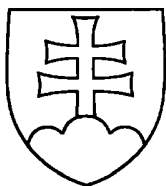


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: 12. 2. 1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9803169.3,
9813533.8
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 14. 2. 1998,
23. 6. 1998
(33) Krajina alebo regionálna
organizácia priority: GB, GB
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 10. 7. 2001
Vestník ÚPV SR č.: 07/2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: PCT/EP99/00915
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: WO99/41267

(21) Číslo dokumentu:

1200-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

C07H 19/16
A61K 31/70

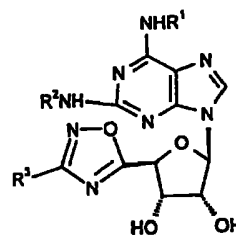
(71) Prihlasovateľ: GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, Middlesex, GB;

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

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

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

(57) Anotácia:
Opísané sú 2-(purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca (I), ktoré majú výrazne protizápalový účinok, a je preto možné ich použiť vo forme farmaceutického prostriedku na liečenie zápalových ochorení, napríklad astmy alebo obštrukčných pľúcnych ochorení. Opísaný je tiež spôsob výroby uvedených účinných látok a medziprodukty.



(I)

SK 1200-2000 A3

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

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových 2-(purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolových derivátov, spôsobu výroby týchto látok, farmaceutických prostriedkov s ich obsahom a ich použitia na liečebné účely.

Doterajší stav techniky

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

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

Štúdie *in vitro* a *in vivo* preukazujú, že látky s účinkom na receptor A_{2a} adenosínu majú protizápalové účinky. Príslušné poznatky zhrnul napríklad Cronstein, 1994. Pokusy na izolovaných neutrofiloch preukázali inhibíciu tvorby superoxidov, degranulácie, zhlukovania a príľnutia k stenám podľa Cronstein a ďalší, 1993 a 1985, Burkey a Webster 1993, Richter, 1992, Skubitz a ďalší, 1988.

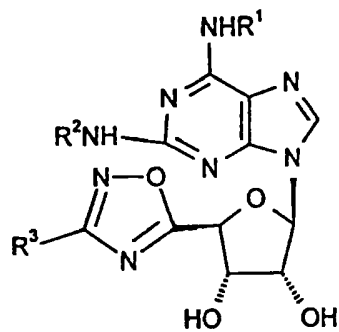
V prípade použitia látok so selektivitou pre receptory A2a väčšou ako pre A2b (napríklad CGS21680), zdá sa byť profil inhibície v súlade s pôsobením na podtyp receptora A2a podľa Dianzani a ďalší, 1994. Látky s agonistickým účinkom s adenosínom môžu tiež potlačovať ďalšie typy leukocytov podľa Elliot a Leonard, 1989, Peachell a ďalší, 1989. Pokusy na zvieratách preukázali protizápalový účinok metotrexátu na receptoroch A2 pre adenosín podľa Asako a ďalší, 1993, Cronstein a ďalší, 1993 a 1994. Adenosín ako taký a tiež látky, zvyšujúce jeho koncentráciu v obehú majú tiež protizápalové účinky *in vivo* podľa Green a ďalší, 1991, Rosengren a ďalší, 1995. Zvýšená koncentrácia adenosínu v krvnom obehú, napríklad pri deficiencii adenosín deaminázy, potlačuje reaktivitu imunitného systému podľa Hirschorn, 1993.

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

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

Podstata vynálezu

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

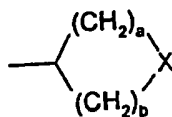


(I)

kde

R^1 a R^2 nezávisle znamenajú niektorú z nasledujúcich skupín:

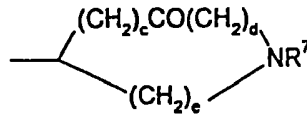
- i) C_{3-8} cykloalkyl,
- ii) atóm vodíka,
- iii) $(\text{aryl})_2\text{CHCH}_2-$,
- iv) C_{3-8} cykloalkyl- C_{1-6} alkyl,
- v) C_{1-8} alkyl,
- vi) aryl- C_{1-6} alkyl,
- vii) $R^4R^5\text{N}-C_{1-6}$ alkyl,
- viii) C_{1-6} alkyl- $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$,
- ix) aryl- C_{1-5} alkyl- $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$,
- x) aryl- C_{1-5} alkyl- $\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2-$,
- xi) C_{3-8} cykloalkyl, nezávisle substituovaný jednou alebo viacerými skupinami, napríklad 1, 2 alebo 3 skupinami $-(\text{CH}_2)_pR^6$,
- xii) $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NHC}_{1-6}$ alkyl,
- xiii) skupinu všeobecného vzorca



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

- xiv) $-C_{1-6}$ alkyl-OH,
- xv) $-C_{1-8}$ halogénalkyl,

xvi) skupinu všeobecného vzorca



xvii) aryl, a

xviii) $-(\text{CH}_2)_f\text{SO}_2\text{NH}_g(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})_{2-g}$ alebo $-(\text{CH}_2)_f\text{SO}_2\text{NH}_g(\text{arylC}_{1-4}\text{alkyl})_{2-g}$,

R³ znamená metyl, etyl, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, *n*-propyl, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, izopropenyl, cyklopropyl, cyklopropenyl, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_q$ halogén, $-(\text{CH}_2)_h\text{Y}(\text{CH}_2)_i\text{H}$, $-\text{COO}(\text{CH}_2)_j\text{H}$, $-\text{CON}(\text{CH}_2)_m\text{H}((\text{CH}_2)_n\text{H})$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_o\text{H}$ alebo $-\text{C}((\text{CH}_2)_u\text{H})=\text{NO}(\text{CH}_2)_v\text{H}$,

Y znamená O, S alebo N(CH₂)_lH,

a a b nezávisle znamenajú celé čísla 0 až 4 za predpokladu, že a+b je v rozmedzí 3 až 5,

c, d a e nezávisle znamenajú celé čísla 0 až 3 za predpokladu, že c+d+e je v rozmedzí 2 až 3,

f znamená 2 alebo 3 a

g znamená celé číslo 0 až 2,

p znamená 0 alebo 1,

q znamená celé číslo 1 alebo 2,

h znamená celé číslo 1 alebo 2,

i znamená celé číslo 0 alebo 1, pričom h+i je v rozmedzí 1 až 2,

j znamená celé číslo 0 až 2, pričom h+i+j je v rozmedzí 1 až 2,

l znamená 1 alebo 2,

m a n nezávisle znamenajú celé číslo 0 až 2, pričom m+n je v rozmedzí 0 až 2,

o znamená celé číslo 0 až 2,

u a v nezávisle znamenajú 0 alebo 1, pričom u+v je v rozmedzí 0 až 1,

R⁴ a R⁵ nezávisle znamenajú atóm vodíka, C₁₋₆alkyl, aryl, aryl-C₁₋₆alkyl alebo môže skupina NR⁴R⁵ znamenať pyridinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, azetidiny, azepinyl, piperazinyl alebo N-C₁₋₆alkylpiperazinyl,

R⁶ znamená -OH, -NH₂, -NHCOCH₃ alebo atóm halogénu,

R⁷ znamená atóm vodíka, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylaryl alebo -COC₁₋₆alkyl,

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

ako aj soli a solváty týchto zlúčenín.

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

Aryl znamená mono- a bicyklické karboxylové aromatické kruhy, ako fenyl alebo naftyl a tiež heterocyklické aromatické kruhy, obsahujúce 1 až 3 heteroatómy zo skupiny N, O a S, napríklad pyridinyl, pyrimidinyl, tiofenyl, imidazolyl, chinolín, furanyl, pyrolyl alebo oxazolyl, prípadne substituované napríklad substituentmi zo skupiny C_{1-6} -alkyl, atóm halogénu, hydroxyskupina, nitroskupina, C_{1-6} alkoxy skupina, kyanoskupina, aminoskupina, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ alebo $-\text{CH}_2\text{OH}$.

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

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

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

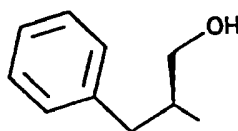
Ako príklad C_{1-8} alkylovej skupiny vo význame R^1 a R^2 je možné uviesť skupiny $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})_3$, $-\text{CH}(\text{Et})_2$ a $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

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

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

Príkladom skupiny C_{1-6} alkyl-CH(CH₂OH)- vo význame R¹ a R² je napríklad Me₂CHCH(CH₂OH)-.

Skupiny arylC₁₋₅alkyl-CH(CH₂OH)- vo význame R¹ a R² zahŕňujú skupinu PhCH₂CH(CH₂OH)- a najmä skupinu vzorca

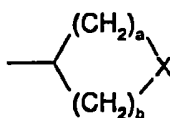


Ako príklad skupiny arylC₁₋₅alkyl-C(CH₂OH)₂ vo význame R¹ a R² je možné uviesť skupinu PhCH₂C(CH₂OH)₂-.

Príkladom C₃₋₈cykloalkylových skupín, nezávisle substituovaných jednou alebo väčším počtom (1, 2 alebo 3) skupín -(CH₂)_pR⁶ vo význame R¹ a R² je napríklad možné uviesť 2-hydroxycyklopentyl, najmä *trans*-2-hydroxycyklopentyl a 4-aminocyklohexyl, najmä *trans*-4-aminocyklohexyl.

Skupiny H₂NC(=NH)NHC₁₋₆alkyl vo význame R¹ a R² zahŕňujú skupinu H₂NC(=NH)NH(CH₂)₂-.

Príkladom skupiny

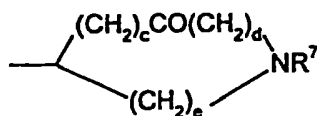


vo význame R¹ a R² je možné uviesť pyrrolidín-3-yl, piperidín-3-yl, piperidín-4-yl, tetrahydro-1,1-dioxidtiofén-3-yl, tetrahydropyrán-4-yl, tetrahydrotiopyrán-4-yl a 1,1-dioxohexahydro-1.λ.6.tiopyrán-4-yl alebo deriváty týchto skupín, v ktorých atóm dusíka v kruhu je substituovaný C₁₋₆-alkylovou skupinou, napríklad metylovou skupinou, C₁₋₆alkylacylovou skupinou, ako je napríklad acetylová skupina, arylC₁₋₆alkylovou skupinou, napríklad benzylovou skupinou.

Skupiny -C₁₋₆alkyl-OH vo význame R¹ a R² zahŕňujú napríklad skupinu -CH₂CH₂OH a -CH(CH₂OH)CH(CH₃)₂.

C₁₋₈halogénalkylové skupiny vo význame R¹ a R² sú napríklad skupiny -CH₂CH₂Cl a (CH₃)₂ClC(CH₂)₃-.

Príkladom skupín všeobecného vzorca



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

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

Ako príklady skupiny $-(CH_2)_fSO_2NH_g(C_{1-4}alkyl)_{2-g}$ vo význame R^1 a R^2 je možné uviesť skupiny $-(CH_2)_2SO_2NHMe$ a príkladom skupiny $(CH_2)_fSO_2NH_g(aryl-C_{1-4}alkyl)_{2-g}$ môže byť vo význame R^1 a R^2 skupina $-(CH_2)_2SO_2NHCH_2Ph$.

Vo význame R^7 môže byť príkladom C_{1-6} alkylového zvyšku metyl, príkladom C_{1-6} alkylarylového zvyšku vo význame R^7 môže byť benzyl a príkladom $CO C_{1-6}$ -alkylovej skupiny vo význame R^7 môže byť acetyl.

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

Vo výhodnom uskutočnení R^1 je $aryl_2CHCH_2-$.

Výhodným významom pre R^1 je ďalej C_{1-8} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{1-6} alkyl, aryl- C_{1-6} alkyl alebo atóm vodíka.

Výhodným významom pre R^2 môžu byť skupiny $-CH(CH_2OH)C_{1-3}alkyl$, 4-aminocyklohexyl, pyrolidiny, najmä pyrolidín-3-yl alebo $arylCH_2CH_2-$, predovšetkým kde aryl znamená 1- C_{1-3} alkyl-1*H*-imidazol-4-yl).

Výhodným významom pre R^2 je pyrolidín-3-yl, v ktorom je atóm dusíka substituovaný C_{1-6} alkylom alebo benzylom, ďalej môže znamenať $R^4R^5NC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl-OH$, aryl, predovšetkým ak aryl znamená fenyl substituovaný halogénom, ďalej môže znamenať aryl- $C_{1-5}alkyl-CH(CH_2OH)-$, C_{3-8} cykloalkyl, aryl $(CH_2)_2$, predovšetkým kde aryl znamená pyridinyl, najmä pyridín-2-yl, ďalej 1*H*-imidazol-4-yl, fenyl alebo fenyl disubstituovaný metoxyskupinou alebo znamená C_{3-8} cykloalkyl nezávisle substituovaný jednou alebo viacerými t.j. 1, 2 alebo 3 skupinami $(CH_2)_pR^6$.

R^3 výhodne znamená metyl, etyl alebo *n*-propyl alebo cyklopropyl, $-CH_2OH$, $-COOCH_3$ alebo $-CH=NOH$, najmä metyl, etyl *n*-propyl, cyklopropyl alebo CH_2OH .

Výhodným významom pre R^3 je metyl, etyl, *n*-propyl, alebo cyklopropyl, najmä metyl, etyl alebo cyklopropyl, predovšetkým metyl alebo etyl, najmä etyl.

Zvlášť výhodným významom pre R^4 a R^5 je nezávisle atóm vodíka, C_{1-6} alkyl, aryl, aryl C_{1-6} alkyl alebo NR^4R^5 znamená pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, azetidiny, azepiny, piperaziny alebo *N*- C_{1-6} alkylpiperaziny.

Zvlášť výhodným významom pre R^4 a R^5 je atóm vodíka, aryl alebo skupina NR^4R^5 spoločne tvorí pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, azetidiny, azepiny, piperaziny alebo *N*-metylpiperaziny.

Výhodným významom pre *p* je 0. R^6 výhodne znamená OH alebo NH_2 .

Symbol *q* výhodne znamená 1, *h* výhodne znamená 1, *i* výhodne znamená 0, *j* výhodne znamená 1, *l* výhodne znamená 1, *m* a *n* výhodne znamenajú 0, *o* výhodne znamená 1, *u* výhodne znamená 0 a *v* výhodne znamená 0.

Výhodným významom pre *Y* je atóm kyslíka.

Výhodne *a* znamená 2 a *b* znamená 1 alebo 2.

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

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

Výhodne R^7 znamená atóm vodíka.

Zvlášť výhodným významom pre R^1 je Ph_2CHCH_2- .

Zvlášť výhodne R^1 znamená $CH(CH_2CH_3)_2$, fenyletyl, cyklohexyl, $-(CH_2)_2C-(CH_3)_3$ alebo vodík.

Zvlášť výhodným významom pre R^2 je $CH(CH_2OH)CH(CH_3)_2$, predovšetkým 1*S*-hydroxymetyl-2-metylpropyl, ďalej *trans*-4-aminocyklohexyl, 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)- CH_2CH_2- alebo pyrrolidín-3-yl.

Zvlášť výhodným významom pre R^2 je 2-(1*H*-imidazol-4-yl)etyl, morfolín-1-yl-etyl, pyrrolidín-1-yletyl, pyridín-2-ylaminoetyl, (+)-exonorborn-2-yl, 3,4-dimetoxy-fenyletyl, 2-hydroxyetyl, 4-fluórfenyl, *N*-benzyl-pyrrolidín-3-yl, pyridín-2-yletyl, 1*S*-hydroxymetyl-2-fenyletyl, cyklopentyl, fenyletyl, piperidín-1-yletyl alebo 2-hydroxypentyl, predovšetkým *trans*-2-hydroxypentyl.

Najvýhodnejšie R^1 znamená Ph_2CHCH_2- , $-CH(CH_2CH_3)_2$, vodík alebo fenyletyl-.

Najvýhodnejším významom pre R² je ak znamená 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-CH₂CH₂-, 1*S*-hydroxymetyl-2-fenyletyl, fenyletyl alebo 1*S*-hydroxymetyl-2-metyl-propyl.

Najvýhodnejšími zlúčeninami všeobecného vzorca I sú nasledujúce zlúčeniny:

- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-{6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purín-9-yl}-5-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 - (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-5-{6-(1-etylpropylamino)-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purín-9-yl}-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 - (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-{6-(1-etyl-propylamino)-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purín-9-yl}-5-(3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 - (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-{6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purín-9-yl}-5-(3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 - (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-{6-amino-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)etyl-amino]-purín-9-yl}-5-(3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,
 - (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-amino-2-(1*S*-hydroxy-metyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(3-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,
 - (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(6-amino-2-fenetylamino-purín-9-yl)-5-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 - (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(3-cyklopropyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-5-[6-(1-etyl-propylamino)-2-(2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etyl-amino)purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 - (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-{6-fenetylamino-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purín-9-yl}-5-(3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,
 - (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(1*S*-hydroxymetyl-2-metyl-propyl-amino)-purín-9-yl]-5-3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 - (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(1-etyl-propyl-amino)-2-(1*S*-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(3-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,
- a ich soli a solváty.

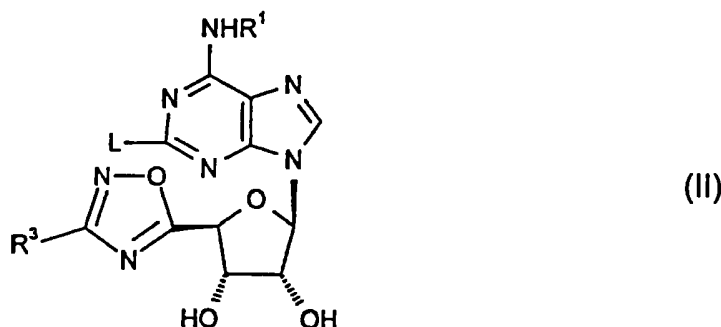
Vo všeobecnom vzorci I je znázornená absolútna stereochemia. V prípade, že bočné reťazce obsahujú stredy chiralít, zahrnuje vynález aj zmesi enantiomérov vrátane racemických zmesí, diastereoméry a jednotlivé enantioméry.

Všeobecne je výhodné použitie zlúčenín všeobecného vzorca I vo forme čisteného jednotlivého enantioméru.

Vynález poskytuje aj spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca I.

V prvej časti spôsobu výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I, sa

a) na zlúčeninu všeobecného vzorca II



kde L znamená odštiepiteľnú skupinu, ako je atóm halogénu, najmä chlóru, alebo na jej chránený derivát,

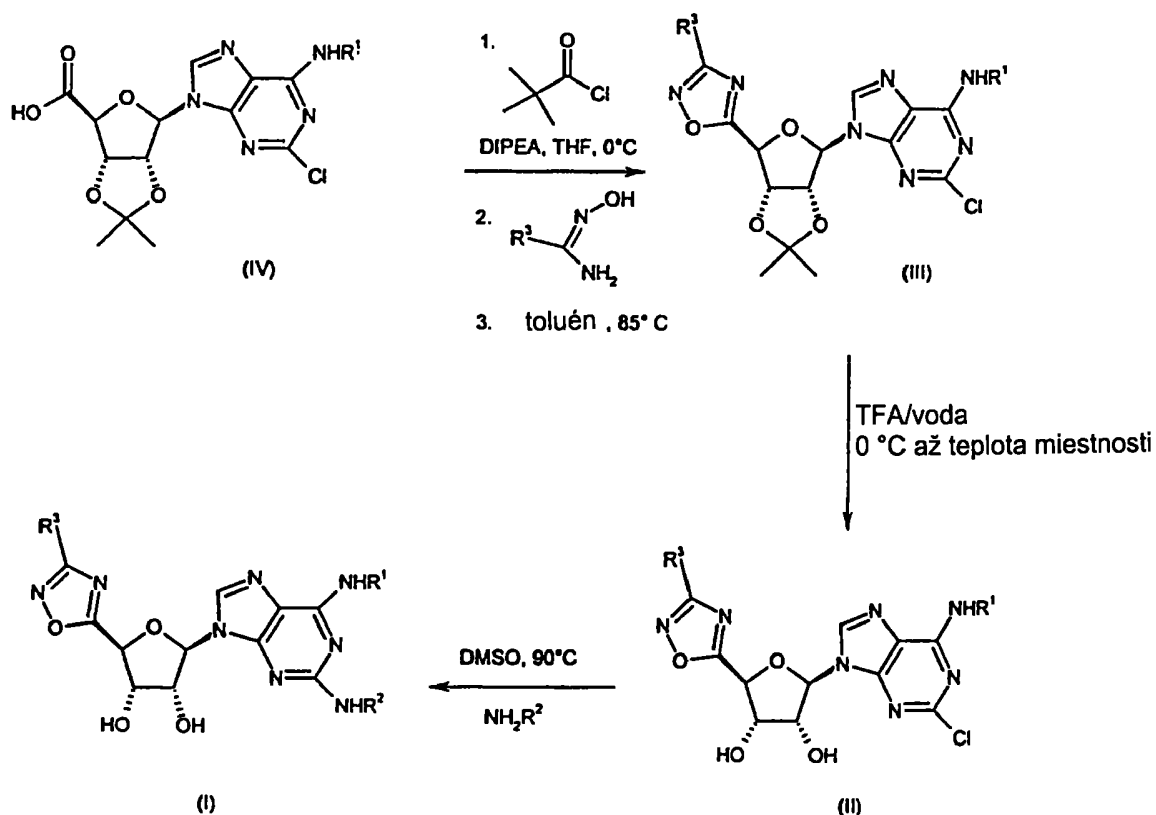
pôsobí zlúčeninou R^2NH_2 alebo jej chráneným derivátom.

Pri tejto reakcii sa reakčné činidla zahrejú na teplotu 50 až 150 °C za prítomnosti inertného rozpúšťadla (DMSO). Zlúčeninu všeobecného vzorca II je možné použiť vo forme derivátu s väzbou ochranných skupín (acetonidu alebo acetylových skupín) na dvoch hydroxylových skupinách. Zlúčeniny všeobecného vzorca R^2NH_2 sú známe alebo je ich možné pripraviť známymi spôsobmi.

Zlúčeniny vzorca II je možné pripraviť zo zlúčeniny všeobecného vzorca IV. Najskôr sa aktivuje karboxylová skupina zlúčeniny všeobecného vzorca IV, potom nasleduje reakcia amidoxímu vzorca $OH-N=C(R^3)NH_2$ v rozpúšťadle (tetrahydrofuráne) a potom cyklizácia v rozpúšťadle (toluéne) pri teplote 20 až 150 °C.

Karboxylovou aktiváciou rozumieme reakciu kyslého chloridu (pivaloylchlorid) alebo kyslého anhydridu za prítomnosti zásady (terciárneho amínu - diizopropyletylamínu). Je možné použiť aktivačné činidlá používané v chémii peptidov (EEDQ). Hydroxylové skupiny je možné odstrániť všeobecne platnými postupmi, napríklad acetonid je možné odstrániť pôsobením vodného roztoku kyseliny, napríklad kyseliny trifluóroctovej alebo octovej pri teplote 0 až 150 °C.

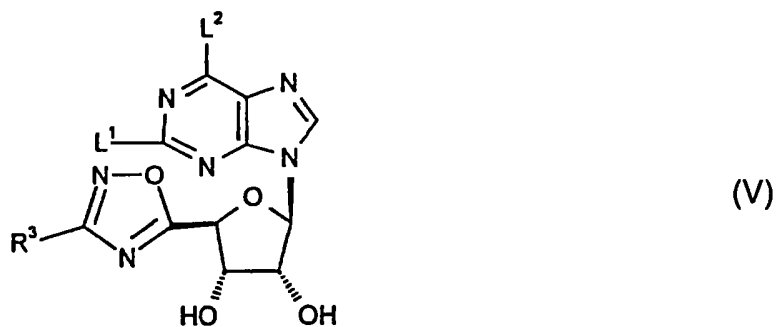
Schéma 1 - prvá časť prípravy



Vhodnou odštiepitelnou skupinou L je halogén, predovšetkým chlór. Použitie izopropylidínovej ochrannej skupiny dvoch hydroxyskupín ribózy v zlúčeninách všeobecného vzorca III a IV nie je limitujúce, je možné použiť aj iné ochranné skupiny.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IV je možné pripraviť spôsobom prípravy 4 ($\text{R}^1 = \text{PhCHCH}_2$ -) uvedeného v medzinárodnej patentovej prihláške WO 94/17090 alebo podobným postupom. Syntéza amidoxímov je opísaná autormi Flora a spol., 1978 a Bedford a spol., 1986.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II je možné pripraviť tak, že sa na zlúčeninu všeobecného vzorca V



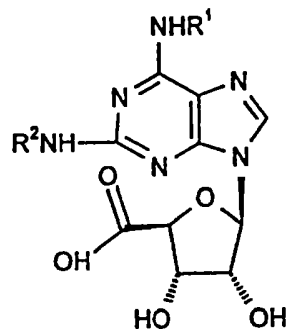
kde L^1 a L^2 nezávisle znamenajú odštiepiteľné skupiny, najmä atómy halogénu, ako je chlór,

alebo na jej chránený derivát,

pôsobí zlúčeninou všeobecného vzorca R^1NH_2 .

Táto reakcia sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti bázy, napríklad amínu, ako napríklad diizopropyletylamínu v rozpúšťadle, napríklad v alkohole ako je izopropanol pri zvýšenej teplote, napríklad $50\text{ }^\circ\text{C}$.

Vynález sa týka aj druhej časti prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I, kde sa na zlúčeninu všeobecného vzorca VI



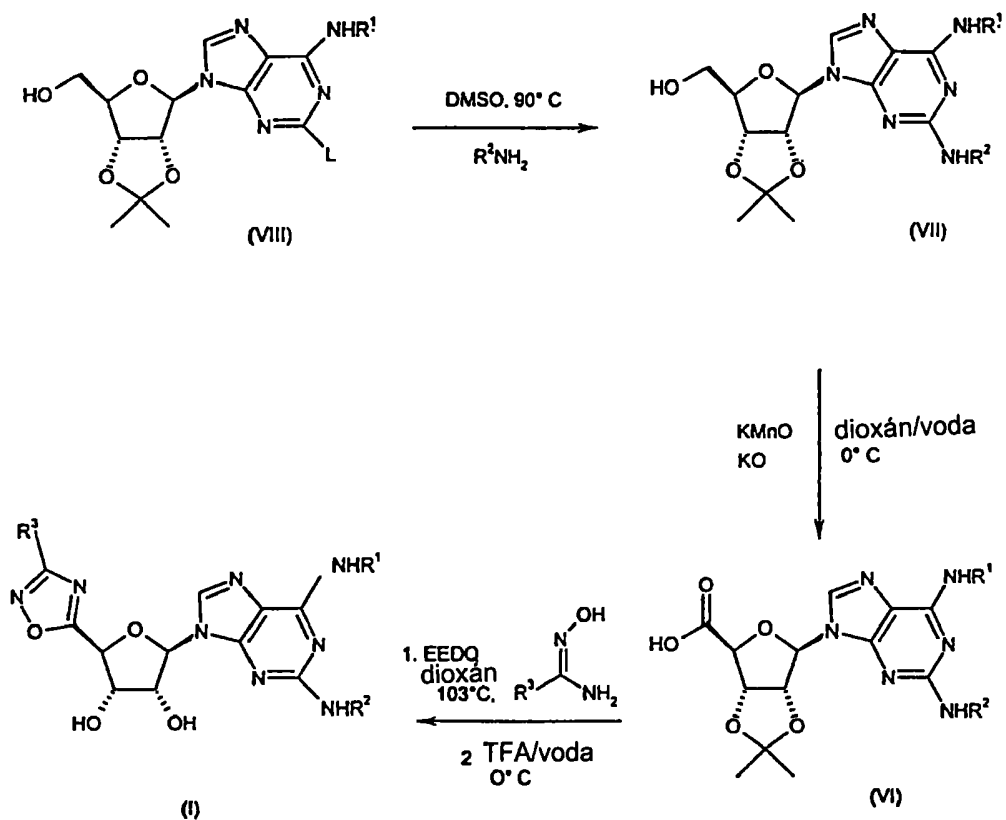
(VI)

alebo na jej chránený derivát,

pôsobí karboxylovým činidlom (EEDQ) a amidoxímom všeobecného vzorca $OH-N=C(R^3)NH_2$. Je vhodné, keď reakcia prebieha pri teplote 50 až $150\text{ }^\circ\text{C}$ za prítomnosti inertného rozpúšťadla, napríklad dioxánu.

Zlúčeninu vzorca VI je možné pripraviť oxidáciou hydroxymetylovej skupiny zlúčeniny všeobecného vzorca VII. Vhodnou metódou oxidácie je reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca VII s manganistanom (manganistanom draselným) za prítomnosti zásady (vodného roztoku hydroxidu draselného) a vo vode miesiteľnom rozpúšťadle (dioxáne) pri teplote 0 až $50\text{ }^\circ\text{C}$. Iným vhodným spôsobom oxidácie je použitie TEMPO za prítomnosti chlornanu (chlornanu sodného) a bromidu kovu (bromidu draselného), za prítomnosti zásady (hydrogenuhličitanu sodného) v bifázovom vodnom rozpúšťadle (etylacetáte) a vode pri teplote 0 až $50\text{ }^\circ\text{C}$.

Schéma 2 - druhá časť prípravy



kde L znamená odštiepiteľnú skupinu ako je halogén, predovšetkým chlór.

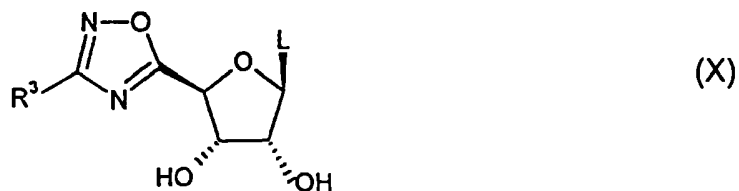
Zlúčeniny všeobecného vzorca VII je možné pripraviť reakciou zlúčenín všeobecného vzorca VIII s amínom všeobecného vzorca R^2NH_2 v inertnom rozpúšťadle (DMSO) pri teplote 50 až $150^\circ C$. Je možné použiť na trhu dostupné amíny všeobecného vzorca R^2NH_2 alebo je ich možné pripraviť všeobecne známymi spôsobmi.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VIII sa pripravujú postupom opísaným v príprave 3 ($R^1 = PhCHCH_2$) v medzinárodnej patentovej prihláške WO 94/17090.

Vynález sa týka aj tretej prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde vstupuje do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca IX



a zlúčenina všeobecného vzorca X



kde L je odštiepiteľná skupina
alebo ich chránené deriváty.

Zlúčeninu všeobecného vzorca X je vhodné použiť vo forme derivátu, kde hydroxylové skupiny v pozícii 2- a 3- ribóry majú naviazanú ochrannú skupinu (napríklad acetyl). Ako odštiepiteľnú skupinu L je možné zvoliť hydroxylovú skupinu OH, ale predovšetkým C₁₋₆alkoxy (metoxy alebo etoxyskupiny), zvyšok esteru (acetyloxy- alebo benzyloxy-) alebo halogén. Výhodnou skupinou L je acetyloxy-. Reakčná zmes sa vytvorí zmiešaním reakčných činidiel v inertnom rozpúšťadle (metylkyanide) za prítomnosti Lewisovej kyseliny (TMSOTf) a DBU.

Tento postup je vhodný na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca II, kde sa použije chránený derivát zlúčeniny všeobecného vzorca IX so skupinou L namiesto R²NH. Rovnaký postup je vhodný na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca V.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IX (a vyššie uvedené deriváty) je možné pripraviť všeobecne známymi spôsobmi.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VIII je možné pripraviť podľa schémy 3.

Schéma 3

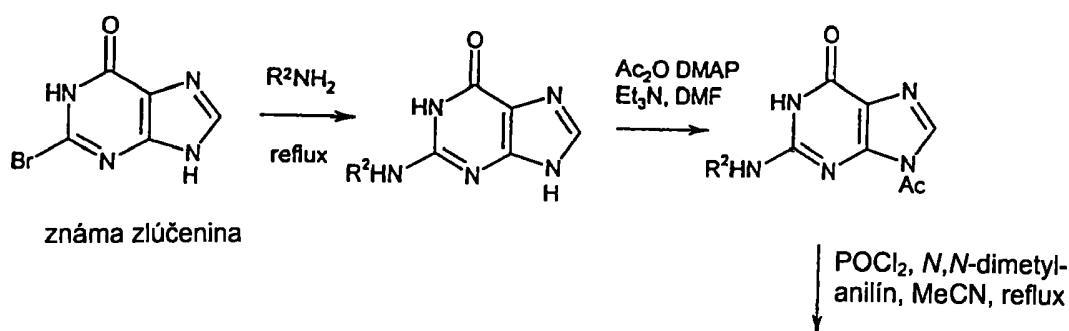
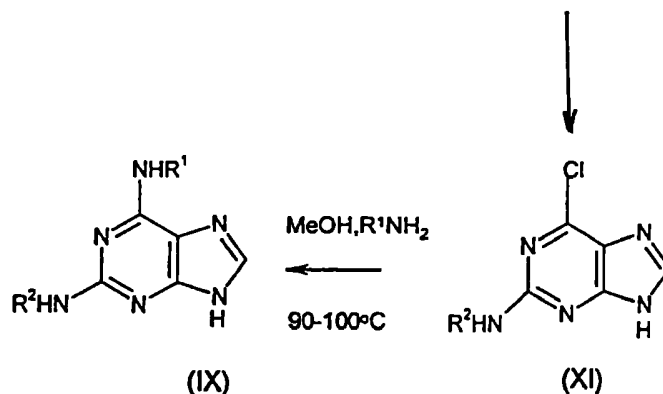
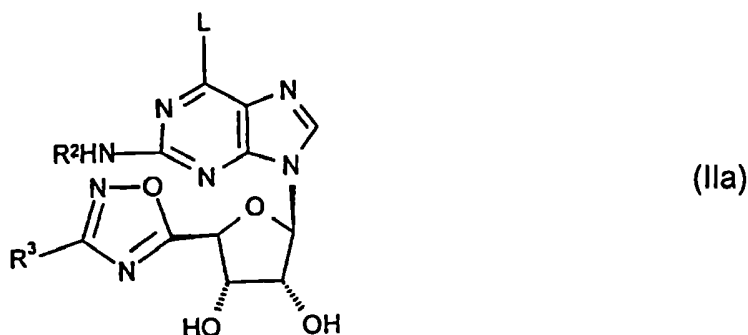


Schéma 3 - pokračovanie



Zlúčeniny všeobecného vzorca X je možné pripraviť spôsobom prípravy zlúčenín všeobecného vzorca III.

Vynález sa týka aj štvrtej časti prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I, kde sa uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca IIa

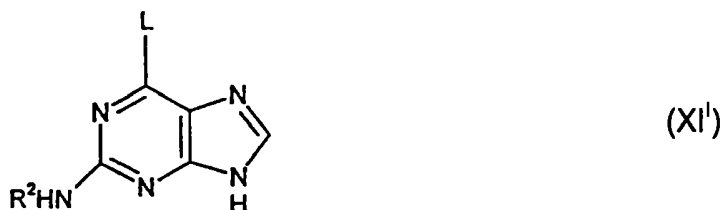


kde L znamená odštiepiteľnú skupinu (chlór)

alebo jej chránený derivát

so zlúčeninou vzorca R¹NH₂ podľa postupu uvedeného vyššie.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IIa je možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XI'

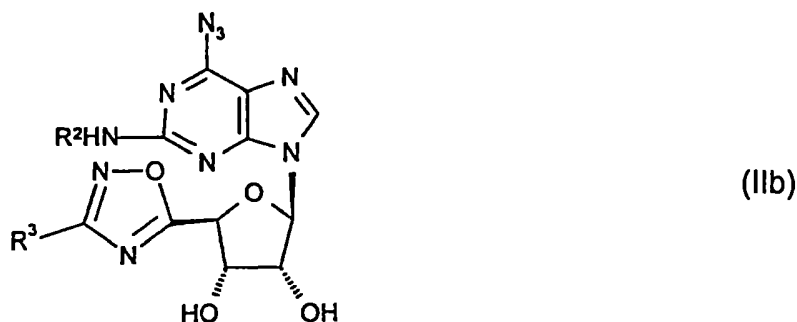


kde L znamená predovšetkým halogén, napríklad chlór,

so zlúčeninou všeobecného vzorca X podľa postupu z tretej časti syntézy.

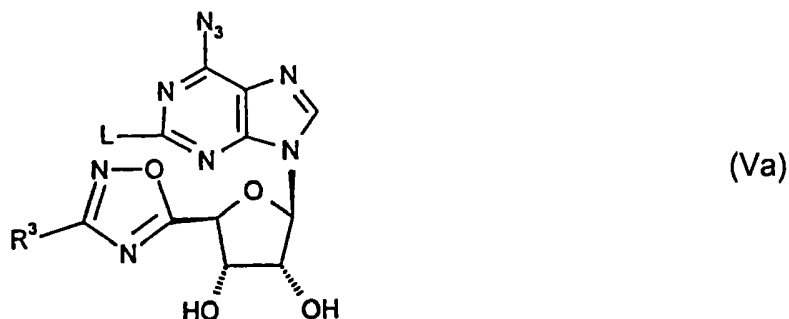
Zlúčeniny všeobecného vzorca XI^l je možné pripraviť podľa postupu zo schémy 3 alebo podobným spôsobom.

Vynález sa týka aj piatej časti prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorej R¹ znamená vodík. V tejto časti sa premení zlúčenina všeobecného vzorca IIb



napríklad pôsobením PPh₃ a následne vodou.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IIa je možné pripraviť uvedením do reakcie zlúčeninu všeobecného vzorca Va



so zlúčeninou všeobecného vzorca R²NH₂ podľa postupu z prvej časti syntézy.

Zlúčeniny všeobecného vzorca Va je možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca V, kde L¹ a L² nezávisle znamenajú odštiepiteľnú skupinu (halogén, t.j. chlór) alebo jej chráneného derivátu so zlúčeninou všeobecného vzorca NaN₃.

Vynález sa týka aj šiestej časti prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorej sa oddelia ochranné skupiny zlúčeniny všeobecného vzorca I a táto zlúčenina alebo jej soľ sa podľa potreby premení na inú soľ.

Zlúčeniny všeobecného vzorca R¹NH₂, R²NH₂ a OH-N=C(R³)NH₂ sú na trhu dostupné alebo je ich možné pripraviť podľa všeobecne známych spôsobov.

Ochranné skupiny uvedené v tejto patentovej prihláške a prostriedky ich odštiepenia sú opísané v publikácii T. W. Green „Protective Group in Organic Synthesis“ (J. Wiley and Sons, 1991).

Vhodnou hydroxylovou ochrannou skupinou je alkyl (metyl), acetál (acetonid) a acyl (acetyl alebo benzoyl), ktoré je možné odstrániť hydrolýzou alebo arylalkyl (benzyl), ktorý je možné odštiepiť katalytickou hydrogenolýzou. Vhodnou ochrannou aminoskupinou je sulfonyl (tosyl), acyl (benzyloxykarbonyl alebo *ter*-butoxykarbonyl) a arylalkyl (benzyl), ktoré sa odstránia hydrolýzou alebo hydrogenolýzou.

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

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

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

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

Ako príklady chorobných stavov, pri ktorých je možné očakávať pri podaní zlúčenín podľa vynálezu priaznivý protizápalový účinok je možné uviesť ochorenie dýchacích ciest, ako syndróm nedostatočnosti dýchacieho systému dospelých, ARDS, zápal priedušiek vrátane chronického zápalu, cystickú fibrózu, astmu, vrátane alergických reakcií, vyvolaných týmto spôsobom, chronické obštrukčné ochorenia pľúc, nádchu a septický šok. Ďalšie chorobné stavy, ktoré je možné

uvedenými látkami zlepšiť zahrnujú choroby tráviacej sústavy, ako sú zápalové ochorenia vrátane dráždivého čreva, ide napríklad o Crohnovu chorobu alebo ulceratívny colitis, gastritída, vyvolaná *Helicobacter pylori* a sekundárne zápalové ochorenia čriev po ožiarení alebo po pôsobení alergénu a tiež gastropatie, vyvolané nesteroidnými protizápalovými látkami. Okrem toho je možné zlúčeniny podľa vynálezu použiť na liečenie niektorých kožných ochorení, ako je lupienka, alergická dermatitída a rôzne reakcie, prejavujúce sa precitlivosťou a tiež ochorenia centrálného nervového systému so zápalovou zložkou, ako je Alzheimerova choroba a roztrúsená skleróza.

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

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

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

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

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

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

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

Zlúčeniny podľa vynálezu je možné na takéto prostriedky spracovávať akýmkoľvek bežným spôsobom. Súčasť podstaty vynálezu tvorí aj farmaceutický prostriedok s protizápalovým účinkom, obsahujúci ako svoju účinnú zložku

zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo ich fyziologicky prijateľné soli alebo solváty spolu s fyziologicky prijateľnými nosičmi alebo pomocnými látkami. Tieto farmaceutické prostriedky sa zvyčajne pripravujú bežným miešaním zložiek.

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

Tablety a kapsuly na perorálne podanie môžu obsahovať bežné pomocné látky, ako sú spojivá, napríklad sirup, akáciovú gumu, želatínu, sorbitol, tragant, škrob, celulóza alebo polyvinylpyrolidón, ďalej plnivá, ako sú laktóza, mikro-kryštalická 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 zemiakový 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 bežné prísady, ako suspenzné činidlá, ako sú sorbitolový sirup, metylcelulóza, glukózový sirup, želatína, hydroxymetylcelulóza, karboxymetylcelulóza, gél stearanu hlinitého alebo hydrogenované jedlé oleje, ďalej emulgačné činidlá, ako je lecitín, sorbitan monooleát alebo akáciová guma, nosné prostredie nevodnej povahy, vrátane jedlých olejov, ako sú mandľový olej, frakcionovaný kokosový olej, estery typu olejov, propylénglykol alebo etylalkohol a tiež konzervačné prostriedky, ako sú metyl- alebo propyl-*p*-hydroxybenzoát alebo kyselina sorbová. Tieto prostriedky môžu obsahovať aj pufre, chuťové látky, farbivá a/alebo sladidlá, napríklad manitol.

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

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

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť tiež spracované na prostriedky, určené na parenterálne podanie jednorázovou injekciou alebo kontinuálnou infúziou a môžu byť dodávané vo forme s obsahom jednej alebo väčšieho počtu dávok, napríklad vo forme ampúl, liekoviek, infúzií s malým objemom alebo vopred naplnených injekčných striekačiek alebo môže ísť o fľaštičky s obsahom väčšieho počtu dávok a s prísadou konzervačného prostriedku. Tieto prostriedky môžu mať formu roztokov, suspenzií alebo emulzií vo vodnom alebo nevodnom nosnom prostredí a môžu obsahovať pomocné látky, ako sú 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 dodáva ako aseptický prášok v jednotlivých sterilných nádobkách alebo je možné plniť do nádobiek aseptický sterilný roztok a tento roztok potom lyofilizovať.

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

Masti alebo krémy môžu byť napríklad spracované pri použití vodného alebo olejového základu s pridaním vhodného zahusťovadla a/alebo gélov a/alebo rozpúšťadiel. Takýto základ môže obsahovať vodu a/alebo olej, ako 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.

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

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

dispergačných, solubilizačných alebo suspenzných činidiel a vodné a nevodné bázy.

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

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

Kapsuly a ampuly, napríklad zo želatíny, alebo blistre s použitím laminovanej hliníkovej fólie na použitie v inhalačných alebo insuflačných prístrojoch môžu obsahovať práškovú zmes zlúčeniny podľa vynálezu a vhodného práškového nosiča, napríklad laktózy alebo škrobu.

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

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

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

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

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

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

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

Zlúčeniny podľa vynálezu majú v porovnaní so známymi látkami s podobnými účinkami tú výhodu, že sú účinnejšie, selektívnejšie, majú menej vedľajších účinkov, ich účinok je predĺžený a zlúčeniny sú dobre biologicky dostupné pri výhodných spôsoboch podania, majú menšiu systémovú účinnosť pri podávaní inhaláciou alebo majú iné žiadúce vlastnosti, ktoré známe látky používané na rovnaký účel, nemajú.

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

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

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

Selektivita zlúčenín podľa vynálezu proti rôznym podtypom receptora adenosínu bola stanovená na vaječkových bunkách čínskeho škrečka, CHO po transfekcii génom pre príslušný ľudský receptor pre adenosín spôsobom, opísaným v publikácii Castanon M. J., Spevak W., 1994. Bunky CHO boli tiež podrobené transfekcii cyklickými prvkami AMP, podporujúcimi gén na vylučovanie alkalické fosfatázy placentou, SPAP podľa Wood, 1995. Účinok skúmaných látok bol

stanovený na základe ich účinku na základnú koncentráciu cAMP (A2a) alebo na koncentráciu cAMP po podaní forskolínu (A1 a A3), čo sa prejaví zmenou koncentrácie SPAP. Týmto spôsobom boli stanovené hodnoty EC_{50} pre jednotlivé látky ako pomer účinnosti neselektívneho agonistu, ktorým je *N*-etylkarboxamid-adenozín, NECA.

2) Nahromadenie eozinofilov v pľúcnom tkanive senzitizedovaných morčiat pôsobením antigénu

Morčatám senzitizedovaným vaječným albumínom bol podaný merypamín v dávke 1 mg/kg i.p. na ich ochranu proti anafylaktickému bronchospazmu. Potom boli podané zlúčeniny podľa vynálezu inhaláciou aerosolu týchto látok počas 30 minút bezprostredne pred podaním ovalbumínu v priebehu 30 minút inhaláciou aerosolu z roztoku ovalbumínu pri koncentrácii 50 μ g/ml. Po 24 hodinách boli morčatá usmrtené, pľúca boli vybraté a premyté. Potom sa stanoví celkový a diferenciálny počet leukocytov v kvapaline, vymytej z priedušiek a z pľúcnych komôr a stanoví sa dávka skúmanej látky, ktorá vyvolá 50% zníženie hromadenia eozinofilov, ED_{50} podľa Sanjar a ďalší, 1992.

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

Príklady uskutočnenia vynálezu

Všeobecne údaje

Všetky produkty v príkladovej časti boli čistené chromatografiou na stĺpci. Pod pojmom „rýchla chromatografia“ sa rozumie chromatografia na silikagéli s priemerom častíc 0,040 až 0,063 mm (napríklad Merck 9385), pričom elúcia stĺpca je urýchlená tlakom dusíka až 0,035 MPa (5 psi). "Biotage" používa Biotage Flash 40 systém s predloženou náplňou oxidu kremičitého, pričom elúcia stĺpca je urýchlená tlakom dusíka až 0,138 MPa (20 psi). V prípade chromatografie na tenkej vrstve, TLC, boli použité dosky silikagélu 5 x 10 cm (silikagél 60 F₂₅₄, napríklad

Merck 5719) pri vizualizácii detektormi pracujúcimi v UV oblasti elektromagnetického žiarenia, pokiaľ nie je uvedené inak.

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

Štandardná automatizovaná preparatívna HPLC, stĺpec, podmienky a elučné činidlo

Automatizovaná preparatívna vysokotlaková kvapalinová chromatografia (autoprep. HPLC) bola vykonávaná pri použití stĺpca Supelco ABZ+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.

Systém LC/MS

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

Systém 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 elektrosprejom.

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

Systém C: Supelco ABZ+, 3,3 cm x 4,6 mm vnútorný priemer, na elúciu boli použité rozpúšťadlá: A - 0,1 % obj. kyseliny mravčej + 10 mmol octanu amónneho

vo vode a B-95:5 acetonitril:voda + 0,05 % obj. kyseliny mravčej. Bol použitý nasledujúci gradient: 100 % A na 0,7 min, A+B zmes, gradient 0 až 100 % B na 3,7 min, podržanie pri 100 % B 0,9 min, návrat k 0 % B v priebehu 0,2 min. Bola použitá pozitívna a negatívna ionizácia elektrosprejom.

Medziprodukty

Medziprodukt 1

(6*R*-{6-(2,2-Difenyletylamino)-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)etylamino]purín-9-yl}-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*]-[1,3]dioxol-4*R*-yl)metanol

Do 0,24 g (1,92 mmol) 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)etylamínu, pripraveného zo zodpovedajúceho bis-hydrochloridu neutralizáciou pridaním malého množstva tuhého hydroxidu sodného v metanole, sa pridá 0,20 g (0,384 mmol) 2-chlór-*N*-(2,2-difenyletyl)-2,3,0-(1-metyletylidén)adenozínu (príprava č. 3 - WO 94/17090). Rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním. Do vytvoreného zvyšku sa pridá 0,7 ml DMSO za vzniku suspenzie, ktorá sa 25 hodín zahrieva na teplotu 90 °C. Ochladená reakčná zmes sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne silikagélu pri elúcii zmesou DCM, metanolu a amoniaku v pomere 200:5:1 až 200:10:1 za poskytnutia v nadpise uvedenej zlúčeniny ako 0,226 g bielej tuhej látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,97$ minút, $m/z = 611$ MH⁺.

Medziprodukt 2

Kyselina (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-{6-(2,2-difenyletylamino)-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)etyl-amino]purín-9-yl}-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*]-[1,3]dioxol-4-karboxylová

Do miešaného fialového roztoku 0,292 g (1,85 mmol) manganistanu draselného a 0,166 g (2,96 mmol) hydroxidu draselného v 1 ml vody sa pri teplote 0 °C po kvapkách pridá roztok 0,226 g (0,370 mmol) medziproduktu 1 v 3 ml 1,4-dioxánu. Vytvorený roztok sa 3 hodiny mieša pri teplote 0 °C a potom sa na nej pôsobí tuhým metabisulfitom sodným do vymiznutia fialového zafarbenia. Vytvorená

šedá suspenzia sa okyslí na pH 3 pridaním 2N roztoku kyseliny chlorovodíkovej a produkt sa trikrát extrahuje 20 ml etylacetátu. Organické podiely sa premyjú 20 ml nasýteného roztoku chloridu sodného a sušia sa nad síranom horečnatým a potom sa zahustia vo vákuu za vzniku 0,100 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,96$ minút, m/z 625 MH^+ .

Medziprodukt 3

{2-Chlór-9-[6S-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-(3aR,6aS)-furo[3,4-d]-[1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purín-6-yl}-(2,2-difenyletyl)amín

Do miešanej zmesi 0,50 g (0,935 mmol) kyselina (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-chlór-6-(2,2-difenyletylamino)-purín-9-yl]-2,2-dimetyl-tetrahydro-furo[3,4-d]-[1,3]-dioxol-4-karboxylovej (príprava 4 v medzinárodnej patentovej prihláške WO 94/17090) v 10 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pri teplote 0 °C pridá 0,218 ml (1,214 mmol) diizopropyletylamínu. Do ochladenej miešanej zmesi sa pridá 0,150 ml (1,214 mmol) pivaloyl-chloridu a zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote 0 °C. Zmes sa ochladí na teplotu -10 °C, po kvapkách sa pridá 0,160 g (1,87 mmol) *N*-hydroxypropiónamidínu v 3 ml bezvodého tetrahydrofuránu a vytvorený roztok sa 1 hodinu mieša. Zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a mieša sa ďalších 20 hodín. Roztok sa zahustí vo vákuu a potom sa azeotropicky destiluje dvakrát 10 ml toluénu. Žltý zvyšok sa znova rozpustí v 15 ml toluénu a 1 hodinu sa zahrieva na teplotu 80 °C za stáleho miešania. Po ochladení sa reakčná zmes zahustí vo vákuu za vzniku žltého oleja, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne silikagél pri elúcii 35 až 50% roztokom etylacetátu v cyklohexáne za poskytnutia v nadpise uvedenej zlúčeniny ako 0,430 g bielej tuhej látky.

TLC (35% roztok etylacetátu v cyklohexáne): $R_f = 0,58$.

Medziprodukt 4

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-chlór-6-(2,2-difenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)tetrahydro-furán-3,4-diol

Roztok 0,375 mg (0,638 mmol) medziproduktu 3 v zmesi 5,6 ml kyseliny trifluóroctovej a 1,4 ml vody sa 8,5 hodín mieša v atmosfére dusíka pri teplote 5 až 10 °C a potom sa zahustí vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa dvakrát azeotropicky destiluje toluénom za vzniku výslednej zlúčeniny ako 0,340 mg smotanovo bielej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 3,36$ minút, $m/z = 548$ MH⁺.

Medziprodukt 5

2-Chlór-*N*-(1-etylpropyl)adenozín

Zmes 10,1 g (22,6 mM) 2,6-dichlór-9-(2,3,5-tri-*O*-acetyl- β -D-ribofuranozyl)-9*H*-purínu**, 300 ml izopropanolu, 5 g uhličitanu draselného a 2,17 g (24,84 mM) 1-etylpropylamínu sa 24 hodín mieša pri teplote 20 °C. Reakčná zmes sa 73 hodín zahrieva na teplotu 54 °C. Rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu, pridá sa 50 ml vody, zmes sa trikrát extrahuje 80 ml etylacetátu a zlúčené extrakty sa sušia nad síranom horečnatým. Získa sa 9,44 g výslednej zlúčeniny ako béžovej peny.

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

** M. J. Robina a B. Uznanski, *Canad. J. Chem.*, 1981, 59 (17), 2608.

Medziprodukt 6

{6*R*-[2-chlór-6-(1-etylpropylamino)purín-9-yl]-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo-[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*R*-yl} metanol

Zmes 9,3 g (22,6 mmol) medziproduktu 5, 35 ml 2,2-dimetyoxypropánu, 250 ml acetónu a 9,1 g *para*-toluénsulfónovej kyseliny sa 22 hodín mieša pri teplote 20 °C. Rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu a zvyšok sa spracuje 200 ml etylacetátu, trikrát sa premyje 70 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodný premývací podiel sa spätne extrahuje 50 ml etylacetátu. Zlúčené organické podiely sa sušia nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa čistí rýchlou chromatografiou

na kolóne silikagélu pri elúcii 50%, 60% a potom 70% roztokom etylacetátu v cyklohexáne za vzniku 5,67 g výslednej zlúčeniny ako bielej peny.

TLC SiO₂ (50% roztok etylacetátu v cyklohexáne): R_f = 0,17.

Medziprodukt 7

Kyselina (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-[2-chlór-6-(1-etylpropylamino)purín-9-yl]-2,2-dimetyl-tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylová

Zmes 5,431 g (13,2 mmol) medziproduktu 6, 0,157 g (1,32 mmol) bromidu draselného, 0,010 g (0,07 mmol) TEMPO v 205 ml etylacetátu a 138 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného sa 20 minút energicky mieša pri teplote 0 °C. Po kvapkách sa počas 5 minút pridá zmes 7,3 ml chlornanu sodného (13% aktívny chlorid), 0,420 g tuhého hydrogenuhličitanu sodného a 2 ml vody. Po 30 minútach sa pridajú ďalšie reakčné činidlá (bromid draselný, TEMPO, chlórnan sodný, tuhý hydrogenuhličitan sodný a voda v rovnakých, vyššie uvedených množstvách). Táto adícia sa opakuje po uplynutí ďalších 30 minút. O hodinu neskôr sa reakčná zmes vleje do roztoku 28 g vodného roztoku siričitanu sodného v 400 ml vody a zriedi sa 100 ml etylacetátu. Zmes sa energicky pretrepáva a organický podiel sa premyje 100 ml vody. Zlúčené vodné podiely sa ochladia na teplotu 0 °C, okyslia sa na pH 3 pridaním 2M roztoku kyseliny chlorovodíkovej, extrahujú sa trikrát 200 ml etylacetátu, sušia sa nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu. Získa sa 5,03 g výslednej zlúčeniny ako bielej peny.

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

Medziprodukt 8

{2-Chlór-9-[6*S*-(3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimethyltetrahydro-(3*aR*,6*aS*)-furo-[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*R*-yl]-9*H*-purín-6-yl}-(1-etylpropyl)amín

Na roztok 0,7 g (1,647 mmol) medziproduktu 7 v 12 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pri teplote 0 °C pôsobí 0,372 ml (2,14 mmol) diizopropyletylamínu a

0,263 ml (2,14 mmol) pivaloylchloridu. Vytvorený roztok sa 1,5 hodiny mieša pri teplote 0 °C a potom sa ďalej ochladí na teplotu -10 °C. Počas 15 minút sa pridá 0,289 g (3,29 mmol) *N*-hydroxypropiónamidínu v 5 ml tetrahydrofuránu. Roztok sa 1 hodinu mieša pri teplote 0 až 5 °C a potom 20 hodín pri teplote miestnosti. Po zahustení vo vákuu sa reakčná zmes azeotropicky destiluje dvakrát 20 ml toluénu. Vytvorený zvyšok sa rozpustí v 15 ml toluénu a roztok sa 1 hodinu zahrieva na teplotu 80 °C. Ochladený roztok sa zahustí vo vákuu, čistí sa rýchlou chromatografiou na kolóne silikagélu pri elúcii 35% roztokom etylacetátu v cyklohexáne za poskytnutia 0,780 g v nadpise uvedenej zlúčeniny ako číreho oleja.

TLC SiO₂ (30% etylacetát v cyklohexáne): R_f = 0,26.

LC/MS systém B: R_t = 3,53 minút, m/z = 478 MH⁺.

Medziprodukt 9

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-chlór-6-(1-etylpropylamino)-purín-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)tetrahydro-furán-3,4-diol

Roztok 0,78 g (1,63 mmol) medziproduktu 8 v 5 ml zmesi kyseliny trifluór-octovej a vody v pomere 10:1 sa 4,5 hodiny mieša pri teplote 0 °C. Zmes sa zahustí vo vákuu a azeotropicky sa destiluje trikrát 10 ml toluénu za vzniku 0,705 g výslednej zlúčeniny ako ružovej tuhej látky.

LC/MS systém B: R_t = 3,05 minút, m/z = 438 MH⁺.

Medziprodukt 10

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

Na roztok 0,7 g (1,647 mmol) medziproduktu 7 v 12 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pri teplote 0 °C pôsobí 0,372 ml (2,14 mmol) diizopropyletylamínu a 0,263 ml (2,14 mmol) pivaloylchloridu. Vytvorený roztok sa mieša pri teplote 1,5 hodiny pri teplote 0 °C, ďalej sa ochladí na teplotu -10 °C a počas 15 minút sa pridá 0,244 g (3,29 mmol) *N*-hydroxy-acetamidínu v 5 ml tetrahydrofuránu. Roztok sa 1

hodinu mieša pri teplote 0 až 5 °C a potom 20 hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa zahustí vo vákuu a zvyšok sa azeotropicky destiluje dvakrát 20 ml toluénu. Vytvorený zvyšok sa rozpustí v 15 ml toluénu a roztok sa 1 hodinu zahrieva na teplotu 80 °C. Ochladený roztok sa zahustí vo vákuu a potom sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne silikagélu pri elúcii 35% etylacetátu v cyklohexáne za poskytnutia v nadpise uvedenej zlúčeniny ako 0,762 g číreho oleja.

TLC SiO₂ (30% roztok etylacetátu v cyklohexáne): R_f = 0,24.

LC/MS systém B: R_t = 3,41 minút, m/z = 464 MH⁺.

Medziprodukt 11

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-chlór-6-(1-etylpropylamino)-purín-9-yl]-5-(3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)tetrahydro-furán-3,4-diol

Roztok 0,76 g (1,64 mmol) medziproduktu 10 v 5 ml zmesi kyseliny trifluóroctovej a vody v pomere 10:1 sa 4,5 hodiny mieša pri teplote 0 °C. Zmes sa zahustí vo vákuu a vytvorený zvyšok sa trikrát azeotropicky destiluje 10 ml toluénu za vzniku 0,692 g výslednej zlúčeniny ako svetloružovej tuhej látky.

LC/MS systém B: R_t = 2,92 minút, m/z = 424 MH⁺.

Medziprodukt 12

2-Chlóradenozín

Pri teplote 0 °C sa prúdom čpavku 30 minút prebubláva 25 ml bezvodého metanolu. Roztok sa následne pridá do zmesi 2,0 g (4,5 mmol) 2,6-dichlór-9-(2,3,5-O-acetyl-β-D-ribo-furanozyl)-9*H*-purínu** v 5 ml bezvodého metanolu a 24 hodín sa zahrieva na teplotu 20 °C. Po ďalších 6 hodinách sa roztokom opäť nechá prebublávať amoniak a následne po ďalších 20 hodinách. Rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu a vytvorený zvyšok sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne silikagélu pri elúcii čistým etylacetátom za vzniku 1,152 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky.

TLC SiO₂ (čistý etylacetát): R_f = 0,15.

** M. J. Robins a B. Uznanski, *Canad. J. Chem.*, 1981, 59 (17), 2608.

Medziprodukt 13

[6*R*-(6-Amino-2-chlór-purín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*]-[1,3]-dioxol-4*R*-yl]-metanol

Do miešaného roztoku 0,7 g (2,3 mmol) medziproduktu 12 v 70 ml acetónu sa pridá 1,70 ml (13,8 mmol) 2,2-dimetoxy-propánu a 0,438 g (2,3 mmol) *para*-toluén-sulfónovej kyseliny a reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote 20 °C. Rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu a reakčná zmes sa spracuje 150 ml etylacetátu. Suspenzia sa trikrát pretrepáva s 50 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a s vodou. Vodný premývací podiel sa opätovne extrahuje 50 ml etylacetátu. Zlúčené organické podiely sa sušia nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu za vzniku 0,651 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky.

TLC SiO₂ (čistý etylacetát): R_f = 0,33.

Medziprodukt 14

Kyselina (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-(6-amino-2-chlórpurín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylová

Roztok 0,4 g (1,2 mmol) medziproduktu 13 v 12 ml 1,4-dioxánu a 4 ml vody sa pri teplote 0 °C počas 20 minút po kvapkách pridá do miešaného roztoku 0,924 g (5,8 mmol) manganistanu draselného a 0,524 g (9,4 mmol) hydroxidu draselného v 4 ml vody. Zmes sa ďalšie 3 hodiny mieša pri teplote 0 °C, pridáva sa tuhý metabisulfit sodný do vymiznutia fialového zafarbenia a potom sa zmes okyslí na pH 3 pridaním 2N roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Zmes sa trikrát extrahuje 50 ml etylacetátu, zlúčené organické roztoky sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, sušia sa nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu. Vznikne 0,316 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky.

TLC SiO₂ (čistý etylacetát): R_f = 0,10.

Medziprodukt 15

2-Chlór-9-[2,2-dimetyl-6S-(3-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-(3aR,6aS)-furo[3,4-d]-[1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purín-6-yl-amín

Zmes 0,4 g medziproduktu 14 a 1,154 ml diizopropyletylamínu v 10 ml tetrahydrofuránu sa 15 minút mieša v atmosfére dusíka a pri teplote miestnosti a potom sa ochladí na teplotu 0 °C. Po pridaní 0,18 ml pivaloylchloridu sa zmes 1 hodinu mieša pri teplote 0 °C. Na zmes sa pôsobí 0,196 g *N*-hydroxyacetamidínu, 1 hodinu sa mieša pri teplote 0 °C a potom sa cez noc nechá zahriať na teplotu miestnosti. Reakčná zmes sa zahustí vo vákuu, pridá sa 20 ml toluénu a zmes sa 3 hodiny zahrieva na teplotu 80 °C. Ochladená zmes sa odparuje vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne silikagélu pri elúcii zmesou dichlórmetánu, etanolu a 880 amoniaku v pomere 100:8:1 za vzniku 0,328 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky.

TLC SiO₂ (dichlórmetán:etanol:880 amoniak = 100:8:1), R_f = 0,47.

Medziprodukt 16

2-Chlór-9-[6S-(3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-(3aR,6aS)-furo[3,4-d]-[1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purín-6-yl-amín

Zmes 0,5 g medziproduktu 14 a 0,318 ml diizopropyletylamínu v 100 ml tetrahydrofuránu sa ochladí na teplotu 0 °C a 15 minút sa mieša v atmosfére dusíka. Po pridaní 0,225 ml pivaloylchloridu sa zmes 1 hodinu mieša pri teplote 0 °C. Na zmes sa pôsobí 0,246 g *N*-hydroxy-propiónamidínu v 2 ml tetrahydrofuránu, 1 hodinu sa mieša pri teplote 0 °C a potom sa cez noc nechá zahriať na teplotu miestnosti. Ochladená reakčná zmes sa odparuje vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne silikagélu pri elúcii zmesou dichlórmetánu, etanolu a 880 amoniaku v pomere 100:8:1 za vzniku 0,389 g výslednej zlúčeniny ako svetložltej peny.

TLC SiO₂ (dichlórmetán:etanol:880 amoniak = 100:8:1), R_f = 0,5.

Medziprodukt 17

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(6-Amino-2-chlórpurín-9-yl)-5-(3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-acetát

Na teplotu 100 °C sa 16 hodín zahrieva roztok 0,488 g medziproduktu 15 v 20 ml kyseliny octovej a 5 ml vody. Ochladená reakčná zmes sa odparuje vo vákuu za vzniku výslednej zlúčeniny ako 0,537 g hnedého oleja.

TLC SiO₂ (dichlórmetán:etanol:880 amoniak = 100:8:1), R_f = 0,14.

Medziprodukt 18

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(6-Amino-2-chlórpurín-9-yl)-5-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol-acetát

Na teplotu 100 °C sa 4,5 hodín zahrieva roztok 0,381 g medziproduktu 16 v 15 ml kyseliny octovej a 3 ml vody a potom sa 3 hodiny udržuje pri teplote 119 °C. Po pridaní 5 ml kyseliny octovej a 1 ml vody sa reakčná zmes 8 hodín zahrieva na teplotu 119 °C. Ochladená reakčná zmes sa odparuje vo vákuu za vzniku výslednej zlúčeniny ako 0,410 g svetlohnedej tuhej látky.

TLC SiO₂ (dichlórmetán:etanol:880 amoniak = 100:8:1), R_f = 0,15.

Medziprodukt 19

[6*R*-(6-Amino-2-fenyl-etyl-amino-purín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*]-[1,3]dioxol-4*R*-yl]-metanol

Roztok 10,0 g (19,5 mmol) medziproduktu 13 a 12,2 ml (97,3 mmol) fenyletylamínu sa 7 hodín zahrieva na teplotu 110 °C. Reakčná zmes sa zriedi 400 ml etylacetátu a premyje sa 1M roztokom kyseliny chlorovodíkovej. Vodný podiel sa trikrát extrahuje 200 ml etylacetátu a zlúčené organické extrakty sa sušia nad síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a vytvorený produkt sa čistí chromatografiou na kolóne oxidu kremičitého pri elúcii 5% roztokom metanolu v dichlórmetáne za vzniku 7,61 g výslednej zlúčeniny ako hnedého oleja.

TLC SiO₂ (dichlórmetán:metanol = 10:1), R_f = 0,28.

Medziprodukt 20

Kyselina (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-(6-amino-2-fenyletylaminopurín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylová

Počas 30 minút sa pri teplote 0 °C po kvapkách pridá roztok 4,0 g (9,38 mmol) medziproduktu 19 v 54 ml 1,4-dioxánu a 13,3 ml vody do miešaného roztoku 7,5 g (46,9 mmol) manganistanu draselného a 4,24 g (75 mmol) hydroxidu draselného v 84 ml vody. Zmes sa mieša pri teplote 0 °C ďalšiu 1 hodinu. Prebytok manganistanu draselného sa odstráni pridávaním po častiach tuhého metabisulfitu sodného. Roztok sa filtruje cez vrstvu celitu a premyje sa 1,4-dioxánom. Filtrát sa zahustí vo vákuu na objem 20 ml, okyslí sa pridaním koncentrovaného roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Tuhý produkt sa filtruje a suší cez noc nad oxidom fosforečným za vzniku 2,25 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky.

TLC SiO₂ (dichlórmetán:metanol = 5:1), R_f = 0,44.

Medziprodukt 21

2-Fenyletylamino-9-[6*S*-(3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aS*)-furo[3,4-*d*]-[1,3]dioxol-4*R*-yl]-9*H*-purín-6-yl-amín

Do roztoku 0,500 g (1,14 mmol) medziproduktu 20 v 10 ml DME sa pridá 0,168 g (2,28 mmol) *N*-hydroxy-acetamidínu a 0,654 g (2,28 mmol) EEDQ a reakčná zmes sa 2 hodiny zahrieva do refluxu. Po pridaní 0,168 g (2,28 mmol) *N*-hydroxy-acetamidínu a 0,654 g (2,28 mmol) EEDQ sa reakčná zmes 4 dni zahrieva na teplotu refluxu, rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu a zvyšok sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne silikagélu pri elúcii 5% roztokom metanolu v etylacetáte za vzniku 0,256 g výslednej zlúčeniny ako žltej peny.

TLC SiO₂ (etylacetát:metanol = 19:1), R_f = 0,33.

Medziprodukt 22

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

Do miešanej zmesi 0,428 g (0,8 mmol) (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-[2-chlór-6-(2,2-difenyletylamino)-purín-9-yl]-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*]-[1,3]dioxol-4-karboxylovej (príprava 4 v medzinárodnej patentovej prihláške WO 94/17090) v 8 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pri teplote 0 °C pridá 0,181 ml (1,04 mmol) diizopropyletylamínu. Do ochladenej miešanej zmesi sa pridá 0,128 ml (1,04 mmol) pivaloylchloridu a zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote 0 °C. Po kvapkách sa počas 10 minút pridá 0,163 g (1,6 mmol) *N*-hydroxy-butyramidínu v 7 ml bezvodého tetrahydrofuránu a vytvorený roztok sa 1 hodinu mieša pri teplote 0 °C. Zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a mieša sa ďalších 20 hodín. Roztok sa zahustí vo vákuu a potom sa azeotropicky destiluje dvakrát s 10 ml toluénu. Žltý zvyšok sa znova rozpustí v 15 ml toluénu a 1 hodinu sa za stáleho miešania zahrieva na teplotu 80 °C. Po ochladení sa reakčná zmes zahustí vo vákuu za vzniku žltého oleja, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne silikagélu pri elúcii 40% roztokom etylacetátu v cyklohexáne za poskytnutia v nadpise uvedenej zlúčeniny ako 0,392 g číreho oleja.

LC/MS systém A: $R_t = 5,27$ minút, $m/z = 602$ MH⁺.

Medziprodukt 23

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-Chlór-6-(2,2-difenyletylamino)purín-9-yl]-5-(3-propyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol

Roztok 0,392 mg (0,652 mmol) medziproduktu 22 v zmesi 10 ml kyseliny octovej a 2,5 ml vody sa 26 hodín mieša v atmosfére dusíka pri teplote 5 až 10 °C a potom sa zahustí vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa dvakrát azeotropicky destiluje toluénom za vzniku výslednej zlúčeniny ako 0,355 mg smotanovo bielej peny.

LC/MS systém B: $R_t = 3,41$ minút, $m/z = 562$ MH⁺.

Medziprodukt 24

{2-Chlór-9-[2,2-dimetyl-6*R*-(3-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-(3*aR*,6*aS*)-furo[3,4-*d*]-[1,3]dioxol-4*R*-yl]-9*H*-purín-6-yl}-(2,2-difenyletyl)-amín

Do miešanej zmesi 0,15 g (0,28 mmol) (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-[2-chlór-6-(2,2-difenyletylamino)-purín-9-yl]-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*]-[1,3]dioxol-4-karboxylovej (príprava 4 v medzinárodnej patentovej prihláške WO 94/17090) v 4 ml bezvodého tetrahydrofuránu pri teplote 0 °C pridá 0,63 ml (0,364 mmol) diizopropyletylamínu. Do ochladenej miešanej zmesi sa pridá 0,045 ml (0,364 mmol) pivaloylchloridu a zmes sa 1,5 hodiny mieša pri teplote 0 °C. Po častiach sa počas 10 minút pridá 0,042 g (0,56 mmol) *N*-hydroxy-acetamidínu a vytvorený roztok sa mieša 1 hodinu pri teplote 0 °C. Zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a ďalších 20 hodín sa mieša. Roztok sa zahustí vo vákuu a potom sa dvakrát azeotropicky destiluje 10 ml toluénu. Vytvorený žltý zvyšok sa znova rozpustí v 7 ml toluénu a roztok sa za stáleho miešania 1 hodinu zahrieva na teplotu 80 °C. Ochladená reakčná zmes sa zahustí vo vákuu za vzniku 0,146 g výslednej zlúčeniny ako žltého oleja.

LC/MS systém B: $R_t = 3,58$ minút, $m/z = 574$ MH⁺.

Medziprodukt 25

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

Roztok 0,146 g (0,255 mmol) medziproduktu 24 v zmesi 10 ml kyseliny octovej a 2,5 ml vody sa v atmosfére dusíka mieša 37 hodín pri teplote 100 °C a potom sa zahustí vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa dvakrát azeotropicky destiluje s 10 ml toluénu, za vzniku 0,132 g výslednej zlúčeniny ako žltej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 3,23$ minút, $m/z = 534$ MH⁺.

Medziprodukt 26

{2-Chlór-9-[6S-(3-cyklopropyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-(3aR,6aS)-furo[3,4-d]-[1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purín-6-yl}-(1-etylpropyl)amín

V 33 ml tetrahydrofuránu sa v atmosfére dusíka rozpustí 2,13 g (5 mol) medziproduktu 7, roztok sa ochladí na teplotu 5 °C a pridá sa 1,9 ml (11 mmol) *N,N*-diizopropyletylamínu a 0,67 ml (5,5 mmol) trimetylacetylchloridu. Zmes sa počas 16 hodiny zahreje na teplotu miestnosti. Po ochladení na teplotu 5 °C sa pridá 0,61 g (6 mmol) *N*-hydroxy-cyklopropán-karboxamidínu** a reakčná zmes sa 16 hodín mieša a zahrieva na teplotu miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu a zvyšok sa rozpustí v 100 ml toluénu a 24 hodín sa zahrieva na teplotu refluxu (120 °C) v atmosfére dusíka. Toluén sa vo vákuu odparí a produkt sa čistí extrakciou na tuhej fáze za použitia 10 g (SiO₂) vopred pripravenej kolóny Varian Mega Bonded Elut pri elúcii zmesou etylacetátu a cyklohexánu v pomere 1:2 za vzniku 2,170 g výslednej zlúčeniny ako žltej gummy.

LC/MS systém A: R_t = 4,80 minút, m/z = 490 MH⁺.

** W. J. Fanshawe, V. J. Bauer, S. R. Safir, D. A. Blickens a S. J. Riggi, J. Med. Chem. 1969, 12, 381.

Medziprodukt 27

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

Pri teplote 0 °C sa v 25 ml zmesi kyseliny trifluóroctovej a vody v pomere 9:1 počas 6 hodín v atmosfére dusíka za stáleho miešania rozpustí 2,1 g (4,5 mmol) medziproduktu 26 a nechá sa 16 hodín v chladničke (4 °C). Zmes sa zahustí vo vákuu a zvyšok sa pomaly vleje do 150 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, extrahuje sa trikrát 50 ml dichlórmetánu, premyje sa nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa nad síranom sodným, filtruje sa a zahustí za vzniku 2 g výslednej zlúčeniny ako žlto-bielej tuhej látky.

LC/MS systém B: R_t = 3,22 minút, m/z = 450 MH⁺.

Medziprodukt 28

{6*R*-(2-Chlór-6-fenetylaminopurín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aR*)furo[3,4-*d*]-[1,3]dioxol-4*R*-yl}-metanol

Zmes umiestnená v uzavretej skúmavke (t.j. Reacti-vial™) 0,1 g (0,224 mmol) 4*R*-acetoxy-5*R*-acetoxy-metyl-2*R*-(2,6-dichlórpurín-9-yl)tetrahydrofuran-3*R*-ylesteru kyseliny octovej**, 0,034 ml (0,27 mmol) 2-fenyletylamínu a 0,047 ml (0,27 mmol) diizopropyletylamínu v 2 ml izopropanolu sa 17,5 hodín zahrieva na teplotu 52 °C. Reakčná zmes sa potom zriedi 1 ml metanolu. Po pridaní 0,077 ml (0,336 mmol) 25% (hmotnostne) roztoku metoxidu sodného v metanole sa zmes mieša 3,5 hodiny pri teplote miestnosti. Do reakčnej zmesi sa pridá 0,2 ml kyseliny octovej. Po odstránení prchavého podielu sa získa zvyšok, ktorý sa rozpustí v 2,5 ml acetónu a na zmes sa pôsobí 0,35 ml 2,2-dimetoxypropánu a 0,081 g *para*-toluénsulfónovej kyseliny. Po 66 hodinách sa pridajú 3 ml acetónu a 0,35 ml 2,2-dimetoxypropánu a po 90 hodinách sa pridá 81 mg *para*-toluénsulfónovej kyseliny. Po ďalších 21 hodinách sa reakčná zmes odparuje prúdom vzduchu. Vytvorená zmes sa 10 minút mieša spoločne so 4 ml nasýteného vodného uhličitanu sodného, extrahuje sa trikrát 3 ml etylacetátu, suší sa nad síranom horečnatým a odparuje sa vo vákuu za vzniku 0,118 g výslednej zlúčeniny ako svetlohnedej gummy.

LC/MS systém A: $R_t = 4,50$ minút, $m/z = 446$ MH^+ pre $C_{21}H_{24}^{35}ClN_5O_4$.

** M. J. Robins a B. Uznanski, *Canad. J. Chem.*, 1981, 59 (17), 2608.

Medziprodukt 29

{6*R*-[2-Chlór-6-(2-cyklohexyletylamino)-purín-9-yl]-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aR*)furo[3,4-*d*]-[1,3]dioxol-4*R*-yl}-metanol

Medziprodukt 29 sa pripraví podobným spôsobom ako medziprodukt 28 za použitia 0,034 g (0,27 mmol) 2-cyklohexyletylamínu. Získa sa 0,116 g výslednej zlúčeniny ako svetlohnedej peny.

LC/MS systém A: $R_t = 4,93$ minút, $m/z = 452$ MH^+ pre $C_{21}H_{30}^{35}ClN_5O_4$.

Medziprodukt 30

{6*R*-[2-Chlór-6-(3,3-dimetyl-butylamino)purín-9-yl]-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*]-[1,3]dioxol-4*R*-yl}-metanol

Medziprodukt 30 sa pripraví podobným spôsobom ako medziprodukt 28 za použitia 0,036 g (0,27 mmol) 3,3-dimetylbutylamínu. Získa sa 0,111 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky s 88 % čistotou.

LC/MS systém A: $R_t = 4,93$ minút, $m/z = 452$ MH^+ pre $C_{21}H_{30}^{35}ClN_5O_4$.

Medziprodukt 31

{6*R*-{6-(fenetylamino)-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)etylamino]-purín-9-yl}-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*]-[1,3]dioxol-4*R*-yl}-metanol

Zmes 0,118 g (0,265 mmol) medziproduktu 28 a 0,168 g (1,344 mmol) 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)etylamínu (pripraveného zo zodpovedajúceho bis-hydrochloridu sodného v metanole) v zmesi 0,3 ml dizopropyletylamínu a 0,3 ml DMSO sa v uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) 20 hodín zahrieva na teplotu 104 °C. Ochladená reakčná zmes sa zriedi 5 ml 0,5M vodného roztoku hydroxidu sodného a štyrikrát sa extrahuje 5 ml dichlórmetánu. Zlúčené extrakty sa filtrujú cez kolónu Varian Mega Bond Elut (5 g Si, veľkosť 20 ml), elúcií dichlórmetánom, 50% roztokom etylacetátu a cyklohexánu, etylacetátom a potom 10% roztokom metanolu v etylacetáte. Podiely obsahujúce požadovaný produkt sa zlúčia a odparujú vo vákuu za vzniku 0,107 g výsledného produktu ako čirej gummy.

TLC (10% roztok metanolu v etylacetáte, vizualizácia UV svetlom): $R_f = 0,13$.

Medziprodukt 32

{6*R*-{6-(2-cyklohexyletylamino)-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)etylamino]-purín-9-yl}-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*]-[1,3]dioxol-4*R*-yl}-metanol

Medziprodukt 32 sa pripraví podobným spôsobom ako medziprodukt 31 za použitia 0,116 g (0,257 mmol) medziproduktu 29. Získa sa výsledná zlúčenina ako 0,09 g čirej gumy.

TLC (10% roztok metanolu v etylacetáte, vizualizácia UV svetlom): $R_f = 0,13$.

Medziprodukt 33

{6*R*}-6-(3,3-dimetylbutylamino)-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)etyl-amino]-purín-9-yl}-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*]-[1,3]dioxol-4*R*-yl}-metanol

Medziprodukt 33 sa pripraví podobným spôsobom ako medziprodukt 31 za použitia 0,111 g (0,261 mmol) medziproduktu 30. Získa sa výsledná zlúčenina ako 0,097 g čirej gumy.

TLC (10% roztok metanolu v etylacetáte, vizualizácia UV svetlom): $R_f = 0,13$.

Medziprodukt 34

Kyselina (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-{6-fenyletylamino-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)etyl-amino]purín-9-yl}-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*]-[1,3]dioxol-4-karboxylová

Do miešanej zmesi 0,1 hydroxidu draselného a 0,158 g (1 mmol) manganistanu draselného v 1 ml vody pri teplote 0 °C počas 5 minút po kvapkách pridá roztok 0,107 g (0,2 mmol) medziproduktu 31 v 1,6 ml dioxánu. Zmes sa 4 hodiny mieša v kúpeli ľadu a vody. Tuhý metabisulfit sodný sa pridáva do vymiznutia fialového zafarbenia a zmes sa filtruje cez krátku a lisovanú vrstvu Harborlite. Vytvorený vodný roztok sa opatrne okyslí na hodnotu pH 3 až 4 pridaním 2M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej a trikrát sa premyje 5 ml etylacetátu. Vytvorený vodný roztok sa lyofilizuje za vzniku bielej tuhej látky, ktorá sa raz extrahuje 3 ml metanolu a potom dvakrát 1 ml metanolu za vzniku výsledného produktu ako 0,084 g smotanovo bielej tuhej látky.

LC/MS systém C: $R_t = 2,43$ minút, $m/z = 549$ MH⁺.

Medziprodukt 35

Kyselina (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-{6-(2-cyklohexyletylamino)-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)etylamino]purín-9-yl}-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-*d*]-[1,3]dioxol-4-karboxylová

Medziprodukt 35 sa pripraví podobným spôsobom ako medziprodukt 34 za použitia 0,09 g (0,17 mmol) medziproduktu 32. Získa sa výsledná zlúčenina ako 0,081 g smotanovo bielej tuhej látky.

LC/MS systém C: $R_t = 2,61$ minút, $m/z = 555$ MH⁺.

Medziprodukt 36

Kyselina (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-{6-(3,3-dimetylbutylamino)-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)etylamino]purín-9-yl}-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-*d*]-[1,3]dioxol-4-karboxylová

Za stáleho miešania sa v 0,5 ml vody rozpustí 0,09 g (1,52 mmol) drveného hydroxidu draselného. Počas miešania sa pridá 0,158 g (0,95 mmol) manganistanu draselného a zmes sa ochladí na teplotu 0 °C. Do ochladenej zmesi sa pridá vopred ochladený roztok na teplotu 0 °C 0,097 g (0,19 mmol) medziproduktu 33 rozpusteného v 1,6 ml 1,4-dioxánu a 0,5 ml vody a znova sa ochladí na teplotu 0 °C. Reakčná zmes sa 3 hodiny mieša pri teplote 0 °C a na zmes sa pôsobí 0,15 g tuhého metabisulfitu sodného do vymiznutia fialového sfarbenia. Nerozpustný materiál sa odstráni filtráciou cez vrstvu Harborlite a premytím 10 ml vody. Vodná zmes sa extrahuje dvakrát 20 ml dichlórmetánu. Zlúčené organické podiely sa zahustia za vzniku výslednej zlúčeniny ako 0,064 g žltého oleja.

LC/MS systém C: $R_t = 2,44$ minút, $m/z = 529$ MH⁺.

Medziprodukt 37

2-(Pyridín-2-yl-amino)etylamin

V atmosfére dusíka sa za stáleho miešania pri teplote 20 °C po kvapkách pridá 10,0 g (63,3 mmol) 2-brómpyridínu do 76,0 g (126,6 mmol) 1,2-diaminoetánu. Reakčná zmes sa 4 hodiny mieša pri teplote 20 °C a potom sa 24 hodín zahrieva

pod refluxom. Reakčná zmes sa zahustí vo vákuu a čistí sa chromatografiou na kolóne silikagélu pri elúcii zmesou dichlórmétanu, etanolu a amoniaku v pomere 30:8:1 za vzniku 1,23 g výslednej zlúčeniny ako červeného oleja.

TLC SiO₂ (dichlórmétan, etanol, amoniak = 30:8:1): R_f = 0,14.

Hmotnostné spektrum: m/z 138 (MH⁺ pre C₇H₁₁N₃).

Medziprodukt 38

N-Hydroxy-propiónamidín

Zmes 20 ml (280 mmol) propionitrilu, 78 g (560 mmol) uhličitanu draselného a 19,0 g (280 mmol) hydrochloridu hydroxylamínu v 400 ml etanolu sa 15 minút mieša pri teplote miestnosti a pomaly sa počas 1 hodiny zahrieva na teplotu refluxu a potom sa 7 hodín refluxuje. Po ochladení sa zmes filtruje cez vrstvu Harborlite a premyje sa 100 ml etanolu. Rozpúšťadlo sa odparuje vo vákuu a zvyšok sa trikrát azeotropicky destiluje 100 ml toluénu za vzniku 17 g výslednej zlúčeniny ako ľahko zafarbeného oleja.

TLC SiO₂ (5% metanol/chloroform/1% amoniak): R_f = 0,21.

Medziprodukt 39

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

Zmes 14,8 g (68 mmol) kyseliny (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-metoxy-2,2-dimetyltetrahydrofuro-[3,4-*d*]-[1,3]-dioxol-4-karboxylovej (pripravenej spôsobom podľa prípravy medziproduktu 1 v medzinárodnej patentovej prihláške WO 98/28319), 9,2 g (68 mmol) 1-hydroxy-benzotriazolu a 13,0 g (68 mmol) hydrochloridu 1-(3-dimetylamino-propyl)-3-etyl-karbodiimidu v 200 ml dimetylformamidu sa cez noc mieša pri teplote miestnosti. Po pridaní roztoku 6,0 g (68 mmol) medziproduktu 38 v 10 ml dimetylformamidu sa zmes cez noc zahrieva na teplotu 70 °C. Po ochladení sa rozpúšťadlo odstráni odparovaním vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa spracuje 100 ml etylacetátu, dvakrát sa premyje 100 ml 10% kyseliny citrónovej a raz 100 ml vody. Organický

podiel sa suší nad síranom horečnatým a odparuje sa vo vákuu za vzniku výslednej zliučiny ako 17,0 g bezfarebnej gumy.

LC/MS systém C: $R_t = 1,77$ minút, $m/z = 271$ MH⁺.

Medziprodukt 40

4S-Acetoxy-2R-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5S-metoxy-tetrahydro-furán-3R-yl-ester kyseliny octovej

Zmes 17 g (62 mmol) medziproduktu 39 a 3 ml koncentrovaného roztoku kyseliny chlorovodíkovej v 200 ml metanolu sa cez noc zahrieva pod refluxom. Po ochladení sa zmes odparuje vo vákuu na 50 objemu a pridá sa 50 ml pyridínu. Zmes sa potom odparuje vo vákuu na približne 25 % pôvodného objemu. Po pridaní ďalších 100 ml pyridínu sa zmes odparuje vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa spracuje 150 ml bezvodého pyridínu a na zmes sa pôsobí 50 ml (prebytkom) anhydridu kyseliny octovej a následne 0,38 g (3 mmol) DMAP. Zmes sa mieša pri teplote miestnosti cez noc. Zmes sa odparuje, zvyšok sa spracuje 200 ml etylacetátu a dvakrát sa premyje 100 ml 10% roztoku kyseliny citrónovej a 100 ml vody, suší sa nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa čistí za použitia rýchlej chromatografie na kolóne Biotage (trikrát 90 g, SiO₂) pri elúcii 30% roztokom cyklohexánu v etylacetáte. Získa sa 17,5 g výslednej zliučiny ako bezfarebnej tuhej látky.

TLC SiO₂ (50% roztok cyklohexánu v etylacetáte): $R_f = 0,52$.

Medziprodukt 41

4S-Acetoxy-2R-(2,6-dichlór-purín-9-yl)-5S-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furán-3R-yl-ester kyseliny octovej

Zmes 0,829 g (4,3 mmol) 2,6-dichlórpurínu v 5 ml 1,1,1,3,3,3-hexametyl-disazánu sa cez noc zahrieva pod refluxom a potom sa rozpúšťadlo odstráni odparovaním vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa trikrát azeotropicky destiluje s 5 ml bezvodého toluénu. Do vytvoreného zvyšku v 2 ml bezvodého acetonitrilu sa pridá 0,5 g (1,6 mmol) medziproduktu 40 a 0,65 ml (4,3 mmol) DBU. Zmes sa potom

ochladí na teplotu 0 °C a pridá sa 0,9 ml (4,8 mmol) TMSOTf. Zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a cez noc sa zahrieva pod refluxom za vzniku tmavočerveného roztoku. Po ochladiení sa zmes vleje do 5 ml roztoku nasýteného bikarbonátu a trikrát sa extrahuje 10 ml etylacetátu. Zlúčené organické podiely sa premyjú 20 ml vody, sušia sa nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne Biotage (8 g, SiO₂) pri elúcii 60% roztokom cyklohexánu v etylacetáte za vzniku 0,599 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky.

LC/MS systém C: R_t = 3,32 minút, m/z = 472 MH⁺.

Medziprodukt 42

4S-Acetoxy-2R-[6-azido-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-etyl-amino)-purín-9-yl]-5S-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3R-yl-ester kyseliny octovej

Do ochladenej zmesi 0,6 g (1,27 mmol) medziproduktu 41 v bezvodom dimetylformamide sa pri teplote -10 °C až -15 °C pridá 0,088 g (1,35 mmol) azidu sodného. Zmes sa 2 hodiny mieša pri teplote -10 °C a potom sa pridá 0,388 g (2,8 mmol) 3-(S)-(-)-2-amino-3-fenyl-propanolu v 1 ml bezvodého dimetylformamidu. Zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a mieša sa cez noc. Po pridani 15 ml vody sa zmes trikrát extrahuje 15 ml etylacetátu. Zlúčené organické podiely sa sušia nad síranom horečnatým a odparujú sa vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa čistí rýchlou chromatografiou na kolóne Biotage (8 g, SiO₂) pri elúcii 30% roztokom cyklohexánu v etylacetáte. Získa sa 0,45 g výslednej zlúčeniny ako bezfarebnej gumy.

LC/MS systém C: R_t = 3,25 minút, m/z = 593 MH⁺.

Medziprodukt 43

4S-Acetoxy-2R-[6-amino-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-etyl-amino)-purín-9-yl]-5S-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3R-yl-ester kyseliny octovej

Zmes 0,440 g (0,74 mmol) medziproduktu 42 a 0,220 g (0,84 mmol) trifenylfosfinu v 5 ml tetrahydrofuránu sa cez noc mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo

sa odparuje vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa čistí autopreparatívnu HPLC za vzniku 0,41 g výslednej zlúčeniny ako špinavobielej tuhej látky.

LC/MS systém C: $R_t = 2,77$ minút, $m/z = 567$ MH⁺.

Príklad 1

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

Na roztok 0,050 g (0,08 mmol) medziproduktu 2 v 2 ml 1,4-dioxánu sa pôsobí 0,024 g (0,096 mmol) EEDQ a 0,012 g (0,16 mmol) *N*-hydroxyacetamidínu. Vytvorená zmes sa za stáleho miešania 6 dní zahrieva na teplotu 103 °C. Roztok sa zahustí vo vákuu za vzniku žltého oleja, do ktorého sa pridá ochladený roztok 0,9 ml kyseliny trifluóroctovej a 0,1 ml vody. Vytvorený roztok sa 6 hodín mieša pri teplote 0 °C a potom sa zahustí vo vákuu a trikrát sa azeotropicky destiluje s toluénom. Vytvorený produkt sa čistí preparatívnu HPLC pri elúcii 30 až 70 % roztokom acetonitrilu vo vode. Získa sa 0,006 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky. LC/MS systém A: $R_t = 3,98$ minút, $m/z = 623$ MH⁺.

Príklad 2

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

Výsledná zlúčenina z príkladu 2 sa pripraví podľa postupu z príkladu 1 za použitia 0,014 g (0,16 mmol) *N*-hydroxypropiónamidínu. Na roztok 0,05 g (0,08 mmol) medziproduktu 2 v 2 ml 1,4-dioxánu sa pôsobí 0,024 g (0,096 mmol) EEDQ a 0,014 g (0,16 mmol) *N*-hydroxy-propiónamidínu. Vytvorená zmes sa 6 dní za stáleho miešania zahrieva na teplotu 103 °C. Roztok sa zahustí vo vákuu za vzniku žltého oleja. Do tohto zvyšku sa pridá ochladený roztok 0,9 ml kyseliny trifluóroctovej a 0,1 ml vody. Vytvorený roztok sa 6 hodín mieša pri teplote 0 °C,

zahustí sa vo vákuu a trikrát sa azeotropicky destiluje s toluénom. Vytvorený zvyšok sa čistí preparatívnou HPLC pri elúcii 30 až 70% roztokom acetonitrilu vo vode za vzniku 0,012 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky.

LC/MS systém A: $R_t = 4,02$ minút, $m/z = 637$ MH⁺.

Príklad 3

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

Na teplotu 80 °C sa v uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) 28 hodín zahrieva zmes 0,034 g (0,062 mmol) medziproduktu 4, 0,030 ml (0,311 mmol) (3*R*)-(+)-3-aminopyrolidínu a 0,03 ml DMSO. Vytvorený surový produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,017 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky.

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

Príklad 4

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

Výsledná zlúčenina z príkladu 4 sa pripraví podobným spôsobom podľa príkladu 3 za použitia 0,035 g (0,311 mmol) *trans*-1,4-diamino-cyklohexánu. Po lyofilizácii sa získa 0,013 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,58$ minút, $m/z = 626$ MH⁺.

Príklad 5

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2,2-difenyyletylamino)-2-(1*S*-hydroxymetyl-2-metylpropylamino)-purín-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol, formiát

Výsledná zlúčenina z príkladu 5 sa pripraví podobným spôsobom podľa postupu z príkladu 3 s použitím 0,032 g (0,311 mmol) (*S*)-2-amino-3-metyl-1-

butanolu. Reakčná zmes sa 3 dni zohrieva na teplotu 80 až 95 °C. Po lyofilizácii sa získa 0,005 g bielej tuhej látky výslednej zlúčeniny.

LC/MS systém B: $R_t = 3,16$ minút, $m/z = 615$ MH⁺.

Príklad 6

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(1-etyl-propylamino)-2-(2-morfolín-4-yl-etyl-amino)-purín-9-yl]-5-(3-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol, formiát

V 0,03 ml DMSO sa rozpustí 0,069 g (0,163 mmol) medziproduktu 11 a 0,107 ml (0,815 mmol) 4-(2-aminoetyl)morfolínu a zmes sa v uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) 26 hodín zohrieva na teplotu 80 °C, a následne sa po prvých 20 hodinách pridá 0,053 ml (0,407 mmol) 4-(2-aminoetyl)-morfolínu. Produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,059 g výslednej zlúčeniny ako hnedej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,19$ minút, $m/z = 517$ MH⁺.

Príklad 7

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

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 20 hodín zohrieva na teplotu 90 °C zmes 0,048 g medziproduktu 17 a 0,06 g 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etylaminu v 0,05 ml DMSO. Surový materiál sa čistí dvakrát autopreparatívnou HPLC, a následne preparatívnou HPLC pri elúcii 10 až 60% roztokom acetonitrilu počas 22 minút. Rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu a zvyšok sa lyofilizuje za vzniku 0,007 g výslednej zlúčeniny ako hnedej tuhej látky.

LC/MS systém A: $R_t = 1,8$ minút, $m/z = 443$ MH⁺.

Príklad 8

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

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 16 hodín zohrieva na teplotu 90 °C 0,041g medziproduktu 18, 0,06 ml 2-(2-aminoetyl)-pyridínu a 0,05 ml DMSO. Produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC. Rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu a zvyšok sa lyofilizuje pri vzniku 0,011 g v názve uvedenej zlúčeniny ako svetlohnedej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 1,92$ minút, $m/z = 454$ MH⁺.

Príklad 9

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

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 32 hodín zohrieva na teplotu 90 °C zmes 0,041 g medziproduktu 18, 0,06 g (*S*)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu a 0,05 ml DMSO, a potom sa teplota reakčnej zmesi 16 hodín udržiava na teplote 110 °C.

Produkt sa dvakrát čistí autopreparatívnou HPLC. Rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu a zvyšok sa lyofilizuje za poskytnutia 0,003 g v názvu uvedenej zlúčeniny ako bielej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,36$ minút, $m/z = 483$ MH⁺.

Príklad 9 (alternatívny spôsob prípravy)

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

Zmes 0,160 g (0,28 mmol) medziproduktu 43 a 0,009 g (0,14 mmol) kyanidu draselného v 3 ml metanolu sa 30 minút mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odparuje vo vákuu a zvyšok sa čistí s použitím autopreparatívnej HPLC za vzniku výslednej zlúčeniny 0,050 g ako bielej tuhej látky.

LC/MS systém C: $R_t = 2,35$ minút, $m/z = 483$ MH⁺.

Príklad 10

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

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 32 hodín zohrieva na teplotu 90 °C zmes 0,041 g medziproduktu 18, 0,06 g 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etylamínu a 0,05 ml DMSO, a potom sa 16 hodín teplota reakčnej zmesi udržiava na teplote 110 °C. Produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC, rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu a zvyšok sa lyofilizuje za poskytnutia 0,014 g v názve uvedenej zlúčeniny ako hnedej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 1,88$ minút, $m/z = 457$ MH⁺.

Príklad 11

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(6-amino-2-cyklopentylaminopurín-9-yl)-5-(3-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol, formiát

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 20 hodín zohrieva na teplotu 90 °C zmes 0,048 g medziproduktu 17 a 0,06 ml cyklopentylamínu v 0,05 ml DMSO. Surový materiál sa čistí autopreparatívnou HPLC, rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu a zvyšok sa lyofilizuje za vzniku 0,006 g v názve uvedenej zlúčeniny ako žltej tuhej látky.

LC/MS systém A: $R_t = 2,2$ minút, $m/z = 403$ MH⁺.

Príklad 12

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

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 20 hodín zohrieva na teplotu 90 °C zmes 0,048 g medziproduktu 17 a 0,06 g (*S*)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu v 0,05 ml DMSO. Surový materiál sa čistí dvakrát autopreparatívnou HPLC, rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu a zvyšok sa lyofilizuje za vzniku 0,002 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky.

LC/MS systém A: $R_t = 2,24$ minút, $m/z = 469$ MH^+ .

Príklad 13

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

Na teplotu 85 až 100 °C sa v atmosfére dusíka 8 dní zohrieva roztok 0,070 g (0,161 mmol) medziproduktu 9 a 0,101 g (0,807 mmol) 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etylamínu v 0,03 ml DMSO, a následne sa po 5 dňoch pridá 0,101 g (0,807 mmol) 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etylamínu. Produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC. Po lyofilizácii vznikne 0,010 g výslednej zlúčeniny ako smotanovo bielej tuhej látky. LC/MS systém A: $R_t = 3,36$ minút, $m/z = 526$ MH^+ .

Príklad 14

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

Na teplotu 85 až 100 °C sa v atmosfére dusíka 7 dní zohrieva zmes 0,069 g (0,163 mmol) medziproduktu 11 a 0,102 g (0,815 mmol) 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etylamínu v 0,03 ml DMSO, a následne sa po prvých 5 dňoch pridá 0,102 g (0,815 mmol) 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etylamínu. Produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,013 g výslednej zlúčeniny ako béžovej tuhej látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,32$ minút, $m/z = 512$ MH^+ .

Príklad 15

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(6-amino-2-fenetylaminopurín-9-yl)-5-(3-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol, trifluoracetát

Pri teplote 20 °C sa 3 hodiny mieša roztok 0,210 g (0,44 mmol) medziproduktu 21 v 2 ml zmesi kyseliny triflóroctovej a vody v pomere 9:1 a rozpúšťadlo sa odstráni odparovaním vo vákuu. Vytvorený zvyšok sa čistí preparatívnou HPLC

pri elúcii 10 až 90% roztokom acetonitrilu vo vode a po lyofilizácii vznikne 0,088 g výslednej zlúčeniny ako žltej tuhej látky.

Hmotnostné spektrum $m/z = 439 \text{ MH}^+$ pre $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_8\text{O}_4$.

Nájdene: C 46,70; H 4,05; N 19,51;

pre $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_4 \cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ vypočítané: C 46,54; H 4,24; N 19,56.

Príklad 16

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-(*trans*-4-aminocyklohexylamino)-6-(1-etylpropylamino)-purín-9-yl]-5-(3-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol, formiát

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 66 hodín zohrieva na teplotu 80 až 90 °C zmes 0,069 g (0,163 mmol) medziproduktu 11 a 0,093 g (0,815 mmol) *trans*-1,4-diaminocyklohexánu v 0,03 ml DMSO, a následne sa po prvých 20 hodinách pridá 0,093 g (0,815 mmol) *trans*-1,4-diaminocyklohexánu. Produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,063 g výslednej zlúčeniny ako hnedej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,12$ minút, $m/z = 502 \text{ MH}^+$.

Príklad 17

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(1-etylpropylamino)-2-(1*S*-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(3-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol, formiát

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 5,5 hodiny zohrieva na teplotu 80 až 95 °C zmes 0,069 g (0,163 mmol) medziproduktu 11 a 0,123 g (0,815 mmol) 3-(*S*)-(-)-2-amino-3-fenylpropanolu v 0,03 ml DMSO. Produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,014 g výslednej zlúčeniny ako žltej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,80$ minút, $m/z = 539 \text{ MH}^+$.

Príklad 18

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(1-etylpropylamino)-2-(2-piperidín-1-yl-etylamino)-purín-9-yl]-5-(3-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol, formiát

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 40 hodín zohrieva na teplotu 80 °C zmes 0,069 g (0,163 mmol) medziproduktu 11 a 0,116 (0,815 mmol) 2-piperidínetylamínu v 0,03 ml DMSO a následne sa po prvých 20 hodinách pridá 0,058 ml (0,407 mmol) 2-piperidínetylamínu. Produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,031 g výslednej zlúčeniny ako hnedej tuhej látky. LC/MS systém B: $R_t = 2,25$ minút, $m/z = 516$ MH⁺.

Príklad 19

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

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 26 hodín zohrieva na teplotu 80 °C zmes 0,070 g (0,161 mmol) medziproduktu 9 a 0,106 (0,807 mmol) 4-(2-aminoetyl)-morfolínu 0,03 ml DMSO a následne sa po prvých 6 hodinách pridá 0,053 ml (0,403 mmol) 4-(2-aminoetyl)-morfolínu. Produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,049 g výslednej zlúčeniny ako béžovej tuhej látky. LC/MS systém B: $R_t = 2,27$ minút, $m/z = 532$ MH⁺.

Príklad 20

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

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 40 hodín zohrieva na teplotu 80 °C zmes 0,070 g (0,161 mmol) medziproduktu 9 a 0,115 (0,807 mmol) 2-piperidín-etylamínu v 0,03 ml DMSO a následne sa po prvých 20 hodinách pridá 0,057 ml (0,403 mmol) 2-piperidín-etylamínu. Produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,035 g výslednej zlúčeniny hnedej gumy. LC/MS systém B: $R_t = 2,33$ minút, $m/z = 530$ MH⁺.

Príklad 21

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

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 46 hodín zohrieva na teplotu 80 °C zmes 0,070 g (0,161 mmol) medziproduktu 9 a 0,096 ml (0,807 mmol) 2-(2-aminoetyl)pyridínu v 0,03 ml DMSO a následne sa po prvých 20 hodinách pridá 0,096 ml (0,807 mmol) 2-(2-aminoetyl)pyridínu. Produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,035 g výslednej zlúčeniny ako béžovej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,38$ minút, $m/z = 524$ MH⁺.

Príklad 22

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-cyklopentyl-amino-6-(1-etyl-propylamino)-purín-9-yl]-5-(3-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol, formiát

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 20 hodín zohrieva na teplotu 80 °C zmes 0,069 g (0,163 mmol) medziproduktu 11 a 0,08 ml (0,815 mmol) cyklopentylamínu v 0,03 ml DMSO. Produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,007 g výslednej zlúčeniny ako béžovej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,87$ minút, $m/z = 472$ MH⁺.

Príklad 23

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-cyklopentyl-amino-6-(1-etylpropylamino)-purín-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol, formiát

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 20 hodín zohrieva na teplotu 80 °C zmes 0,070 g (0,161 mmol) medziproduktu 9 a 0,03 ml (0,807 mmol) cyklopentylamínu v 0,03 ml DMSO. Produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,008 g výslednej zlúčeniny ako smotanovo bielej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 3,01$ minút, $m/z = 486$ MH⁺.

Príklad 24

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(1-etylpropylamino)-2-(2*S*-hydroxycyklopentyl-(*S*)-yl-amino)-purín-9-yl]-5-(3-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol, formiát

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 68 hodín zohrieva na teplotu 80 až 95 °C zmes 0,069 g (0,163 mmol) medziproduktu 11 a 0,082 g (0,815 mmol) (*R,R*)-aminocyklopentán-2-olu* v 0,03 ml DMSO. Produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,005 g výslednej zlúčeniny ako hnedej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,57$ minút, $m/z = 489$ MH⁺.

* L.E. Overman a S. Sugai, J. Org. Chem, 1985, 50, 4154.

Príklad 25

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-[6-(1-etylpropylamino)-2-(2*S*-hydroxycyklopent-(*S*)-yl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol, formiát

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 68 hodín zohrieva na teplotu 80 až 95 °C zmes 0,070 g (0,161 mmol) medziproduktu 9 a 0,082 g (0,807 mmol) (*R,R*)-aminocyklopentán-2-olu* v 0,03 ml DMSO. Produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,005 g výslednej zlúčeniny ako hnedej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,68$ minút, $m/z = 503$ MH⁺.

* L. E. Overman a S. Sugai, J. Org. Chem, 1985, 50, 4154.

Príklad 26

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(1-etylpropylamino)-2-(pyrolidín-3*R*-yl-amino)-purín-9-yl]-5-(3-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol, formiát

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 6 hodín zohrieva na teplotu 80 °C zmes 0,069 g (0,163 mmol) medziproduktu 11 a 0,070 g (0,815 mmol) (3*R*)-(+)-3-aminopyrolidínu v 0,03 ml DMSO. Produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,041 g výslednej zlúčeniny ako smotanovo bielej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,24$ minút, $m/z = 474$ MH⁺.

Príklad 27

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

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 6 hodín zohrieva na teplotu 80 °C zmes 0,070 g (0,161 mmol) medziproduktu 9 a 0,07 g (0,807 mmol) (3R)-(+)-3-amino-pyrolidínu v 0,03 ml DMSO. Produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,041 g výslednej zlúčeniny ako smotanovo bielej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,31$ minút, $m/z = 488$ MH⁺.

Príklad 28

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

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 5,5 dní zohrieva na teplotu 80 až 95 °C zmes 0,069 g (0,163 mmol) medziproduktu 11 a 0,084 g (0,815 mmol) L-2-amino-3-metyl-butanolu v 0,03 ml DMSO. Produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,030 g výslednej zlúčeniny ako žltej gumy.

LC/MS systém B: $R_t = 2,59$ minút, $m/z = 491$ MH⁺.

Príklad 29

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

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 66 hodín zohrieva na teplotu 80 až 90 °C zmes 0,070 g (0,161 mmol) medziproduktu 9 a 0,092 g (0,807 mmol) *trans*-1,4-diamino-cyklohexánu v 0,03 ml DMSO a následne sa po prvých 20 hodinách pridá 0,092 mg (8,807 mmol) *trans*-1,4-diamino-cyklohexánu. Produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,082 g výslednej zlúčeniny ako hnedej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,21$ minút, $m/z = 516$ MH⁺.

Príklad 30

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-amino-2-(2-pyridín-2-yl-etyl-amino)-purín-9-yl]-5-(3-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol, diformiát

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 20 hodín zohrieva na teplotu 90 °C zmes 0,048 g medziproduktu 17 a 0,06 ml 2-(2-aminoetyl)-pyridínu v 0,05 ml DMSO. Pridá sa 0,05 ml 2-(2-aminoetyl)-pyridínu a zmes sa 16 hodín zohrieva na teplotu 110 °C. Vytvorený zvyšok sa čistí autopreparatívnu HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,0015 g výslednej zlúčeniny ako svetlohnedej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 1,88$ minút, $m/z = 440$ MH⁺.

Príklad 31

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

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 28 hodín zohrieva na teplotu 80 °C zmes 0,034 g (0,062 mmol) medziproduktu 4, 0,041 ml (0,31 mmol) 4-(2-aminoetyl)-morfolínu a 0,03 ml DMSO. Vytvorený zvyšok sa čistí autopreparatívnu HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,015 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,72$ minút, $m/z = 642$ MH⁺.

Príklad 32

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

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 28 hodín zohrieva na teplotu 80 °C zmes 0,034 g (0,062 mmol) medziproduktu 4, 0,044 ml (0,311 mmol) 2-piperidín-etylaminu v 0,03 ml DMSO. Vytvorený zvyšok sa čistí autopreparatívnu HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,010 g výslednej zlúčeniny ako bielej tuhej látky.

LC/MS systém A: $R_t = 3,72$ minút, $m/z = 640$ MH⁺.

Príklad 33

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

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 40 hodín zohrieva na teplotu 85 °C zmes 0,075 g (0,135 mmol) medziproduktu 23 a 0,085 g (0,67 mmol) 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etylaminu v 0,04 ml diizopropyletylamínu a 0,04 ml DMSO, a následne sa po prvých 20 hodinách pridá 0,085 g (0,677 mmol) 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etylaminu. Produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,037 g výslednej zlúčeniny ako smotanovo bielej tuhej látky. LC/M systém B: $R_t = 2,71$ minút, $m/z = 651$ MH⁺.

Príklad 34

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

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 40 hodín zohrieva na teplotu 85 až 90 °C zmes 0,132 g (0,248 mmol) medziproduktu 25 a 0,138 g (1,24 mmol) histamínu v 0,04 ml diizopropyletylamínu a 0,04 ml DMSO. Vytvorený surový produkt sa čistí autopreparatívnou HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,032 g výsledné zlúčeniny ako smotanovo bielej tuhej látky. LC/MS systém B: $R_t = 2,59$ minút, $m/z = 609$ MH⁺.

Príklad 35

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

V uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) sa 4 hodiny zohrieva na teplotu 90 °C zmes 70 mg (0,15 mmol) medziproduktu 27 a 0,117 ml (0,83 mmol) 2-piperidín-etylaminu v 0,3 ml dimetylsulfoxidu. Vytvorený surový produkt sa čistí

autopreparatívnu HPLC a po lyofilizácii vznikne 0,015 g výslednej zlúčeniny ako hnedej tuhej látky.

LC/MS systém C: $R_t = 2,32$ minút, $m/z = 542$ MH⁺.

Príklad 36

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(3-cyklopropyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-5-[6-(1-etylpropylamino)-2-(2-morfolín-4-yl-etylamino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol, diformiát

Výsledná zlúčenina príkladu 36 sa pripraví podľa postupu príkladu 35 s použitím 0,108 ml (0,825 mmol) 4-(2-aminoetyl)morfolínu, ktorá sa 4 hodiny zohrieva pri teplote 90 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,009 g výslednej zlúčeniny ako hnedej tuhej látky.

LC/M S systém C: $R_t = 2,32$ minút, $m/z = 544$ MH⁺.

Príklad 37

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(3-cyklopropyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-5-[6-(1-etylpropylamino)-2-(2-pyridinyl)-etylamino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol, diformiát

Výsledná zlúčenina z príkladu 37 sa pripraví podľa postupu z príkladu 35 s použitím 0,104 g (0,825 mmol) 2-(2-aminoetyl)-pyridínu, ktorá sa 4 hodiny zohrieva pri teplote 90 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,012 g výslednej zlúčeniny ako hnedej tuhej látky.

LC/MS systém C: $R_t = 2,18$ minút, $m/z = 535$ MH⁺.

Príklad 38

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

Výsledná zlúčenina z príkladu 38 sa pripraví podľa postupu z príkladu 35 s použitím 0,14 g (0,825 mmol) 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etylamínu, pripraveného zo zodpovedajúceho bishydrochloridu neutralizáciou pridaním malého množstva tuhého hydroxidu sodného v metanole a odparovaním prchavého podielu prúdom

dusíka počas doby menej ako 4 hodiny pri teplote 90 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,015 g výslednej zlúčeniny ako hnedej tuhej látky.

LC/MS systém C: $R_t = 2,32$ minút, $m/z = 542$ MH⁺.

Príklad 39

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

Za stáleho miešania sa v uzatvorenej skúmavke (napríklad Reacti-vial™) 4 hodiny zohrieva na teplote 90 °C zmes 70 mg (0,15 mmol) medziproduktu 3 a 0,114 g (1 mmol) 1-(2-amino-etyl)pyrolidínu v 0,2 ml dimetylsulfoxidu. Vytvorený surový produkt sa čistí autopreparatívnu HPLC. Po lyofilizácii vznikne 0,008 g výslednej zlúčeniny ako hnedej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 2,67$ minút, $m/z = 626$ MH⁺.

Príklad 40

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

Výsledná zlúčenina z príkladu 40 sa pripraví podobným spôsobom ako výsledná zlúčenina z príkladu 39 s použitím 0,137 g (1 mmol) medziproduktu 37 a zahrieva sa 4 hodiny pri teplote 90 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,003 g výslednej zlúčeniny ako hnedej tuhej látky.

LC/MS systém A: $R_t = 2,74$ minút, $m/z = 649$ MH⁺.

Príklad 41

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

Výsledná zlúčenina z príkladu 41 sa pripraví podobným spôsobom ako výsledná zlúčenina z príkladu 39 s použitím 0,110 g (1 mmol) (±)-exo-2-amino-

norbomanu a zahrieva sa 4 hodiny pri teplote 90 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,008 g výslednej zlúčeniny ako hnedej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 3,77$ minút, $m/z = 623$ MH⁺.

Príklad 42

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-(2-[3,4-dimetoxyfenyl]-etylamo)-6-(2,2-difenyletylamino)-purín-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol, formiát

Výsledná zlúčenina z príkladu 42 sa pripraví podobným spôsobom ako výsledná zlúčenina z príkladu 39 s použitím 0,181 (1 mmol) 2-(3,4-dimetoxyfenyl)-etylaminu a zahrieva sa 4 hodiny pri teplote 90 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,002 g výslednej zlúčeniny ako hnedej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 3,42$ minút, $m/z = 693$ MH⁺.

Príklad 43

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

Výsledná zlúčenina z príkladu 43 sa pripraví podobným spôsobom ako výsledná zlúčenina z príkladu 39 s použitím 0,061 g (1 mmol) 2-hydroxy-etylaminu a zahrieva sa 4 hodiny pri teplote 90 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,013 g výslednej zlúčeniny ako hnedej tuhej látky.

LC/MS systém B: $R_t = 3,02$ minút, $m/z = 573$ MH⁺.

Príklad 44

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

V uzavretej skúmavke (napríklad Reacti-vialTM) umiestnená zmes 50 mg (0,09 mmol) medziproduktu 3 a 0,11 g (1 mmol) 4-fluóranilínu v 0,2 ml DMSO sa za stáleho miešania 20 hodín zahrieva na teplotu 90 °C, a následne 20 hodín na

teplotu 110 °C. Vytvorený surový produkt sa čistí autopreparatívnu HPLC a lyofilizuje za vzniku 0,005 g výslednej zlúčeniny ako hnedej tuhej látky.

LC/MC systém C: $R_t = 3,6$ minút, $m/z = 623$ MH⁺.

Príklad 45

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

Výsledná zlúčenina z príkladu 45 sa pripraví obdobným spôsobom ako výsledná zlúčenina z príkladu 39 za použitia 0,18 g (1 mmol) 1-benzyl-3*S*-amino-pyrolidínu a 4 hodiny sa mieša pri teplote 90 °C. Po lyofilizácii vznikne 0,003 g výslednej zlúčeniny ako hnedej tuhej látky.

LC/MC systém C: $R_t = 2,75$ minút, $m/z = 688$ MH⁺.

Príklad 46

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

V 3 ml roztoku DCM a tetrahydrofuránu v pomere 9:1 sa rozpustí použitím sonikácie ultrazvukom 0,083 mg (0,15 mmol) medziproduktu 34. Za stáleho miešania sa v atmosfére dusíka do reakčnej zmesi pridá 0,057 ml (3,32 mmol) *N,N*-diizopropyletylamínu a 0,021 ml (0,16 mmol) trimetylacetylchloridu pri teplote 0 °C. Reakčná zmes sa v priebehu 2 hodín nechá zahriať na teplotu miestnosti, znovu sa ochladí na teplotu 0 °C a za stáleho miešania sa pridá roztok 0,015 g (0,18 mmol) *N*-hydroxypropiónamidínu v 0,5 ml tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa zahrieva na teplotu miestnosti a 16 hodín sa mieša. Rozpúšťadlo sa odparuje vo vákuu a reakčná zmes sa rozpustí v 10 ml toluénu. Reakčná zmes sa 8 hodín zahrieva na teplotu refluxu (120 °C). Produkt sa čistí na kolóne Varian Mega Bond Elut (5 g Si, veľkosť 20 ml) pri elúcii zmesou etylacetátu v metanole v pomere od 50:1 do 1:1 za vzniku 0,01 g surového produktu ako žltého oleja. Produkt sa za stáleho miešania rozpustí v priebehu 4 hodín v 4 ml zmesi kyseliny trifluóroctovej a vody v pomere 9:1 pri teplote 0 °C a v atmosfére dusíka. Rozpúšťadlo sa odparuje vo vákuu,

dvakrát sa azeotropicky destiluje 50 ml toluénu a vytvorený zvyšok sa čistí autopreparatívnou HPLC. Vznikne 0,004 g výslednej zlúčeniny ako žltej gummy.

LC/MC systém C: $R_t = 2,39$ minút, $m/z = 561$ MH⁺.

Príklad 47

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

Výsledná zlúčenina z príkladu 47 sa pripraví obdobným spôsobom ako výsledná zlúčenina z príkladu 46 za použitia 0,081 g (0,146 mmol) medziproduktu 35, 0,02 ml (0,16 mmol) trimetylacetylchloridu, 0,056 ml (0,32 mmol) *N,N*-diizopropyletylamínu v 2 ml zmesi DCM a tetrahydrofuránu v pomere 9:1 a 0,014 g (0,175 mmol) *N*-hydroxy-propiónamidínu. Čistením autopreparatívnou HPLC vznikne 0,003 g výslednej zlúčeniny ako žltej gummy.

LC/MC systém C: $R_t = 2,54$ minút, $m/z = 567$ MH⁺.

Príklad 48

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

Výsledná zlúčenina z príkladu 48 sa pripraví obdobným spôsobom ako výsledná zlúčenina z príkladu 46 za použitia 0,05 g (0,09 mmol) medziproduktu 36, 0,012 ml (0,1 mmol) trimetylacetylchloridu, 0,035 ml (0,2 mmol) *N,N*-diizopropyletylamínu v 2 ml zmesi DCM a tetrahydrofuránu v pomere 9:1 a 0,0087 g (0,11 mmol) *N*-hydroxypropiónamidínu. Čistením autopreparatívnou HPLC vznikne 0,002 g výslednej zlúčeniny ako žltej gummy.

LC/MC systém C: $R_t = 2,42$ minút, $m/z = 541$ MH⁺.

Biologické sledovanie

Výsledky sledovania agonistického účinku na receptoroch typov A2a, A3 a A1 (podľa opísaného postupu 1) sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Príklad č.	A2a	A3	A1
1	1,19	>197	1306
2	0,64	>197	1823
3	4,63	>304	6719
4	5,37	>383	≥3996
5	6,12	>309	1391,2
6*	41,35	642	>4833
7*	11,02	>117	1013,4
8*	14,05	>215	≥3865
9*	0,81	>231	1692,4
9**	0,086	>287	3006
10*	7,66	>269	3449,6
11*	6,66	>266	145,5
12*	4,54	>302	1863,5
13	0,61	>289	≥4370
14	0,66	>239	>4587
15	2,29	>130	>5511
16*	11,87	>362	>6244
17*	3,97	>362	>6244
18*	8,16	>314	>6244
19*	34,52	>694	>5860
20*	17,08	>694	≥1853
21*	9,39	>303	>5090
22	22,25	>193	78,28
23	12,72	>163	17,02
24	18,13	>284	>5264
25	19,35	>163	515,35
26*	5,18	>284	>5264
27*	10,5	>284	263,14

28*	5,49	>284	>5263
29*	8,92	>117	989,5
30*	19,54	>215	1460,7
31	30,6	>262	6452
32	31,4	>258	7521
33*	8,35	>259	>815,9
34*	8,31	231,1	3270,8
35	7,89	>194	912,1
36	20,13	>194	>9364
37	49,45	>87	>10402
38	2,02	>87	670,04
39	30,21	>130	4505,4
40	4,89	>130	≥3311,7
41	23,93	>130	2033,2
42	32,77	>130	>6064
43	6,85	>130	1367,6
44	94,39	>165	>6131
45	29,82	>165	>3738,84
46	0,9	>165	3560,13
47	6,93	>165	4993,28
48	4,40	>165	16,84

* Dáta minimálnej hodnoty, lebo sa po skúškach zistila prítomnosť inaktívnych nečistôt.

** Výsledky opakovane testovaných čistených zlúčenín.

Uvedené hodnoty v tabuľke sú hodnoty EC₅₀ ako pomer NECA.

Použité skratky

TMS trimetylsilyl

TFA kyselina trifluóroctová

DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamid
NECA	<i>N</i> -etylkarboxamidadenozín
DMAP	4-dimetylamino pyridín
TEMPO	2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy (voľný radikál)
TMSOTf	trimetylsilyltrifluórmetylsulfonát
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-én
BSA	bis(trimetylsilyl)acetamid
DCM	dichlórm etán
DAST	dietylamino-sulfur-trifluorid
Ph	fenyl
CDI	karbonyldiimidazol
EEDQ	2-etoxy-1-etoxy-karbonyl-1,2-dihydrochinón
NSAID	nesteroidné protizápalové látky
DMSO	dimetylsulfoxid
Me	metyl
Et	etyl
THF	tetrahydrofurán

Literatúra

- Asako H., Wolf RE, Granger DN (1993), *Gastroenterology* 104, str. 31-37;
- Bedford CD, Howd RA, Dailey OD, Miller A, Nolen HW III, Kenley RA, Kern J.R., Winterle JS, (1986), *J. Med. Chem*: 29, str.2174-2183;
- Burkey TH Webster RO, (1993), *Biochem. Biofys. Acta* 1175, str. 312-318;
- Castanon MJ, Spevak W, (1994), *Biochem. Biofys Res. Commun*, 198, str. 626-631;
- Cronstein BN Kramer SB, Weissmann G, Hirschhorn R, (1983), *Trans. Assoc. Am. Physicians* 96, str. 384-91;
- Cronstein BN Kramer SB, Rosenstein ED, Weissmann G, Hirschhorn R, (1985), *Ann N.Y. Acad. Sci.* 4S1, str. 291-301;
- Cronstein BN Naime D, Ostad E (1993), *J. Clin. Invest.* 92, str. 2675-82;
- Cronstein BN Naime D, Ostad E, (1994), *Adv. Exp. Med. Bioi*, 370, str. 411-6;
- Cronstein BN (1994), *J. Appl. Physiol.* 76, str. 5-13;
- Dianzani C Brunelleschi S, Viano I, Fantozzi R, (1994), *Eur. J. Pharmacol* 263, str. 223-226;
- Eillot KRF, Leonard EJ, (1989), *FEBS Letters* 254, str. 94-98;
- Flora KP, van't Riet B, Wampler GL, (1978), *Cancer Research*, 38, str. 1291-1295;
- Green PG, Basbaum AI, Helms C Levine JD, (1991), *Proc. Natl. Acad Sci.* 88, str. 4162-4165;
- Hirschorn R, (1993), *Pediatr. Res* 33, str. S35-41;
- Kohno Y; Xiao-duo J; Mawhorter SD; Koshiha M; Jacobson KA. (1996). *Blood* 88 str. 3569-3574;
- Peachell PT, Lichtenstein LM, Schieimer RP, (1989), *Biochem Pharmacol* 38, str. 1717-1725;
- Richter J, (1992), *J. Leukocyte Biol.* 51, str. 270-275;
- Rosengren S, Bong GW, Firestein GS, (1995), *J. Immunol.* 154, str. 5444-5451;
- Sanjar S, McCabe PJ, Fattah D, Humbles AA, Pol SM, (1992), *Am. Rev. Respir. Dis*, 14S, A40;
- Skubitz KM, Wickman NW, Hammerschmidt DE, (1988), *Blood* 72, str. 29-33;
- Van Schaick EA; Jacobson KA; Kim HO; Ijzerman AP; Danhof M. (1996) *Eur. J. Pharmacol*, 308, str. 311-314.

Wood KV. (1995) Curr Opinion Biotechnology 6 str. 50-58.

.

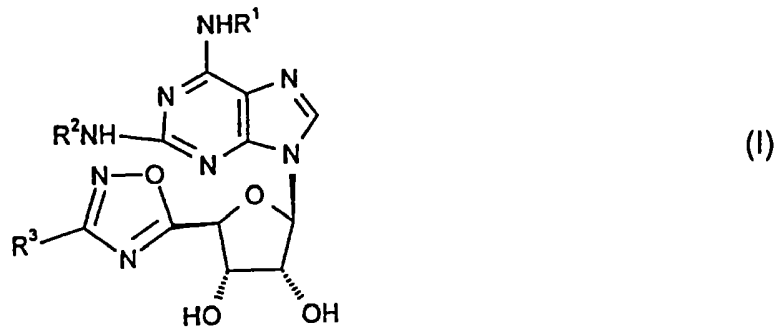
.

.

.

PATENTOVÉ NÁROKY

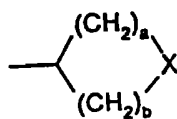
1. 2-(Purin-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I



kde

R¹ a R² nezávisle znamenajú niektorú z nasledujúcich skupín:

- i) C₃₋₈cykloalkyl,
- ii) atóm vodíka,
- iii) (aryl)₂CHCH₂-,
- iv) C₃₋₈cykloalkyl-C₁₋₆alkyl,
- v) C₁₋₈alkyl,
- vi) aryl-C₁₋₆alkyl,
- vii) R⁴R⁵N-C₁₋₆alkyl,
- viii) C₁₋₆alkyl-CH(CH₂OH)-,
- ix) aryl-C₁₋₅alkyl-CH(CH₂OH)-,
- x) aryl-C₁₋₅alkyl-C(CH₂OH)₂-,
- xi) C₃₋₈cykloalkyl, nezávisle substituovaný jednou alebo viacerými skupinami, napríklad 1, 2 alebo 3 skupinami -(CH₂)_pR⁶,
- xii) H₂NC(=NH)NHC₁₋₆alkyl,
- xiii) skupinu všeobecného vzorca

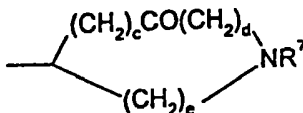


alebo skupinu, v ktorej je jeden atóm uhlíka metylénovej skupiny, susediaci so skupinou X alebo obidva tieto atómy, substituované metylovou skupinou,

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

xv) $-C_{1-8}$ halogénalkyl,

xvi) skupinu všeobecného vzorca



xix) aryl, a

xx) $-(CH_2)_f SO_2 NH_g (C_{1-4} \text{alkyl})_{2-g}$ alebo $-(CH_2)_f SO_2 NH_g (\text{aryl} C_{1-4} \text{alkyl})_{2-g}$,

R^3 znamená metyl, etyl, $-CH=CH_2$, *n*-propyl, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, izopropenyl, cyklopropyl, cyklopropenyl, $-CH(OH)CH_3$, $-(CH_2)_q$ halogén, $-(CH_2)_h Y(CH_2)_l H$, $-COO(CH_2)_l H$, $-CON(CH_2)_m H((CH_2)_n H)$, $-CO(CH_2)_o H$ alebo $-C((CH_2)_u H)=NO(CH_2)_v H$,

Y znamená O, S alebo $N(CH_2)_l H$,

a a b nezávisle znamenajú celé čísla 0 až 4 za predpokladu, že $a+b$ je v rozmedzí 3 až 5,

c, d a e nezávisle znamenajú celé čísla 0 až 3 za predpokladu, že $c+d+e$ je v rozmedzí 2 až 3,

f znamená 2 alebo 3 a

g znamená celé číslo 0 až 2,

p znamená 0 alebo 1,

q znamená celé číslo 1 alebo 2,

h znamená celé číslo 1 alebo 2,

i znamená celé číslo 0 alebo 1, pričom $h+i$ je v rozmedzí 1 až 2,

j znamená celé číslo 0 až 2, pričom $h+i+j$ je v rozmedzí 1 až 2,

l znamená 1 alebo 2,

m a n nezávisle znamenajú celé číslo 0 až 2, pričom $m+n$ je v rozmedzí 0 až 2,

o znamená celé číslo 0 až 2,

u a v nezávisle znamenajú 0 alebo 1, pričom $u+v$ je v rozmedzí 0 až 1,

R^4 a R^5 nezávisle znamenajú atóm vodíka, C_{1-6} alkyl, aryl, aryl- C_{1-6} alkyl alebo môže skupina NR^4R^5 znamenať pyridinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, azetidiny, azepinyl, piperazinyl alebo *N*- C_{1-6} alkylpiperazinyl,

R⁶ znamená -OH, -NH₂, -NHCOCH₃ alebo atóm halogénu,

R⁷ znamená atóm vodíka, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylaryl alebo -COC₁₋₆alkyl,

X znamená NR⁷, O, S, SO alebo SO₂,

ako aj soli a solváty týchto zlúčenín.

2. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorých R³ znamená metyl, etyl, *n*-propyl, cyklopropyl alebo -CH₂OH.

3. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 2, v ktorých R³ znamená metyl, etyl alebo *n*-propyl.

4. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 2, v ktorých R³ znamená etyl.

5. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v ktorých R¹ a R² neznamenaajú súčasne atómy vodíka.

6. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, v ktorých R¹ je C₁₋₈alkyl, C₃₋₈cykloalkyl-C₁₋₆alkyl, arylC₁₋₆alkyl alebo atóm vodíka.

7. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, v ktorých R¹ je aryl₂CHCH₂-.

8. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 6, v ktorých R¹ znamená -CH(CH₂CH₃)₂, fenyletyl, cyklohexyletyl, -(CH₂)₂C(CH₃)₃ alebo atóm vodíka.

9. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, v ktorých R^1 znamená $\text{Ph}_2\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, atóm vodíka alebo fenyletyl.

10. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 7, v ktorých R^1 znamená $\text{Ph}_2\text{CHCH}_2-$.

11. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 10, v ktorých R^2 znamená $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, C_{1-6} alkyl, 4-aminocyklohexyl, pyrrolidinyľ alebo aryl CH_2CH_2 .

12. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 10, v ktorých R^2 znamená pyrrolidín-3-yl *N*-substituovaný C_{1-6} alkylom alebo benzylom, $\text{R}^4\text{R}^5\text{NC}_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkylOH, aryl, aryl- C_{1-5} alkyl- $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, C_{3-8} cykloalkyl, aryl $(\text{CH}_2)_2-$ alebo C_{3-8} cykloalkyl nezávisle substituovaný jednou alebo viacerými skupinami $-(\text{CH}_2)_p\text{R}^6$.

13. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 12, v ktorých R^2 je 2-(1*H*-imidazol-4-yl)etyľ, morfolín-1-yl-etyľ, pyrrolidín-1-yletyľ, pyridín-2-ylaminoetyľ, (+)-exonorborn-2-yl, 3,4-dimetoxy-fenyletyľ, 2-hydroxyetyľ, 4-fluórfenyl, *N*-benzyl-pyrrolidín-3-yl, pyridín-2-yletyľ, 1*S*-hydroxymetyl-2-fenyletyľ, cyklopentyl, fenyletyľ, piperidín-1-yletyľ alebo 2-hydroxy-pentyl.

14. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 11, v ktorých pre R^2 je $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, *trans*-4-aminocyklohexyl, 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)- CH_2CH_2- alebo pyrrolidín-3-yl.

15. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 10, v ktorých R^2 znamená 2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)- CH_2CH_2- , 1*S*-hydroxymetyl-2-fenyletyľ, fenyletyľ alebo 1*S*-hydroxymetyl-2-metylpropyl.

16. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokol'vek z nárokov 1 až 15, v ktorých R^4 a R^5 nezávisle znamenajú vodík, C_{1-6} alkyl, aryl, aryl C_{1-6} alkyl alebo NR^4R^5 spoločne znamenajú pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, azetidiny, azepiny, piperaziny alebo N - C_{1-6} alkyl-piperaziny.

17. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 16, v ktorých R^4 a R^5 nezávisle znamenajú vodík, aryl, alebo NR^4R^5 spoločne znamenajú pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, azetidiny, azepiny, piperaziny alebo N -metylpiperaziny.

18. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolový derivát všeobecného vzorca I podľa nároku 1, ktorým je (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-{6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purín-9-yl}-5-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol alebo jeho soli a solváty.

19. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolový derivát všeobecného vzorca I podľa nároku 1, ktorým je (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-amino-2-(1*S*-hydroxymetyl-2-fenyl-etyl-amino)-purín-9-yl]-5-(3-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol, alebo jeho soli a solváty.

20. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1, ktorými sú:

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

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

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

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(1*S*-hydroxy-metyl-2-metyl-propyl-amino)-purín-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(1-etyl-propyl-amino)-2-(2-morfolin-4-yl-etyl-amino)-purín-9-yl]-5-(3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-amino-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purín-9-yl]-5-(3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-amino-2-(2-pyridín-2-yl-etyl-amino)-purín-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-amino-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purín-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(6-amino-2-cyklopentyl-amino-purín-9-yl)-5-(3-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-amino-2-(1*S*-hydroxymetyl-2-fenyl-etyl-amino)-purín-9-yl]-5-(3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-[6-(1-etyl-propyl-amino)-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(1-etyl-propyl-amino)-2-[2-{1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purín-9-yl]-5-(3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(6-amino-2-fenetyl-amino-purín-9-yl)-5-(3-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-(*trans*-4-amino-cyklohexyl-amino)-6-(1-etylpropyl-amino)-purín-9-yl]-5-(3-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(1-etyl-propyl-amino)-2-(1*S*-hydroxymetyl-2-fenyl-etyl-amino)-purín-9-yl]-5-(3-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(1-etyl-propyl-amino)-2-(2-piperidín-1-yl-etyl-amino)-purín-9-yl]-5-(3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-[6-(1-etyl-propyl-amino)-2-(2-morfolín-4-yl-etyl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-[6-(1-etyl-propyl-amino)-2-(2-piperidín-1-yl-etyl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-[6-(1-etyl-propyl-amino)-2-(2-pyridín-2-yl-etyl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-cyklopentyl-amino-6-(1-etyl-propyl-amino)-purín-9-yl]-5-(3-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-cyklopentyl-amino-6-(1-etyl-propyl-amino)-purín-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(1-etyl-propylamino)-2-(2*S*-hydroxy-cyklopent-(*S*)-yl-amino)-purin-9-yl]-5-(3-metyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-[6-(1-etyl-propyl-amino)-2-(2*S*-hydroxy-cyklopent-(*S*)-yl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

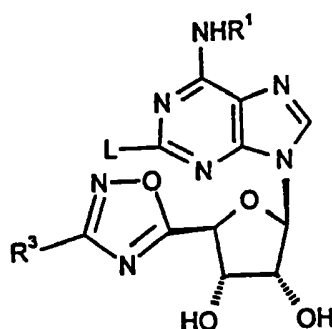
- (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(3-cyklopropyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-5-[6-(1-etyl-propyl-amino)-2-(2-morfolín-4-yl-etyl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

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

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

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(2-pyrolidín-1-yl-etyl-amino)purín-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-[2-(pyridín-2-yl-amino)-etyl-amino]-purín-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yl-amino)-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)purín-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-(2-[3,4-dimetoxy-fenyl]-etyl-amino)-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-purín-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(2-hydroxy-etyl-amino)-purín-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-2-(4-fluór-fenyl-amino)-purín-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-(1-benzyl-pyrolidín-3*S*-yl-amino)-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)-purín-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-fenetyl-amino-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purín-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2-cyklohexyletylamino)-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purín-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(3,3-dimetylbutylamino)-2-[2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-etyl-amino]-purín-9-yl]-5-(3-etyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 alebo soli a solváty týchto zlúčenín.

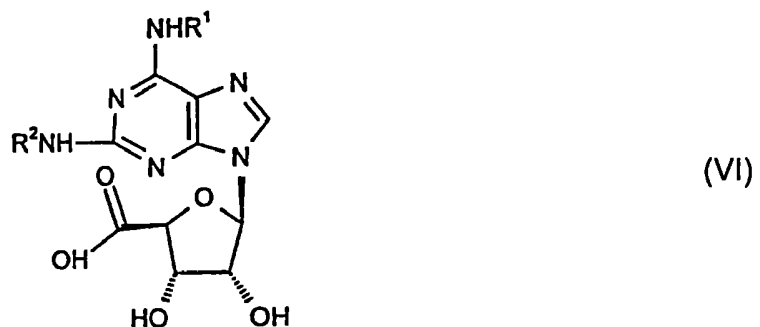
21. Spôsob výroby 2-(purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolových derivátov všeobecného vzorca I podľa ktoréhokolvek z nárokov 1 až 20, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa
 a) na zlúčeninu všeobecného vzorca II



(II)

kde R^1 má význam určený v nárokoch 1, 5 až 10 a 18 až 20 a R^3 má význam určený v nárokoch 1 až 4 a 18 až 20 a L znamená odštiepiteľnú skupinu (halogén - chlór), alebo na jej chránený derivát pôsobí zlúčeninou všeobecného vzorca R^2NH_2 , alebo jej chráneným derivátom, kde R^2 má význam, uvedený v niektorom z nárokov 1, 5, 11 až 15 a 18 až 20,

b) na zlúčeninu všeobecného vzorca VI



kde R^1 má význam určený v niektorom z nárokov 1, 5 až 10 a 18 až 20 a R^2 má význam určený v niektorom z nárokov 1, 5, 11 až 15 a 18 až 20,

alebo na jej chránený derivát

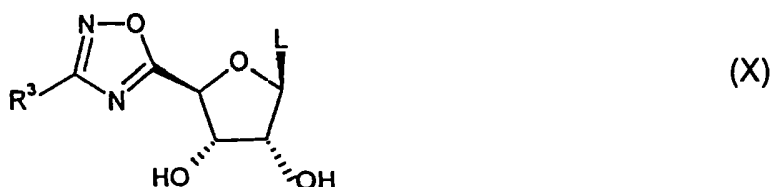
sa pôsobí karboxylovým aktivačným činidlom alebo amidoximovou zlúčeninou vzorca $OH-N=C(R^3)NH_2$, kde R^3 je určené v nárokoch 1 až 4 a 18 až 20,

c) na zlúčeninu všeobecného vzorca IX



kde R^1 je určené v nárokoch 1, 5 až 10, a 18 až 20, R^2 je určené v nárokoch 1, 5, 11 až 15 a 18 až 20,

pôsobí zlúčeninou všeobecného vzorca X

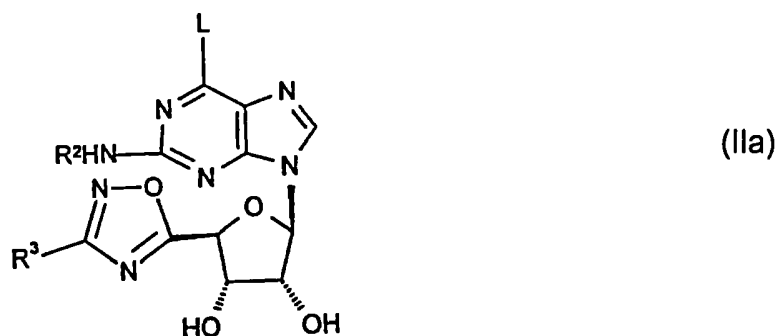


kde R^3 je určené v nárokoch 1 až 4 a 18 až 20 a L znamená odštiepiteľnú skupinu alebo jej chráneným derivátom.

d) potom sa odštiepia ochranné skupiny viazané na zlúčeninu všeobecného vzorca I,
a prípadne sa premení zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej soľ na inú jej soľ.

22. Spôsob výroby 2-(purín-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diolových derivátov všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 20, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa

b) na zlúčeninu všeobecného vzorca IIa



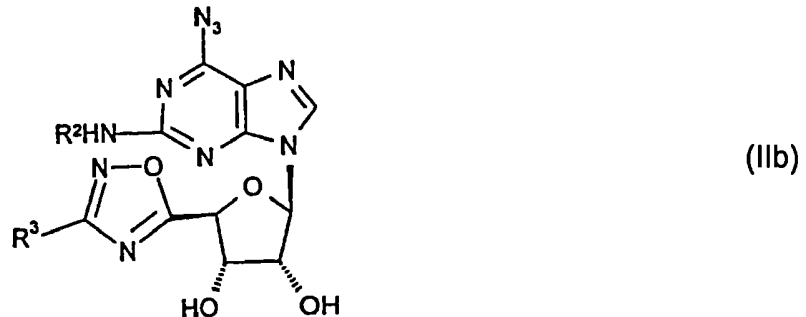
kde R^2 má význam určený v niektorom z nárokov 1, 5, 11 až 15 a 18 až 20 a R^3 má význam určený v niektorom z nárokov 1 až 4 a 18 až 20 a L znamená odštiepiteľnú skupinu (chlór),

alebo na jej chránený derivát

pôsobí zlúčeninou všeobecného vzorca R^1NH_2 , kde R^1 má význam uvedený v niektorom z nárokov 1, 5 až 10 a 18 až 20,

alebo sa

b) pripraví zlúčenina všeobecného vzorca I, kde R^1 znamená vodík, premenou zlúčeniny všeobecného vzorca IIb



kde R^2 je určené v nárokoch 1, 5, 11 až 15 a 18 až 20 a R^3 je určené v nárokoch 1 až 4 a 18 až 20.

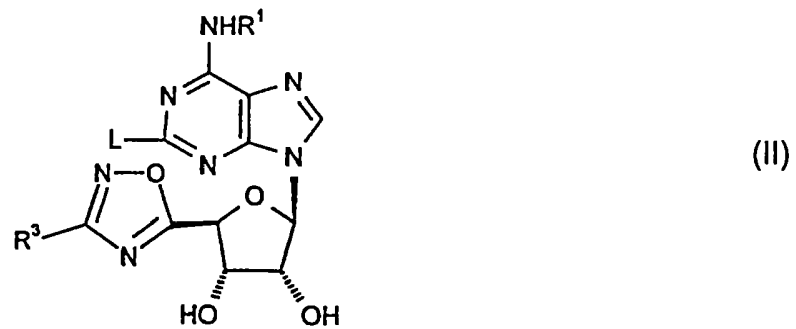
23. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ako účinnú zložku obsahuje 2-(purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolový derivát všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 20 alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ alebo solvát v zmesi s jedným alebo väčším počtom fyziologicky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

24. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 20 alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty na použitie ako liek.

25. 2-(Purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 20 alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty na použitie na liečenie alebo prevenciu zápalových ochorení, ako je astma alebo chronické obštrukčné pľúcne choroby - COPD.

26. Použitie 2-(purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolových derivátov všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 20 alebo ich farmaceuticky prijateľných solí alebo solvátov na výrobu lieku na liečenie zápalových ochorení, ako je astma alebo chronické obštrukčné pľúcne choroby - COPD.

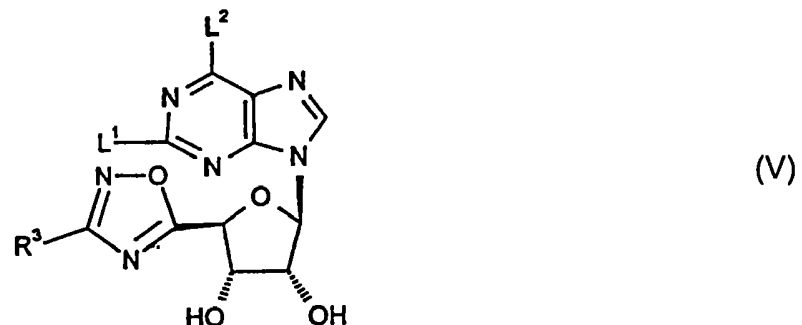
27. Zlúčenina všeobecného vzorca II



kde R¹ má význam určený v niektorom z nárokov 1, 5 až 10 a 18 až 20 a R³ má význam určený v niektorom z nárokov 1 až 4 a 18 až 20 a L znamená odštiepiteľnú skupinu,

alebo jej chránený derivát ako medziprodukt na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1.

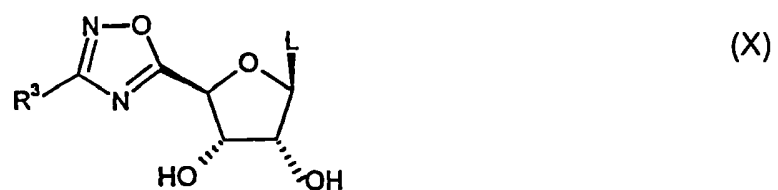
28. Zlúčenina všeobecného vzorca V



kde R³ má význam určený v niektorom z nárokov 1 až 4 a 18 až 20 a L¹ a L² znamená odštiepiteľnú skupinu

alebo jej chránený derivát ako medziprodukt na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1.

29. Zlúčenina všeobecného vzorca X



kde R^3 má význam určený v niektorom z nárokov 1 až 4 a 18 až 20 a L znamená odštiepiteľnú skupinu, alebo jej chránený derivát, ako medziprodukt na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1.