
Octroiraad



Ⓜ A **Terinzagelegging** Ⓜ **8803140**

Nederland

Ⓜ **NL**

- Ⓜ **Adenosinederivaten.**
- Ⓜ Int.Cl.: C07H 19/16, A61K31/70.
- Ⓜ Aanvrager: Glaxo Group Limited te Londen, Groot-Brittannië.
- Ⓜ Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.
Octroobureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

-
- Ⓜ Aanvraag Nr. 8803140.
- Ⓜ Ingediend 22 december 1988.
- Ⓜ Voorrang vanaf 23 december 1987.
- Ⓜ Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).
- Ⓜ Nummer van de voorrangsaanvraag: 8729994 .
- Ⓜ --

-
- Ⓜ Ter inzage gelegd 17 juli 1989.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

ml

Adenosinederivaten.

Deze uitvinding heeft betrekking op nieuwe adenosinederivaten, op werkwijzen voor hun bereiding, op farmaceutische preparaten die deze verbindingen bevatten en op hun toepassing in geneesmiddelen.

5 In het bijzonder heeft de uitvinding betrekking op verbindingen die werken als inhibitors van lipolyse.

10 In GB-A-1.143.150 worden verbindingen beschreven met de formule 1, waarin Y een halogeen - atoom of een hydroxylgroep is, R een waterstofatoom of een alkylgroep voorstelt, A een verzadigde of onverzadigde alifatische koolwaterstofgroep met een rechte of vertakte keten of cyclische alifatische koolwaterstofgroep is die eventueel
15 gesubstitueerd kan zijn door één of meer hydroxyl- en/of acyloxygroepen, X een valentiebinding of een zuurstof- of zwavelatoom of een eventueel gealkyleerde of geacyleerde iminogroep voorstelt en B een waterstofatoom of een eventueel gesubstitu-
20 eerde fenyl- of naphthylgroep is.

Van deze verbindingen wordt vermeld dat ze cardiale en bloedcirculatie beïnvloedende werkingen hebben.

25 Er worden geen voorbeelden gegeven van verbindingen waarin -A-X-B een cycloalkyl- of cycloalkenylring voorstelt gesubstitueerd door een hydroxyl- groep en nergens in dit GB-A- 1.143.150 wordt gesuggereerd dat één of meer van de verbindingen die zijn beschreven een anti-lipolytische werking
30 zouden hebben. We hebben nu een nieuwe groep van N(6)-monogesubstitueerde adenosinederivaten gevonden die in structuur van de eerder beschreven verbindingen verschillen en die werken als inhibitors van lipolyse.

35 De uitvinding voorziet derhalve in verbin-

8803 1407

dingen met de formule 2 waarin X een waterstof of
chloroatoom, of een methylgroep voorstelt en R een
cycloalkyl- of cycloalkenylring voorstelt met 5 tot
8 koolstofatomen welke ring is gesubstitueerd door
5 een hydroxylgroep en desgewenst is gesubstitueerd
door een C_{1-6} alkylgroep en in zouten en solvaten
daarvan, in het bijzonder fysiologisch aanvaardbare
zouten en solvaten daarvan.

Het zal duidelijk zijn dat, wanneer de
10 groep R één of meer asymmetrische koolstofatomen bevat,
de uitvinding alle daaruit voortvloeiende diastereo-
isomeren en mengsels daarvan omvat.

De in deze beschrijving gebruikte term
cycloalkenyl heeft betrekking op een 5 tot 8 ledige
15 ring die een enkele dubbele binding heeft.

Specifieke voorbeelden van de groep R zijn
onder andere groepen met de formule 3 t/m 9.

Geschikte fysiologisch aanvaardbare zouten
van de verbindingen met de formule 2 zijn onder andere
20 zuuradditiezouten afgeleid van anorganische of organische
zuren, zoals sulfaten, fosfaten, benzoaten, kamfor-
sulfonaten, p-tolueensulfonaten, methaansulfonaten,
sulfamaten, ascorbaten, tartraten, citraten, maleaten,
salicylaten, fumaraten, succinaten, lactaten, glutaraten,
25 glutaconaten, acetaten of tricarballylaten. De solvaten
kunnen bijvoorbeeld hydraten zijn.

Een klasse van verbindingen met formule
(2) waaraan de voorkeur wordt gegeven is de klasse
waarin X een waterstofatoom of een methylgroep voorstelt
30 en liefst een waterstofatoom is.

Een verdere klasse van verbindingen met
de formule 2 waaraan de voorkeur wordt gegeven is de
klasse waarin de groep R een cycloalkyl of cycloalkenyl-
ring voorstelt met 5 of 6 koolstofatomen, gesubstitueerd
35 door een hydroxylgroep op één van de beschikbare
plaatsen. De ring kan eventueel zijn gesubstitueerd
door een C_{1-3} -alkylgroep (bijvoorbeeld een methyl of
ethylgroep). Bij voorkeur is R een cycloalkylring met
5 of 6 koolstofatomen, gesubstitueerd door een hydroxyl-

groep op één van de beschikbare plaatsen en eventueel gesubstitueerd door een C₁₋₃-alkylgroep (bijvoorbeelden ^{methylgroep} aan hetzelfde koolstofatoom als de hydroxylgroep.

5 Een klasse van verbindingen met de formule 2 waaraan in het bijzonder de voorkeur wordt gegeven is die klasse waarin R een 2-hydroxycyclopentyl-, 4-hydroxycyclohexyl-, 3-hydroxycyclohexyl- of 2-hydroxy-2-methylcyclopentylgroep voorstelt.

10 Verbindingen volgens de uitvinding waaraan de voorkeur wordt gegeven zijn:

N-/(1S,trans)-2-hydroxycyclopentyl/adenosine;

N-/(1R,trans)-2-hydroxycyclopentyl/adenosine;

en mengsels daarvan,

N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-2-methyladenosine;

15 N-(cis-4-hydroxycyclohexyl)adenosine;

N-(cis-2-hydroxycyclopentyl)adenosine;

N-(trans-3-hydroxycyclohexyl)adenosine;

N-(2-hydroxy-2-methylcyclopentyl)adenosine;

N-(cis-2-hydroxycyclohexyl)adenosine;

20 en fysiologisch aanvaardbare zouten en solvaten daarvan.

Verbindingen volgens de uitvinding waaraan in het bijzonder de voorkeur wordt gegeven zijn

N-/(1S,trans)-2-hydroxydecyclopentyl/adenosine en

25 N-/(1R,trans)-2-hydroxycyclopentyl/adenosine en mengsels

daarvan, in het bijzonder N-/(1S,trans)-2-hydroxycyclo-

pentyl/adenosine en fysiologisch aanvaardbare zouten

en solvaten daarvan.

30 Proeven met dieren hebben aangetoond dat de verbindingen volgens de uitvinding inhibitors zijn van lipolyse, dat wil zeggen ze verminderen de vrije vetzuurconcentraties in plasma. De verbindingen kunnen aldus worden gebruikt bij de behandeling van hyperlipi-

35 daemias. Als gevolg van hun anti-lipolytische werking hebben de verbindingen voorts het vermogen om verhoogde bloedglucose en ketonlichaamsgehalten te verlagen en kunnen ze bijgevolg waardevol zijn bij de therapie van diabetes. Omdat anti-lipolytische middelen hypolipidaemische en hypofibrinogenaeme werking hebben,

kunnen de verbindingen ook anti-atherosclerotische werking te zien geven.

De anti-lipolytische werking van verbindingen volgens de uitvinding werd gedemonstreerd door hun
5 vermogen om de concentratie van niet-veresterde vetzuren (NEFA) in hongerlijdende ratten bij orale dosering te verlagen.

Een bijzonder belangrijke groep van verbindingen vanwege hun duidelijke anti-lipolytische werking
10 is de groep van verbindingen met formule 2 waarin X een waterstofatoom voorstelt en R een cyclopentylring voorstelt gesubstitueerd door een hydroxylgroep en eventueel ook gesubstitueerd door een C₁₋₆-alkylgroep (bijvoorbeeld een methylgroep).

15 Naast hun anti-lipolytische werking kunnen de verbindingen volgens de uitvinding onafhankelijk ook de hartfunctie beïnvloeden door de hartslag en de conductie te verminderen. De verbindingen kunnen derhalve worden gebruikt bij de therapie van een aantal
20 cardiovasculaire aandoeningen, bijvoorbeeld cardiale arrytmie, in het bijzonder na een myocardiale infarct, en angina. De verbindingen kunnen ook de afgifte van renine remmen en zodoende nuttig zijn bij de therapie van verhoogde bloeddruk en hartstilstand. De verbindingen
25 kunnen ook nuttig zijn als CNS middelen (bijvoorbeeld als hypnotica, sedatieven, analgetica en/of middelen tegen kramp).

De uitvinding voorziet derhalve in een verbinding met de formule 2 of een fysiologisch aanvaardbaar zout of solvaat daarvan ten gebruike bij de behandeling van mensen of dieren die lijden aan aandoeningen waarbij het gunstig is de vrije vetzuurconcentratie in het plasma te verminderen en/of de hartslag en conductie te verminderen.

35 Volgens een verder aspect voorziet de uitvinding in een werkwijze voor de behandeling van mensen of dieren die lijden aan aandoeningen waarbij het gunstig is om de vrije vetzuurconcentratie in het plasma te verminderen en/of de hartslag en conductie

8803140.

te verminderen, welke omvat het toedienen aan de patiënt van een doeltreffende hoeveelheid van een verbinding met de formule 2 of een fysiologisch aanvaardbaar zout of solvaat daarvan.

5 Het zal duidelijk zijn dat wanneer sprake is van behandeling dit ook omvat profylaxe alsmede het verlichten van vastgestelde symptomen.

 Volgens nog een verder aspect voorziet de uitvinding in een farmaceutisch preparaat dat als actief
10 bestanddeel tenminste één verbinding met de formule 2 of een fysiologisch aanvaardbaar zout of solvaat daarvan omvat, in combinatie met een farmaceutische drager en/of excipiënt, voor toepassing in humane of veterinaire geneesmiddelen.

15 Preparaten volgens de uitvinding kunnen worden samengesteld voor orale, buccale, parenterale of rectale toediening of in een vorm die geschikt is voor toediening door inhalatie of inblazen. Aan orale toediening wordt de voorkeur gegeven.

20 Tabletten en capsules voor orale toediening kunnen conventionele excipiëntia bevatten zoals bindmiddelen, bijvoorbeeld zetmeelgommen of polyvinylpyrrolidon; vulstoffen, bijvoorbeeld lactose, microkristallijne cellulose of maiszetmeel; glijmiddelen, bijvoorbeeld
25 magnesiumstearaat of stearinezuur, uiteenvallen teweeg brengende middelen, bijvoorbeeld aardappelzetmeel, croscarmellosenatrium of natriumzetmeel glycollaat; of bevochtigingsmiddelen zoals natriumlaurylsulfaat. De tabletten kunnen zijn bekleed volgens in de
30 farmacie bekende methoden. Vloeibare preparaten voor oraal gebruik kunnen de vorm hebben van bijvoorbeeld waterige of olieachtige suspensies, oplossingen, emulsies, siropen of elixers of kunnen worden aangeboden in de vorm van een droog produkt om voor het gebruik te worden
35 opgenomen in water of een ander geschikt vehikel. Dergelijke vloeibare preparaten kunnen conventionele additieven bevatten, zoals suspendeermiddelen, bijvoorbeeld sorbitolstroop, methylcellulose, of carboxymethylcellulose; emulgeermiddelen, bijvoorbeeld

8803140.1

sorbitanmonooleaat; niet-waterige vehikels (waartoe eetbare oliën kunnen behoren), bijvoorbeeld propyleenglycol of ethylalcohol; en conserveermiddelen, bijvoorbeeld methyl- of propyl-p-hydroxybenzoaten of sorbinezuur. De preparaten kunnen ook bufferzouten, smaakstoffen, kleurstoffen en zoetmiddelen (bijvoorbeeld mannitol) bevatten alnaar dit te pas komt.

Voor buccale toediening kunnen de preparaten de vorm hebben van tabletten of zuigtabletten die op conventionele wijze zijn samengesteld.

De verbindingen met formule 2 kunnen worden geformuleerd voor parenterale toediening door injectie van een bolus of voor continue infuus en kunnen worden geleverd in de vorm van doseereenheden in ampullen of in houders met meerdere doses met een daaraan toegevoegd conserveermiddel. De preparaten kunnen vormen hebben zoals suspensies, oplossingen of emulsies in olieachtige of waterige vehikels en kunnen hulpmiddelen voor het formuleren bevatten zoals suspendeermiddelen, stabiliseermiddelen en/of dispergeermiddelen. Het actieve bestanddeel kan ook de vorm hebben van een poeder om voor gebruik met een geschikt vehikel, bijvoorbeeld steriel pyrogeenvrij water te worden aangemaakt.

De verbindingen met de formule 2 kunnen ook worden verwerkt tot zetpillen, bijvoorbeeld zetpillen met conventionele zetpilbases zoals cacaoboter of andere glyceriden.

Een voorgestelde dosis van de verbindingen volgens de uitvinding voor toediening aan mensen (van ongeveer 70 kg lichaamsgewicht) bedraagt 2 mg tot 2 g en bij voorkeur 10 mg tot 1 g van de werkzame verbinding per doseereenheid die bijvoorbeeld 1 tot 4 maal per dag kan worden toegediend. Het zal duidelijk zijn dat het noodzakelijk kan zijn om routinematige variaties te maken in de dosering, afhankelijk van de leeftijd en de conditie van de patiënt. De dosering zal ook afhangen van de toedieningsweg.

Volgens nog een ander aspect voorziet de

8803140.

uitvinding ook in het gebruik van een verbinding met de formule 2 of een fysiologisch aanvaardbaar zout of solvaat ervan voor het vervaardigen van een geneesmiddel voor de behandeling van mensen of dieren die lijden aan een aandoening waarbij het gunstig is de vrije vetzuurconcentratie in het plasma te verlagen en/of de hartslag en conductie te verminderen.

De verbindingen met de formule 2 en de fysiologisch aanvaardbare zouten of solvaten daarvan kunnen worden bereid met behulp van hierna beschreven werkwijzen, welke werkwijzen een volgend aspect van de uitvinding vormen. In de hierna volgende beschrijving zijn de groepen X en R groepen zoals voor de verbindingen met de formule 2 werden gedefinieerd, tenzij anders is vermeld.

Volgens een eerste algemene werkwijze (A) kan een verbinding met de formule 2 worden bereid door een verbinding met de formule 10 waarin L een afsplitsbare groep voorstelt zoals een halogeenatoom (bijvoorbeeld een chlooratoom) of een trimethylsiloxylgroep, of een beschermd derivaat daarvan, onder basische omstandigheden te laten reageren met een verbinding met de formule RNH_2 of een zout of beschermd derivaat daarvan, indien nodig gevolgd door verwijdering van eventuele beschermende groepen zoals bijvoorbeeld wordt beschreven in werkwijze (D). De verbindingen met de formule 10 en RNH_2 kunnen bijvoorbeeld op de hierna beschreven wijze zijn beschermd. Een verbinding met de formule kan bijvoorbeeld zijn beschermd in de vorm van het isopropylideen-, tribenzoyl- of triacetyl-derivaat en een verbinding met de formule RNH_2 kan bijvoorbeeld zijn beschermd in de vorm van een N-benzyl-derivaat.

De reactie kan geschikt worden uitgevoerd hetzij bij afwezigheid of aanwezigheid van een oplosmiddel zoals een alcohol (bijvoorbeeld een lagere alcohol zoals propan-2-ol of t-butanol), een ether (bijvoorbeeld tetrahydrofuran of dioxan), een gesub-

stitueerd amide (bijvoorbeeld dimethylformamide)
een gehalogeneerde koolwaterstof (bijvoorbeeld chloro-
form) of acetonitrile, bij voorkeur bij een verhoogde
temperatuur (bijvoorbeeld een temperatuur tot aan
5 de terugvloei-temperatuur van het oplosmiddel) bij
aanwezigheid van een geschikt zuurwegvangend middel,
bijvoorbeeld een anorganische base zoals natrium-
of kaliumcarbonaat of een organische bases zoals
triethylamine, diisopropylethylamine of pyridine,
10 of van alkyleenoxyden zoals ethyleenoxyde of propyleen-
oxyde.

Verbindingen met de formule I en RNH_2 en
beschermden derivaten daarvan zijn hetzij bekende
verbindingen of kunnen volgens conventionele werkwijzen
15 worden bereid, bijvoorbeeld op de hierna beschreven
wijze.

Volgens een andere algemene werkwijze
(B) kan een verbinding met de formule 2 waarin X
een waterstofatoom of een methylgroep voorstelt,
20 worden bereid door herrangschikken (rearrangement)
van een verbinding met de formule 11, waarin X een
waterstofatoom of een methylgroep voorstelt of een
beschermd derivaat daarvan, door te verhitten bij
aanwezigheid van een base zoals een alkalimetaal-
25 hydroxyde (bijvoorbeeld natriumhydroxyde) of een
alkalimetaalcarbonaat (bijvoorbeeld natriumcarbonaat)
en geschikt in een oplosmiddel zoals een waterige
alcohol (bijvoorbeeld ethanol), zonodig gevolgd
door verwijderen van eventuele beschermende groepen.
30 De reactie kan geschikt worden uitgevoerd bij een
temperatuur in het traject van 50 tot 100°C.

Verbindingen met de formule 11 en beschermden
derivaten daarvan kunnen worden bereid door een
verbinding met een formule 12 waarin X een waterstof-
35 atoom of methylgroep voorstelt, of een beschermd
derivaat daarvan, te laten reageren met een sterke
base zoals een Grignard reagens (bijvoorbeeld isopropyl
magnesiumchloride), gevolgd door reactie met een
alkyleermiddel dat in staat is de gewenste groep R

in te voeren, bijvoorbeeld een geschikt halogeenhydrien of epoxyde. Wanneer R een 2-hydroxycyclopentylgroep is, kan deze verbinding bijvoorbeeld cyclopenteenoxyde zijn.

5 Verbindingen met de formule 12 en beschermde derivaten daarvan zijn hetzij bekende verbindingen of kunnen volgens conventionele werkwijzen worden bereid.

10 Volgens nog een andere algemene werkwijze (C) kan een verbinding met de formule 2 worden bereid uit een andere verbinding met de formule 2 onder toepassing van conventionele werkwijzen. Zo kan bijvoorbeeld hydrogeneren worden toegepast om een verbinding met de formule 2 waarin R een gesubstitueerde
15 cycloalkylgroep voorstelt te bereiden uit de overeenkomstige verbinding met formule 2 waarin R een gesubstitueerde cycloalkenylgroep is. Hydrogeneren kan ook worden gebruikt om een verbinding met de formule 2 waarin X een waterstofatoom voorstelt te
20 bereiden uit de overeenkomstige verbinding met formule 2 waarin X een chlooratoom voorstelt. In dit laatst genoemde geval vindt de hydrogenering plaats bij aanwezigheid van een zuurwegvangend middel zoals natriumacetaat.

25 Hydrogeneren volgens de algemene werkwijze (C) kan worden uitgevoerd onder toepassing van conventionele werkwijzen, bijvoorbeeld onder toepassing van waterstof bij aanwezigheid van een edelmetaalkatalysator (bijvoorbeeld palladium, Raney nikkel, platina
30 of rhodium). De katalysator kan bijvoorbeeld aanwezig zijn op een drager zoals houtskool of aluminiumoxyde, terwijl als alternatieve mogelijkheid een homogene katalysator zoals tris(trifenylfosfine) rhodiumchloride kan worden gebruikt. Het hydrogeneren zal in het
35 algemeen worden uitgevoerd in een oplosmiddel zoals een alcohol (bijvoorbeeld methanol of ethanol), een ether (bijvoorbeeld tetrahydrofuran of dioxan), een ester (bijvoorbeeld ethylacetaat) of water, of in

een mengsel van oplosmiddelen (bijvoorbeeld een mengsel van twee of meer van de zojuist beschreven oplosmiddelen), bij een temperatuur in het traject van -20 tot $+100^{\circ}\text{C}$ en onder een druk van 1 tot 10 atmosfeer.

5 Het zal duidelijk zijn dat het bij de boven beschreven omzettingen noodzakelijk of gewenst kan zijn om eventuele gevoelige groepen in de betreffende verbinding te beschermen om ongewenste nevenreacties te vermijden. Het kan bijvoorbeeld noodzakelijk zijn
10 om de hydroxylgroepen in een verbinding met de formule 10, 11 of 12 of het stikstofatoom in een verbinding met de formule RNH_2 te beschermen.

Voorbeelden van geschikte beschermende groepen voor hydroxylgroepen zijn onder andere acyl
15 (bijvoorbeeld hydrocarbylcarbonylgroepen zoals acetyl, benzoyl, pivaloyl en octanoyl); alkyl (bijvoorbeeld methyl, t-butyl en methoxymethyl); aralkyl (bijvoorbeeld benzyl, difenylmethyl, trifenylmethyl en p-methoxyfenyl-
difenylmethyl); en silyl (bijvoorbeeld trialkylsilyl
20 zoals t-butyldimethylsilyl) groepen. Twee naast elkaar liggende hydroxylgroepen kunnen voorts worden beschermd met een alkylideen (bijvoorbeeld isopropylideen) groep of met een disiloxanyl (bijvoorbeeld 1.1.3.3-tetraiso-
propyldisilox-1.3-diyl)groep. Bijzonder geschikte
25 beschermde derivaten van de verbindingen met de formule 10, 11 en 12 zijn de isopropylideen-, triacetyl-, tribenzoyl- en tri-t-butyldimethylsilylderivaten.

Voorbeelden van geschikte N-beschermende groepen voor een verbinding met de formule RNH_2 zijn
30 onder andere arylmethyl (bijvoorbeeld benzyl) groepen, acyl (bijvoorbeeld acetyl) groepen en silyl (bijvoorbeeld trimethylsilyl) groepen.

Volgens een andere algemene werkwijze (D) kan aldus een verbinding met de formule 2 worden bereid
35 door verwijderen van eventuele beschermende groepen uit een beschermd derivaat van de verbinding met formule 2. Het verwijderen van beschermende groepen kan gebeuren met conventionele technieken, zoals die

welke zijn beschreven in "Protective Groups in Organic Synthesis" door T.W. Greene (John Wiley and Sons, 1981).

Zo kunnen bijvoorbeeld OH-beschermende acylgroepen worden verwijderd door toepassing van methanol bij aanwezigheid van een base zoals kaliumcarbonaat, t-butylamine of ammoniak. Een isopropylideengroep kan worden verwijderd door met zuur gekatalyseerde hydrolyse (bijvoorbeeld onder toepassing van trifluorazijnzuur of zwavelzuur). t-Butyldimethylsilylgroepen kunnen worden verwijderd door alkalische hydrolyse (bijvoorbeeld onder toepassing van natriumhydroxyde in ethanol).

Een N-benzylgroep kan worden ^{af}gesplitst door hydrogenolyse bij aanwezigheid van een katalysator (bijvoorbeeld palladium op houtskool), bijvoorbeeld zoals beschreven in werkwijze (C). Een N-acylgroep (bijvoorbeeld een acetylgroep) of een trimethylsilylgroep kan worden verwijderd onder zure of basische omstandigheden (bijvoorbeeld onder toepassing van verdund zoutzuur of natriumhydroxyde). Specifieke diastereoisomeren van een verbinding met de formule 2 kunnen worden verkregen met conventionele werkwijzen, bijvoorbeeld door synthese uitgaand van een geschikt asymmetrisch uitgangsmateriaal onder toepassing van één van de vier beschreven werkwijzen of, als dit geschikt uitkomt, door een mengsel van isomeren van een verbinding met de formule 2 op conventionele wijze, bijvoorbeeld door gefractioneerde kristallisatie of chromatografie te scheiden.

In de hiervoor beschreven algemene werkwijzen kan de verbinding met de formule 2 worden verkregen in de vorm van een zout, geschikt in de vorm van een fysiologisch aanvaardbaar zout. Indien gewenst kunnen dergelijke zouten worden omgezet in de overeenkomstige vrije base met behulp van conventionele methoden.

Fysiologisch aanvaardbare zouten van de verbindingen met formule 2 kunnen worden bereid door een verbinding met de formule 2 te laten reageren met een geschikt zuur of base bij aanwezigheid van een geschikt oplosmiddel zoals acetonitrile, aceton, chloroform,

8803140.1

ethylacetaat of een alcohol (bijvoorbeeld methanol, ethanol of isopropanol).

Fysiologisch aanvaardbare zouten kunnen ook worden bereid uit andere zouten, waaronder
5 andere fysiologisch aanvaardbare zouten van de ver-
bindingen met formule 2, onder toepassing van conven-
tionele methoden.

De uitvinding wordt verder geïllustreerd aan de hand van de volgende tussenprodukten en voor-
10 beelden. De temperaturen zijn in °C. Organische
extracten werden, in indien aangegeven, gedroogd
boven watervrij natriumsulfaat. Dunnelaagchromatografie
(t.l.c.) vond plaats op siliciumdioxide. Kolomchromato-
grafie werd uitgevoerd op siliciumdioxide (Merck
15 7734) tenzij anders is vermeld en het siliciumdioxide
waarop reactiemengsels werden geadsorbeerd was eveneens
Merck 7734 tenzij anders is aangegeven. "Flash-kolom-
chromatografie"(FCC) werd uitgevoerd op silicium-
dioxide (Merck 9385). Florisil had een deeltjes-
20 grootte van 0,59-0,149 mm (60-100mesh) en werd
betrokken van BDH). Er werden de volgende afkortingen
gebruikt:

Systeem A-dichloormethaan:ethanol:0,88
ammoniakoplossing; Systeem B-ethylacetaat:methanol;
25 DEA-N,N-diisopropylethylamine; THF-tetrahydrofuran.
¹H-N.m.r spectra werden bepaald bij 250 MHz aan verdun-
de oplossingen in dimethylsulfoxyde.

Tussenprodukt 1
(fenylmethyl)ester van 3-aza-2-oxabicyclo
30 /2.2.1/ heptaan-3-carbonzuur

Azodicarbonamide (5,0g) werd bij 4° geroerd met een oplossing van kaliumhydroxyde (7,0g) in water (12ml). Na één uur roeren op een ijsbad werd het mengsel verdund met ijs/water (30 ml) en werd
35 de oplossing gefiltreerd. Het filtraat werd verdund met koude (2°) ethanol (100 ml) en de gevormde vaste stof werd afgefiltreerd, uitgewassen met ethanol, met methanol en met ether wat kaliumazodicarboxylaat (6,9 g) opleverde. Dit werd daarna gemengd met de

8803 140.

(fenylmethyl)ester van 3-aza-2-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-een-3-carbonzuur (0,82 g) in droge pyridine (60 ml) en onder roeren werd bij kamertemperatuur azijnzuur (2,02g) toegevoegd. Na één uur werd nog een portie azijnzuur (2,02 g) toegevoegd en werd het reactiemengsel 15,5h geroerd. Het mengsel werd onder verlaagde druk drooggedampt. Daarna werd nog meer azijnzuur toegevoegd om de overgebleven gele kleur van de diimide-voorloper te dempen. Het residu werd verdeeld tussen 0,5 M citroenzuur (75 ml) en ethylacetaat (75 ml) en de organische fase werd afgescheiden, gedroogd en onder vacuum geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd door middel van FCC waarbij werd geëlueerd met ethylacetaat : cyclohexaan (1:2) wat de in de titel genoemde verbinding (0,69 g) opleverde in de vorm van een olie.

T.l.c. (cyclohexaan:ethylacetaat, 2:1) Rf 0,25.

Tussenprodukt 2

(Fenylmethyl)ester van N-(cis-3-hydroxycyclopentyl)carbaminezuur

Een oplossing van de (fenylmethyl) ester van 3-aza-2-oxabicyclo[2.2.1]heptaan-3-carbonzuur (0,5 g) in azijnzuur (ijsazijn) (0,5 ml) werd toegevoegd aan een geroerde suspensie van poedervormig zink (0,35 g) in een mengsel van azijnzuur en water (1:1;4ml) en het mengsel werd 7,5h bij 60° geroerd. Er werd een aanvullende hoeveelheid zinkpoeder (0,14 g) en azijnzuur (1ml) toegevoegd en het roeren werd nog eens 16,5 h voortgezet. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd het mengsel gefiltreerd en werd de overmaat zink uitgewassen met 2 M zoutzuur (20 ml). Het bij elkaar gevoegde filtraat en de wasvloeistof werden geneutraliseerd met 8% natriumcarbonaat en geëxtraheerd in ethylacetaat (3x30ml). De samengevoegde organische extracten werden uitgewassen met pekeloplossing (30 ml), gedroogd en onder vacuum geconcentreerd. Zuiveren door middel van FCC waarbij werd geëlueerd met ethylacetaat:cyclohexaan (1:1) leverde een olie op (120 mg) die bij

88031407

staan vast werd en werd geherkristalliseerd uit cyclohexaan wat de in de titel genoemde verbinding opleverde (70 mg) smeltpunt 62-63°.

Tussenprodukt 3

5 (Fenylmethyl)ester van trans-N-/ $\bar{3}$ -(formyloxy) cyclopentyl/carbaminezuur

Diethylazodicarboxylaet (1,78 g) werd onder stikstof bij kamertemperatuur druppelsgewijze toegevoegd aan een geroerde oplossing van de (fenylmethyl)ester van N-(cis-3-hydroxycyclopentyl)carbaminezuur, (1,19g), 10 trifenylfosfine (2,68 g) en mierzuur (0,47 g) in THF (65 ml). De verkregen oplossing werd 2h geroerd en geconcentreerd wat een residu opleverde dat bij circa -10° onder stikstof gedurende 1 uur in ether (20 ml) 15 werd geroerd. Het mengsel werd verdund met cyclohexaan (20 ml) en de vaste stof werd afgefiltreerd en uitgewassen met ether:cyclohexaan (1:1;3 x circa 20 ml). Het samengevoegde filtraat en de wasvloeistoffen werden geconcentreerd en het verkregen residu werd gezuiverd 20 door FCC waarbij werd geëluëerd met ethylacetaat: cyclohexaan (2:3) wat de in de titel genoemde verbinding opleverde (1,18g); smeltpunt 45-48°.

Tussenprodukt 4

trans-3-Aminocyclopentanol hydrochloride

25 Een oplossing van de (fenylmethyl)ester van trans N-/ $\bar{3}$ -(formyloxy)cyclopentyl/carbaminezuur (1,1 g) in ethanol (40 ml) werd bij kamertemperatuur gedurende 1h geroerd met kaliumcarbonaat (0,25 g). Het mengsel werd daarna gefiltreerd en onder vacuum 30 geconcentreerd. De verkregen halfvaste stof werd opgelost in ethylacetaat (50 ml), gefiltreerd en het filtraat werd onder vacuum geconcentreerd waarbij een vaste stof overbleef die in ethanol (50 ml) met 5% palladium op koolstof (200 mg) als katalysator bij 35 een druk van één atmosfeer gedurende 20h werd gehydrogeneerd. De katalysator werd daarna vervangen door verse 5% palladium op koolstof (200 mg) en het hydrogeneren werd nog 20 uur voortgezet. Het reactiemengsel werd gefiltreerd en het filtraat werd onder vacuum

8803140.

geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd door middel van FCC waarbij werd geëlueerd met systeem A (40:10:1) wat een olie opleverde (0,26 g) die werd verdund met ethanol (40 ml) waarna werd aangezuurd met 3M ethanolisch zoutzuur en onder vacuum werd geconcentreerd wat de in de titel genoemde verbinding (0,34 g) opleverde. T.l.c. (systeem A, 40:10:1) Rf 0,1.

Tussenprodukt 5

/1 α .2 α .6 β -2-Methyl-6-/(fenylmethyl)amino/

10 cyclohexanol

Een mengsel van 2-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptaan (5,0g), benzylamine (5,15g) en water (0,8 ml) werd gedurende 7,5h onder stikstof onder terugvloei-
ling verhit. Zuiveren door middel van FCC waarbij werd geëlueerd met systeem B(40:1) leverde de in de titel genoemde verbinding (3,9 g) op in de vorm van een vaste stof.

T.l.c. (Systeem B, 20:1) Rf 0,33

20 Tussenprodukt 6

/1 α .2 α .6 β -6-Amino-2-methylcyclohexanol

hydrochloride

Een oplossing van /1 α .2 α .6 β -2-methyl-6-/(fenylmethyl)amino/cyclohexanol (3,5 g) in absolute ethanol (75 ml) werd gehydrogeneerd boven 10% palladium of houtskool (50% waterige pasta; 1,3 g) in absolute ethanol (25 ml). Het mengsel werd gefiltreerd en ingedampt tot circa 100 ml. De oplossing werd aangezuurd met circa 1M ethanolisch zoutzuur en het oplosmiddel werd onder vacuum verdampt wat een vaste stof opleverde die tweemaal werd herkristalliseerd uit isopropanol - ethylacetaat waarbij de in de titel genoemde verbinding met smeltpunt 194-195^o werd verkregen.

35 Voorbeeld I

N-/(1S,trans)-2-hydroxycyclopentyl/adenosine

Een mengsel van 6-chloorpurine- β -D-riboside (2,87 g) en (1S,trans)-2-aminocyclopentanolhydrochloride (1,38 g) werd gedurende 18h onder terugvloei-
koeling

8803 140.

verhit in isopropanol (100 ml) dat DEA(3,87 g) bevatte.
Aan de afgekoelde oplossing werd silicagel (20 g)
toegevoegd en de suspensie werd onder verlaagde druk
ingedampt. De gedroogde drager werd toegevoegd aan
5 een kolom van silicagel (250 g) en werd geëlueerd
met systeem B(9:1). De juiste eluatens werden verzameld
en onder verlaagde druk ingedampt wat een wit poeder
opleverde. Kristallisatie uit ethylacetaat en methanol
leverde de in de titel genoemde verbinding op in
10 de vorm van een wit poeder (2,3g), smeltpunt 163-
164^o.
T.l.c. (Systeem B,9:1) Rf 0,23.

Voorbeeld II

15 N-(1R,trans)-2-Hydroxycyclopentyladenosine
Een mengsel van 6-chloorpurine- β -D-riboside
(2,87 g) en (1R,trans)-2-aminocyclopentanolhydrochloride
(1,38 g) werd gedurende 18h onder terugvloei-koeling
verhit in isopropanol (100 ml) dat DEA (3,87g) bevatte.
20 Bij afkoelen zette zich een poeder af dat werd afge-
filtreerd, werd uitgewassen met propan-2-ol (50 ml)
en onder vacuum werd gedroogd wat de in de titel
genoemde verbinding opleverde (2,35g), smeltpunt
235-236^o.
25 T.l.c. (Systeem B, 9:1) Rf 0,23.

Voorbeeld III

N-(trans-5-Hydroxycyclopent-2-enyl)adenosine
Een mengsel van 6-chloorpurine- β -D-riboside
30 (0,86 g), trans-3-aminocyclopent-1-en-4-ol, 4-methylben-
zeensulfonaat (0,69 g) en DEA(0,52 g) in isopropanol
(35 ml) werd een nacht lang onder stikstof onder
roeren onder terugvloei-koeling verhit. Het afgekoelde
mengsel werd onder vacuum geconcentreerd wat een
35 olie opleverde (2,56 g) die werd gezuiverd door
kolomchromatografie op siliciumdioxide (Merck
9385, gedeactiveerd met 1% triethylamine) waarbij
werd geëlueerd met systeem B(10:1) waarbij een vaste
stof (0,522 g) werd verkregen. Deze werd herkristalli-

8803140.

seerd uit ethylacetaat (15 ml) wat de in de titel genoemde verbinding (185 mg) opleverde.

T.l.c. op siliciumdioxide gedeactiveerd met 1% triethylamine(systeem B,10:1)Rf 0,25.

5 $^1\text{H-N.m.r.}$ (2.12-2.28(1H,m), 2.65-2.80(1H,m), 3.5-3.78(2H,m), 4.0(1H,ddd), 4.18(1H,m), 4.35(1H,m), 4.63(1H,q), 5.05(1H,brm), 5.2-5.3 en 5.4-5.55(4H,2xm), 5.7 en 5.86(2H,2xm), 5.92(1H,d), 7.92(1H,brd), 8.25(1H,brs), 8.4(1H,s).

10 Voorbeeld 4
N-(cis-2-Hydroxycyclopent-4-enyl)adenosine,
(diastereoisomeren 1 en 2).

15 Een mengsel van 6-chloorpurine-~~β~~-D-riboside (2,01 g), cis-2-hydroxycyclopent-4-enylaminehydrochloride (1,42 g), DEA(2,71 g) en isopropanol (100ml) werd 20h onder terugvloei koeling verhit. De verkregen oplossing werd geadsorbeerd op siliciumdioxide en gezuiverd door kolomchromatografie waarbij werd
20 geëlueerd met systeem A (30:8:1) waarbij een schuim werd verkregen dat werd gewreven met systeem B(10:1; 20ml) wat kristallen¹ (1,05 g) opleverde.

De moedervloeistof werd drooggedampt en de verkregen vaste stof werd herkristalliseerd uit
25 methanol (5 ml) wat opleverde

Diastereoisomeer 1 van de in de titel genoemde verbinding (0,31 g).

Optische rotatie $C=0,5465\%$ (w/v) in $\text{DMSO} \left[\alpha \right]_{\text{D}}^{20} = -1,5^{\circ}$

30 Berekend voor Analyse: gevonden: C, 50.5; H, 5.5; N, 19.5;

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 0.4\text{CH}_4 \cdot 0.0.1\text{H}_2\text{O}$ C, 50.8; H, 5.8; N, 19.2%

De kristallen¹ (1,05 g) werden hergekristalliseerd uit methanol (20 ml) wat Diastereoisomeer 2

35 opleverde van de in de titel genoemde verbinding (0,46g) met smeltpunt 212,5-214^o.

Optische rotatie $C=0,52957\%$ (w/v) in $\text{DMSO} \left[\alpha \right]_{\text{D}}^{20} = -131,8^{\circ}$.

Analyse gevonden : C, 50.9; H, 5.5; N, 19.9;

Berekend voor $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ C, 51.05; H, 5; N, 19.8%.

Voorbeeld V

N-(cis-2-Hydroxycyclopent-4-enyl)adenosine

Een mengsel van 6-chloorpurine- β -D-riboside
(2,01 g), cis-2-hydroxycyclopent-4-enylamine hydro-
chloride (1,42g), DEA(3,19g) en isopropanol (100ml)
werd 22h onder terugvloei-
koeling verhit. De verkregen
oplossing werd geadsorbeerd op siliciumdioxide en
gezuiverd door kolomchromatografie waarbij werd
geëluëerd met systeem B(5:1) om de in de titel
genoemde verbinding (1,7g) in de vorm van een schuim te
winnen.

T.l.c. (Systeem A, 50:8:1)Rf 0,11.

Analyse: gevonden: C,49,5; H,5.6; N,18.9;

Berekend voor $C_{15}H_{19}N_5O_5 \cdot 0.9H_2O$ C,49.3;H,5.7;N,19.2%.

15 Voorbeeld VI

N-(trans-2-Hydroxycyclopentyl)-2-methyladenosine

Een mengsel van 6-chloor-2-methyl-9-(β -D-
ribofuranosyl)-9H-purine(902mg), trans-2-aminocyclo-
pentanol (404mg), DEA (517mg) en isopropanol (35ml)
werd onder roeren gedurende 22h onder stikstof onder
terugvloei-
koeling verhit. Er werd een aanvullende
hoeveelheid trans-2-aminocyclopentanol (202mg) en
DEA (259mg) toegevoegd en het verhitten onder terug-
vloei-
koeling werd nog 5h gehandhaafd. Het afgekoelde
mengsel werd onder vacuum geconcentreerd en het residu-
schuim (1,9g) werd gezuiverd door kolomchromatografie
op siliciumdioxide (Merck 9385, gedeactiveerd met
triethylamine), waarbij werd geëluëerd met systeem
B (10:1) wat een vaste stof (1,01 g) opleverde. Deze
werd gezuiverd door kolomchromatografie op silicium-
dioxide (Merck 9385) waarbij werd geëluëerd met systeem
B(10:1) wat de in de titel genoemde verbinding oplever-
de (0,57 g), smeltpunt 188-192°.

Analyse gevonden: C,52.6; H,6.5; N19.0;

35 Berekend voor $C_{16}H_{23}N_5O_5$ C,52.6; H,6.3; N 19.2%.

Voorbeeld VII

N-(2 β -Hydroxy-2-methylcyclopentyl)adenosine

8803 140.

Een mengsel van 6-chloorpurine-~~β~~-D-riboside (1,0g) en trans-2-amino-1-methylcyclopentanolhydrochloride (0,55g) in isopropanol (50ml) dat DEA(1,35g) bevatte, werd 24h onder terugvloei-koeling verhit.

5 De suspensie werd geadsorbeerd op siliciumdioxide en gezuiverd door kolomchromatografie waarbij werd geëluëerd met systeem B(9:1) waarbij een poeder werd verkregen.

Kristallisatie uit isopropylacetaat en methanol leverde de in de titel genoemde verbinding op (0,75g).

T.l.c. (Systeem B, 9:1) Rf 0,35

Analyse gevonden: C,50.9; H,6.6; N,18.0;

15 Berekend voor $C_{16}H_{23}N_5O_5 \cdot 0.1C_5H_{10} \cdot 0.75 H_2O$ C,51.1; H,6.5; N,18.05%.

Voorbeeld 8

N-(cis-3-Hydroxycyclopentyl)adenosine

6-Chloorpurine-~~β~~-D-riboside(1,0g), cis-3-aminocyclopentanol (0,48g) en DEA (0,96g) werden onder terugvloei-koeling in isopropanol (50ml) gedurende 20 30h geroerd. De oplossing liet men afkoelen tot kamertemperatuur en werd geconcentreerd onder vacuum. Zuiveren door FCC waarbij werd geëluëerd met systeem A (50:10:1) leverde de in de titel genoemde verbinding 25 (0,9g) op in de vorm van een schuim.

T.l.c.(Systeem A 50:10:1) Rf0,4

Analyse gevonden: C,50.3; H,6.3; N,18.9;

Berekend voor $C_{15}H_{21}N_5O_5 \cdot 0.5H_2O \cdot 0.2C_4H_8O_2$ C,50.1; H,6.2; N,19.0%.

30 Voorbeeld 9

N-(trans-4-Hydroxycyclohexyl)adenosine

Een mengsel van 6-chloorpurine-~~β~~-D-riboside (1,15g), trans-4-aminocyclohexanolhydrochloride (0,61g), triethylamine (1,12ml) en isopropanol (50ml) werd 35 onder terugvloei-koeling 18h verhit. Er werd meer trans-4-aminocyclohexanolhydrochloride (0,30g) en triethylamine (0,56ml) toegevoegd en het verhitten

8803140.

werd nog 7h voortgezet. Er werd nog een verdere
hoeveelheid trans-4-aminocyclohexanolhydrochloride
(0,30g) en triethylamine (0,56ml) toegevoegd en
het verhitten werd nog 18 uur voortgezet. Het verkregen
5 mengsel werd geadsorbeerd op siliciumdioxyde en
gezuiverd door kolomchromatografie waarbij werd
geëluëerd met systeem A (30:8:1) wat een schuim
opleverde. Dit werd uitgewassen in hete ether die
daarna werd verdampt waarbij de in de titel genoemde
10 verbinding (0,82g) overbleef als een vaste stof.
T.l.c. (Systeem A 30:8:1) Rf 0,41
Analyse, gevonden: C,52.2; H,6.5; N,18.7;
Berekend voor $C_{16}H_{23}N_5O_4$ C,52.6; H,6.3; N,19.0%.

15 Voorbeeld 10

N-(trans-2-Hydroxycyclohexyl)adenosine

Een mengsel van 6-chloorpurine- β -D-riboside
(1,15g) , trans-2-hydroxycyclohexylaminehydrochloride
(0,67g), DEA (1,14g) en isopropanol(50ml) werd onder
20 terugvloei koeling gedurende 22h verhit. De verkregen
oplossing werd geadsorbeerd op siliciumdioxyde en
gezuiverd door kolomchromatografie waarbij werd
geëluëerd met systeem A (30:8:1) waarbij een schuim
werd verkregen dat werd opgelost in ethanol (50ml)
25 en opnieuw werd geadsorbeerd op siliciumdioxyde.
Verder zuiveren door kolomchromatografie onder
elueren met systeem B (5:1) leverde een vaste stof
op die werd opgelost in ethylacetaat (20ml) en werd
geprecipiteerd met cyclohexaan (80ml) wat de in
30 de titel genoemde verbinding (0,48g) opleverde.
T.l.c. (Systeem B, 10:1) Rf 0,10
Analyse, gevonden: C,53.1;H,6.7; N,17.9%
Berekend voor
 $C_{16}H_{23}N_5O_5 \cdot 0.2C_6H_{12} \cdot 0.2H_2O$ C,53.5; H,6,7; N,18.15%.

35 Voorbeeld 11

N-(cis-2-Hydroxycyclohexyl)adenosine

Een mengsel van 6-chloorpurine- β -D-riboside
(1,15g), cis-2-hydroxy-cyclohexylaminehydrochloride
(0,67g), DEA(1,14g) en isopropanol (50ml) werd 30h

8803 140.

onder terugvloei-koeling verhit. De verkregen oplossing werd geadsorbeerd op siliciumdioxide en gezuiverd door kolomchromatografie waarbij werd geëluëerd met systeem B (2:1) wat een vaste stof opleverde die werd opgelost in ethanol (100ml) en opnieuw werd geadsorbeerd op siliciumdioxide. Verder zuiveren door kolomchromatografie waarbij werd geëluëerd met systeem B (5:1) leverde een vaste stof op die werd geherkristalliseerd uit methanol (20 ml) waarbij de in de titel genoemde verbinding werd verkregen (0,32g), smeltpunt 210-211°. T.l.c. (Systeem B, 5:1) Rf 0,27.

Voorbeeld 12

N-(trans-3-Hydroxycyclohexyl)adenosine
Een mengsel van 6-chloorpurine- β -D-riboside (1,0g) en trans-3-aminocyclohexanolhydrochloride (0,53g) in isopropanol (50ml) dat DEA (1,35g) bevatte werd 3 dagen onder terugvloei-koeling verhit. De verkregen suspensie werd geadsorbeerd op siliciumdioxide en gezuiverd door kolomchromatografie waarbij werd geëluëerd met systeem A (30:8:1) wat een schuim opleverde. Kristallisatie uit een mengsel van isopropanol en isopropylacetaat leverde de in de titel genoemde verbinding op (0,7g). T.l.c. (Systeem A, 50:8:1) Rf 0,27.
Analyse gevonden: C, 51.8; H, 6.6; N, 18.2%;
Berekend voor $C_{16}H_{23}N_5 \cdot 0.1 C_5H_{10}O_2 \cdot 0.05H_2O$ C, 51.5; H, 6.55; N, 18.2%.

Voorbeeld 13

N-(cis-3-Hydroxycyclohexyl)adenosine
6-Chloorpurine- β -D-riboside (1,0g) en cis-3-aminocyclohexanolhydrochloride (0,53g) werden behandeld volgens de methode van voorbeeld 12 (behalve dat het mengsel twee dagen onder terugvloei-koeling werd verhit) om de in de titel genoemde verbinding (0,58g) te verkrijgen. T.l.c. (Systeem A, 30:8:1) Rf 0,27

8803 140.

Analyse, gevonden: C, 52.1; H, 6.9; N, 17.2;
Berekend voor $C_{16}H_{23}N_5 \cdot 0.3C_5H_{10}O_2 \cdot 0.5H_2O$ C, 51.9;
H, 6.7; N, 17.3%.

Voorbeeld 14

5 N-(trans-4-Hydroxycyclohexyl)-2-methyladenosine

Een mengsel van 6-chloor-2-methyl-9-(β -D-ribo-
furanosyl)-9H-purine (902mg), trans-4-aminocyclohexanol
hydrochloride (1.14g) en DEA (1,94g) in isopropanol
(50ml) werd onder roeren onder stikstof gedurende
10 17 uur onder terugvloei koeling verhit. Het verkregen
afgekoelde reactiemengsel werd geadsorbeerd op silicium-
dioxyde (Merck 9385) en gezuiverd door kolomchromato-
grafie op siliciumdioxyde (Merck 9385) waarbij werd
geëluëerd met systeem B (10:1 en daarna 8:1) wat
15 de in de titel genoemde verbinding opleverde (0,9g)
in de vorm van een vaste stof.

T.l.c. (Systeem B, 5:1) Rf 0,2

Analyse, gevonden: C, 52,3; H, 6.7; N, 16.7;
Berekend voor $C_{17}H_{25}N_5O_5 \cdot 0.33C_4H_8O_2 \cdot 0.0.67$ C, 52.3;
20 H, 6.95; N, 16.6%.

Voorbeeld 15

N-(cis-2-Hydroxycyclopentyl)adenosine

Een mengsel van N-(cis-2-hydroxycyclopent-
4-enyl)adenosine (1,6g), 5% platina op houtskool
25 (0,3g) en ethanol (80ml) werd 20h bij aanwezigheid
van waterstof geroerd. Het verkregen mengsel werd
gefiltreerd en het filtraat werd ingedampt. Het residu
werd opgelost in methanol (50ml) en de oplossing werd
verdampt waarbij de in de titel genoemde verbinding
30 (1,2g) als een schuim werd verkregen.

T.l.c. (Systeem A, 30:8:1) Rf 0,30.

Analyse, gevonden: C, 49.6; H, 6.15; N, 19.1;
Berekend voor $C_{15}H_{21}N_5O_5 \cdot 0.3CH_4O \cdot 0.5H_2O$ C, 49.6; H, 6.3;
N, 18;9%.

35

Voorbeeld 16

N-(trans-2-Hydroxycyclopentyl)adenosine

Een mengsel van 6-chloorpurine-~~β~~-D-riboside (1,15g), trans-2-aminocyclopentanol (0,41g), triethylamine (0,41g) en isopropanol (50ml) werd onder terugvloeikoeling gedurende 20h verhit. Er werden verdere hoeveelheden trans-2-aminocyclopentanol (0,08g) en triethylamine(0,08g) toegevoegd en het verhitten werd 4h voortgezet. Het verkregen mengsel werd geadsorbeerd op siliciumdioxide en gezuiverd door kolomchromatografie waarbij werd geëlueerd met systeem A (30:8:1) waarbij een vaste stof (0,48g) werd verkregen. Deze werd opnieuw gezuiverd door kolomchromatografie waarbij werd geëlueerd met systeem B (12:1) wat een schuim opleverde dat werd gewreven met ether om de in de titel genoemde verbinding (0,31g) te verkrijgen als een 2:1 mengsel van diastereoisomeren.

T.l.c.(Systeem B, 12:1) Rf 0,35.

Analyse, gevonden: C,50.8; H,6.25; N,18.8;

Berekend voor $C_{15}H_{21}N_5O_5 \cdot 0.17(C_2H_5)_2 \cdot 0.05H_2O$
C,50.5; H,6.4; N,18.8%.

Voorbeeld 17

N-(trans-3-Hydroxycyclopentyl)adenosine

6-Chloorpurine-~~β~~-D-riboside (0,63g), trans-3-aminocyclopentanolhydrochloride (0,3g) en DEA (0,63g) werd 3,5 dagen lang in isopropanol (30ml) geroerd en onder terugvloeikoeling verhit. Het reactiemengsel liet men afkoelen tot kamertemperatuur, waarna zich een neerslag vormde dat werd opgelost door toevoegen van methanol. De oplossing werd geadsorbeerd op siliciumdioxide (Merck 9385) en gezuiverd door FCC waarbij werd geëlueerd met systeem B (3:1) waardoor een poeder werd verkregen. Een laatste zuivering door kolomchromatografie op siliciumdioxide (Merck 7734) waarbij werd geëlueerd met systeem B (3:1) leverde de in de titel genoemde verbinding op (44mg), smeltpunt 208-210°, in de vorm van een mengsel van diastereo-isomeren, verhouding 52:48.

8803 140.

$^1\text{H-N.m.r.}\delta$ 1.4-2.2(6H,m) 3.5-3.78(2H,m), 3.99(1H,m),
4.1-4.2(1H,m) 4.2-4.3(1H,m), 4.55(1H,d), 4.62(1H,m),
4.8(1H,brm), 5.22(1H,d) 5.42-5.52(2H,m), 5.9(1H,d), 7.82
(1H,brd), 8.2(1H,brs), 8.83(1H,s).

5

Voorbeeld 18

N-(cis-4-Hydroxycyclohexyl)adenosine

6-Chloorpurine- β -D-riboside (1,0g) , cis-
4-aminocyclohexanolhydrochloride (0,53g) en DEA
10 (0,96g) werd gedurende 20h in isopropanol (50ml)
onder terugvloeiing verhit en geroerd. Na afkoelen
tot kamertemperatuur werd de oplossing geadsorbeerd
op Florisil en gezuiverd door kolomchromatografie
waarbij werd geëluëerd met systeem A (50:8:1) wat
15 een schuim opleverde. Verder zuiveren door kolom-
chromatografie als tevoren, leverde de in de titel
genoemde verbinding op (0,55g) in de vorm van een
schuim.

T.l.c. (Systeem A, 50:8:1) Rf 0,07.

20 Analyse gevonden: C,51.9; H,7.0; N,17.5;
Berekend voor $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 0.55\text{EtOH} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ C,51.85;
H,6.8; N,17,7%.

Voorbeeld 19

25 α .2 β .3 β .7N-[2-Hydroxy-3-methylcyclohexyl]
adenosine

Een mengsel van 6-chloor-purine- β -D-riboside
(1,0g) α .2 β .6 β]-6-amino-2-methylcyclohexanol
hydrochloride (0,58g) en DEA (0,9g) in isopropanol
30 (35ml) werd 26h onder terugvloeiing verhit. De
verkregen oplossing werd geadsorbeerd op Florisil
en gezuiverd door kolomchromatografie waarbij werd
geëluëerd met systeem B (20:1 en daarna 10:1) wat
de in de titel genoemde verbinding opleverde (0,884g),
35 smeltpunt 128-133 $^{\circ}$, in de vorm van een 47:53 mengsel
van diastereoisomeren.

T.l.c. (Systeem B, 5:1) Rf 0,65.

Analyse gevonden: C,53.0; H,6.8; N,16.8;

Berekend voor $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 0.3\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ C,52.8; H,6.7;

8803 140.

N, 19.9%.

Voorbeeld 20

2-Chloor-N-[(1S,trans)-2-hydroxycyclopentyl]
adenosine

5 Een mengsel van 2,6-dichloor-9-(2'.3'.5'-
tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-9H-purine (1,68g),
(1S,trans)-2-aminocyclopentanolhydrochloride (380mg)
en DEA(1,4ml) in isopropanol (25ml) werd gedurende
5,5h onder stikstof geroerd en onder terugvloei-
10 koeling verhit. Het mengsel werd onder vacuum geconcentreerd
en een oplossing van het residu in methanol (25ml)
werd behandeld met waterige ammoniak (2ml). Het ver-
kregen mengsel werd 16h geroerd en werd daarna onder
vacuum geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd door
15 kolomchromatografie waarbij werd geëlueerd met systeem
A (75:8:1) waarbij een schuim werd verkregen (570mg) .
Dit werd opgelost in ethylacetaat (10ml) en de verkregen
oplossing werd uitgegoten in cyclohexaan (80ml) waarbij
een vaste stof werd verkregen. De vaste stof en de
20 kristallisatievloeistof werden samengevoegd, onder
vacuum geconcentreerd en het residu werd opgelost in
methanolische ammoniak (10ml). De oplossing liet men
4 dagen staan en werd daarna onder vacuum geconcentreerd
wat een olie (570mg) opleverde die werd gezuiverd door
25 kolomchromatografie waarbij werd geëlueerd met systeem
A (50:8:1) wat de in de titel genoemde verbinding op-
leverde (212 mg).

T.l.c. (Systeem A, 50:8:1) Rf 0,16.

Analyse, gevonden: C, 45.9; H, 5.55; N, 16,7;

Berekend voor $C_{15}H_{20}N_3O_5 \cdot 0.5C_2H_6O \cdot 0.6H_2O$ C, 45.85;

30 H, 5.7; N, 16.7%.

Voorbeeld 21

2-Chloor-N-[(1R,trans)-2-hydroxycyclopentyl]
adenosine

35 Een mengsel van 2,6-dichloor-9-(2'.3'.5'-
tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-9H-purine (1,68g) ,
(1R-trans)-2-aminocyclopentanolhydrochloride (380mg)
en DEA (1,4ml) in isopropanol (25ml) werd gedurende

8803140.

5h onder stikstof onder terugvloei-
koeling verhit en geroerd. Het reactiemengsel werd onder vacuum geconcentreerd en een oplossing van het residu in methanol (10ml) werd behandeld met verzadigde methanolische ammoniak (20 ml) en 8 dagen op kamertemperatuur gehouden. Het mengsel werd geconcentreerd onder vacuum en het residu werd gezuiverd door kolomchromatografie waarbij werd geëluëerd met systeem A (50:8:1) waarbij een glas (770mg) werd verkregen. Dit werd opgelost in heet ethylacetaat (40ml) en de verkregen oplossing werd uitgegoten in cyclohexaan (160ml) wat een vaste stof opleverde (447mg). Deze werd samengevoegd met het residu van de verdamping van de kristallisatievloeistof en de verkregen vaste stof (1,2g) werd geadsorbeerd op siliciumdioxide en gezuiverd door kolomchromatografie waarbij werd geëluëerd met systeem A (75:8:1 en daarna 50:8:1) wat een glas (830mg) opleverde. Dit werd opgelost in hete ethylacetaat (20ml) en de verkregen oplossing werd uitgegoten in cyclohexaan (160ml) wat de in de titel genoemde verbinding (598mg) in de vorm van een vaste stof opleverde.

T.l.c. (Systeem A, 50:8:1) Rf 0,20.
Analyse, gevonden: C, 47.6; H, 5.5; N, 17.35;
Berekend voor $C_{15}H_{20}ClN_5 \cdot 0.1C_6H_{12}$ C, 47.55; H, 5.4; N, 17,75%.

Voorbeels 22

trans-2-Chloor-N-(4-hydroxycyclohexyl)adenosine

30 Een mengsel van 2.6-dichloor-9-(2'.3'.5'-tri-O-benzoyl-~~B~~-D-ribofuranosyl)-9H-purine (1,68g), trans-4-aminocyclohexanolhydrochloride (424mg) en DEA (1,4ml) in isopropanol (25ml) werd geroerd en onder stikstof gedurende 4,5h onder terugvloei-
35 koeling verhit. Men liet het reactiemengsel afkoelen gedurende 30 minuten en daarna werd het onder vacuum geconcentreerd wat een schuim opleverde dat werd opgelost in methanol (10ml) waarna verzadigde methanolische ammoniak (20ml) werd toegevoegd. De verkregen oplossing

8803140.

werd 6 dagen op kamertemperatuur gehouden en werd
daarna geadsorbeerd op siliciumdioxide en gezuiverd door
kolomchromatografie waarbij werd geëluëerd met systeem
A (75:8:1 en daarna 30:8:1) wat een olie opleverde
die bij staan kristalliseerde tot een vaste stof
5 (1,02g). Deze werd opgelost in ethanol, gefiltreerd
en het filtraat werd geconcentreerd onder vacuum en
met ethylacetaat gewreven wat een vaste stof gaf.
De vaste stof werd opnieuw gezuiverd door kolomchromatografie
10 waarbij werd geëluëerd met systeem B (5:1)
om de in de titel genoemde verbinding te verkrijgen
(405mg), smeltpunt 203-204°.
Analyse, gevonden: C, 47.9; H, 5.6; N, 15.75;
Berekend voor $C_{16}H_{22}ClN_5 \cdot 0.35C_4H_8O_2 \cdot 0.4H_2O$ C, 47.75;
H, 5.9; N, 16.0%.

15

Voorbeeld 23

Fumaarzuurzout van N-[(1S,trans)-2-Hydroxycyclopentyl]adenosine (1:1).

Fumaarzuur (1,2g) werd toegevoegd aan een
20 onder terugvloeiokoeling kokende oplossing van N-[(1S,
trans)-2-hydroxycyclopentyl]adenosine (7,03g) in
isopropanol (105 ml). De verkregen hete oplossing werd
gefiltreerd en het filtraat werd afgekoeld waarna
men het liet kristalliseren. Na 2h bij 20° werd
25 het kristallijne produkt afgefiltreerd, uitgewassen
met isopropanol (10ml) en onder vacuum bij 50° gedurende
20h gedroogd wat de in de titel genoemde verbinding
(6,5g), smeltpunt 179-180°, opleverde. Het chromatografische
gedrag van dit zout leek op dat van een
30 authentiek monster van de vrije base.

Voorbeeld 24

N-[(1S,trans)-2-Hydroxycyclopentyl]adenosine
(1S)-(+)-10-kamfersulfonzuurzout.

35

Een mengsel van N-[(1S,trans)-2-hydroxycyclopentyl]adenosine (3,51g) en (1S)-(+)-10-kamfersulfonzuur (2,44g) in isopropanol (35ml) werd onder stikstof onder terugvloeiokoeling verhit tot een heldere oplossing

8803 1407

was verkregen. De oplossing werd verdund met isopropyl-
acetaat (50ml) en het mengsel werd onder roeren
afgekoeld tot circa 25°. De verkregen kristallijne
vaste stof werd afgefiltreerd, uitgewassen met een
5 mengsel van isopropanol:isopropylacetaat(1:2; 2x15ml)
en onder vacuum gedroogd bij 40° wat de in de titel
genoemde verbinding (5,31g) opleverde met smeltpunt
150-152°.

Analyse, gevonden: C,51.25; H,6.7; N,11.9; S,5.3;
10 Berekend voor C₂₅H₃₇N₅O₉S C,51.4; H,6.4; N,12.0;
S,5.5%.

Voorbeeld 25

N-(trans-2-Hydroxycyclooctyl)adenosine

Een mengsel van trans-2-aminocyclooctanol
15 (0,34g), 6-chloorpurine-~~P~~-D-riboside (0,70g) en DEA
(0,60g) werd in isopropanol (25ml) gedurende 24h onder
terugvloei koeling verhit. De verkregen oplossing werd
geadsorbeerd op Florisil en gezuiverd door kolom-
chromatografie waarbij werd geëlueerd met systeem
20 B(9:1) wat de in de titel genoemde verbinding opleverde
(0,43g).

T.l.c. (Systeem B, 9:1) Rf 0,38.

Analyse, gevonden: C,53.05; H, 7.0; N, 16,9;
25 Berekend voor C₁₈H₂₇N₅O₅.075H₂O C,53.1; H,7.1;; N,17.2%.

De volgende voorbeelden illustreren farma-
ceutische formuleringen (preparaten) volgens de
uitvinding die N-(1S,trans)-2-hydroxycyclopentyl/
adenosine als actief bestanddeel bevatten. Fysiologisch
30 aanvaardbare zouten en/of solvaten van deze verbinding
en andere verbindingen met formule 2 en hun fysiologisch
aanvaardbare zouten en/of solvaten kunnen op een soort-
gelijke wijze tot preparaten worden geformuleerd.

	<u>1. Orale capsule</u>	per capsule
35	actief bestanddeel	50mg
	magnesiumstearaat	0,5 mg
	zetmeel 1500*	49,5 mg

* een vorm van direct comprimeerbaar zetmeel

Meng de gezeefde geneeskrachtige component met de excipiëntia. Vul met het mengsel harde gelatine-capsules met geschikte afmetingen met behulp van een vulmachine.

5	2. <u>Orale siroop</u>	per dosis van 5ml
	actief bestanddeel	25mg
	hydroxypropylmethylcellulose USP	
	(viskositeitstype 4000)	25mg
10	buffer	} voor zover nodig
	smaakstof	
	kleurstof	
	conserveermiddel, zoetmiddel	
15	gezuiverd water	aanvullen tot 5ml

Dispergeer de hydroxypropylmethylcellulose in heet water, koel af en meng daarna met een waterige oplossing die het actieve bestanddeel en de andere componenten van het preparaat bevat. Breng de verkregen oplossing op volume en meng goed. Klaar de siroop door filtreren en verpak deze in glazen flessen met geschikte voor kinderen niet te openen afsluitingen.

	3. <u>Oraal tablet</u>	per tablet
25	actief bestanddeel	100 mg
	croscarmellose natrium	30 mg
	magnesiumstearaat	3 mg
	microkristallijnecellulose voldoende voor een tablet met een kerngewicht	
30		van 300 mg

Zeef alle ingrediënten en meng ze tezamen in een geschikte menginrichting tot het mengsel homogeen is. Pers met geschikte ponsstempels tot tabletten in een automatische tabletteermachine. De tabletten kunnen worden bekleed met een dun polymeerlaagje dat kan worden aangebracht met gebruikelijke bekledings-technieken voor dergelijke laagjes. In het bekledings-laagje kan een pigment worden opgenomen.

	4. <u>Tablet voor plaatsing onder de tong</u>	per tablet
	actief bestanddeel	2mg
	hydroxypropylmethylcellulose	5mg
	magnesiumstearaat	1mg
5	mannitol voldoende voor het	
	bereiken van een tablet met een	
	kerngewicht van	65mg

10 Zeef het actieve bestanddeel en meng dit met
de mannitol en de hydroxypropylmethylcellulose. Voeg
een voldoende hoeveelheid gezuiverd water toe om
te granuleren. Zeef de korrels na drogen, meng ze
met magnesiumstearaat en pers er met geschikte pers-
15 stempels in een automatische tabletteermachine
tabletten van .

	5. <u>Oplossing voor inhaleren</u>	per dosis van 2ml
	actief bestanddeel	22 mg
	natriumchloride	qs
20	natriumhydroxydeoplossing tot pH 7,2	
	fosfaatbuffer voor pH 7,2	0,2 ml
	water geschikt voor injectie- doeleinden aanvullen tot	2 ml.

25 Los het actieve bestanddeel op in water dat
geschikt is voor injectiedoeleinden. Los het natrium-
chloride er in op en titreer de verkregen oplossing
tot pH 7,2 met natriumhydroxydeoplossing; voeg de
fosfaatbufferoplossing toe. Vul de oplossing tot
30 het juiste volume aan met water dat geschikt is voor
injectiedoeleinden en steriliseer door middel van
membraanfiltratie. Vul de oplossing aseptisch af
in houders die geschikt zijn voor inhalatie door
middel van vernevelen.

C O N C L U S I E S

1. Verbinding met formule 2 waarin X een waterstof- of chlooratoom, of een methylgroep voorstelt en R een cycloalkyl- of cycloalkenyling voorstelt met 5 tot 8 koolstofatomen, welke ring is gesubstitueerd door een hydroxylgroep en eventueel is gesubstitueerd door een C₁₋₆ alkylgroep en zouten en solvaten daarvan.

2. Verbindingen met formule 2 volgens conclusie 1 waarbij X een waterstofatoom of een methylgroep voorstelt en fysiologisch aanvaardbare zouten en solvaten daarvan.

3. Verbindingen met formule 2 volgens conclusie 2 waarin X een waterstofatoom voorstelt en fysiologisch aanvaardbare zouten en solvaten daarvan.

4. Verbindingen met formule 2 volgens één der conclusies 1 tot 3 waarin R een cycloalkyl- of cycloalkenyling voorstelt met 5 of 6 koolstofatomen, die is gesubstitueerd door een hydroxylgroep en eventueel is gesubstitueerd door een C₁₋₃ alkylgroep, en fysiologisch aanvaardbare zouten en solvaten daarvan.

5. Verbindingen met formule 2 volgens conclusie 4 waarin R een cycloalkylring voorstelt met 5 of 6 koolstofatomen die is gesubstitueerd door een hydroxylgroep en eventueel is gesubstitueerd door een C₁₋₃-alkylgroep aan hetzelfde koolstofatoom als de hydroxylgroep, en fysiologisch aanvaardbare zouten en solvaten daarvan.

6. Verbindingen met formule 2 volgens conclusie 5 waarin R voorstelt een 2-hydroxycyclopentyl-, 4-hydroxy-cyclohexyl-, 3-hydroxycyclohexyl- of 2-hydroxy-2-methylcyclopentylgroep, en fysiologisch aanvaardbare zouten en solvaten daarvan.

7. Verbindingen met formule 2 volgens conclusie 3, waarin R een cyclopentylring voorstelt die is gesubstitueerd door een hydroxylgroep en eventueel is gesubstitueerd door een C₁₋₆-alkylgroep en fysiologisch aanvaardbare zouten en solvaten daarvan.

8803140.

8. N- $\overline{[1S,trans]}$ -2-hydroxycyclopentyl $\overline{]}$ adenosine en fysiologisch aanvaardbare zouten en solvaten daarvan.

5 9. N- $\overline{[1S,trans]}$ -2-hydroxycyclopentyl $\overline{]}$ adenosine; N- $\overline{[1R,trans]}$ -2-hydroxycyclopentyl $\overline{]}$ adenosine, en mengsels daarvan en fysiologisch aanvaardbare zouten en solvaten daarvan.

10 10. N-(Trans-4-hydroxycyclohexyl)-2-methyl- adenosine;
N-(cis-4-hydroxycyclohexyl)adenosine;
N-(cis-2-hydroxycyclopentyl)adenosine;
N-(trans-3-hydroxycyclohexyl)adenosine;
N-(2 β -hydroxy-2-methylcyclopentyl)adenosine;
15 N-(cis-2-hydroxycyclohexyl)adenosine;
en fysiologisch aanvaardbare zouten en solvaten daarvan.

20 11. Verbindingen met formule 2 volgens één der conclusies 1 tot 10 en fysiologisch aanvaardbare zouten en solvaten daarvan ten gebruike bij de behandeling van mensen of dieren die lijden aan een aandoening waarbij het gunstig is de vrije vetzuurconcentratie in het plasma te verminderen en/of de hartslag en conductie te verlagen.

25 12. Toepassing van een verbinding met formule 2 volgens één der conclusies 1 tot 10 of een fysiologisch aanvaardbaar zout of solvaat daarvan, voor de bereiding of vervaardiging van een geneesmiddel voor de behandeling van mensen of dieren die lijden aan een aandoening waarbij het gunstig is het vrije
30 vetzuurgehalte in plasma te verminderen en/of de hartslag en conductie te verlagen.

35 13. Werkwijze voor de behandeling van mensen of dieren die lijden aan een aandoening waarbij het gunstig is de vrije vetzuurconcentratie in plasma te verminderen en/of de hartslag en conductie te verlagen, waartoe aan de patiënt een doeltreffende hoeveelheid van een verbinding met formule 2 volgens één der conclusies 1 tot 10 of een fysiologisch

aanvaardbaar zout of solvaat daarvan wordt toegediend.

14. Farmaceutisch preparaat, omvattende,
als actief bestanddeel, tenminste één verbinding
met de formul 2 volgens één der conclusies 1 tot
5 10 of een fysiologisch aanvaardbaar zout of solvaat
daarvan tezamen met een farmaceutisch drager en /of
excipiënt.

15. Werkwijze voor de bereiding van een
verbinding met de formule 2 zoals omschreven in
10 conclusie 1, waarbij
(a) een verbinding met de formule 10, waarin L een
afsplitsbare groep voorstelt en X de in conclusie
1 genoemde betekenissen heeft, of een beschermd
derivaat daarvan, onder basische omstandigheden
15 in reactie wordt gebracht met een verbinding met
de formule RNH_2 waarin R de in conclusie 1 genoemde
betekenissen heeft, of een zout of beschermd derivaat
daarvan indien nodig gevolgd door verwijderen van
eventuele beschermende groepen,

20 (b) indien het gewenst is een verbinding met de
formule 1 te bereiden waarin X een waterstofatoom
of een methylgroep voorstelt, een verbinding met
de formule 11 waarin R de in conclusie 1 genoemde
betekenissen heeft en X een waterstofatoom of een
25 methylgroep voorstelt, of een beschermd derivaat
daarvan wordt onderworpen aan een herrangschikkings-
reactie bij verhoogde temperatuur bij aanwezigheid
van een base, indien nodig gevolgd door verwijderen
van eventuele beschermende groepen,

30 (c) een verbinding met de formule 2 wordt
omgezet in een andere verbinding met de formule
2 volgens een op zichzelf bekende werkwijze, of

(d) eventuele beschermende groepen worden
verwijderd uit een beschermd derivaat van de verbinding
35 met formule 2, waarbij elk van de bovenhgenoemde
werkwijzen desgewenst wordt gevolgd door het omzetten
van een verbinding met de formule 2 zoals oorspronke-
lijk verkregen, in een zout daarvan, of door omzetten

van een zout van een verbinding van formule 2
in een verbinding met formule 2 of in een ander
zout ervan, en

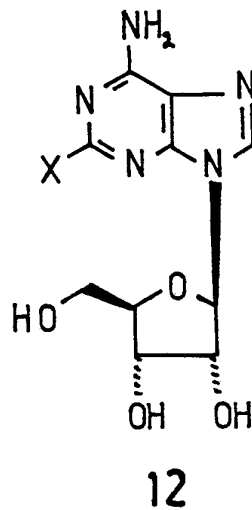
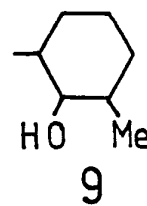
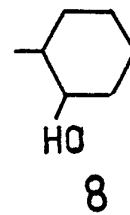
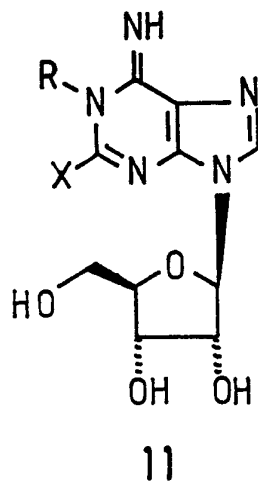
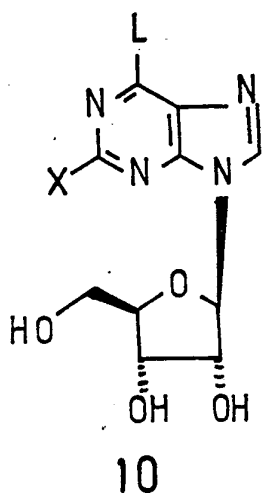
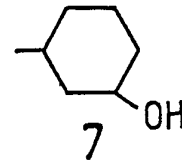
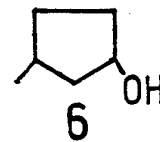
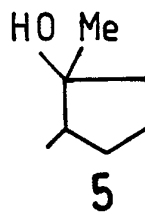
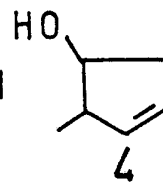
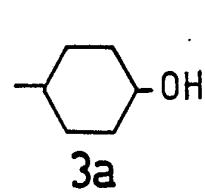
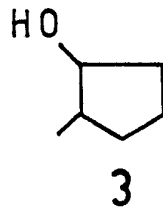
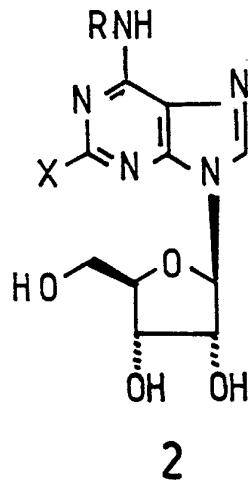
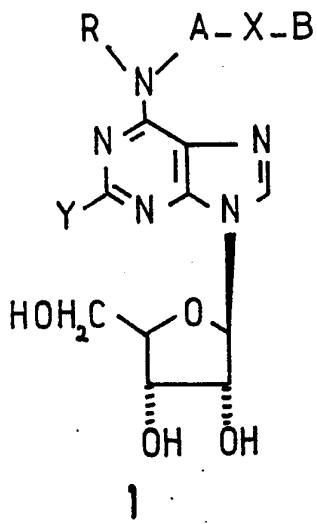
5 elk van de bovengenoemde werkwijzen desgewenst
wordt gevolgd door het splitsen van een racemaat
om een gewenst enantiomeer te verkrijgen.

16. Werkwijze volgens conclusie 15(b)
waarbij de verbinding met formule 11 of een beschermd
derivaat daarvan wordt bereid door reactie van
10 een verbinding met formule 12 waarin X de in conclusie
14(b) genoemde betekenissen heeft of een beschermd
derivaat daarvan, met een sterke base, gevolgd
door reactie met een alkyleermiddel dat in staat
is de gewenste groep R in te voeren.

15

o-o-o-o-o-o-o-o

8803140.



8803 140.

GLAXO GROUP LIMITED, London, Groot Brittannië