrát 100 ml etylacetátu sa zlúčené extrakty premyjú 200 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, sušia sa nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Zvyšok s prímiesou nečistôt sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne oxidu kremičitého pri elúcii 20% roztokom cyklohexánu v etylacetáte za vzniku 2,10 g svetložltej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

TLC oxid kremičitý (25% roztok cyklohexánu v etylacetáte),  $R_f = 0,36$ .

### Medziprodukt 23

#### 2-(Acetamid)-6-aminopyridín

V 5 ml metanolu nasýteného amoniakom sa rozpustí 0,800 g (4,43 mmol) medziproduktu 22 a reakčná zmes sa 5 dní mieša pri teplote 20 °C. Po zahriatí na 40 °C sa zmes pri tejto teplote mieša 2 dni. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu za vzniku hnedej tuhej látky ako zvyšku, ktorý sa rozpustí v 5 ml metanolu a pridá sa 20 ml kvapalného amoniaku. Reakčná zmes sa umiestni do tlakovej nádoby a 4 hodiny sa zahrieva na teplotu 20 °C. Roztok sa nechá odparovať na vzduchu a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok sa po absorpcii na kolónu oxidu kremičitého čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii 5% roztokom metanolu v dichlórmetáne za vzniku 0,371 g svetložltej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum m/z 151,9 (MH<sup>+</sup> pre C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O).

### Medziprodukt 24

#### 2-(2-Aminoetyl)-6-aminopyridín

V atmosfére dusíka sa do roztoku 5,8 ml (5,79 mmol) lítium-alumínium-hydridu v tetrahydrofuráne po častiach pri teplote 20 °C pridáva 0,350 g (2,32 mmol) medziproduktu 23 a vytvorená reakčná zmes sa 24 hodín mieša pri teplote 20 °C. Pridáva sa 1M vodný roztok hydroxidu sodného so ukončením vývoja plynu, zrazenina sa odstráni filtráciou a premyje sa tetrahydrofuránom. Filtrát sa suší nad síranom horečnatým a zahustí sa vo vákuu za vzniku 0,272 g žltého oleja výslednej zlúčeniny.

TLC oxid kremičitý (25% metanol v dichlórmetáne), R<sub>f</sub> = 0,08.

### Medziprodukt 25

#### 4R-Acetoxy-2R-(6-amino-2-fluór-purín-9-yl)-5R-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3R-ylester kyseliny octovej

Do nádoby s guľatým dnom vybavenej prídavacím lievikom sa pridá 12 g 2-fluóradenínu a 240 ml bezvodého acetonitrilu. Po kvapkách sa 3 minúty pridáva

57,9 ml bistrimetylsilylacetamidu a reakčná zmes ako suspenzia sa zahrieva 1 hodinu a 45 minút. Roztok sa ochladí na teplotu miestnosti a striekačkou sa pridáva roztok približne 27 g medziproduktu 6 v 70 ml acetonitrilu a následne 17 ml TMS-triflátu. Reakčná zmes sa pod refluxom zahrieva 6 hodín, následne sa ochladí na teplotu miestnosti a zahustí sa vo vákuu. Vytvorený zvyšok ako olej sa rozpustí v 200 ml metylénchloridu a vleje sa do približne 150 ml ľadovej vody. Podiely sa oddelia a vodný podiel sa dvakrát extrahuje 150 ml metylénchloridu. Zlúčené organické extrakty sa premyjú 200 ml vody a 250 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, sušia sa nad 33 g síranu sodného a zahustia sa vo vákuu za vzniku zvyšku ako žltej tuhej látky. Do tohto materiálu sa pridá 100 ml etanolu a suspenzia sa zahrieva na teplotu 50 °C. Reakčná zmes sa počas 1 hodiny ochladí v kúpeli ľadu a vody a filtruje sa. Vytvorená látka sa 3 dni suší vo vákuu pri teplote 50 °C za vzniku 23,4 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 67 % ako špinavobieleho prášku s teplotou topenia 208 až 210 °C.

TLC (zmes metylénchloridu a metanolu v pomere 90:10),  $R_f = 0,53$ .

#### Medziprodukt 26

(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-2-fluór-purín-9-yl)-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol

Do nádoby s guľatým dnom sa pridajú 3,0 g medziproduktu 25 v 23 ml izopropylalkoholu, 4,9 ml vody a 1,95 g uhličitanu draselného. Biela suspenzia sa 3,5 dní mieša pri teplote miestnosti a potom sa zriedi 50 ml etylacetátu. Reakčná zmes sa vleje do 40 ml vody a vodný podiel sa štyrikrát extrahuje 30 ml etylacetátu. Zlúčené organické extrakty sa premyjú 40 ml nasýteného roztoku chloridu sodného a zahustia sa vo vákuu za vzniku 2,42 g výsledného produktu ako bielej tuhej látky s výťažkom 100 %.

TLC (zmes metylénchloridu a metanolu v pomere 90:10, a potom hexánov a etylacetátu v pomere 1:1),  $R_f = 0,50$ .

#### Medziprodukt 27

2-(Pyridín-2-ylamino)etylamin

V atmosfére dusíka sa pri teplote 20 °C za stáleho miešania do 10,00 g (63,3 mmol) 2-brómpyridínu po kvapkách pridá 76,00 g (126,6 mmol) 1,2-diaminoetánu. Reakčná zmes sa 4 hodiny mieša pri teplote 20 °C a potom sa zahrieva pod refluxom 24 hodín. Reakčná zmes sa zahustí vo vákuu a po absorpcii na kolónu oxidu kemičitého sa čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou dichlórmetánu, etanolu a amoniaku v pomere 30:8:1 za vzniku 1,23 g červeného oleja.

TLC oxid kremičitý (zmes dichlórmetánu, etanolu a amoniaku v pomere 30:8:1),  $R_f = 0,14$ .

Hmotnostné spektrum  $m/z$  138 ( $MH^+$  pre  $C_7H_{11}N_3$ ).

#### Medziprodukt 28

4R-Acetoxy-2R-(2-chlór-6-(3,3-dimetyl-butylamino)purín-9-yl)-5R-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3R-ylester kyseliny octovej

Pri teplote 20 °C sa 16 hodín mieša 0,188 g (0,40 mmol) medziproduktu 7, 0,040 g (0,40 mmol) 3,3-dimetylbutylamínu a 0,052 g (0,40 mmol) diizopropyl-etylaminu v 12 ml izopropanolu. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu za vzniku 0,214 g ebzfarebnej tuhej látky.

LC/MS SYSTEM A  $R_t = 4,39$  minút; LC/MS SYSTEM A  $m/z$  536 ( $MH^+$ ).

#### Medziprodukt 29

2-Hydroxymetylbenzylamín

Za stáleho miešania sa v atmosfére dusíka počas 10 minút do 12,4 ml 1,0M roztoku lítium-alumínium-hydridu v dietyléri pridáva roztok 100 g (6,2 mmol) 2-kyanometyl-benzoátu v 40 ml bezvodého roztoku dietyléru, pričom teplota sa udržiava v rozmedzí 15 až 25 °C umiestnením reakčnej zmesi do ľadového kúpeľa. Po ukončení adície sa reakčná zmes nechá zohriať na teplotu 21 °C a potom sa 16 hodín zahrieva pod refluxom. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu -10 °C a na zmes sa pôsobí po kvapkách pridávaním 0,5 ml vody, 0,37 ml 20% vodného roztoku hydroxidu sodného a 1,74 ml vody. Vytvorí sa zelená heterogénna zmes, ktorá sa

filtruje a na zvyšok sa pôsobí 150 ml dietyléteru. Zlúčené premývacie podiely a filtrát sa sušia nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu za vzniku 0,807 g zeleného oleja výslednej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum m/z 138 ( $MH^+$  pre  $C_8H_{12}NO$ ).

#### Príklad 1

rel-(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-Amino-cyklohexylamino)-6-(2,2-difenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol

Reakčná zmes 0,942 g (1,72 mmol) medziproduktu 8 a 1,19 g (10,3 mmol) trans-1,4-diaminocyklohexánu (WO94/17090) v 5 ml bezvodého dimetylsulfoxidu sa zahrieva 60 hodín na teplotu 120 °C. Ochladená reakčná zmes sa rozdelí medzi 100 ml etylacetátu a 100 ml nasýteného roztoku chloridu sodného. Organický podiel sa oddelí, premyje sa 100 ml zmesi vody a nasýteného roztoku chloridu sodného v pomere 1:1. Zlúčený vodný roztok sa extrahuje 100 ml etylacetátu. Zlúčený organický roztok sa suší nad síranom horečnatým, filtruje sa a odparuje vo vákuu za vzniku 1,22 g špinavobielej gummy, ktorá sa po absorpcii na kolónu oxidu kremičitého čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou metylénchloridu, metanolu a 880 amoniaku v pomere 40:10:1 za vzniku 0,785 g voľných báz produktu ako béžovej tuhej látky.

TLC oxid kremičitý (zmes metylénchloridu, metanolu a 880 amoniaku v pomere 40:10:1),  $R_f = 0,36$ .

#### Príklad 1a

rel-(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-Amino-cyklohexylamino)-6-(2,2-difenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol dihydrochlorid

V zmesi 3 ml metanolu a 20 ml etylacetátu sa rozpustí 0,780 g (1,25 mmol) voľných báz produktu z príkladu 1 a na reakčnú zmes sa pôsobí 2,5 ml (2,5 mmol) 1M roztoku chlorovodíka v éteri. Ihneď sa vytvorí biela zrazenina, do ktorej sa pridá 40 ml éteru a heterogénna zmes sa 18 hodín mieša na vzduchu pri teplote 20 °C.

Biela tuhá látka sa oddelí filtráciou, trikrát sa premyje 10 ml éteru a suší sa vo vákuu za vzniku 0,84 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 141,2 °C (za rozkladu).

LC/MS m/z 626 (MH<sup>+</sup> pre C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>N<sub>11</sub>O<sub>3</sub>);

Vypočítané pre C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>N<sub>11</sub>O<sub>3</sub>·2HCl·1,4H<sub>2</sub>O:

C 53,10 %, H 6,10%, N 21,28%;

nájdené: C 53,35 %, H 6,35%, N 21,03%.

#### Príklad 1b

rel-(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-Amino-cyklohexylamino)-6-(2,2-difenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-sulfát

V 3 ml priemyselného metylovaného etylalkoholu sa rozpustí 0,305 g (0,49 mmol) voľných báz produktu z príkladu 1 a na reakčnú zmes sa 30 minút pôsobí 2 ml priemyselného metylovaného etylalkoholu, obsahujúceho 0,49 ml kyseliny sírovej. Ihneď sa vytvorí biela zrazenina. Do tejto heterogénnej zmes sa pridá 1 ml priemyselného metylovaného etylalkoholu a reakčná zmes sa 24 hodín mieša pri teplote 20 °C. Biela tuhá látka sa oddelí filtráciou, premyje sa 2 ml priemyselného metylovaného etylalkoholu a nechá sa kryštalizovať zo zmesi 60 ml metanolu, 10 ml etanolu a 3 ml izopropanolu. Vznikne 0,263 g bielej kryštalickej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,79 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 626 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 2

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-Difenyletylamino)-2-pyrolidín-3-yl-amino]purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-tris(trifluóracetát)

Pri teplote 130 °C sa 28 hodín zahrieva zmes 0,050 g (0,091 mmol) medziproduktu 9 a 0,040 g (0,45 mmol) 3-aminopyrolidínu v 0,5 ml n-butanolu. Reakčná zmes sa zriedi 10 ml metanolu, čistí sa preparatívnou HPLC pri elúcii 20

až 70% roztokom acetonitrilu a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Vznikne 0,034 g hnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

TLC oxid kremičitý (16% roztok metanolu v dichlórmetáne),  $R_f = 0,12$ .

Hmotnostné spektrum: merané pre  $MH^+$  pri 598,301184;

vypočítané pre  $C_{30}H_{36}N_{11}O_3 = 598,300259$ .

### Príklad 3

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-Etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-{6-(3-jódbenzylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etylamino]purín-9-yl}-tetrahydrofurán-3,4-diol

Do roztoku 0,012 g (0,025 mmol) medziproduktu 7 v 0,25 ml izopropanolu sa pridá 0,25 ml izopropanolu, obsahujúceho 0,006 g (0,025 mmol) diizopropyletylamínu a následne 0,002 g (0,025 mmol) 3-jódbenzylamínu v 0,25 ml izopropanolu. Po 12 hodinách pri teplote 20 °C sa do reakčnej zmesi pridá roztok 0,038 g (0,30 mmol) 1-metylhistamínu v 0,50 ml izopropanolu. Rozpúšťadlo sa odstráni v prúde dusíka. Vytvorená guma sa uvedie do suspenzie v 6 kvapkách dimetylsulfoxidu a reakčná zmes sa 4 dni zahrieva na teplotu 120 °C. Medzitým sa do roztoku 0,012 g (0,025 mmol) medziproduktu 7 v 0,25 ml izopropanolu pridá 0,25 ml izopropanolu, obsahujúceho 0,006 g (0,025 mmol) diizopropyletylamínu a následne 0,002 g (0,025 mmol) 3-jódbenzylamínu v 0,25 ml izopropanolu. Po 12 hodinách pri teplote 20 °C sa do reakčnej zmesi pridá 0,001 g (0,025 mmol) metoxidu sodného v 0,25 ml izopropanolu a následne 3 kvapky dimetylsulfoxidu. Po 6 hodinách pri teplote 20 °C sa do reakčnej zmesi pridá roztok 0,038 g (0,30 mmol) 1-metylhistamínu v 0,50 ml izopropanolu. Rozpúšťadlo sa odstráni v prúde dusíka. Vytvorená guma sa uvedie do suspenzie v 6 kvapkách dimetylsulfoxidu a reakčná zmes sa 4 dni zahrieva na teplotu 120 °C.

Reakčné zmesi, vytvorené v týchto dvoch častiach sa zlúčia a čistia chromatografiou s extrakciou tuhej fázy (SPE) na vopred vyrobených kolónach ( $NH_2$  aminopropyl Bondelute), zvyšok sa rozpustí v 5 ml dichlórmetánu a umiestni sa na jednu vopred pripravenú 5 ml kolónu chromatografie s extrakciou tuhej fázy. Kolóna sa postupne premyje 5 ml dichlórmetánu, 5 ml chloroformu, 5 ml dietyléteru a

dvakrát 5 ml etylacetátu, dvakrát 5 ml acetonitrilu a dvakrát 5 ml acetónu. Zlúčené acetónové podiely sa zahustia vo vákuu a po rozpustení v 1 ml dichlórmétánu a umiestnení na vopred pripravenú 1 ml kolónu chromatografie s extrakciou tuhej fázy. Kolóna sa postupne premyje 1 ml dichlórmétánu, 1 ml chloroformu, 1 ml dietyléteru, 1 ml etylacetátu, dvakrát 1 ml acetonitrilu a dvakrát 1 ml acetónu. Zlúčené acetónové podiely sa zahustia vo vákuu za vzniku 0,00 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/SM SYSTEM A Rt = 3,62 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 673 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 4

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-Etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-{2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etylamino]-6-fenyletylaminopurín-9-yl}-tetrahydrofurán-3,4-diol-dihydrochlorid

Na roztok 2,52 g (63,0 mmol) hydroxidu sodného v 90 ml metanolu sa pôsobí 6,50 g (32,5 mmol) 1-metylhistamín-bishydrochloridu a reakčná zmes sa mieša 15 minút pri teplote 20 °C. Objem roztoku sa zníži na jednu štvrtinu vo vákuu a po pôsobení 2,26 g (4,07 mmol) medziproduktu 11 sa heterogénna zmes mieša 30 minút pri teplote 20 °C. Rozpúšťadlo sa odstráni v prúde dusíka za vzniku zvyšku, ktorý sa rozpustí v 2,0 ml dimetylsulfoxidu, 24 hodín sa zahrieva na teplotu 115 °C a potom sa nechá ochladiť. Reakčná zmes sa rozdelí medzi 30 ml vody a 300 ml dichlórmétánu. Organický podiel sa premyje 30 ml vody, 50 ml zriedeného vodného roztoku chloridu sodného, suší sa nad síranom horečnatým a odparuje sa vo vákuu za vzniku oranžovej peny. Tento produkt sa čistí preparatívnou chromatografiou HPLC pri elúcii gradientom koncentrácií od 17 do 38% roztoku acetonitrilu vo vode okysleného 0,1% roztokom kyseliny octovej (Rt = 12 minút). Vznikne béžová tuhá látka, ktorá sa rozpustí v zmesi 75 ml vody, 2,5 ml 1,4-dioxánu, 50 ml acetonitrilu okysleného 0,1% roztokom kyseliny octovej a 20 ml metanolu. Po lyofilizácii vznikne béžová tuhá látka, ktorá sa rozpustí v 200 ml dichlórmétánu. Reakčný roztok sa dôkladne premyje trikrát 30 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 30 ml vody, suší sa nad síranom horečnatým a zahustí sa vo vákuu za vzniku žltej peny. Tento zvyšok sa rozpustí v 15 ml metanolu, 20 ml etylacetátu a 20



ml dietyléteru. Na roztok sa pôsobí 6,1 ml 1M roztoku chlorovodíka v dietyléteri. Počas 5 minút sa po častiach pridáva 120 ml dietyléteru a heterogénna zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote 20 °C. Vytvorená tuhá látka na stenách reakčnej nádoby a uvoľní špachtľou a suspenzia sa ďalších 10 minút mieša. Supernatant sa odstráni a na tuhú látku sa pôsobí 250 ml dietyléteru. reakčná zmes sa 15 minút mieša a potom sa supernatant odstráni. Na tuhú látku sa opäť pôsobí 250 ml dietyléteru, mieša sa 15 minút a supernatant sa odstráni. Tuhá látka sa suší v prúde dusíka za vzniku 1,92 g špinavobieleho prášku výslednej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum m/z 561 ( $MH^+$  pre  $C_{26}H_{32}N_{12}O_3$ );

Vypočítané pre  $C_{26}H_{32}N_{12}O_3 \cdot 2,0HCl \cdot 0,2C_4H_{10}O$ :

C 46,40%, H 6,0%, N 24,2%;

nájdené: C 46,5%, H 5,9%, N 23,9%.

#### Príklad 5

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

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 3 za použitia 0,003 g (0,025 mmol) benzylamínu. Rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu za vzniku 0,005 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,42 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 547 ( $MH^+$ ).

#### Príklad 6

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

V 0,25 ml izopropanolu sa rozpustí 0,012 g (0,025 mmol) medziproduktu 7 a pridá sa 0,25 ml izopropanolu, obsahujúceho 0,006 g (0,025 mmol) di-izopropyl-etylaminu a následne sa pridá roztok 0,002 g (0,025 mmol) 3-pentylamínu v 0,25 ml izopropanolu. Reakčná zmes sa 12 hodín mieša pri teplote 20 °C, potom sa pridá 0,038 g (0,30 mmol) 1-metylhistamínu v 0,50 ml izopropanolu. Rozpúšťadlo sa

odstráni v prúde dusíka. Vytvorená guma sa uvedie do suspenzie v 3 kvapkách dimetylsulfoxidu a zmes sa zahrieva 16 hodín na teplotu 120 °C. Surový reakčný produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,003 g tuhej výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,36 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 527 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 7

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

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 6 za použitia 0,002 g (0,025 mmol) cyklopentylamínu. Po lyofilizácii vznikne 0,005 g tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,29 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 525 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 8

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-Etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-(6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etylamino]-purín-9-yl)-5-tetrahydrofurán-3,4-diol-acetát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 6 za použitia 0,004 g (0,025 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu. Po lyofilizácii vznikne 0,005 g tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,37 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 591 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 9

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

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 6 za použitia 0,004 g (0,025 mmol) 3,3-dimetylbutylamínu. Po lyofilizácii vznikne 0,004 g tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,53 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 541 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 10

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Amino-2-(2R-hydroxy-cyklopentyl-1R-yl-amino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-hydrochlorid

Pri teplote 110 °C sa 64 hodín mieša reakčná zmes 2,00 g (5,4 mmol) medzi-produktu 12 a 3,74 g (27,0 mmol) (R,R)-aminocyklopentán-2-ol (WO94/17090; L. E. Overman a S. Sugai, J. Org. Chem., 1985, 50, 4154) v 4 ml bezvodého dimetylsulfoxidu. Reakčná zmes sa zahustí vo vákuu a surový produkt sa čistí chromatografiou s extrakciou tuhej fázy na vopred pripravených kolónach (NH<sub>2</sub>, aminopropyl Bondelute). Zvyšok sa rozpustí v 100 ml dichlórmetánu a roztok sa umiestni na 5 vopred pripravených kolón (20 ml na 1 kolónu). Kolóny sa postupne premyjú päťkrát 50 ml dichlórmetánu, päťkrát 50 ml acetonitrilu a surový produkt sa eluuje päťkrát 50 ml metanolu. Zlúčené metanolové podiely sa zahustia vo vákuu a vytvorený zvyšok sa po absorpcii na kolónu oxidu kremičitého čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii 10% roztokom metanolu v dichlórmetáne za vzniku 1,00 g produktu s prímiesou nečistôt. Tento materiál sa čistí preparatívnou HPLC pri elúcii 14% roztokom acetonitrilu vo vode (modifikátor kyseliny octovej, počas 30 minút,  $\lambda = 254$ ). Po lyofilizácii vznikne 502 mg bielej peny. Produkt sa rozpustí v 50 ml vody a pridá sa 0,44 ml 2N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Vytvorený roztok sa lyofilizuje za vzniku 497 mg bielej peny výslednej zlúčeniny. Analytická HPLC (gradient koncentrácií 10 až 60 % acetonitrilu vo vode, počas 25 minút (modifikátor trifluóroctová kyselina), Rt = 9,59 minút.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,29 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 525 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 11

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

Pri teplote 120 °C sa 48 hodín zahrieva 1,403 g (9,3 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu, 0,683 g (1,86 mmol) medzi-produktu 12 a 0,393 g (4,68 mmol) uhličitanu sodného v 2 ml dimetylsulfoxidu. Reakčná zmes sa ochladí, rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku pri teplote 75 °C a zvyšok sa rozpustí v 25 ml

dichlórmetánu. Roztok sa čistí chromatografiou s extrakciou tuhej fázy na vopred pripravených kolónach (NF<sub>12</sub>, aminoproyl Bondelute) a kolóny sa postupne premyjú 25 ml dichlórmetánu a 25 ml acetonotrilu. Surový produkt sa trikrát eluuje 25 ml metanolu, zlúčené metanolové podiely sa zahustia vo vákuu a zvyšok s prímiesou nečistôt sa čistí preparatívnou HPLC pri elúcii 22% roztokom acetonitrilu vo vode (modifikátor kyseliny octovej, počas 30 minút  $\lambda$  - 254) a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu za vzniku 379 mg voľných báz výslednej zlúčeniny ako bielej peny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,54 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 483 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 11 (alternatívny postup)

Do nádoby s guľatým dnom s tromi hrdlami, ktorá má objem 100 ml, sa pridá 1,21 g medziproduktu 26, 1,09 g L-fenylalaninolum, 3,0 ml dimetylsulfoxidu a 9,0 ml diizopropyletylamínu. Reakčná zmes sa asi 23 hodín zahrieva pod refluxom, zahustí sa vo vákuu a na vytvorený olej sa pôsobí 20 ml vody a 25 ml etylacetátu. Podiely sa oddelia, vodný podiel sa trikrát extrahuje 15 ml etylacetátu a zlúčené organické podiely sa štyrikrát premyjú 20 ml nasýteného roztoku chloridu sodného. Po sušení nad bezvodým síranom sodným a po zahustení vo vákuu vznikne medziprodukt ako olej. Tento materiál sa po absorpcii na kolónu 42 g silikagélu (230 až 400 mesh) čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou dichlórmetánu a metanolu v pomere 90:10 za vzniku 1,33 g hnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny s výťažkom 80 %.

TLC (zmes metylénchlorid a metanol v pomere 90:10 a potom zmes hexánov a etylacetátu v pomere 1:1), R<sub>f</sub> = 0,45.

#### Príklad 11a

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Amino-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-hydrochlorid

V 50 ml vody a 0,39 ml 2N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa rozpustí 0,379 g (0,79 mmol) voľných báza produktu z príkladu 11. Reakčný roztok sa lyofilizuje za vzniku 0,368 g bielej peny výslednej zlúčeniny s teplotou topenia 174,1 °C (za rozkladu).

Hmotnostné spektrum m/z 483 (MH<sup>+</sup> pre C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>);

Vypočítané pre C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>·1,00HCl·1,2H<sub>2</sub>O:

C 46,66 %, H 5,48 %, N 25,91 %, O 18,95 %

nájdené: C 46,35 %, H 5,40 %, N 25,58 %, O 18,67 %

#### Príklad 11b

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Amino-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-1-hydroxy-2-naftoát

V 3 ml priemyselr ého metylovaného etylalkoholu sa rozpustí 0,300 g (0,62 mmol) voľných báz z príkladu 11, nerozpustný podiel sa oddelí filtráciou a premyje sa 0,5 ml priemyselného metylovaného etylalkoholu. V 1,5 ml priemyselného metylovaného etylalkoholu sa rozpustí 0,117 g 1-hydroxy-2-naftoovej kyseliny, reakčný roztok sa filtruje a dôkladne sa premyje 0,5 ml priemyselného metylovaného etylalkoholu. Oba roztoku sa zlúčia a dokonale sa zmiešajú za vzniku zakalenej suspenzie. Reakčná zmes sa nechá 19 hodín stáť pri teplote 20 °C, supernatant sa odstráni a kryštalický podiel sa trikrát premyje 1 ml priemyselného metylovaného etylakoholu. Po sušení na vzduchu vznikne 0,296 g špinavobielej tuhej kryštalickej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,57 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 483 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 11c

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Amino-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-sulfát

V 6 ml priemyselného metylovaného etylalkoholu sa rozpustí 0,325 g (0,67 mmol) voľných báz produktu z príkladu 11 a na roztok sa 30 minút pôsobí pridávaním po kvapkách roztoku 4 ml priemyselného metylovaného etylakoholu, obsahujúceho 0,67 ml kyseliny sírovej. Vytvorená zmes sa 24 hodín mieša v atmosfére dusíka za vzniku zakalenej suspenzie, ktorá sa nechá pri teplote 4 °C 72 hodín za vzniku gumy. Po mechanickom oddelení zo stien nádoby a 30 minútach vznikne kryštalická tuhá látka, Pridá sa 5 ml priemyselného metylovaného etyl-

akoholu a biela tuhá látka sa oddelí filtráciou. Filtrát sa zlúči s vytvorenou gumou a 30 minút sa mieša. Objem reakčnej zmesi sa zníži vo vákuu za vzniku bielej tuhej látky, ktorá sa kryštalizuje z chladného priemyselného metylovaného etylalkoholu a zlúči sa s predchádzajúcim výnosom za vzniku 0,242 g kryštalickej bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,43 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 483 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 11d

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Amino-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-mesilát

Na roztok 0,300 g (0,62 mmol) voľných báz produktu z príkladu 11 v 3 ml priemyselného metylovaného etylalkoholu sa po kvapkách pôsobí roztokom 0,042 g (0,62 mmol) kyseliny metánsulfónovej v 3 ml priemyselného metylovaného etylalkoholu. Vytvorí sa zakalený roztok, ktorý sa ochladí na teplotu približne 4 °C a po 16 hodinách sa supernatant oddelí a tuhá fáza sa dvakrát premyje priemyselným metylovaným etylalkoholom, filtruje sa a suší vo vákuu za vzniku 0,306 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,56 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 483 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 11e

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Amino-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-maleát

V 2,5 ml priemyselného metylovaného etylalkoholu sa rozpustí 0,301 g (0,52 mmol) voľných báz z príkladu 11, nerozpustný podiel sa oddelí filtráciou a premyje sa 0,5 ml priemyselného metylovaného etylalkoholu. V 1 ml priemyselného metylovaného etylalkoholu sa rozpustí 0,072 g (0,62 mmol) kyseliny maleínovej, reakčný roztok sa filtruje a dôkladne sa premyje 0,2 ml priemyselného metylovaného etylalkoholu. Oba roztoky sa zlúčia a dokonale sa zmiešajú za vzniku zakaleného roztoku. Reakčná zmes sa nechá 19 hodín stáť pri teplote 20 °C za vzniku malého množstva tuhej látky. Zmes sa krátko opatrne zahreje a nechá sa 4

hodiny stáť pri teplote 20 °C. Kryštalický podiel sa oddelí filtráciou, raz sa premyje 1 ml priemyselného metylovaného etylalkoholu a raz 2 ml priemyselného metylovaného etylalkoholu a po sušení na vzduchu vznikne 0,290 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,54 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 483 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 11e (alternatívny spôsob)

Do nádoby s gufatým dnom sa pridá 1,29 g voľných báz produktu z príkladu 11 a 10 ml 10% roztoku metanolu v etanole. Reakčná zmes sa zahreje a filtruje sa cez Whatmanov filtračný papier č. 2. Filter sa premyje 2,1 ml 10% roztoku metanolu v etanole. Do filtrátu ako zakaleného roztoku sa pridajú ďalšie 2 ml 10% roztoku metanolu v etanole za vzniku číreho roztoku, do ktorého sa pridá roztok 311 mg kyseliny maleínovej v 2 ml 10% roztoku metanolu v etanole. Roztok sa naočkuje zodpovedajúcimi kryštálmi a nechá sa 3,5 hodiny stáť pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa filtruje a filtračný koláč sa premyje 3 ml absolútneho etanolu. Produkt ako tuhá látka sa suší pri teplote 60 °C za vzniku 1,42 g výslednej zlúčeniny ako bielej kryštalickej tuhej látky s teplotou topenia 169,5 °C.

TLC (metylénchlorid:metanol 90:10), R<sub>f</sub> = 0,45.

#### Príklad 12

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Amino-2-cyklopentylamino-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(trifluóracetát)

Pri teplote 120 °C sa 7 dní zahrieva roztok 0,050 g (0,14 mmol) medzi-produktu 12 a 0,08 ml (0,68 mmol) cyklopentylamínu v 0,1 ml bezvodého dimetylsulfoxidu. Pridá sa ďalších 0,04 ml (0,34 mmol) cyklopentylamínu s 2 kvapkami dimetylsulfoxidu a reakčná zmes sa 24 hodín zahrieva na teplotu 120 °C. Reakčná zmes sa zriedi 3 ml metanolu a čistí sa preparatívnu HPLC pri elúcii 10 až 60% roztokom acetonitrilu. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa azeotropicky

destiluje s metanolom a suší sa vo vákuu. po rozotrení s dietyléterom vznikne 0,034 g svetložltej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

#### Príklad 13

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Amino-2-(4-fluór-fenylamino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-trifluóracetát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 12 za použitia 0,06 ml (0,68 mmol) 4-fluóranilínu. Po zahrievaní 48 hodín pri teplote 120 °C sa reakčná zmes zriedi 3 ml metanolu, čistí sa preparatívnou HPLC pri elúcii 10 až 60% acetonitrilom a rozpúšťadlo sa odstráni a suší vo vákuu. Vznikne 0,049 g špinavobielej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,74 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 443 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 14

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Amino-2-[2-(4-aminofenyl)etylamino]-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

V atmosfére dusíka sa k teplote 120 °C 48 hodín zahrieva roztok 0,050 g (0,14 mmol) medziproduktu 12 a 0,074 g (0,68 mmol) 2-(4-aminofenyletyl)amínu v 0,2 ml bezvodého dimetylsulfoxidu. Surová reakčná zmes sa čistí autopreparatívnou HPLC. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu za vzniku 0,032 g žltu sfarbeného filmu výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,21 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 468 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 15

(2R,3R,4S,5R)-2-[5-Amino-2-[2-(3,4-dihydroxyfenyl)etylamino]-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

Pod dusíkom sa 24 hodín zahrieva na teplotu 115 °C roztok 0,030 g (0,08 mmol) medziproduktu 12 a 0,112 g (0,82 mmol) 3-hydroxytyramínu v 0,2 ml



bezvodého dimetylsulfoxidu. Surová reakčná zmes sa čistí autopreparatívnou HPLC a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu za vzniku 0,043 g hnedo sfarbeného filmu výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,53 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 485 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 16

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Amino-2-[2-(4-hydroxyfenyl)etylamino]-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

Za použitia 0,112 g (0,32 mmol) tyramínu a podľa postupu z príkladu 15 sa pripraví surová reakčná zmes, ktorá sa čistí autopreparatívnou HPLC. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu za vzniku 0,033 g hnedého filmu.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,53 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 469 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 17

4-{2-[6-Amino-9-[5R-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydrofurán-2R-yl]-9H-purín-2-yl-amino]-benzénsulfónamid-formiát

Za použitie 0,163 g (0,82 mmol) 4-(2-aminoetyl)benzénsulfónamidu a podľa postupu z príkladu 15 sa pripraví surová reakčná zmes, ktorá sa čistí autopreparatívnou HPLC. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu za vzniku 0,038 g hnedého filmu.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,42 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 532 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 18

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Amino-2-[2-(4-metoxyfenyl)etylamino]-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

Za použitia 0,12 ml (0,82 mmol) 4-metoxyfenetylamínu a podľa postupu z príkladu 15 sa pripraví surová reakčná zmes, ktorá sa čistí autopreparatívnou HPLC. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu za vzniku 0,024 g číreho a bezfarebného filmu.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,80 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 483 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 19

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Amino-2-(bicyklo[2.2.1]hept-2-ylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-trifluóracetát

V atmosfére dusíka sa 24 hodín zahrieva na teplotu 115 °C zmes 0,030 g (0,08 mmol) medziproduktu 12 a 0,10 ml (0,82 mmol) (±)-exo-2-aminonorbornanu v 0,2 ml bezvodého dimetylsulfoxidu. Reakčné zmes sa zlúči so surovým produktom, ktorý sa získa zahrievaním 16 hodín na teplotu 120 °C zmesi 0,050 g (0,14 mmol) medziproduktu 12 a 0,10 ml (0,82 mmol) (±)-exo-2-aminonorbornanu v 0,2 ml bezvodého dimetylsulfoxidu. Zmes sa následne 96 hodín zahrieva na 115 °C pod dusíkom a potom sa vytvorená surová reakčná zmes čistí autopreparatívnou HPLC. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu za vzniku produktu s prísadou nečistôt, ktorý sa čistí preparatívnou HPLC pri elúcii 10 až 60% roztokom acetonitrilu. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Zvyšok sa azeotropicky destiluje s metanolom a suší sa vo vákuu. Vznikne 0,009 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3 70 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 443 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 20

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Amino-2-[2-(3,4-dimetoxyfenyl)etylamino]purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-trifluóracetát

V atmosfére dusíka sa pri teplote 120 °C 24 hodín zahrieva 0,050 g (0,14 mmol) medziproduktu 12 a 0,123 g (0,68 mmol) 3,4-dimetoxyfenetylaminu v 0,1 ml bezvodého dimetylsulfoxidu. Reakčná zmes sa zriedi 3 ml metanolu a čistí sa preparatívnou HPLC pri elúcii 10 až 60% roztokom acetonitrilu. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu, zvyšok sa azeotropicky destiluje s metanolom a suší sa vo vákuu za vzniku 0,089 g žltej gumy výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,61 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 513 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 21

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

V 4 ml metanolu a 20 ml etylacetátu sa rozpustí 0,849 g (1,42 mmol) medzi- produktu 10 a na reakčný roztok sa pôsobí 2,84 ml 1M éterového roztoku chlorovodíka. Pridá sa 30 ml éteru a reakčná zmes sa 0,75 h mieša. Guma sa rozpustí v metanole a postupne sa za stáleho miešania pridáva éter sa vzniku zakalenej zmesi. Pridávaním zmesi etylacetátu a éteru v pomere 1:1 vznikne guma, ktorá sa rozpustí v metanole a postupne do vymiznutia zrazeniny sa pridáva éter. Reakčná zmes sa 16 hodín mieša pri teplote miestnosti. Po usadení zmesi sa rozpúšťadlo dekantuje. Zrazenina sa premyje éterom a suspenziou sa nechá 0,5 hodiny prebublávať dusík. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu za vzniku 0,77 g okrovej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC-MS m/z 598 ( $MH^+$  pre  $C_{30}H_{35}H_{11}O_3$ ),

TLC oxid kremičitý (dichlórmetán, etanol a 880 amoniak v pomere 100:8:1),  $R_f = 0,1$ .

#### Príklad 22

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-[2-(6-Aminopyridín-2-yl)etylamino]-6-(2,2-difenyletylamino)- purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-tris(trifluóracetát)

V atmosfére dusíka sa na teplotu 130 °C 24 hodín zahrieva 0,040 g (0,07 mmol) medzi- produktu 12 a 0,050 g (0,36 mmol) medzi- produktu 24 v 0,5 ml bezvodého dimetylsulfoxidu. Reakčná zmes sa zriedi 8 ml metanolu a čistí sa preparatívnou HPLC pri elúcii 20 až 90% roztokom acetonitrilu. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu, zvyšok sa azeotropicky destiluje s metanolom a suší sa vo vákuu za vzniku 0,033 g žltej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A  $R_t = 3,76$  minút; LC/MS SYSTEM A m/z 649 ( $MH^+$ ).

#### Príklad 23

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-Etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(3-jódbenzylamino)-2-(pyrolidín-3R-yl-amino)purín-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol-diformiát

Do roztoku 0,012 g (0,025 mmol) medziproduktu 7 v 0,25 ml izopropanolu sa pridá 0,25 ml izopropanolu, obsahujúceho 0,006 g (0,025 mmol) di-izopropyl-etylaminu a následne 0,006 g (0,025 mmol) 3-jódbenzylaminu v 0,25 ml izopropanolu. Po 16 hodinách pri teplote 20 °C sa do reakčnej zmesi pridá roztok 0,026 g (0,30 mmol) pyrolidín-3R-yl-aminu v 0,50 ml izopropanolu. Rozpúšťadlo sa odstráni v prúde dusíka. Vytvorená guma sa uvedie do suspenzie v 0,1 ml dimetylsulfoxidu a reakčná zmes sa 60 hodín zahrieva na teplotu 120 °C. Surový reakčný produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,005 g bielej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 4,13 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 634 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 24

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-Etylpropylamino)-2-(2-piperidín-1-yl-etylaminu)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-diformiát

V 0,25 ml izopropanolu sa rozpustí 0,012 g (0,025 mmol) medziproduktu 17 a pridá sa 0,25 ml izopropanolu, obsahujúceho 0,003 g (0,025 mmol) di-izopropyl-etylaminu a následne roztok 0,002 g (0,025 mmol) 3-pentylaminu v 0,25 ml izopropanolu. Reakčná zmes sa 48 hodín mieša pri teplote 20 °C, potom sa pridá 0,032 g (0,25 mmol) 2-piperidínetylaminu v 0,50 ml izopropanolu. Rozpúšťadlo sa odstráni v prúde dusíka. Vytvorená guma sa uvedie do suspenzie v 3 až 5 kvapkách dimetylsulfoxidu a zmes sa zahrieva 24 hodín na teplotu 130 °C. Surový reakčný produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,004 g hnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,59 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 515 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 25**

**(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Cyklopentylamino-2-(2-piperidín-1-yl-etylamo)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiát**

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 24 za použitia 0,002 g (0,025 mmol) cyklopentylamínu zahrievaného na teplotu 21 °C počas 20 hodín a 0,032 g (0,25 mmol) 2-piperidínetylaminu zahrievaného na teplotu 130 °C počas 40 hodín. Po lyofilizácii vznikne 0,003 g hnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny. LC/MS SYSTEM A Rt = 3,20 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 514 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 26**

**(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-Difenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-yl-etylamo)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiát**

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 24 za použitia 0,005 g (0,025 mmol) 2,2-difenyletylamínu zahrievaného na teplotu 21 °C počas 20 hodín a 0,032 g (0,25 mmol) 2-piperidínetylaminu zahrievaného na teplotu 100 °C počas 96 hodín. Po lyofilizácii vznikne 0,003 g okrovej tuhej látky výslednej zlúčeniny. LC/MS SYSTEM A Rt = 3,78 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 626 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 27**

**(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-Difenyletylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etylamo]purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát**

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 24 za použitia 0,005 g (0,025 mmol) 2,2-difenyletylamínu zahrievaného na teplotu 21 °C počas 20 hodín a 0,032 g (0,25 mmol) 1-metylhistamínu zahrievaného na teplotu 100 °C počas 16 hodín. Po lyofilizácii vznikne 0,006 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny. LC/MS SYSTEM A Rt = 3,71 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 623 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 28**

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

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 24 za použitia 0,003 g (0,025 mmol) 3,3-dimetylbutylamínu a 0,031 g (0,25 mmol) 1-metylhistamínu zahrievaného na teplotu 100 °C počas 16 hodín. Po lyofilizácii vznikne 0,004 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,45 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 527 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 29**

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

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 24 za použitia 0,006 g (0,025 mmol) 3-jódbenzylamínu a 0,031 g (0,25 mmol) 1-metylhistamínu zahrievaného na teplotu 100 °C počas 16 hodín. Po lyofilizácii vznikne 0,006 g žltej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,57 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 659 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 30**

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

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 24 za použitia 0,003 g (0,025 mmol) benzylamínu zahrievaného na teplotu 21 °C počas 20 hodín a 0,032 g (0,25 mmol) 1-metylhistamínu zahrievaného na teplotu 100 °C počas 16 hodín. Po lyofilizácii vznikne 0,004 g oranžovej gumy výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,32 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 533 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 31**

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

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 24 za použitia 0,003 g (0,025 mmol) 2-cyklohexyletylamínu a 0,031 g (0,25 mmol) 1-metylhistamínu zahrievaného na teplotu 100 °C počas 16 hodín. Po lyofilizácii vznikne 0,003 g žltej gumy výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,62 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 553 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 32**

**(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etyl-amino]purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát**

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 24 za použitia 0,004 g (0,025 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu a 0,031 g (0,25 mmol) 1-metylhistamínu zahrievaného na teplotu 100 °C počas 16 hodín. Po lyofilizácii vznikne 0,003 g svetlohnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,32 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 577 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 33**

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

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 24 za použitia 0,002 g (0,025 mmol) 3-pentylamínu a 0,031 g (0,25 mmol) 1-metylhistamínu zahrievaného na teplotu 100 °C počas 16 hodín. Po lyofilizácii vznikne 0,003 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,26 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 513 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 34**

(2R,3R,4S,5R)-2-{2-[2-(1-Metyl-1H-imidazol-4-yl)etylamino]-6-fenyletylamino-purín-9-yl}-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 24 za použitia 0,003 g (0,025 mmol) 2-fenyletylamínu a 0,031 g (0,25 mmol) 1-metylhistamínu zahrievaného na teplotu 100 °C počas 16 hodín. Po lyofilizácii vznikne 0,005 g okrovej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,40 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 547 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 35**

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-Aminocyklohexylamino)-6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 24 za použitia 0,004 g (0,025 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu počas 20 hodín na teplotu 21 °C a 0,029 g (0,25 mmol) trans-cyklohexán-1,4-diamínu (WO94/17090) zahrievaného na teplotu 130 °C počas 48 hodín. Po lyofilizácii vznikne 0,004 g hnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,38 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 566 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 36**

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Cyklopentylamino-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 24 za použitia 0,002 g (0,025 mmol) cyklopentylamínu počas 20 hodín zahrievaného na 21 °C a 0,038 g (0,25 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu zahrievaného na teplotu 130 °C počas 16 hodín. Po lyofilizácii vznikne 0,004 g okrovej tuhej látky výslednej zlúčeniny.



LC/MS SYSTEM A Rt = 4,03 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 537 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 37

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Amino-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

Roztokom 10 ml tetrahydrofuránu, chladeným v ľadovom kúpeli, sa nechá 1 hodinu prebublávať amoniak. Po pridaní 0,12 g (0,25 mmol) medziproduktu 17 sa vytvorený roztok za stáleho miešania 20 hodín zahrieva na teplotu 20 °C. Reakčná zmes sa 1,5 hodiny nechá prebublávať amoniakom a reakčná zmes sa potom 18 hodín mieša na teplotu 20 °C. Znova sa roztokom nechá 1,5 hodiny prebublávať amoniak a potom sa za stáleho miešania reakčná zmes zahrieva 15 hodín na teplotu 20 °C. Reakčná zmes sa odparí dosucha vo vákuu. Vznikne biela tuhá látka, ktorá sa rozpustí v zmesi 2 ml dichlórometánu a 5 ml dimetylsulfoxidu. Podiel 0,7 ml (0,025 mmol) vytvoreného roztoku sa rozdeľ a zahustí odparením rozpúšťadla. Do zvyšku sa pridá 0,038 g (0,25 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu. Reakčná zmes sa 42 hodín zahrieva na teplotu 130 °C a surová reakčná zmes sa čistí autopreparatívnou HPLC. Po lyofilizácii vznikne 0,005 g hnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,43 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 469 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 38

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Amino-2-[2-(3,4-dimetoxyfenyl)etylamino]purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 37 za použitia 0,038 g (0,25 mmol) 2-(3,4-dimetoxyfenyl)etylaminu počas 20 hodín zahrievaného na teplotu 130 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,003 g žltého oleja látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,44 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 499 (MH<sup>+</sup>).

Príklad 39

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Amino-2-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-amino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 37 za použitia 0,038 g (0,25 mmol) ( $\pm$ )-exo-2-amino-norbornanu počas 42 hodín zahrievaného na teplotu 130 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,003 g okrovej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,57 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 429 (MH<sup>+</sup>).

Príklad 40

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1S-Hydroxymetyl-2-fenvletylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etylamino]purín-9-yl]-5-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

V 0,25 ml izopropanolu sa rozpustí 0,012 g (0,025 mmol) medziproduktu 20, pridá sa roztok 0,25 ml izopropanolu, obsahujúceho 0,003 g (0,025 mmol) diizopropyletylamínu a následne roztok 0,004 g (0,025 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu v 0,25 ml izopropanolu. Reakčná zmes sa nechá 12 hodín pri teplote 20 °C, pridá sa 0,031 g (0,25 mmol) 1-metylhistamínu v 0,50 ml izopropanolu a rozpúšťadlo sa odstráni v prúde dusíka. Vytvorená guma sa uvedie do suspenzie v 3 až 5 kvapkách dimetylsulfoxidu a zmes sa 12 hodín zahrieva na teplotu 130 °C. Surový reakčný produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC. Po lyofilizácii vznikne 0,003 g svetlohnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,63 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 605 (MH<sup>+</sup>).

Príklad 41

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Cyklopentylamino-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etylamino]-purín-9-yl]-5-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 40 za použitia 0,002 g (0,025 mmol) cyklopentylamínu a 0,031 g (0,25 mmol) 1-metylhistamínu. Po lyofilizácii vznikne 0,005 g svetlohnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny. LC/MS SYSTEM A Rt = 3,62 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 539 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 42

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-Amino-2-[2-(3,4-dimetoxifenyl)etylamino]purín-9-yl]-5-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

Roztokom 5 ml tetrahydrofuránu ochladeného v ľadovom kúpeli sa nechá 1 hodinu prebublávať amoniak. Po pridaní 0,12 g (0,25 mmol) medziproduktu 20 sa vytvorený roztok 12 hodín zahrieva na teplotu 20 °C. Reakčná zmes sa 2 hodiny nechá prebublávať amoniak a reakčná zmes sa potom 12 hodín mieša, kým teplota nedosiahne 20 °C. Reakčná zmes sa odparí dosucha. Vznikne biela tuhá látka, ktorá sa rozpustí v 4 ml dimetylsulfoxidu. Podiel 0,4 ml (0,025 mmol) vytvoreného roztoku sa umiestni do 1 ml uzavretej skúmavky (Reactiva<sup>TM</sup>) a ďalej sa pridáva 0,045 g (0,25 mmol) 2-(3,4-dimetoxifenyl)etylamínu. Reakčná zmes sa 3 dni zahrieva na teplotu 120 °C a surová reakčná zmes sa čistí autopreparatívnu HPLC. Po lyofilizácii vznikne 0,002 g tuhej látky výslednej zlúčeniny. LC/MS SYSTEM A Rt = 3,92 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 527 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 43

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2,2-Difenyletylamino)-2-(pyrolidín-1-yl-etylamino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-tris(trifluóracetát)

Pod dusíkom sa 20,5 hodín zahrieva na teplotu 130 °C zmes 0,050 g (0,09 mmol) medziproduktu 9 a 0,052 g (0,46 mmol) 1-(2-aminoetyl)pyrolidínu v 0,5 ml dimetylsulfoxidu. Reakčná zmes sa zriedi 10 ml metanolu a čistí sa preparatívnu HPLC pri elúcii zmesou 20 až 100% acetonitrilu. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a suší sa vo vákuu za vzniku 0,046 g žltohnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny. Hmotnostné spektrum m/z 626 (MH<sup>+</sup> pre C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>11</sub>O<sub>3</sub>);

Vypočítané pre  $C_{32}H_{39}N_{11}O_3 \cdot 2,7C_2HF_3O_2 \cdot 1,0H_2O$ :

C 47,21 %, H 4,63 %, N 16,19 %,

nájdene: C 46,94%, H 4,48 %, N 16,19%.

#### Príklad 44

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2,2-Difenyletylamino)-2-(2-morfolín-4-yl-etyl-amino)-purín-9-yl}-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-tris(trifluóracetát)

Pod dusíkom sa 13 hodín zahrieva na teplotu 130 °C zmes 0,050 g (0,09 mmol) medziproduktu 9 a 0,059 g (0,46 mmol) 4-(2-aminoetyl)morfolínu v 0,5 ml dimetylsulfoxidu. Reakčná zmes sa zriedi 10 ml metanolu a čistí sa preparatívnou HPLC pri elúcii zmesou 20 až 100% acetonitrilu. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a suší sa vo vákuu za vzniku 0,053 g svetložltej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum m/z 642 ( $MH^+$  pre  $C_{32}H_{40}N_{11}O_4$ );

TLC oxid kremičitý (dichlórmetán:metanol = 5:1),  $R_f = 0,52$ .

#### Príklad 45

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1,1-Dioxo-tetrahydro-1λ-tiofén-3-yl-amino)-6-(2,2-difenyletylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(trifluóracetát)

Pod dusíkom sa 20 hodín zahrieva na teplotu 130 °C zmes 0,040 g (0,07 mmol) medziproduktu 9 a 0,099 g (0,73 mmol) tetrahydro-3-tiofénamin-1,1-dioxidu. Reakčná zmes sa čistí sa preparatívnou HPLC pri elúcii zmesou 20 až 100% acetonitrilu. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a suší sa vo vákuu za vzniku 0,052 g svetlohnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum m/z 647 ( $MH^+$  pre  $C_{30}H_{35}N_{10}O_5S$ );

TLC oxid kremičitý (dichlórmetán:metanol = 5:1),  $R_f = 0,54$ .

#### Príklad 46

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2,2-Difenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-yl-etyl-amino)purín-9-yl}-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(trifluóracetát)

Pod dusíkom sa 18 hodín zahrieva na teplotu 130 °C zmes 0,050 g (0,09 mmol) medzi produktu 9 a 0,117 g (0,91 mmol) 2-etylaminopiperidínu. Reakčná zmes sa zriedi 10 ml metanolu a čistí sa preparatívnou HPLC pri elúcii zmesou 20 až 100% acetonitrilu. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a suší sa vo vákuu za vzniku 0,049 g svetložltej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum m/z 640 (MH<sup>+</sup> pre C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>N<sub>11</sub>O<sub>3</sub>);

TLC oxid kremičitý (dichlórmetán:metanol = 5:1), R<sub>f</sub> = 0,24.

#### Príklad 47

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2,2-Difenyletylamino)-2-(2-hydroxy-etyl-amino)purín-9-yl}-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol trifluóracetát

Pod dusíkom sa 20 hodín zahrieva na teplotu 130 °C zmes 0,050 g (0,09 mmol) medzi produktu 9 a 0,056 g (0,91 mmol) 2-aminoetanolu. Reakčná zmes sa zriedi 10 ml metanolu a čistí sa preparatívnou HPLC pri elúcii zmesou 20 až 100% acetonitrilu. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a suší sa vo vákuu za vzniku 0,042 g svetložltej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum m/z 573 (MH<sup>+</sup> pre C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>);

TLC oxid kremičitý (dichlórmetán:metanol = 5:1), R<sub>f</sub> = 0,50.

#### Príklad 48

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-Etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-{6-(3-jódbenzylamino)-2-(2-morfolín-4-yl-etyl-amino)purín-9-yl}tetrahydrofuran-3,4-diol

Do roztoku 0,012 g (0,025 mmol) medzi produktu 7 v 0,25 ml izopropanolu sa pridá 0,25 ml izopropanolu, obsahujúceho 0,006 g (0,025 mmol) di-izopropyletylamínu a následne roztok 0,002 g (0,025 mmol) 3-jódbenzylamino v 0,25 ml izopropanolu. Po 12 hodinách zahrievania na teplotu 20 °C sa do reakčnej zmesi pridá roztok 0,039 g (0,30 mmol) 4-(2-aminoetyl)morfolínu v 0,50 ml izopropanolu. Rozpúšťadlo sa odstráni v prúde dusíka. Vytvorená guma sa uvedie do suspenzie v 6 kvapkách dimetylsulfoxidu a reakčná zmes sa 4 dni zahrieva na teplotu 120 °C.

Medzitým sa do roztoku 0,012 g (0,025 mmol) medziproduktu 7 v 0,25 ml izopropanolu pridá 0,25 ml izopropanolu, obsahujúceho 0,006 g (0,025 mmol) di-izopropyletylamínu a následne roztok 0,002 g (0,025 mmol) 3-jódbenzylamínu v 0,25 ml izopropanolu. Po 12 hodinách pri teplote 20 °C sa do reakčnej zmesi pridá 0,001 g (0,025 mmol) metoxidu sodného v 0,25 ml izopropanolu a následne 3 kvapky dimetylsulfoxidu. Po 6 hodinách pri teplote 20 °C sa do reakčnej zmesi pridá roztok 0,039 g (0,30 mmol) 4-(2-aminoetyl)morfolínu v 0,25 ml izopropanolu. Rozpúšťadlo sa odstráni v prúde dusíka. Vytvorená guma sa uvoľní do suspenzie v 6 kvapkách dimetylsulfoxidu a reakčná zmes sa 4 dni zahrieva na teplotu 120 °C. Reakčná zmes vytvorená v týchto dvoch častiach sa zlúči a čistí sa chromatografiou s extrakciou tuhej fázy na vopred pripravených kolónach (NH<sub>2</sub> aminopropyl Bondelute). Zvyšok sa rozpustí v 5 ml dichlórmetánu a vytvorený roztok sa umiestni na jednu 5 ml kolónu chromatografie s extrakciou tuhej fázy. Kolóna sa postupne premyje 5 ml dichlórmetánu, 5 ml chloroformu, 5 ml dietyléteru, dvakrát 5 ml etylacetátu, dvakrát 5 ml acetonitrilu, dvakrát 5 ml acetónu a dvakrát 5 ml metanolu. Zlúčené metanolové podiely sa zahustia vo vákuu a čistia sa rozpustením v 1 ml dichlórmetánu a umiestnením na 1 ml kolónu SPE. Kolóna sa postupne premyje 1 ml dichlórmetánu, 1 ml chloroformu, 1 ml dietyléteru, dvakrát 1 ml etylacetátu, dvakrát 1 ml acetonitrilu, dvakrát 1 ml acetónu a dvakrát 1 ml metanolu. Zlúčené metanolové podiely sa zahustia vo vákuu za vzniku 0,004 g okrovej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,62 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 678 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 49

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-Etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-{2-(2-morfolín-4-yl-etyl-amino)-6-fenyl-etylaminopurín-9-yl}tetrahydrofurán-3,4-diol

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 48 za použitia 0,003 g (0,025 mmol) 2-fenyletylamínu. Výsledná zlúčenina vznikne po lyofilizácii ako 0,004 g okrovej tuhej látky.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,50 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 566 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 50**

**(2R,3S,4R,5R)-2-(2-Etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-{2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-6-(2-morfolín-4-yl-etyl-amino)purín-9-yl}tetrahydrofurán-3,4-diol-diacetát**

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 6 za použitia 0,002 g (0,025 mmol) 4-(2-aminoetyl)morfolínu. Výsledná zlúčenina vznikne po lyofilizácii ako 0,008 g tuhej látky.

LC/MS SYSTEM A Rt = 2,86 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 570 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 51**

**(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(3,3-Dimetyl-butylamino)-2-[2-(pyridín-2-yl-amino)etyl-amino]-purín-9-yl}-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-acetát**

Reakčná zmes 0,188 g (0,4 mmol) 3,3-dimetylbutylamínu (medziproduktu 7) a 0,051 g (0,4 mmol) diizopropyletylamínu v 12 ml izopropylalkoholu sa 16 hodín mieša pri teplote 20 °C. Do reakčnej zmesi 0,034 g (0,25 mmol) medziproduktu 27 v 0,25 ml izopropylalkoholu sa pridá 0,75 ml podiel zhora uvedenej reakčnej zmesi. Rozpúšťadlo sa odstráni v prúde dusíka a potom sa pridá 0,25 ml dimetylsulfoxidu. Reakčná zmes sa 16 hodín zahrieva na teplotu 120 °C a surová reakčná zmes sa potom čistí autopreparatívnou HPLC. Po lyofilizácii vznikne 0,004 g tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,61 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 553 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 52**

**(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(3,3-Dimetyl-butylamino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl}-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-acetát**

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 51 za použitia 0,038 g (0,25 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu. Výsledná zlúčenina vznikne po lyofilizácii ako 0,002 g tuhej látky.

LC/MS SYSTEM A Rt = 4,28 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 567 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 53**

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Amino-2-(trans-4-amino-cyklohexylamino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol

Na teplotu 120 °C sa 16 hodín zahrieva 0,050 g (0,14 mmol) medziproduktu 12, 0,154 g (1,4 mmol) trans-1,4-diaminocyklohexánu a 0,2 ml dimetylsulfoxidu. Surová reakčná zmes sa čistí autopreparatívnou HPLC a po azeotropickej destilácii trikrát s metanolom vznikne 0,013 g svetlohnedého filmu výslednej zlúčeniny. LC/MS SYSTEM A Rt = 2,89 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 446 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 54**

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-Amino-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etylamino]purín-9-yl}-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

Zlúči sa 0,030 g (0,08 mmol) medziproduktu 12 a 0,101 g (0,82 mmol) 1-methylhistamínu v 1,63 ml izopropanolu a rozpúšťadlo sa odstráni v prúde dusíka. Pridá sa 0,2 ml bezvodého dimetylsulfoxidu a zmes sa v atmosfére dusíka 24 hodín zahrieva na teplotu 115 °C. Surová reakčná zmes sa čistí autopreparatívnou HPLC. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu za vzniku 0,013 g hnedého filmu výslednej zlúčeniny. LC/MS SYSTEM A Rt = 3,06 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 457 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 55**

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Amino-2-[2-(pyridín-2-yl-amino)etylamino]purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-trifluóracetát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 54 za použitia 0,112 g (0,82 mmol) 2-(pyridín-2-ylamino)etylamínu. Surová reakčná zmes sa čistí autopreparatívnou HPLC a následne preparatívnou HPLC pri elúcii 10 až 40% roztokom acetonitrilu. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu, zvyšok sa azeotropicky destiluje s metanolom a suší sa vo vákuu za vzniku 0,006 g hnedej gumy výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,13 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 469 (MH<sup>+</sup>).



**Príklad 56**

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(3,3-Dimetyl-butylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-amino]purín-9-yl}-5-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 40 za použitia 0,003 g (0,025 mmol) 3,3-dimetylbutylamínu a 0,031 g (0,025 mmol) 1-metylhistamínu. Po lyofilizácii vznikne 0,004 g svetlohnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,88 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 555 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 57**

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-izo-Propyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-{2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-6-fenyletylamino-purín-9-yl}-5tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 40 za použitia 0,003 g (0,025 mmol) 2-fenyletylamínu a 0,031 g (0,025 mmol) 1-metylhistamínu. Po lyofilizácii vznikne 0,002 g svetlohnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,81 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 575 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 58**

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-Benzylamino-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-amino]purín-9-yl}-5-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 40 za použitia 0,003 g (0,025 mmol) benzylamínu a 0,031 g (0,025 mmol) 1-metylhistamínu. Po lyofilizácii vznikne 0,013 g svetlohnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,72 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 561 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 59**

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(1-Etylpropylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purín-9-yl}-5-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 40 za použitia 0,002 g (0,025 mmol) 1-etylpropylamínu a 0,031 g (0,025 mmol) 1-metylhistamínu. Po lyofilizácii vznikne 0,001 g svetlohnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny.  
LC/MS SYSTEM A Rt = 3,71 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 541 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 60

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(3,3-Dimetylbutylamino)-2-(2R-hydroxy-(R)-cyklopentylamino)-purín-9-yl}-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(trifluóracetát)

V atmosfére dusíka sa 72 hodín zahrieva na teplotu 130 °C 0,030 g (0,06 mmol) medziproduktu 8 a 0,100 g (0,99 nmol) (R,R)-aminocyklopentán-2-olu. Surová reakčná zmes sa čistí preparatívnou HPLC pri elúcii roztokom 10 až 100% acetonitrilu. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a suší sa vo vákuu za vzniku 0,015 g hnedej gummy výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 4,13 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 517 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 61

(2R,3S,4R,5R)-2-[6-Benzylamino-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 23 za použitia 0,003 g (0,025 mmol) benzylamínu 20 hodín zahrievaného na teplotu 21 °C a 0,038 g (0,25 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu 40 hodín zahrievaného na teplotu 130 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,005 g žltej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 4,24 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 573 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 62

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-Etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-2-(pyrolidín-3R-yl-amino)purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 23 za použitia 0,004 g (0,025 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu 20 hodín zahrievaného na teplotu 21 °C a 0,022 g (0,25 mmol) pyrolidín-3R-ylaminu 40 hodín zahrievaného na teplotu 130 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,002 g žltej tuhej látky výslednej zlúčeniny. LC/MS SYSTEM A Rt = 2,28 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 552 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 63

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1S-Hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-2-(2-pyridín-2-yl-etyl-amino)purín-9-yl]-5-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 23 za použitia 0,012 g (0,025 mmol) medziproduktu 2C a 0,004 g (0,025 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu 20 hodín zahrievaného na teplotu 21 °C a 0,031 g (0,25 mmol) 2-(2-aminoetyl)pyridínu zahrievaného 40 hodín na teplotu 130 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,002 g hnedej peny výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,79 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 528 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 64

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1S-Hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-2-(pyrolidín-3S-yl-amino)-purín-9-yl]-5-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 23 za použitia 0,012 g (0,025 mmol) medziproduktu 20 a 0,004 g (0,025 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu 20 hodín zahrievaného na teplotu 21 °C a 0,021 g (0,25 mmol) čistého pyrolidín-3R-yl-amínu zahrievaného 40 hodín na teplotu 130 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,002 g hnedej peny výslednej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum m/z 566 (MH<sup>+</sup> C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>11</sub>O<sub>4</sub>).

#### Príklad 65

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1-Benzyl-pyrolidín-3-ylamino)-6-(1-etylpropylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 23 za použitia 0,002 g (0,025 mmol) 1-etylpropylamínu 20 hodín zahrievaného na teplotu 21 °C a 0,044 g (0,25 mmol) 1-benzyl-3-aminopyrolidínu zahrievaného 60 hodín na teplotu 120 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,002 g žltohnedej peny výslednej zlúčeniny. LC/MS SYSTEM A Rt = 3,73 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 578 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 66

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1-Benzyl-pyrolidín-3-ylamino)-6-cyklopentylamino]purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 23 za použitia 0,002 g (0,025 mmol) cyklopentylamínu 20 hodín zahrievaného na teplotu 21 °C a 0,044 g (0,25 mmol) 1-benzyl-3-aminopyrolidínu zahrievaného 60 hodín na teplotu 120 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,002 g žltohnedej peny výslednej zlúčeniny. LC/MS SYSTEM A Rt = 3,73 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 578 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 67

(2R,3S,4R,5R)-2-[2-(trans-4-Amino-cyklohexylamino)-6-(1-etylpropylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 23 za použitia 0,012 g (0,025 mmol) medziproduktu 20 a 0,002 g (0,025 mol) 1-etylpropylamínu 20 hodín zahrievaného na teplotu 21 °C a 0,029 g (0,25 mmol) trans-1,4-diaminocyklohexánu zahrievaného 14 hodín na teplotu 130 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,002 g hnedej peny výslednej zlúčeniny. LC/MS SYSTEM A Rt = 3,47 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 530 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 68

(2R,3S,4R,5R)-2-[6-(1-Etylpropylamino)-2-(2-piperidín-1-yl-etylamino)purín-9-yl]-5-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 23 za použitia 0,012 g (0,025 mmol) medziproduktu 20 a 0,002 g (0,025 mol) 1-etylpropylamínu 20 hodín zahrievaného na teplotu 21 °C a 0,032 g (0,25 mmol) 2-piperidínetylamínu zahrievaného 14 hodín na teplotu 130 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,001 g hnedej peny výslednej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum m/z 544 (MH<sup>+</sup> C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>N<sub>11</sub>O<sub>3</sub>).

#### Príklad 69

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-Etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-6-(2-piperidín-1-yl-etylamo)purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 23 za použitia 0,003 g (0,025 mmol) 2-piperidínetylamínu 20 hodín zahrievaného na teplotu 21 °C a 0,038 g (0,25 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu 60 hodín zahrievaného na teplotu 120 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,002 g žltej peny výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,64 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 594 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 70

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-Etylpropylamino)-2-(2-morfolín-4-yl-etylamo)purín-9-yl]-5-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 23 za použitia 0,012 g (0,025 mmol) medziproduktu 20 a 0,002 g (0,025 mmol) 1-etylpropylamínu 20 hodín zahrievaného na teplotu 21 °C a 0,033 g (0,25 mmol) 4-(2-aminoetyl)-morfolínu 14 hodín zahrievaného na teplotu 130 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,002 g hnedej peny výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,52 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 546 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 71

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(Cyklopentylamino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 23 za použitia 0,002 g (0,025 mmol) cyklopentylamínu 20 hodín zahrievaného na teplotu 21 °C a 0,038 g (0,25 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu 60 hodín zahrievaného na teplotu 120 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,002 g žltej tuhej látky výslednej zlúčeniny.  
LC/MS SYSTEM A Rt = 4,08 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 551 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 72

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2-Cyklohexyletylamino)-2-(pyrolidín-3R-ylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 23 za použitia 0,003 g (0,025 mmol) 2-cyklohexyl-etylaminu 20 hodín zahrievaného na teplotu 21 °C a 0,021 g (0,25 mmol) pyrolidín-3R-ylaminu 60 hodín zahrievaného na teplotu 120 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,002 g žltej tuhej látky výslednej zlúčeniny.  
LC/MS SYSTEM A Rt = 3,80 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 528 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 73

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2-Cyklohexyl-etylaminu)-2-(pyrolidín-3S-ylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 23 za použitia 0,003 g (0,025 mmol) 2-cyklohexyl-etylaminu 20 hodín zahrievaného na teplotu 21 °C a 0,021 g (0,25 mmol) pyrolidín-3S-ylaminu 60 hodín zahrievaného na teplotu 120 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,002 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny.  
LC/MS SYSTEM A Rt = 3,80 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 528 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 74

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-Etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-fenyl-etylaminu-2-(pyrolidín-3R-ylamino)purín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 23 za použitia 0,003 g (0,025 mmol) fenyletylamínu 20 hodín zahrievaného na teplotu 21 °C a 0,021 g (0,25 mmol) pyrolidín-3R-ylamínu 60 hodín zahrievaného na teplotu 120 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,002 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny.  
LC/MS SYSTEM A Rt = 3,71 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 522 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 75

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1-Benzyl-pyrolidín-3-ylamino)-6-fenyletylamino-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 23 za použitia 0,003 g (0,025 mmol) fenyletylamínu 20 hodín zahrievaného na teplotu 21 °C a 0,044 g (0,25 mmol) 1-benzyl-3-aminopyrolidínu 60 hodín zahrievaného na teplotu 120 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,002 g žltej tuhej látky výslednej zlúčeniny.  
LC/MS SYSTEM A Rt = 4,09 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 612 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 76

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-Etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(3-jódbenzylamino)-2-(pyrolidín-3S-ylamino)purín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 23 za použitia 0,006 g (0,025 mmol) 3-jódbenzylamínu 20 hodín zahrievaného na teplotu 21 °C a 0,021 g (0,25 mmol) pyrolidín-3R-ylamínu 60 hodín zahrievaného na teplotu 120 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,002 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny.  
LC/MS SYSTEM A Rt = 3,86 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 634 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 77

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1-Benzyl-pyrolidín-3-ylamino)-6-(3-jód-benzylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 23 za použitia 0,006 g (0,025 mmol) 3-jódbenzylamínu 20 hodín zahrievaného na teplotu 21 °C a 0,044 g (0,25 mmol) 1-benzyl-3-aminopyrolidínu 60 hodín zahrievaného na teplotu 120 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,001 g žltej tuhej látky výslednej zlúčeniny.  
LC/MS SYSTEM A Rt = 4,17 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 742 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 78

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-Etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylmino)-2-(2-morfolín-4-yl-etylamino)purín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 23 za použitia 0,004 g (0,025 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu 20 hodín zahrievaného na teplotu 21 °C a 0,033 g (0,25 mmol) 4-(2-aminoetyl)morfolínu 60 hodín zahrievaného na teplotu 120 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,002 g žltohnedej gumy výslednej zlúčeniny.  
LC/MS SYSTEM A Rt = 3,43 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 552 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 79

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-Etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-6-fenyletylamino-purín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 23 za použitia 0,003 g (0,025 mmol) fenyletylamínu 20 hodín zahrievaného na teplotu 21 °C a 0,038 g (0,25 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu 60 hodín zahrievaného na teplotu 120 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,001 g žltej tuhej látky výslednej zlúčeniny.  
LC/MS SYSTEM A Rt = 4,34 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 587 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 80

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Cyklopentylamino-2-(2-piperidín-1-yl-etylamino)purín-9-yl]-5-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(formiát)



Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 23 za použitia 0,012 g (0,025 mmol) medziroduktu 20 a 0,002 g (0,25 mmol) cyklopentylamínu 20 hodín zahrievaného na teplotu 21 °C a 0,032 g (0,25 mmol) 2-piperidinyletylamínu 14 hodín zahrievaného na teplotu 130 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,002 g hnedej peny výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,71 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 540 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 81

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Cyklopentylamino-2-(2-pyrolidín-1-yl-etylamo)purín-9-yl]-5-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 23 za použitia 0,012 g (0,025 mmol) medziroduktu 20 a 0,002 g (0,25 mmol) cyklopentylamínu 20 hodín zahrievaného na teplotu 21 °C a 0,029 g (0,25 mmol) 1-(2-etylamo)pyrolidínu 14 hodín zahrievaného na teplotu 130 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,002 g hnedej peny výslednej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum m/z (MH<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>N<sub>11</sub>O<sub>3</sub>).

#### Príklad 82

N-{2-[6-(2,2-Difenyl-etylamo)-9-[5R-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydrofurán-2R-yl]purín-9-yl-2-yl-amino]etyl}guanidín-bis(trifluóracetát)

V atmosfére dusíka sa 24 hodín zahrieva na teplotu 50 °C zmes 0,050 g (0,09 mmol) produktu z príkladu 83, 0,043 g (0,30 mmol) pyrazol-karboxamidín-hydrochloridu (0,32 mmol) imidazolu v 3 ml bezvodého metanolu. Reakčná zmes sa čistí preparatívnu HPLC pri elúcii 15 až 65% roztokom acetonitrilu. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa trikrát azeotropicky destiluje s metanolom. PO rozotrení s dietyléterom vznikne 0,070 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,80 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 614 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 83**

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(2-Amino-etyl-amino)-6-(2,2-difenyletylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol

Reakčná zmes 0,200 g (0,32 mmol) medziproduktu 8 a 0,422 g (6,40 mmol) etyléndiamínu v 1,0 ml dimetylsulfoxidu sa zahrieva 24 hodín na teplotu 120 °C. Ochladená reakčná zmes sa rozdelí medzi 50 ml etylacetátu a 50 ml vody. Zlúčený vodný roztok sa extrahuje 50 ml etylacetátu. Organický podiel sa oddelí, premyje sa 70 ml vody, suší sa nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odparuje vo vákuu za vzniku 0,060 g žltohnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,98 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 570 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 84**

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-Difenyletylamino)-6-(pyrolidín-3S-yl-amino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(trifluóracetát)

V atmosfére dusíka sa 24 hodín zahrieva na teplotu 120 °C 0,050 g (0,08 mmol) medziproduktu 8 a 0,068 g (0,80 mmol) pyrolidín-3S-ylamínu v 0,2 ml bezvodého dimetylsulfoxidu. Surová reakčná zmes sa zriedi 3 ml metanolu a čistí sa preparatívnou HPLC pri elúcii zmesou 20 až 75% acetonitrilu. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa trikrát azeotropicky destiluje s metanolom za vzniku 0,060 g okrovej sklovitej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,97 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 598 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 85**

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-Etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-6-(morfolín-4-yl-etyl-amino)purín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 23 za použitia 0,003 g (0,025 mmol) 4-(2-aminoetyl)morfolínu 20 hodí zahrievaného na teplotu 21 °C a 0,038 g (0,25 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu zahrievaného 60 hodín na

teplotu 120 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,0012 g svetložltej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,51 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 596 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 86

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Amino-2-(2-hydroxymetyl-benzylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-trifluóracetát

Výsledná zlúčenina sa pripraví zo zmesi 0,050 g (0,14 mmol) z príkladu 12 a 0,112 ml (0,82 mmol) medziproduktu 29 v 0,2 ml dimetylsulfoxidu, ktorá sa zahrieva 24 hodín na teplotu 120 °C. Surová reakčná zmes sa po absorpcii na kolónu oxidu kremičitého čistí rýchlou chromatografiou za vzniku hnedého filmu. Surový produkt sa rozpustí v 3 ml metanolu a čistí sa preparatívnou HPLC pri elúcii HPLC pri elúcii 10 až 60% roztokom acetonitrilu. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa trikrát azeotropicky destiluje s metanolom a suší sa vo vákuu. Vznikne 0,037 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,42 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 469 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 87

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-Amino-cyklohexylamino)-6-(1-etylpropylamino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 24 za použitia 0,002 g (0,025 mmol) 3-pentylamínu 20 hodín zahrievaného na teplotu 21 °C a 0,029 g (0,25 mmol) trans-1,4-diaminocyklohexánu zahrievaného 24 hodín na teplotu 130 °C. Po odstránení rozpúšťadla vo vákuu vznikne hnedá pena výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,43 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 502 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 88

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-Etyl-propylamino)-2-(2R-hydroxy-(R)-cyklopentylamino)-purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 24 za použitia 0,002 g (0,025 mmol) 3-pentylamínu 48 hodín zahrievaného na teplotu 20 °C a 0,025 g (0,25 mmol) (R,R)-aminocyklopentán-2-olu zahrievaného 24 hodín na teplotu 130 °C. Po odstránení rozpúšťadla vo vákuu vznikne tuhá látka výslednej zlúčeniny. LC/MS SYSTEM A Rt = 3,83 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 489 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 89

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-Etyl-propylamino)-2-(2-pyridín-2-yl-etylamo)-purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 24 za použitia 0,002 g (0,025 mmol) 3-pentylamínu 48 hodín zahrievaného na teplotu 20 °C a 0,031 g (0,25 mmol) 2-(2-aminoetyl)pyridínu zahrievaného 24 hodín na teplotu 130 °C. Po odstránení rozpúšťadla vo vákuu vznikne tuhá látka výslednej zlúčeniny. LC/MS SYSTEM A Rt = 3,66 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 510 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 90

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-Etyl-propylamino)-2-(2-pyrolidín-1-yl-etylamo)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 24 za použitia 0,002 g (0,025 mmol) 3-pentylamínu 48 hodín zahrievaného na teplotu 20 °C a 0,029 g (0,25 mmol) 1-(2-aminoetyl)pyrolidínu zahrievaného 24 hodín na teplotu 130 °C. Po odstránení rozpúšťadla vo vákuu vznikne tuhá látka výslednej zlúčeniny. LC/MS SYSTEM A Rt = 3,42 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 502 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 91

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-Etyl-propylamino)-2-(2-morfolín-4-yl-etylamo)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 24 za použitia 0,002 g (0,025 mmol) 3-pentylamínu 48 hodín zahrievaného na teplotu 20 °C a 0,033 g (0,25 mmol) 4-(2-aminoetyl)morfolínu zahrievaného 24 hodín na teplotu 130 °C. Po odstránení rozpúšťadla vo vákuu vznikne tuhá látka výslednej zlúčeniny.  
LC/MS SYSTEM A Rt = 3,48 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 518 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 92

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-Amino-cyklohexylamino)-6-cyklopentylamino-purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 24 za použitia 0,002 g (0,025 mmol) cyklopentylamínu 48 hodín zahrievaného na teplotu 20 °C a 0,029 g (0,25 mmol) trans-1,4-diaminocyklohexánu zahrievaného 24 hodín na teplotu 130 °C. Po odstránení rozpúšťadla vo vákuu vznikne tuhá látka výslednej zlúčeniny.  
LC/MS SYSTEM A Rt = 3,40 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 501 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 93

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-Amino-cyklohexylamino)-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 24 za použitia 0,005 g (0,025 mmol) 2,2-difenyletylamínu v uzavretej skúmavke (Reactiva<sup>TM</sup>) 48 hodín zahrievaného na teplotu 20 °C a 0,029 g (0,25 mmol) čistého 1,4-diamino-cyklohexánu zahrievaného 90 hodín na teplotu 100 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,012 mg hnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny.  
LC/MS SYSTEM A Rt = 3,69 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 612 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 94

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-Difenyletylamino)-2-(pyrolidín-3R-yl-amino)-purín-9-yl]-5R-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 24 za použitia 0,005 g (0,025 mmol) 2,2-difenyletylamínu v uzavretej skúmavke (Reactiva™) 48 hodín zahrievaného na teplotu 20 °C a 0,022 g (0,25 mmol) čistého pyrolidín-3R-yl-amínu zahrievaného 90 hodín na teplotu 100 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,002 mg hnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,73 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 584 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 95

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-Difenyletylamino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl]-5R-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 24 za použitia 0,005 g (0,025 mmol) 2,2-difenyletylamínu v uzavretej skúmavke (Reactiva™) 48 hodín zahrievaného na teplotu 20 °C a 0,038 g (0,25 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu zahrievaného 90 hodín na teplotu 100 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,001 mg žltej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 4,46 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 649 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 96

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-Difenyletylamino)-2-(2R-hydroxy-(R)-cyklopentylamino)-purín-9-yl]-5R-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 24 za použitia 0,005 g (0,025 mmol) 2,2-difenyletylamínu v uzavretej skúmavke (Reactiva™) 48 hodín zahrievaného na teplotu 20 °C a 0,025 g (0,25 mmol) čistého (R,R)-amino-cyklopentán-2-olu 90 hodín zahrievaného na teplotu 100 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,001 mg okrovej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 4,32 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 599 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 97**

**(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-Difenyyletylamino)-2-(pyridín-2-yl-etylamino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát**

Výsledná zlúčenina sa získa podľa postupu z príkladu 24 za použitia 0,005 g (0,025 mmol) 2,2-difenyyletylamínu v uzavretej skúmavke (Reactival™) 48 hodín zahrievaného na teplotu 20 °C a 0,030 g (0,25 mmol) čistého 2-(2-aminoetyl)-pyridínu 90 hodín zahrievaného na teplotu 100 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,001 mg okrovej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,96 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 620 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 98**

**(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-Difenyyletylamino)-2-(2-morfolín-4-yl-etylamino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiát**

Výsledná zlúčenina sa získa podľa postupu z príkladu 24 za použitia 0,005 g (0,025 mmol) 2,2-difenyyletylamínu v uzavretej skúmavke (Reactival™) 48 hodín zahrievaného na teplotu 20 °C a 0,033 g (0,25 mmol) čistého 4-(2-aminoetyl)-morfolínu 90 hodín zahrievaného na teplotu 100 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,005 mg okrovej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,70 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 628 (MH<sup>+</sup>).

**Príklad 99**

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

Výsledná zlúčenina sa získa podľa postupu z príkladu 24 za použitia 0,005 g (0,025 mmol) 2,2-difenyyletylamínu v uzavretej skúmavke (Reactival™) 48 hodín zahrievaného na teplotu 20 °C a 0,005 g (0,25 mmol) čistého (S)-(+)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu 90 hodín zahrievaného na teplotu 100 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,001 mg okrovej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 4,54 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 601 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 100

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-Amino-cyklohexylamino)-6-(3-jódbenzylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiát

Do roztoku 0,012 g (0,025 mol) medziproduktu 7 v 0,25 ml izopropanolu sa pridá 0,25 ml izopropanolu obsahujúceho 0,003 g (0,025 mmol) diizopropyletylamínu a následne 0,006 g (0,025 mmol) 3-jódbenzylamínu v 0,25 ml izopropanolu. Po 16 hodinách pri teplote 20 °C sa rozpúšťadlo odstráni prúdom dusíka, Zvyšok sa rozpustí v 0,15 ml dimetylsulfoxidu a reakčná zmes sa premiestni do uzavretej skúmavky (Reactivál™), pridá sa 0,029 g (0,25 mmol) trans-1,4-diaminocyklohexánu a reakčná zmes sa 36 hodín zahrieva na teplotu 90 °C. Prchavý podiel sa počas 4 hodín odstráni v prúde dusíka zahrievaním na teplotu 50 °C. Surový produkt sa čistí autopreparatívnu HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,01 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,62 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 662 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 101

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-Amino-cyklohexylamino)-6-cyklopentylamino-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 100 za použitia 0,002 g (0,025 mmol) cyklopentylamínu a 0,029 g (0,25 mmol) trans-1,4-diaminocyklohexánu. Po lyofilizácii vznikne 0,002 g svetlohnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,27 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 514 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 102

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-Etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-fenyletylamino-2-(2-piperidín-1-yl-etylamo)purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol-diformiát



Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 100 za použitia 0,032 g (0,25 mmol) 2-piperidínetylamínu a 0,003 g (0,025 mmol) fenyletylamínu. Po lyofilizácii vznikne 0,003 g hnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,59 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 564 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 103

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-Etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-yl-etyl-amino)purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 100 za použitia 0,032 g (0,25 mmol) 2-piperidínetylamínu a 0,004 g (0,025 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu. Po lyofilizácii vznikne 0,006 g žltej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,45 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 594 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 104

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-Cyklopentylamino-2-[2-piperidín-1-yl-etyl-amino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 100 za použitia 0,002 g (0,025 mmol) cyklopentylamínu a 0,023 g (0,25 mmol) 2-piperidínetylamínu. Po lyofilizácii vznikne 0,004 g hnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,44 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 528 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 105

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-Amino-cyklohexylamino)-6-(3-jódbenzylamino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(formiát)

Do roztoku 0,012 g (0,025 mmol) medziproduktu 17 v 0,25 ml izopropanolu, umiestneného v uzavretej skúmavke (Reactiva<sup>TM</sup>), sa pridá 0,25 ml izopropanolu, obsahujúceho 0,003 g (0,025 mmol) di-izopropyletylamínu a následne 0,006 g (0,025 mmol) 3-jódbenzylamínu v 0,25 ml izopropanolu. Po 20 hodinách pri teplote

20 °C sa rozpúšťadlo odstráni prúdom dusíka. Zvyšok ako guma sa rozpustí v 3 kvapkách dimetylsulfoxidu a pridá sa 0,029 g (0,25 mmol) trans-1,4-diaminocyklohexánu a reakčná zmes sa 72 hodín zahrieva na teplotu 130 °C. Surový produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,004 g okrovej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,69 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 648 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 106

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(3-jódbenzylamino)-2-(2-piperidín-1-yl-etyl-amino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 105 za použitia 0,032 g (0,25 mmol) čistého 2-piperidín-etylaminu a 0,006 g (0,025 mmol) 3-jódbenzylaminu. Po lyofilizácii vznikne 0,003 g žltej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,81 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 662 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 107

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1S-Hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-yl-etyl-amino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 105 za použitia 0,032 g (0,25 mmol) čistého 2-piperidín-etylaminu a 0,004 g (0,025 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu 48 hodín zahrievaného na teplotu 100 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,003 g žltej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,50 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 580 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 108

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(3-Jódbenzylamino)-2-(2-pyrolidín-1-yl-etyl-amino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 105 za použitia 0,029 g (0,25 mmol) čistého 1-(2-etylamo)pyrolidínu zahrievaného 48 hodín na teplotu 100 °C a 0,006 g (0,025 mmol) 3-jódbenzylamínu. Po lyofilizácii vznikne 0,002 g okrovej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,76 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 648 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 109

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1S-Hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-6-(3-jódbenzylamino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 105 za použitia 0,006 g (0,025 mmol) 3-jódbenzylamínu a 0,038 g (0,25 mmol) čistého (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu 48 hodín zahrievaného na teplotu 100 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,001 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 4,65 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 685 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 110

(2R,3S,4R,5R)-2-[2,6-bis(1S-Hydroxymetyl-2-fenyletylamino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-formiát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 105 za použitia 0,004 g (0,025 mmol) 2-piperidínetylamínu a 0,038 g (0,25 mmol) čistého (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu 24 hodín zahrievaného na teplotu 100 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,008 g okrovej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 4,07 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 603 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 111

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1S-Hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-2-(2-pyrolidín-1-yl-etyl-amino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 105 za použitia 0,029 g (0,25 mmol) čistého 1-(2-etylamino)pyrolidínu 48 hodín zahrievaného na teplotu 100 °C a 0,004 g (0,025 mmol) 2-piperidínetylamínu. Po lyofilizácii vznikne 0,003 g hnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,45 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 566 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 112

(2R,3S,4R,5R)-2-[6-Cyklopentylamino-2-(2-pyrolidín-1-yl-etylamino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 105 za použitia 0,002 g (0,025 mmol) cyklopentylamínu a 0,029 g (0,25 mmol) čistého 1-(2-etylamino)pyrolidínu 48 hodín zahrievaného na teplotu 100 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,003 g žltej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,43 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 501 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 113

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-Difenyletylamino)-2-(tetrahydropyrán-4-ylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-trifluóracetát

Pri teplote 90 °C sa 16 hodín zahrieva zmes 0,124 g (0,19 mmol) medzi-produktu 8, 0,089 g (0,88 mmol) 4-aminotetrahydropyránu (viď Thomas P. Johnston, George S. McCaler, Pamela S. Opligerová, Russell W. Laster, John A. Montgomery: J. Med. Chem. 1971, 14, 600 až 614) a 0,4 ml dimetylsulfoxidu v 2 ml N,N-diizopropyletylamínu a potom sa ďalej zahrieva 120 hodín na teplotu 125 °C. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Surový produkt sa čistí preparatívnu HPLC pri elúcii 10 až 100% roztokom ecetonitrilu počas 22 minút. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa lyofilizuje za vzniku 0,019 g hnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 4,27 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 613 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 114

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-Difenyletylamino)-2-(tetrahydro-tiopyran-4-ylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-trifluóracetát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 113 za použitia 0,102 g (0,87 mmol) 4-aminotetrahydrotiopyránu (vid'. Pullachipatti K. Subramanian, Kondareddiar Ramalingam, Nagichettiar Satyamurthy, Darrell K. Berlin: J. Org. Chem. 1981, 46, 4376 až 4383) 16 hodín zahrievaného na teplotu 90 °C a potom 120 hodín zahrievaného na teplotu 125 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,020 g hnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 4,55 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 629 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 115

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-Difenyletylamino)-2-(1,1-dioxo-hexahydro-1λ6-tiopyrán-4-yl-amino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-trifluóracetát

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu z príkladu 113 za použitia 0,131 g (0,88 mmol) 1,1-dioxo-hexahydro-1λ6-tiopyrán-4-yl-amínu (Barkenbus C. a J. A. Wuellner: J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 3866 až 3869) 16 hodín zahrievaného na teplotu 125 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,021 g hnedej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 4,17 minút; LC/MS SYSTEM A m/z 661 (MH<sup>+</sup>).

#### Výsledky biologických skúšok

##### A) Agonistický účinok vzhľadom na rôzne podtypy receptorov

Zlúčeniny z príkladov 1 až 115 boli podrobené skúškam na svoju agonistickú účinnosť vzhľadom na rôzne podtypy receptorov, výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Príklad č.	Použitá forma	*A2a	*A1	*A3
1	HCl, TFA	0,53	89,3	>549
2	TFA	0,92	123,6	>216
3	voľná báza	0,84	230,8	>116
4	HCl, TFA, acetát	0,149	205,4	>244
5	voľná báza	0,76	700,4	>181
6	acetát	0,14	34,4	>256
7	acetát	0,12	26,2	>161
8	acetát	0,1	12,6	>133
9	acetát	0,45	377	>42
10	TFA, HCl	0,11	22,1	3,66
11	TFA, HCl	0,109	38,1	>356
12	TFA	0,57	31,2	>241
13	TFA	0,64	266,9	>232
14	formiát	0,55	181,1	>209
15	formiát	0,55	139,5	>209
16	formiát	0,3	516,4	>209
17	formiát	0,69	247,6	>346
18	formiát	0,36	136,7	>223
19	TFA	0,21	85,6	>382
20	TFA	0,14	253	>183
21	formiát, TFA, HCl	0,69	237,9	>442
22	TFA	0,67	86,4	>188
23	formiát	0,8	159	>336
24	formiát	0,36	>4798	>157
25	formiát	0,56	211,8	>388
26	formiát	0,86	241,4	>329
27	formiát	0,08	449,7	>286
28	formiát	0,36	≥1250	>151

29	formiát	0,87	>3561	>105
30	formiát	0,43	>7976	>165
31	formiát	0,49	≥3680	>100
32	formiát	0,026	56,2	>100
33	formiát	0,16	>4045	>172
34	formiát	0,13	1316	>173
35	formiát	0,79	123	>201
36	formiát	0,99	1,9	>315
37	formiát	0,52	119,1	>348
38	formiát	0,13	946	>315
39	formiát	0,31	1429	>315
40	formiát	0,31	22,1	>232
41	formiát	0,73	28,9	>232
42	formiát	0,63	414,9	>413
43	trifluóracetát	2,23	71,35	>546
44	trifluóracetát	3,25	44,11	>546
45	trifluóracetát	2,26	>1578,00	>420
46	trifluóracetát	1,37	64,00	>216
47	trifluóracetát	1,06	27,40	>216
48	voľná báza	4,12	102,00	>181
49	voľná báza	3,28	158,70	>214
50	acetát	1,48	2443,00	>86
51	acetát	1,46	144,00	>42
52	acetát	9,90	481,30	>736
53	formiát	4,14	298,30	>960
54	formiát	1,16	267,60	>175
55	trifluóracetát	5,77	1136,00	>435
56	formiát	4,90	570,90	>297

57	formiát	2,42	376,10	>362
58	formiát	6,07	1119,00	>515
59	formiát	2,34	92,30	>749
60	trifluóracetát	4,24	69,10	>385
61	formiát	9,20	323,00	>150
62	formiát	2,29	21,10	>295
63	formiát	5,86	55,60	>326
64	formiát	2,54	21,30	>320
65	formiát	2,46	81,50	>158
66	formiát	1,53	48,60	>158
67	formiát	2,96	73,85	>326
68	formiát	3,50	56,20	>331
69	formiát	6,60	515,30	>148
70	formiát	7,24	30,55	>405
71	formiát	1,99	14,78	>158
72	formiát	6,48	848,50	>158
73	formiát	5,75	818,40	>171
74	formiát	2,79	201,70	>171
75	formiát	1,40	121,50	>174
76	formiát	2,93	215,30	>155
77	formiát	3,30	101,30	>200
78	formiát	4,00	31,00	>181
79	formiát	2,40	165,30	>155
80	formiát	2,37	77,10	>164
81	formiát	4,77	89,11	>156
82	trifluóracetát	5,56	520,50	>189
83	volná báza	4,82	130,20	>362
84	trifluóracetát	2,50	490,80	>103



85	formiát	6,11	192,90	>179
86	trifluóracetát	2,16	16,90	>179
87	formiát	1,61	348,11	>320
88	formiát	4,53	>11750,00	>89
89	formiát	2,22	>9363,00	>243
90	formiát	2,41	245,90	>267
91	formiát	1,75	>7461,00	>270
92	formiát	1,24	253,70	>192
93	formiát	5,07	922,00	>153
94	formiát	2,39	385,90	>411
95	formiát	2,10	4687,00	>153
96	formiát	2,14	5177,00	>153
97	formiát	2,34	1413,00	>240
98	formiát	2,28	126,50	>160
99	formiát	4,82	87,00	>130
100	formiát	5,71	292,70	>127
101	formiát	1,51	39,00	>195
102	formiát	6,36	321,00	>195
103	formiát	3,91	48,50	>184
104	formiát	4,04	113,40	>235
105	formiát	1,07	>2999,00	>233
106	formiát	1,12	100,30	>201
107	formiát	1,27	89,10	>233
108	formiát	2,25	111,30	>201
109	formiát	8,54	17,70	>446
110	formiát	5,00	3,13	>315
111	formiát	2,92	298,50	>315
112	formiát	2,19	472,30	>315

113	TFA	0,72	184,4	>297,0
114	TFA	0,58	242,2	>2972,0
115	TFA	0,36	37,7	>297,0

\*Výsledky biologických skúšok sú uvedené ako priemer ako priemer zo všetkých uskutočnených skúšok, uvedené hodnoty sú hodnoty EC<sub>50</sub> v porovnaní s NECA.

Použité formy, pokiaľ sú odlišné od foriem, pripravených v jednotlivých príkladoch, boli pripravené z voľnej bázy pôsobením príslušnej kyseliny, napríklad v priebehu chromatografie.

B) Nahromadenie eozinofilov v pľúcach senzitizedovaných morčiat pôsobením antigénu

Zlúčeniny z príkladov 1a a 11a boli podrobené uvedenej skúške s nasledujúcimi výsledkami:

Zlúčenina z príkladu č.	ED <sub>50</sub>
1a	6
11a	6

Hodnoty sú hodnoty ED<sub>50</sub>, merané ako µg/liter prúdu vzduchu.

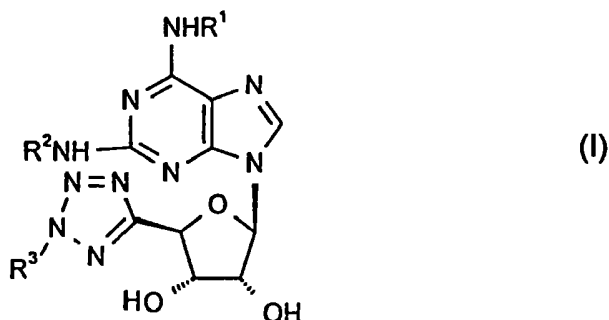
V priebehu prihlášky boli použité nasledujúce skúšky:

TMS	trimetylsilyl
TFA	kyselina trifluóroctová
DMF	N,N-dimetylformamid
NECA	N-etylkarboxamidadenozín
DMAP	4-dimethylaminopyridín
TEMPO	2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy, voľný radikál
TMSOTf	trimetylsilyltrifluórmetylsulfonát

DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-én
BSA	bis(trimetylsilyl)acetamid
DCM	dichlórmetán
DAST	trifluorid dietylaminosíry
Ph	fenyl
CDI	karbonyldiimidazol
NSAID	nesteroidné protizápalové látky

## PATENTOVÉ NÁROKY

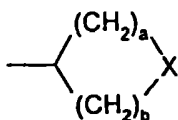
## 1. Tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I



kde

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> nezávisle znamenajú niektorú z nasledujúcich skupín:

- i) cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka,
- ii) atóm vodíka,
- iii) (aryl)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-,
- iv) C<sub>3-8</sub>cykloalkyl-C<sub>1-6</sub>alkyl,
- v) C<sub>1-8</sub>alkyl,
- vi) aryl-C<sub>1-6</sub>alkyl,
- vii) R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>N-C<sub>1-6</sub>alkyl,
- viii) C<sub>1-6</sub>alkyl-CH(CH<sub>2</sub>OH)-,
- ix) aryl-C<sub>1-5</sub>alkyl-CH(CH<sub>2</sub>OH)-,
- x) aryl-C<sub>1-5</sub>alkyl-C(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>,
- xi) C<sub>3-8</sub>cykloalkyl, nezávisle substituovaný aspoň jednou skupinou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>,
- xii) H<sub>2</sub>NC(=NH)NHC<sub>1-6</sub>alkyl-,
- xiii) skupinu všeobecného vzorca

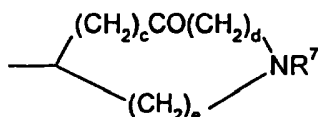


alebo podobnú skupinu, v ktorej jeden z uhlíkových atómov metylénovej skupiny, susediaci s X alebo oba tieto atómy v prípade, že ich skupina obsahuje, sú substituované metylovým zvyškom,

xiv) -C<sub>1-6</sub>alkyl-OH,

xv) -C<sub>1-8</sub>halogénalkyl,

xvi) skupinu všeobecného vzorca



xvii) aryl,

R<sup>3</sup> znamená metyl, etyl alebo izopropyl,

R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> nezávisle znamenajú atóm vodíka, C<sub>1-6</sub>alkyl, aryl, aryl-C<sub>1-6</sub>alkyl alebo tvoria NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> pyrolidiny, piperidiny, morfoliny, azetidiny, azepiny, piperaziny alebo N-C<sub>1-6</sub>alkylpiperaziny,

R<sup>6</sup> znamená OH, aminoskupinu alebo atóm halogénu,

R<sup>7</sup> znamená atóm vodíka, C<sub>1-6</sub>alkyl alebo C<sub>1-6</sub>alkylaryl,

X znamená NR<sup>7</sup>, O, S, SO alebo SO<sub>2</sub>,

p znamená 0 alebo 1,

a a b nezávisle znamenajú celé číslo 0 až 4, pričom súčet a + b je v rozmedzí 3 až 5,

c, d a e nezávisle znamenajú celé číslo 0 až 3, pričom súčet c + d + e je v rozmedzí 2 až 3,

a soli a solváty týchto zlúčenín.

## 2. Tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku

1, v ktorých

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> majú nezávisle nasledujúce významy:

i) C<sub>3-8</sub>cykloalkyl,

ii) atóm vodíka,

iii) (aryl)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-,

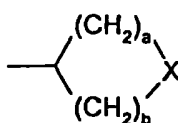
iv) C<sub>3-8</sub>cykloalkyl-C<sub>1-6</sub>alkyl,

v) C<sub>1-8</sub>alkyl,

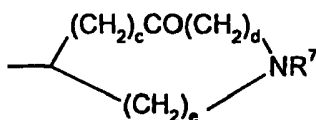
vi) aryl-C<sub>1-6</sub>alkyl,

vii) R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>N-C<sub>1-6</sub>alkyl,

- viii)  $C_{1-6}$ alkyl- $CH(CH_2OH)-$ ,  
ix) aryl- $C_{1-5}$ alkyl- $CH(CH_2OH)-$ ,  
x) aryl- $C_{1-5}$ alkyl- $C(CH_2OH)_2$ ,  
xi)  $C_{3-8}$ cykloalkyl, nezávisle substituovaný jednou alebo viacerými (1, 2 alebo 3) skupinami  $-(CH_2)_pR^6$ ,  
xii)  $H_2NC(=NH)NHC_{1-6}$ alkyl-,  
xiii) skupinu všeobecného vzorca



- xiv) skupinu všeobecného vzorca



- xv) aryl,  
 $R^4$  a  $R^5$  nezávisle znamenajú atóm vodíka,  $C_{1-6}$ alkyl, aryl, alebo znamená skupina  $NR^4R^5$  pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, azetidiny, azepiny, piperaziny alebo N-metylpiraziny,  
 $R^6$  znamená OH alebo  $NH_2$ ,  
X znamená  $NR^7$  alebo  $SO_2$  a  
a a b nezávisle znamenajú celé číslo 0 až 4, pričom súčet  $a + b$  je v rozmedzí 3 až 4.

3. Tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1 alebo 2, v ktorých  $R^1$  znamená  $Ph_2CHCH_2-$ , aryl- $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-8}$ alkyl, aryl- $C_{1-5}$ alkyl- $CH(CH_2OH)-$ ,  $C_{3-8}$ cykloalkyl,  $C_{3-8}$ cykloalkyl- $C_{1-6}$ alkyl,  $R^4R^5N-C_{1-6}$ alkyl, atóm vodíka, tetrahydropyrán-4-yl, tetrahydrotiopyrán-4-yl, a 1,1-dioxohexahydro-1.λ.6.tiopyrán-4-yl.

4. Tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 3, v ktorých  $R^1$  znamená  $\text{Ph}_2\text{CHCH}_2-$ ,  $\text{PhCH}_2-$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}(\text{CH}_2)_2-$ ,  $\text{arylCH}_2-$ ,  $\text{PhCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$ , cyklopentyl,  $\text{Et}_2\text{CH}-$ ,  $(\text{cyklohexyl})(\text{CH}_2)_2-$ ,  $(\text{pyrolidín-1-yl})(\text{CH}_2)_2-$ ,  $(\text{morfolín-1-yl})(\text{CH}_2)_2-$  alebo atóm vodíka.

5. Tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 4, v ktorých  $R^2$  znamená  $\text{R}^4\text{R}^5\text{NC}_{1-6}\text{alkyl}$ , aryl,  $\text{C}_{3-8}\text{cykloalkylC}_{1-6}\text{alkyl}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{alkyl-OH}$ ,  $\text{arylC}_{1-5}\text{alkylCH}(\text{CH}_2\text{OH})-$ , tetrahydro-1,1-dioxid-tiofén-3-yl,  $\text{C}_{3-8}\text{cykloalkyl}$ ,  $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NH-C}_{1-6}\text{alkyl}$ ,  $\text{C}_{3-8}\text{cykloalkyl}$ , nezávisle substituovaný jedným alebo väčším počtom skupín  $-(\text{CH}_2)_p\text{R}^6$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{alkyl-CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$ ,  $\text{arylC}_{1-6}\text{alkyl}$  alebo pyrolidín-3-yl, 2-oxo-pyrolidín-4-yl, 2-oxopyrolidín-5-yl, piperidín-3-yl alebo piperidín-4-yl, v ktorých je atóm dusíka v kruhu prípadne substituovaný  $\text{C}_{1-6}\text{alkylovým}$  zvyškom alebo  $\text{arylC}_{1-6}\text{alkylovým}$  zvyškom, tetrahydropyrán-4-yl, tetrahydrotio-pyrán-4-yl alebo 1,1-dioxohexahydro-1.λ.6-tiopyrán-4-yl.

6. Tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 5, v ktorých  $R^2$  znamená aryl,  $(\text{morfolín-1-yl})(\text{CH}_2)_2-$ ,  $(\text{pyrolidín-1-yl})(\text{CH}_2)_2-$ , norbornyl,  $(\text{cyklohexyl})(\text{CH}_2)_2-$ ,  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2-$ ,  $\text{PhCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$ , cyklopentyl,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ , pyrolidín-3-yl, 2-hydroxycyklopentyl,  $\text{Me}_2\text{CHCH}(\text{CH}_2\text{OH})-$ , tetrahydro-1,1-dioxid-tiofén-3-yl, N-benzylpyrolidín-3-yl, 4-aminocyklohexyl,  $(\text{pyridín-2-yl})\text{-NH}(\text{CH}_2)_2-$ ,  $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NH}(\text{CH}_2)_2-$ ,  $\text{aryl}(\text{CH}_2)_2-$ ,  $(3\text{-CH}_2\text{OH})\text{fenyl}(\text{CH}_2)$ ,  $(2\text{-CH}_2\text{OH})\text{-fenyl}(\text{CH}_2)-$  alebo  $(\text{piperidín-1-yl})(\text{CH}_2)_2-$ .

7. Tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa niektorého z nárokov 1 až 6, v ktorých  $R^3$  znamená etyl.

8. Tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1 zo skupiny  
 $(2R,3R,4S,5R)\text{-}2\text{-}[6\text{-}(2,2\text{-difenyletylamino})\text{-}2\text{-}(\text{pyrolidín-}3R\text{-yl-amino})\text{purín-}9\text{-yl}]\text{-}5\text{-}(2\text{-etyl-}2H\text{-tetrazol-}5\text{-yl})\text{tetrahydrofurán-}3,4\text{-diol}$ ,  
 $(2R,3S,4R,5R)\text{-}2\text{-}(2\text{-etyl-}2H\text{-tetrazol-}5\text{-yl})\text{-}5\text{-}[2\text{-}(1\text{-metyl-}1H\text{-imidazol-}4\text{-yl})\text{-etyl-amino}]\text{-}6\text{-fenyletylaminopurín-}9\text{-yl}\text{-tetrahydrofurán-}3,4\text{-diol}$ ,

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexylamino)-6-(2,2-difenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol dihydrochlorid alebo soli a solváty týchto látok.

9. Tetrahydrofurán-3,4-diolový derivát všeobecného vzorca I podľa nároku 1 ktorým je (2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(2R-hydroxy-cyklopent-1R-yl-amino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol alebo jeho soli a solváty.

10. Tetrahydrofurán-3,4-diolový derivát všeobecného vzorca I podľa nároku 1, ktorým je (2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol alebo jeho soli a solváty.

11. Tetrahydrofurán-3,4-diolový derivát všeobecného vzorca I podľa nároku 1, ktorým je (2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diolhydrochlorid.

12. Tetrahydrofurán-3,4-diolový derivát všeobecného vzorca I podľa nároku 1, ktorým je (2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diolmaleát.

13. Tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1 zo skupiny

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

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-Etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-{2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etylamino]-6-fenyletylaminopurín-9-yl}-tetrahydrofurán-3,4-diol,

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

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



(2R,3R,4S,5R)-2-(6-cyklopentylamino-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etylamino]-purín-9-yl)-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-(6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etylamino]-purín-9-yl)-5-tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(3,3-dimetylbutylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-amino]purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-cyklopentylamino-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(4-fluór-fenylamino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-[2-(4-aminofenyl)etylamino]-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-[2-(3,4-dihydroxyfenyl)etylamino]-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-[2-(4-hydroxyfenyl)etylamino]-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
4-{2-[6-amino-9-[5R-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydrofurán-2R-yl]-9H-purín-2-yl-amino]-benzénsulfónamid,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-[2-(4-metoxifyfenyl)etylamino]-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(bicyklo[2.2.1]hept-2-ylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-[2-(3,4-dimetoxifyfenyl)etylamino]purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[2-[2-(6-aminopyridín-2-yl)etylamino]-6-(2,2-difenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(3-jódbenzylamino)-2-(pyrolidín-3R-yl-amino)purín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-etylpropylamino)-2-(2-piperidín-1-yl-etylamino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-cyklopentylamino-2-(2-piperidín-1-yl-etyl-amino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-yl-etyl-amino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-amino]purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(3,3-dimetylbutylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-amino]purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(3-jódbenzylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etyl-amino]purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-benzylamino-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etyl-amino]purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2-cyklohexyletylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etyl-amino]purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etyl-amino]purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-etylpropylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-amino]purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etyl-amino]-6-fenyletylamino-purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexylamino)-6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-cyklopentylamino-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-[2-(3,4-dimetoxyfenyl)etyl-amino]purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-amino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etylamino]purín-9-yl]-5-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-cyklopentylamino-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etylamino]-purín-9-yl]-5-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-[2-(3,4-dimetoxyfenyl)etylamino]-purín-9-yl]-5-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(pyrolidín-1-yl-etylamino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-morfolín-4-yl-etylamino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1,1-dioxo-tetrahydro-1.λ.tiofén-3-yl-amino)-6-(2,2-difenyletylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-yl-etylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-hydroxy-etylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(3-jódbenzylamino)-2-(2-morfolín-4-yl-etylamino)purín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[2-(2-morfolín-4-yl-etylamino)-6-fenyletylaminopurín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etylamino]-6-(2-morfolín-4-yl-etylamino)purín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(3,3-dimetyl-butylamino)-2-[2-(pyridín-2-yl-amino)etylamino]-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(3,3-dimetyl-butylamino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(trans-4-amino-cyklohexylamino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etylamino]purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-amino-2-[2-(pyridín-2-yl-amino)etyl-amino]purín-9-yl}-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(3,3-dimetyl-butylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-amino]purín-9-yl}-5-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3S,4R,5R)-2-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-{2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-6-fenyletylamino-purín-9-yl}-5-tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-{6-benzylamino-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-amino]purín-9-yl}-5-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(1-etylpropylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purín-9-yl}-5-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(3,3-dimetylbutylamino)-2-(2R-hydroxy-(R)-cyklopentylamino)-purín-9-yl}-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3S,4R,5R)-2-[6-benzylamino-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-2-(pyrolidín-3R-yl-amino)purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-2-(2-pyridín-2-yl-etyl-amino)purín-9-yl]-5-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-2-(pyrolidín-3S-yl-amino)-purín-9-yl]-5-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1-benzyl-pyrolidín-3-ylamino)-6-(1-etylpropylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1-benzyl-pyrolidín-3-ylamino)-6-cyklopentylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3S,4R,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexylamino)-6-(1-etylpropylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3S,4R,5R)-2-[6-(1-etylpropylamino)-2-(2-piperidín-1-yl-etyl-amino)purín-9-yl]-5-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-6-(2-piperidín-1-yl-etyl-amino)purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-etylpropylamino)-2-(2-morfolín-4-yl-etylamino)purín-9-yl]-5-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(cyklopentylamino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2-cyklohexyletylamino)-2-(pyrolidín-3R-ylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2-cyklohexyl-etylamino)-2-(pyrolidín-3S-ylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-fenyl-etylamino-2-(pyrolidín-3R-ylamino)purín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1-benzyl-pyrolidín-3-ylamino)-6-fenyletylamino-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(3-jódbenzylamino)-2-(pyrolidín-3S-ylamino)purín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1-benzyl-pyrolidín-3-ylamino)-6-(3-jód-benzylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylmino)-2-(2-morfolín-4-yl-etylamino)purín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-6-fenyletylamino-purín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3S,4R,5R)-2-[6-cyklopentylamino-2-(2-piperidín-1-yl-etylamino)purín-9-yl]-5-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-cyklopentylamino-2-(2-pyrolidín-1-yl-etylamino)purín-9-yl]-5-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,  
N-{2-[6-(2,2-difenyl-etylamino)-9-[5R-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydrofurán-2R-yl]purín-9-yl-2-yl-amino]etyl}guanidín,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(2-amino-etylamino)-6-(2,2-difenyletylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-6-(pyrolidín-3S-yl-amino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-6-(morfolín-4-yl-etyl-amino)purín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(2-hydroxymetyl-benzylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexylamino)-6-(1-etylpropylamino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-etyl-propylamino)-2-(2R-hydroxy-(R)-cyklopentylamino)-purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-etyl-propylamino)-2-(2-pyridín-2-yl-etyl-amino)-purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-etyl-propylamino)-2-(2-pyrolidín-1-yl-etyl-amino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-etyl-propylamino)-2-(2-morfolín-4-yl-etyl-amino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexylamino)-6-cyklopentylamino-purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexylamino)-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(pyrolidín-3R-yl-amino)-purín-9-yl]-5R-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl]-5R-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2R-hydroxy-(R)-cyklopentylamino)-purín-9-yl]-5R-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(pyridín-2-yl-etyl-amino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-morfolín-4-yl-etyl-amino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,  
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-etyl-amino)-purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexylamino)-6-(3-jódbenzylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexylamino)-6-cyklopentylamino-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-fenyletylamino-2-(2-piperidín-1-yl-etyl-amino)purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-yl-etyl-amino)purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-cyklopentylamino-2-[2-piperidín-1-yl-etyl-amino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexylamino)-6-(3-jódbenzylamino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(3-jódbenzylamino)-2-(2-piperidín-1-yl-etyl-amino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3S,4R,5R)-2-[6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-2-(2-piperidín-1-yl-etyl-amino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(3-jódbenzylamino)-2-(2-pyrolidín-1-yl-etyl-amino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-6-(3-jódbenzylamino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3S,4R,5R)-2-[2,6-bis(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-2-(2-pyrolidín-1-yl-etyl-amino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

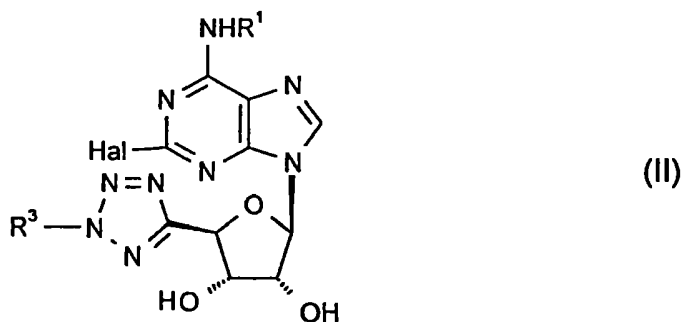
(2R,3S,4R,5R)-2-[6-cyklopentylamino-2-(2-pyrolidín-1-yl-etyl-amino)purín-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(tetrahydropyrán-4-ylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(tetrahydro-tiopyran-4-ylamino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(1,1-dioxo-hexahydro-1λ6-tiopyrán-4-yl-amino)purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol, alebo ich soli a solváty.

14. Spôsob výroby tetrahydrofurán-3,4-diolových derivátov všeobecného vzorca I podľa niektorého z nárokov 1 až 13, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa a) na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca II

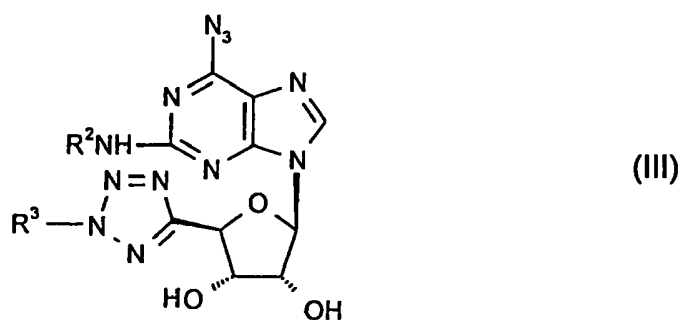


kde Hal znamená atóm halogénu a

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> majú význam, uvedený v nároku 1,

alebo na jej chránený derivát pôsobí zlúčeninou všeobecného vzorca R<sup>2</sup>NH<sub>2</sub>, kde R<sup>2</sup> má význam, uvedený v nároku 1 alebo jej chráneným derivátom tejto zlúčeniny,

b) pri príprave zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R<sup>1</sup> znamená atóm vodíka sa redukuje zlúčenina všeobecného vzorca III



kde R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> majú význam, uvedený v nároku 1,

alebo chránený derivát tejto látky alebo sa

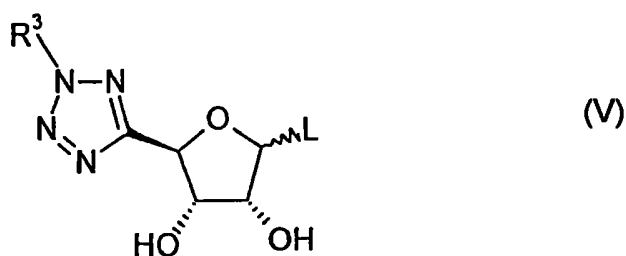


c) zbaví ochranných skupín chránený derivát tetrahydrofurán-3,4-diolu všeobecného vzorca I,  
potom sa prípadne premení derivát všeobecného vzorca I alebo jeho soľ na inú soľ.

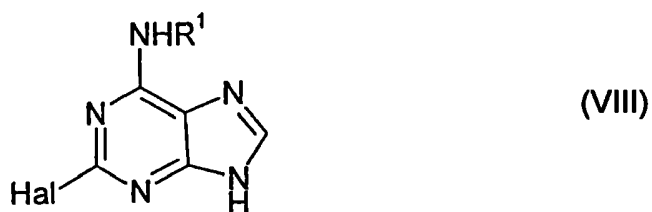
15. Spôsob podľa nároku 14, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa použije východisková zlúčenina všeobecného vzorca II, v ktorom Hal znamená atóm fluóru.

16. Spôsob podľa nároku 14, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa použije východisková zlúčenina všeobecného vzorca II, v ktorom Hal znamená atóm chlóru.

17. Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca II alebo jej chráneného derivátu, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa na zlúčeninu všeobecného vzorca V



kde R<sup>3</sup> má význam, uvedený v nároku 1 a L znamená odštiepiteľnú skupinu, alebo na jej chránený derivát, pôsobí zlúčeninou všeobecného vzorca VIII



kde R<sup>1</sup> má význam, uvedený v nároku 1 a Hal znamená atóm halogénu,

potom sa prípadne odstránia ochranné skupiny a prípadne sa zavedú iné ochranné skupiny.

18. Spôsob podľa nároku 17, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že Hal znamená atóm fluóru.

19. Spôsob podľa nároku 17 alebo 18, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R<sup>1</sup> znamená atóm vodíka.

20. Spôsob podľa niektorého z nárokov 17 až 19, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že L znamená acetyloxyskupinu a obe hydroxyskupiny zlúčeniny vzorca V sú chránené ako acetylestery.

21. Spôsob podľa niektorého z nárokov 17 až 20, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina všeobecného vzorca II premení na derivát vzorca I akýmkoľvek známym spôsobom.

22. Spôsob podľa niektorého z nárokov 14 až 21, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R<sup>3</sup> znamená etyl.

23. Spôsob podľa nároku 21, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčeninou všeobecného vzorca I je (2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletyl-amino)-purín-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol alebo jeho soľ alebo solvát.

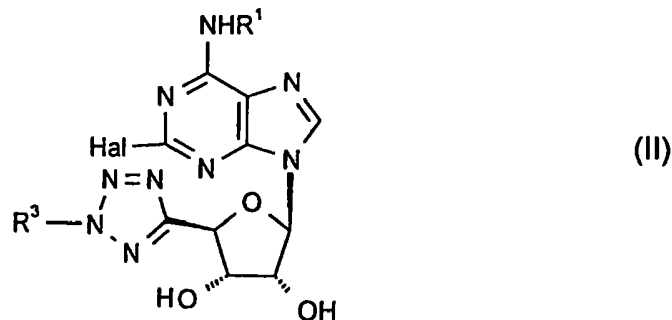
24. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje tetrahydrofurán-3,4-diolový derivát všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 13 v zmesi s jedným alebo viacerými fyziologicky prijateľnými nosičmi.

25. Tetrahydrofurán-3,4-diolový derivát všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 13 na použitie ako liečivo.

26. Tetrahydrofurán-3,4-diolový derivát všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 13 na použitie na liečenie zápalových ochorení, napríklad astmy alebo obštrukčných pľúcnych ochorení COPD).

27. Použitie tetrahydrofurán-3,4-diolového derivátu zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 13 na výrobu liečiva na liečenie zápalových ochorení, napríklad astmy alebo obštrukčných pľúcnych ochorení COPD).

28. Zlúčenina všeobecného vzorca II



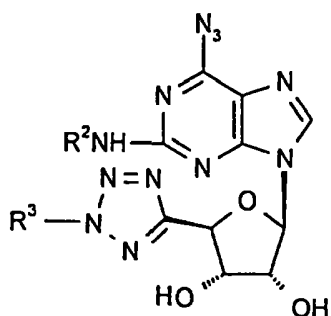
kde Hal znamená atóm halogénu a R<sup>1</sup> má význam, uvedený v nároku 1, alebo jej chránený derivát.

29. Zlúčenina podľa nároku 28, kde Hal znamená atóm chlóru.

30. Zlúčenina podľa nároku 28, kde Hal znamená atóm fluóru.

31. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 28 až 30, kde R<sup>1</sup> znamená atóm vodíka.

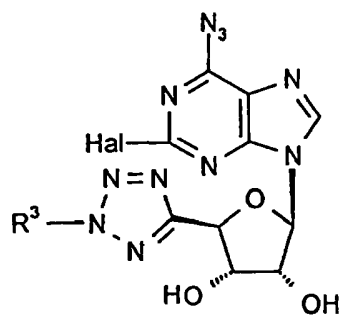
32. Zlúčenina všeobecného vzorca III



(III)

kde  $R^2$  a  $R^3$  mají význam, uvedený v nároku 1,  
alebo jej chráneného derivátu.

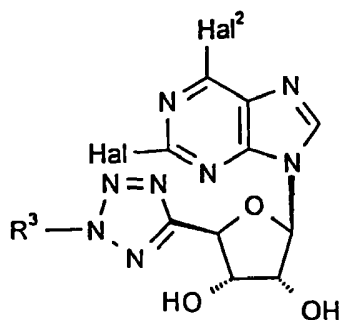
33. Zlúčenina všeobecného vzorca IIIA



(IIIA)

kde  $R^3$  má význam, uvedený v nároku 1 a Hal znamená atóm halogénu,  
alebo jej chránený derivát.

34. Zlúčenina všeobecného vzorca IV

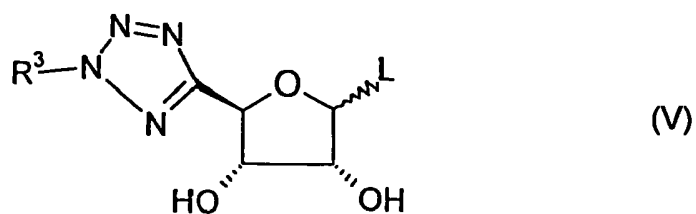


(IV)

kde Hal a  $Hal^2$  znamená atóm halogénu a  $R^3$  má význam, uvedený v nároku 1,  
alebo jej chránený derivát.

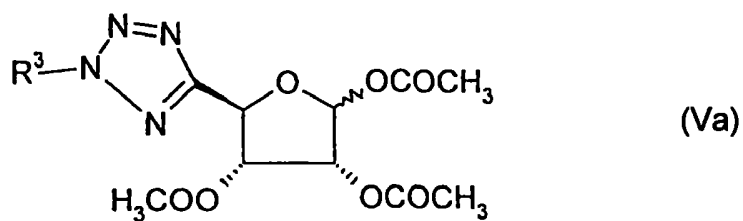
35. Zlúčenina podľa nároku 34, v ktorej Hal a Hal<sup>2</sup> znamenajú atómy vodíka.

36. Zlúčenina všeobecného vzorca V



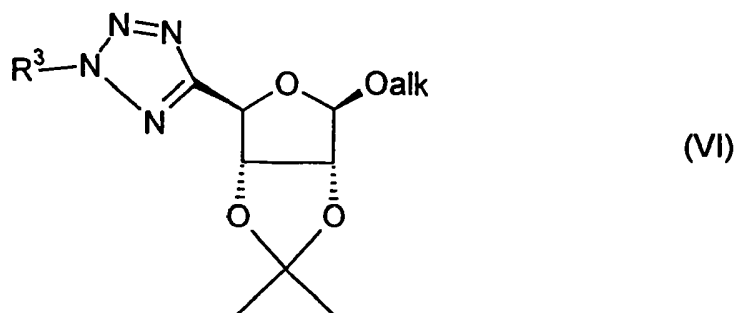
kde R<sup>3</sup> má význam, uvedený v nároku 1 a  
L znamená odštiepiteľnú skupinu,  
alebo jej chránený derivát.

37. Zlúčenina podľa nároku 36, všeobecného vzorca Va



kde R<sup>3</sup> má význam, uvedený v nároku 1.

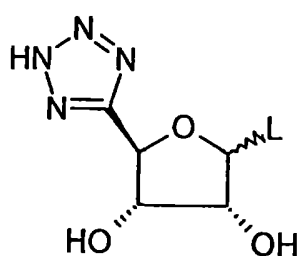
38. Zlúčenina podľa nároku 36, všeobecného vzorca VI



kde alk znamená C<sub>1-6</sub>alkyl, najmä metyl a  
R<sup>3</sup> má význam, uvedený v nároku 1.

39. Zlúčenina podľa niektorého z nárokov 28 až 38, v ktorých R<sup>3</sup> znamená etyl.

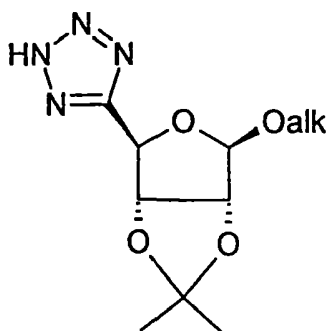
40. Zlúčenina všeobecného vzorca VII<sup>1</sup>



(VII<sup>1</sup>)

kde L znamená odštiepiteľnú skupinu,  
alebo je chránený derivát.

41. Zlúčenina podľa nároku 40, všeobecného vzorca VII<sup>1a</sup>



(VII<sup>1a</sup>)

kde alk znamená C<sub>1-6</sub>alkyl, najmä metyl.