

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2309-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22. 12. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.12.96,**
24.12.96, 24.12.96, 27.09.97, 29.10.97

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/9626845, 96/9626852,**
96/9626846, 97/9720536, 97/9722730

(33) Země priority: **GB, GB, GB, GB, GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 12. 99**
(Věstník č. 12/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/07197**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/28319**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 H 19/167
C 07 D 473/14
A 61 K 31/70

(71) Přihlašovatel:

GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, GB;

(72) Původce:

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

(74) Zástupce:

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

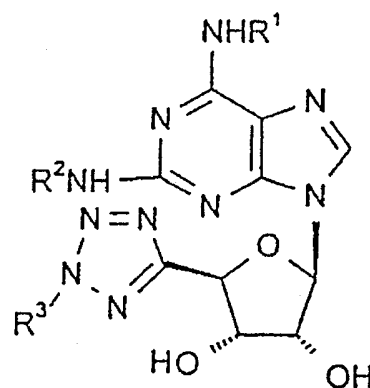
(54) Název přihlášky vynálezu:

Tetrahydrofuran-3,4-diolové deriváty,
způsob jejich výroby a farmaceutický
prostředek

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^1 a R^2 nezávisle znamenají některou ze skupin cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, atom vodíku, $/aryl/2CHCH_2-$, C_3 -scyloalkyl- C_1 -8alkyl, C_1 -8alkyl, aryl- C_1 -6alkyl, R^4R^5N - C_1 -6alkyl, C_1 -6alkyl- $CH/CH_2OH/-$, aryl- C_1 -5alkyl- $CH/CH_2OH/-$, aryl- C_1 -5alkyl- $C/CH_2OH/2$, $H_2NC/ = NH/NHC_1$ -6alkyl-, C_3 -scyloalkyl, nezávisle substituovaný alespoň $-C_1$ -6alkyl-OH, jednou skupinou $-/CH_2/pR^6$, $-C_1$ -shalogenalkyl, aryl; R^3 znamená methyl, ethyl nebo isopropyl. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I spočívá v reakci výchozí látky nebo jejího chráněného derivátu se sloučeninou R^2NH_2 nebo jejím chráněným derivátem, při níž je ve výchozí látce nahrazen halogen skupinou R^2NH , nebo v redukci výchozí

látky nebo jejího chráněného derivátu, která má na místě skupiny NHR^1 azidoskupinu. Význam dalších symbolů je uveden v popise. Sloučeniny mají protizánětlivý účinek a lze je proto použít k léčení zánětlivých onemocnění, například astmatu nebo obstrukčních plicních onemocnění.



Tetrahydrofuran-3,4-diolové deriváty, způsob jejich výroby a farmaceutický prostředek

Oblast techniky

Vynález se týká skupiny nových tetrahydrofuran-3,4-diolových derivátů s výrazným protizánětlivým účinkem, způsobu výroby těchto látek a farmaceutického prostředku s jejich obsahem.

Dosavadní stav techniky

Zánět je primární reakce na poranění tkáně nebo mikrobiální invasi a je charakterizován adhesí leukocytů na endotel cév, výstupem krevních buněk neporušenou cévní stěnou a aktivací tkáně. Aktivace leukocytů může mít za následek vznik toxických sloučenin kyslíku (například superoxidového aniontu) a uvolnění různých produktů, například peroxidáz a proteáz. Leukocyty v oběhu zahrnují neutrofil, eosinofil, basofil, monocyt a lymfocyt. U různých forem zánětu dochází k infiltraci různými typy leukocytů, zvláště v závislosti na cytokinech a chemotaktických faktorech, k jejichž expresi ve tkáni dochází.

Primární funkcí leukocytů je bránit hostitele před invasí mikroorganismů, jako bakterií a parazitů. Při poranění nebo infekci tkáně dochází k řadě pochodů, v jejichž důsledku dojde k výstupu leukocytů z oběhu do napadené tkáně. Tímto způsobem má být zajištěno zničení a fagocytosa cizorodých a mrtvých buněk a pak vstřebání zánětlivého infiltrátu a vyhojení tkáně. U chronických zánětů je však výstup leukocytů často neadekvátní, hojení není správně řízeno a zánětlivá reakce může způsobit destrukci tkáně.

Studie in vitro i in vivo prokazují, že látky s účinkem na receptoru A2a adenosinu budou mít protizánětlivý

účinek. Příslušné poznatky shrnul například Cronstein, B.N., 1994, J. Appl. Physiol. 76, str. 5 až 13. Pokusy na izolovaných neutrofilech prokázaly inhibici tvorby superoxidu, degranulace, shlukování a přilnutí ke stěnám podle Cronstein

5 B.N. a další, 1983, Trans. Assoc. Am. Physicians 96, str. 384-391 a Ann. N.Y. Acad. Sci. 451, str. 291-301, Burker T.H. a Webster R.O., Biochem. Biophys. Acta 1175, str. 312-318, Richter J., 1992, J. Leukocyte Biol. 51, str. 270-275 a Skubit

10 bitz K.M. a další, 1988, Blood 72, str. 29-33. V případě použití látek se selektivitou pro receptory A2a spíše než A2b (například CGS21680), zdá se být profil inhibice v souladu s působením na receptor podtypu A2a (Dianzani a další, Eur. J. Pharmacol. 263, str. 223-226. Látky uvedeného typu mohou vy-

15 volat inhibici i jiných leukocytů (Elliot a Leonard, 1989, FEBS Letters, 254, str. 94-98 a Peachell a další, 1989, Biochem. Pharmacol. 38, str. 1717-1725. Pokusy na zvířatech prokázaly, že protizánětlivý účinek methotrexatu je zprostřed-

20 kován přes aktivaci adenosinu a A2 receptoru (Asako a další, 1993, Gastroenterology 104, str. 31-37., Cronstein a další, 1993, J. Clin. Invest. 92, str. 2675-2682 a Cronstein a

další, 1994, Adv. Exp. Med. Biol., 370, str. 411-416. Adenosin jako takový a také látky, zvyšující jeho koncentraci v oběhu mají rovněž protizánětlivé účinky in vivo (Green a dal-

25 ší, 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. 88, str. 4162-4165 a Rosegren a další, 1995, J. Immunol., 154, str. 5444-5451. Zvýšená koncentrace adenosinu v krevním oběhu (například při deficienci jeho deaminázy) vyvolává imunosupresivní účinek

(Hirschorn R, 1993, Pediatr. Res. 33, str. S35-41). Některé substituované 4'-karboxamido- a 4'-thioamidoadenosinové deri-

30 váty, použitelné k léčení zánětlivých onemocnění jsou

popsány v mezinárodních patentových přihláškách WO 94/17090, WO 96/02553 a WO 96/02543 (Glaxo Group). Substituované 4'-karboxamidadenosinové deriváty, které lze použít pro léčeni demence byly popsány v AU 8771946 (Hoechst Japan). Substituované 4'-hydroxymethyladenosinové deriváty, použitelné pro
5 léčeni poruch motility gastrointestinálního systému jsou uvedeny v EP-A-423776 a EP-A-423777 (Searle). Substituované 4'-hydroxymethyladenosinové deriváty, které je možno užít jako inhibitory shlukování krevních destiček jsou předmětem
10 BE 768925 (Takeda). 4'-hydroxymethyladenosinové deriváty a jejich 4'-estery s antihypertenzivním účinkem nebo s jiným účinkem na kardiovaskulární systém byly popsány v US 4663313, EP 139358 a US 4767747 (Warner Lambert), US 4985409 (Nippon Zoki) a US 5043325 (Whitby Research).
15 4-hydroxymethyladenosinové deriváty pro použití k léčeni autoimunitních onemocnění jsou uvedeny v US 5106837 (Scripps Research Institute). 4'-hydroxymethyladenosinové deriváty, jež lze použít jako antialergické látky byly popsány v US 4704381 (Boehringer Mannheim). Některé 4'-tetrazolylalkyladenosinové deriváty pro léčeni srdečních a oběhových onemocnění jsou obecně předmětem DT-A-2621470 (Pharma-Waldhof).
20 Další 4'-karboxamidoadenosinové deriváty, vhodné k léčeni chorobných stavů srdeční a cévní soustavy byly popsány v US 5219840, GB 2203149 a GB 2199036 (Sandoz), WO 94/02497 (US Dept. Health), US 4968697 a EP 277917 (Ciba-Geigy), US
25 5424297 (Univ. Virginia) a EP 232813 (Warner Lambert).

Další 4'-karboxamidoadenosinové deriváty, které nejsou substituovány v poloze 2 purinového kruhu byly popsány v
DT 2317770, DT 2213180, US 4167565, US 3864483 a US 3966917
30 (Abbott Labs), DT 2034785 (Boehringer Mannheim), JP 58174322

a JP 58167599 (Tanabe Seiyaku), WO 92/05177 a US WO 86/5364862 (Rhone Poulenc Rorer), EP 66918 (Procter and Gamble), WO 86/00310 (Nelson), EP 222330, US 4962194, WO 88/03147 a WO 88/03148 (Warner Lambert) a US 5219839, WO 95/18817 a WO 93/14102 (Lab UPSA). 4'-hydroxymethyladenosinové deriváty bez substituce v poloze 2 purinového kruhu byly popsány také ve WO 95/11904 (Univ. Florida).

4'-substituované adenosinové deriváty pro použití jako inhibitory adenosinkinázy jsou popsány ve WO 94/18214 (Gensia).

Další 4'-halogenmethylové, methylové, thioalkylmethylové nebo alkoxymethyladenosinové deriváty jsou předmětem EP 161128 a EP 181129 (Warner Lambert) a US 3983104 (Schering). Ještě další 4'-karboxamidoadenosinové deriváty byly popsány v US 7577528 (NIH), WO 91/13082 (Whitby Research) a WO 95/02604 (US Dept. Health).

Některé deoxynukleotidy, obsahující tetrazolovou skupinu a prosté protiinfekční účinnosti byly uvedeny v publikaci Baker a další, 1974, Tetrahedron 30, 2939 - 2942. Jiné adenosinové deriváty s obsahem tetrazolové skupiny, účinné jako inhibitory shlukování krevních destiček byly popsány v publikaci Mester a Mester, 1972, Pathologie- Biologie, 20 (Suppl.), 11-14.

Některé deriváty s obsahem nitrolových skupin byly popsány v publikaci Schmidt a další, 1974, Liebigs Ann. Chem. 1856-1863.

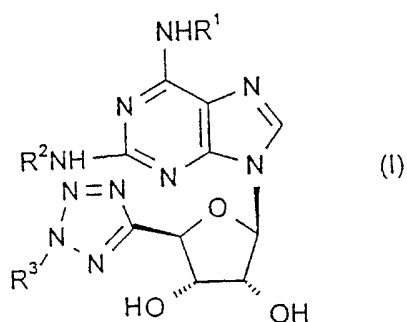
Nyní byla zjištěna nová skupina sloučenin se širokým spektrem protizánětlivé účinnosti, která vyvolává inhibici aktivace leukocytů a jejich výstupu z cév a antagonizuje adenosinový receptor 2a. Tyto látky by tedy měly chránit proti

poškození tkání leukocyty u onemocněných, při nichž dochází k nahromadění leukocytů v místě zánětu. Uvedené látky by mohly být bezpečnější alternativou k použití kortikosteroidů při léčení zánětlivých onemocnění vzhledem k tomu, že použití kortikosteroidů je často omezeno jejich vedlejšími účinky.

Nové látky by mohly mít zlepšený profil účinnosti vzhledem k tomu, že obecně nemají agonistický účinek na receptoru A3 u člověka. Mohou však mít až antagonistický účinek. To je velmi výhodné, protože receptory A3 byly prokázány také na leukocytech (například eosinofilních) a dalších zánětlivých buňkách a aktivace těchto receptorů tedy může podporovat zánět podle Kohno a další, 1996, Blood 88, str. 3569-3574 a Van Schaick a další, 1996, Eur. J. Pharmacol. 308, str. 311-314. Je dokonce pravděpodobné, že broncho-konstrikční účinky adenosinu u astmatiků mohou být vyvolány přes receptor A3 adenosinu podle Kohno a další, 1996, Blood 88, str. 3569-3574.

Podstata vynálezu

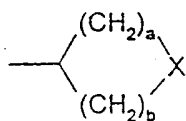
Podstatu vynálezu tvoří tetrahydrofuran-3,4-diolové deriváty obecného vzorce I



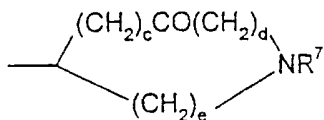
kde

R¹ a R² nezávisle znamenají některou z následujících skupin:

- i) cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku,
 ii) atom vodíku,
 iii) $(\text{aryl})_2\text{CHCH}_2-$,
 iv) C_{3-8} cykloalkyl- C_{1-8} alkyl,
 5 v) C_{1-8} alkyl,
 vi) aryl- C_{1-6} alkyl,
 vii) $\text{R}^4\text{R}^5\text{N}-\text{C}_{1-6}$ alkyl,
 viii) C_{1-6} alkyl- $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$,
 ix) aryl- C_{1-5} alkyl- $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$,
 10 x) aryl- C_{1-5} alkyl- $\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2$,
 xi) C_{3-8} cykloalkyl, nezávisle substituovaný alespoň
 jednou skupinou $-(\text{CH}_2)_p\text{R}^6$,
 xii) $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NHC}_{1-6}$ alkyl-,
 xiii) skupinu obecného vzorce



- nebo obdobnou skupinu, v níž jeden z uhlíkových
 20 atomů methylenové skupiny, sousedící s X nebo
 oba tyto atomy v případě, že je skupina obsahuje,
 jsou substituovány methylovým zbytkem,
 xiv) $-\text{C}_{1-6}$ alkyl-OH,
 xv) $-\text{C}_{1-8}$ halogenalkyl,
 25 xvi) skupinu obecného vzorce



xvi) aryl,

R^3 znamená m methyl, ethyl nebo isopropyl,

R^4 a R^5 nezávisle znamenají atom vodíku, C_{1-6} alkyl, aryl,

aryl C_{1-6} alkyl nebo tvoří NR^4R^5 pyrrolidiny, piperidi-

5 nyl, morfoliny, azetidiny, azepiny, piperaziny nebo

N- C_{1-6} -alkylpiperaziny,

R^6 znamená OH, aminoskupinu nebo atom halogenu,

R^7 znamená atom vodíku, C_{1-6} alkyl nebo C_{1-6} alkylaryl,

X znamená NR^7 , O, S, SO nebo SO_2 ,

10 p znamená 0 nebo 1,

a a b nezávisle znamenají celé číslo 0 až 4, přičemž součet

a+b je v rozmezí 3 až 5,

c, d a e nezávisle znamenají celé číslo 0 až 3, přičemž

součet c+d+e je v rozmezí 2 až 3,

15 a soli a solváty těchto sloučenin.

C_{1-6} alkyl znamená alifatický uhlovodíkový zbytek s
přímým nebo rozvětveným řetězcem, nasycený nebo nenasycený a
obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Obdobným způsobem jsou uvádě-
ny zbytky s jinou délkou řetězce.

20 Aryl znamená mono- a bicyklické aromatické zbytky,
jako fenyl nebo naftyl a také heterocyklické aromatické zbytky,
obsahující 1 až 3 heteroatomy ze skupiny N, O a S, například
pyridiny, pyrimidiny, imidazoly, thiofeny, chinoliny,
furany, pyrroly, oxazoly, popřípadě substituované
25 například substituenty ze skupiny C_{1-6} alkyl, atom halogenu,
hydroxyskupina, nitroskupina, C_{1-6} alkoxyskupina, kyanoskupina,
aminoskupina, SO_2NH_2 nebo $-CH_2OH$.

Příkladem C_{3-8} cykloalkylových skupin ve významu R^1 a R^2
mohou být monocyklické cykloalkylové zbytky, jako cyklopentyl

nebo cyklohexyl a bicyklické alkylové skupiny, například norbornyl jako exo-norborn-2-yl.

Ze skupin $(\text{aryl})_2\text{CHCH}_2-$ ve významu R^1 a R^2 lze uvést skupinu $\text{Ph}_2\text{CHCH}_2-$ v níž jsou jeden nebo oba fenylové zbytky popřípadě substituovány, například atomem halogenu nebo alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku.

Příkladem C_{3-8} cykloalkyl C_{1-6} alkyl ve významu R^1 a R^2 může být ethylcyklohexyl.

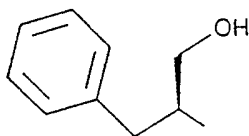
Jako příklad C_{1-8} alkylového zbytku ve významu R^1 a R^2 je možno uvést skupiny $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})_3$, $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{Et})_2$.

Z aryl C_{1-6} alkylových skupin ve významu R^1 a R^2 lze uvést skupiny $-(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, v nichž je kterýkoliv zbytek Ph substituován alespoň jedním atomem halogenu, například jodu, aminoskupinou, methoxyskupinou, hydroxyskupinou, $-\text{CH}_2\text{OH}$ nebo SO_2NH_2 , dále skupiny $-(\text{CH}_2)_2$ pyridinyl, například $-(\text{CH}_2)_2$ pyridin-2-yl, popřípadě substituovaný aminoskupinou, $-(\text{CH}_2)_2$ imidazolyl, popřípadě N-substituovaný C_{1-6} alkylovým zbytkem, zvláště methylovým zbytkem.

Jako příklad skupiny $\text{R}^4\text{R}^5\text{N}-\text{C}_{1-6}$ alkyl ve významu R^1 a R^2 je možno uvést ethylpiperidin-1-yl, ethylpyrrolidin-1-yl, ethylmorfolin-1-yl, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{pyridin-2-yl})$ a $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$.

Příkladem skupiny C_{1-6} alkyl- $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$ ve významu R^1 a R^2 je například $\text{Me}_2\text{CHCH}(\text{CH}_2\text{OH})-$.

Skupiny aryl C_{1-5} alkyl- $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$ ve významu R^1 a R^2 zahrnují skupinu $\text{PhCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$ a zvláště skupinu vzorce

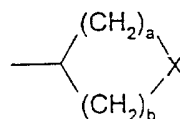


Jako příklad skupiny arylC₁₋₅alkyl-C(CH₂OH)₂ ve významu R¹ a R² lze uvést skupinu PhCH₂C(CH₂OH)₂.

Příkladem C₃₋₈cykloalkylových skupin, nezávisle substituovaných jednou nebo větším počtem (1, 2 nebo 3) skupin
 5 -(CH₂)_pR⁶ ve významu R¹ a R² je například možno uvést 2-hydroxycyklopentyl a 4-aminocyklohexyl, zvláště trans-4-aminocyklohexyl.

Skupiny H₂NC(=NH)NHC₁₋₆alkyl ve významu R¹ a R² zahrnují skupinu H₂NC(=NH)NH(CH₂)₂-.

10 Jako příklad skupin vzorce



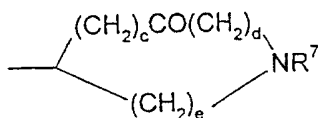
ve významu R¹ a R² lze uvést pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl nebo deriváty těchto skupin, v nichž atom dusíku v kruhu je substituován C₁₋₆alkylovým zbytkem, jako met-
 15 hylovým zbytkem nebo benzylovým zbytkem, tetrahydro-1,1-dioxidthiofen-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl a 1,1-dioxohexahydro-1.λ.6.thiopyran-4-yl.

Skupiny -C₁₋₆alkyl-OH ve významu R¹ a R² zahrnují na-
 20 příklad skupinu -CH₂CH₂OH.

C₁₋₈halogenalkylové skupiny ve významu R¹ a R² jsou například skupiny -CH₂CH₂Cl a (CH₃)₂ClC(CH₂)₃-.

Jako příklad skupin obecného vzorce

25



ve významu R¹ a R² lze uvést 2-oxopyrrolidin-4-yl, 2-oxopyrrolidin-5-yl nebo deriváty, v nichž je atom dusíku v
 30 kruhu substituován C₁₋₆ alkylovým nebo benzylovým zbytkem.

Jako příklad arylové skupiny ve významu R^1 a R^2 lze uvést fenyl, popřípadě substituovaný atomem halogenu, například fluoru, zvláště v poloze 4.

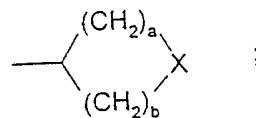
5 Ve významu R^7 může být příkladem C_{1-6} alkylového zbytku methyl a příkladem C_{1-6} alkylarylového zbytku benzyl.

Ve výhodných provedeních neznamenaají R^1 a R^2 současně atomy vodíku.

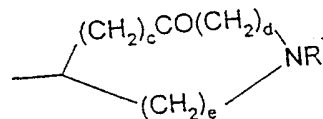
Výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří ty látky, v nichž

10 R^1 a R^2 mají nezávisle následující významy:

- i) C_{3-8} cykloalkyl,
- ii) atom vodíku,
- iii) $aryl_2CHCH_2-$,
- iv) C_{3-8} cykloalkyl C_{1-6} alkyl,
- 15 v) C_{1-8} alkyl,
- vi) $arylC_{1-6}$ alkyl,
- vii) $R^4R^5N-C_{1-6}$ alkyl,
- viii) C_{1-6} alkyl- $CH(CH_2OH)-$,
- ix) $arylC_{1-5}$ alkyl- $CH(CH_2OH)-$,
- 20 x) $arylC_{1-5}$ alkyl- $C(CH_2OH)_2-$,
- xi) C_{3-8} cykloalkyl, nezávisle substituovaný jedním nebo větším počtem (1, 2 nebo 3) skupinami $-(CH_2)_pR^6$,
- xii) $H_2NC(=NH)NHC_{1-6}$ alkyl-
- 25 xiii) skupina obecného vzorce



xiv) skupina obecného vzorce



30 xv) aryl,

R^4 a R^5 znamenají atom vodíku, C_{1-6} alkyl, aryl nebo znamená skupina NR^4R^5 pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, azetidiny, azepinyl, piperazinyl nebo N-methylpiperazinyl,

R^6 znamená OH nebo NH_2 ,

X znamená NR^7 nebo SO_2 a

a a b nezávisle znamenají celé číslo 0 až 4 za předpokladu, že $a+b$ je v rozmezí 3 až 4.

Symbol R^1 s výhodou znamená Ph_2CHCH_2- , $arylC_{1-6}alkyl$, $C_{1-8}alkyl$, $arylC_{1-5}alkylCH(CH_2OH)-$, $C_{3-8}cykloalkyl$, $C_{3-8}cykloalkylC_{1-6}alkyl$, $R^4R^5N-C_{1-6}alkyl$ nebo atom vodíku.

Výhodným významem pro R^1 je rovněž tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl a 1,1-dioxohexahydro-1.1lambda.6-thiopyran-4-yl.

Velmi výhodným významem pro R^1 je Ph_2CHCH_2- , $PhCH_2-$, $(CH_3)_3C(CH_2)_2-$, $PhCH_2CH_2$, $arylCH_2-$, (zvláště výhodný je fenyl, popřípadě substituovaný, s výhodou atomem halogenu, zvláště jodu v poloze meta), $PhCH_2CH(CH_2OH)-$, cyklopentyl, Et_2CH- , (cyklohexyl) $(CH_2)_2-$, (pyrrolidin-1-yl) $(CH_2)_2-$, (morfolin-1-yl) $-(CH_2)_2-$ nebo atom vodíku.

Zvláště výhodným významem pro R^1 je Ph_2CHCH_2 , $PhCH_2CH_2-$, $PhCH_2CH(CH_2OH)-$, cyklopentyl, Et_2CH- , $(CH_3)_3C(CH_2)_2-$, (cyklohexyl) $(CH_2)_2-$ a atom vodíku.

Výhodným významem pro R^2 je $R^4R^5NC_{1-6}alkyl$, aryl, $C_{3-8}cykloalkylC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl-OH$, $arylC_{1-5}alkylCH(CH_2OH)-$, tetrahydro-1,1-dioxid-thiofen-3-yl, $C_{3-8}cykloalkyl$, $H_2NC(=NH)NH-C_{1-6}alkyl$, $C_{3-8}cykloalkyl$, nezávisle substituovaný jedním nebo větším počtem (např. 1, 2 nebo 3) skupinami $-(CH_2)_pR^6$, C_{1-6}

alkyl-CH(CH₂OH)-, arylC₁₋₆alkyl nebo pyrrolidin-3-yl, 2-oxo-pyrrolidin-4-yl, 2-oxopyrrolidin-5-yl, piperidin-3-yl nebo piperidin-4-yl, přičemž atom dusíku v kruhu je popřípadě substituován alyklovým zbytkem o 1 až 6 atomech uhlíku nebo

5 arylC₁₋₆alkylovým zbytkem, například benzylovým zbytkem.

Dalším výhodným významem pro R² může být tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl a 1,1-dioxohexahydro-1.1λ.6-thiopyran-4-yl.

10 Zvláště výhodným významem pro R² je aryl (zvláště fenyl, substituovaný například v poloze para atomem fluoru, (morfolin-1-yl)(CH₂)₂-, (pyrrolidin-1-yl)(CH₂)₂-, norbornyl, (cyklohexyl)(CH₂)₂-, NH₂(CH₂)₂-, PhCH₂CH(CH₂OH)-, cyklopentyl, -(CH₂)₂OH, pyrrolidin-3-yl, 2-hydroxycyklopentyl, Me₂CHCH-(CH₂OH)-, tetrahydro-1,1-dioxidthiofen-3-yl,

15 N-benzylpyrrolidin-3-yl, 4-aminocyklohexyl, (pyridin-2-yl)-NH(CH₂)₂, H₂NC-(=NH)NH(CH₂)₂-, aryl(CH₂)₂-, (zvláště v případě, že aryl znamená fenyl, substituovaný například v poloze para aminoskupinou, SO₂NH₂, hydroxyskupinou nebo methoxyskupinou nebo v poloze meta a para hydroxyskupinou nebo methoxyskupinou nabo v případě, že aryl znamená N-methylimidazolyl nebo

20 pyridinyl /zvláště pyridin-2-yl, popřípadě substituovaný v poloze meta aminoskupinou/) nebo (3-CH₂OH)fe-nyl)(CH₂)₂).

Dalším velmi výhodným významem pro R² je (2-CH₂OH)fe-nyl(CH₂)₂- nebo (piperidin-1-yl)(CH₂)₂-.

25 Zvláště výhodným významem pro R² je 4-aminocyklohexyl, (1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-CH₂CH₂-, PhCH₂CH(CH₂OH)-, cyklopentyl, pyrrolidin-3-yl nebo (3-aminopyridin-2-yl)CH₂CH₂-.

30 Výhodným významem pro R³ je methyl nebo ethyl, zvláště ethyl.

R^4 a R^5 s výhodou nezávisle znamenají atom vodíku, C_{1-6} alkyl nebo tvoří skupina NR^4R^5 pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, azetidiny, azepinyl, piperazinyl nebo N-methyl-piperazinyl.

5 X znamená s výhodou skupinu NR^7 , O, S nebo SO_2 , zvláště NR^7 nebo SO_2 a nejvýhodněji NR^7 .

Symboly a a b s výhodou oba znamenají 2 nebo symbol a znamená 1 a symbol b 2.

R^7 s výhodou znamená atom vodíku.

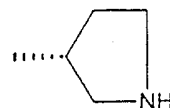
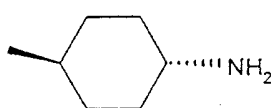
10 Symbol p s výhodou znamená nulu.

R^6 s výhodou znamená OH nebo NH_2 , zvláště NH_2 .

Symbol c s výhodou znamená nulu a buď $d=2$ a $e=0$ nebo $d=1$ a $e=1$.

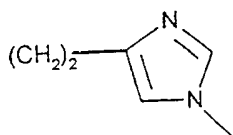
15 Zvláště výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří ty látky, v nichž R^3 znamená ethyl a

a) R^1 znamená CH_2CHPh_2 a R^2 znamená některou ze skupin

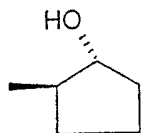


nebo

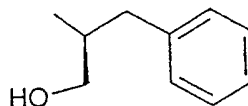
20 b) R^1 znamená CH_2CH_2Ph a R^2 znamená skupinu



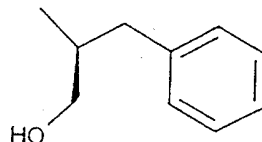
25 Zajímavé jsou také sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^3 znamená ethyl, R^1 znamená atom vodíku a R^2 znamená



nebo



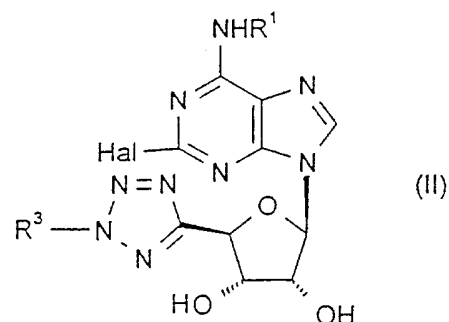
Další zvláště výhodnou skupinu tvoří sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^3 znamená ethyl, R^1 znamená atom vodíku a R^2 znamená skupinu



V obecném vzorci I jsou znázorněny absolutní stereochemické konfigurace v oblasti tetrahydrofuranového kruhu. V případě, že postranní řetězce obsahují středy chiral-
10 zyrnují tyto látky také směsi enantiomerů včetně racemických směsí, diastereoisomerů i jednotlivé enantiomery. Obecně je výhodné použití sloučenin obecného vzorce I ve formě jediného čištěného enantiomeru.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravit tak,
15 že se

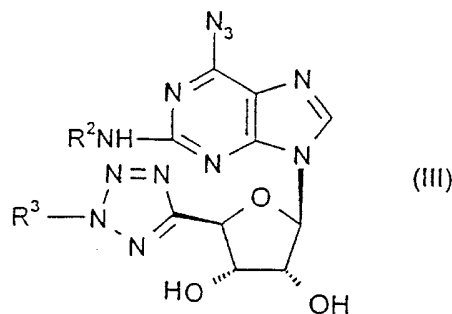
a) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



nebo její chráněný derivát,

se sloučeninou R^2NH_2 nebo jejím chráněným derivátem,

b) sloučeninu vzorce I, v němž R^1 znamená atom vodíku
25 je možno získat redukcí sloučeniny obecného vzorce III



nebo jejího chráněného derivátu, nebo

c) chráněná sloučenina vzorce I se zbaví ochranných skupin, načež se popřípadě převede sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl na jinou sůl.

5 Při provádění postupu a) znamená ve sloučenině vzorce II Hal atom halogenu, například chloru nebo fluoru. Reakce podle postupu a) se obvykle provádí zahřátím reakčních složek na teplotu 50 až 150 °C v přítomnosti rozpouštědla, například DMSO. S výhodou obsahuje reakční směs organickou bazi, například trisubstituovaný organický amin, jako diisopropyl- ethylamin. Za těchto podmínek je zvláště výhodným významem pro Hal atom fluoru (zvláště v případě, že R¹ znamená atom vodíku), protože v tomto případě reakce probíhá rychle a účinně.

15 Postup b) je možno uskutečnit katalytickou hydrogenací, například při použití Pd na aktivním uhlí obvyklým způsobem.

Při provádění postupu c) je možno příklady ochranných skupin a způsob jejich odstranění nalézt v publikaci T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley and Sons, 1991. Vhodnými ochrannými skupinami na hydroxyskupině jsou například alkyl, jako methyl, acetalové skupiny, jako acetonid a acylové skupiny, jako acetyl nebo benzoyl. Tyto skupiny lze odstranit hydrolyzou. Další vhodnou skupinou je arylalkyl, odstranitelný katalytickou hydrogenolýzou. Vhodnými ochrannými skupinami na aminoskupině jsou například sulfonyl, jako tosyl, acyl, jako benzoylkarbonyl nebo terc. butoxykarbonyl a arylalkyl, jako benzyl, tyto skupiny je rovněž možno odstranit hydrolyzou nebo hydrogenolýzou.

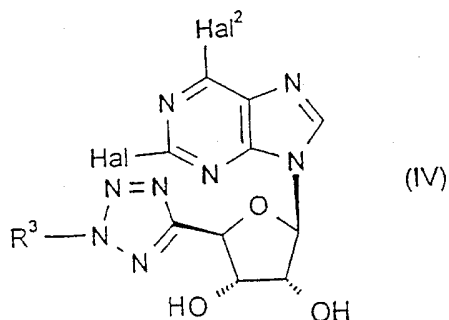
30 Vhodnými solemi sloučenin obecného vzorce I jsou například fyziologicky přijatelné soli, jako adiční soli s

kyselinami, odvozené od anorganických i organických kyselin, například hydrochloridy, hydrobromidy, 1-hydroxy-2-naftoáty, mesyláty, sulfáty, fosfáty, acetáty, benzoáty, citráty, jantarany, mléčnany, vinany, fumaráty a maleáty, může také jít o soli s anorganickými bazemi, například o sodné soli. Ty soli, které nejsou fyziologicky přijatelné, je možno použít k přípravě sloučenin vzorce I a jejich fyziologicky přijatelných solí. Jako příklady těchto solí je možno uvést trifluoracetáty a mravenčany.

Příkladem vhodných solvátů sloučenin obecného vzorce I mohou být jejich hydráty.

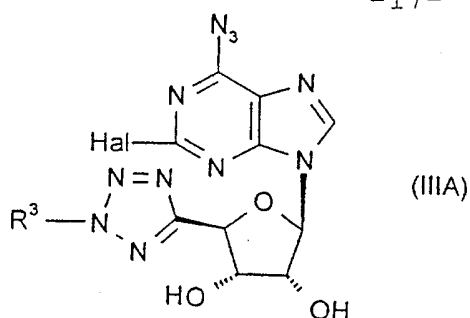
Adiční soli uvedených látek s kyselinami je možno připravit tak, že se na volnou látku vzorce I působí příslušnou kyselinou.

Sloučeniny obecného vzorce II nebo jejich chráněné deriváty je možno připravit tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV



nebo její chráněný derivát se sloučeninou vzorce R^1NH_2 . Hal a Hal^2 nezávisle znamenají atomy halogenu, jako chloru nebo fluoru. Tato reakce se s výhodou provádí v přítomnosti baze, například organického aminu, jako diisopropylethylaminu v rozpouštědle, například alkoholu jako isopropanolu při vyšší teplotě, například za varu pod zpětným chladičem.

Sloučeniny vzorce III a jejich chráněné deriváty lze připravit reakcí sloučenin vzorce IIIA



5

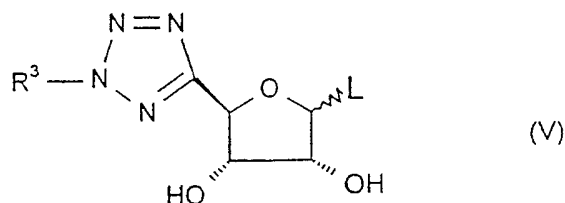
kde Hal znamená atom halogenu, například chloru nebo fluoru, nebo chráněného derivátu této látky se sloučeninou vzorce R^2NH_2 za obvyklých podmínek.

10

Sloučeniny obecného vzorce IIIA nebo jejich chráněné deriváty je možno připravit reakcí sloučeniny vzorce IV nebo jejího chráněného derivátu s azidem, například azidem sodíku za obvyklých podmínek.

15

Sloučeniny vzorce IV nebo jejich chráněné deriváty je možno připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce V



20

kde L znamená odštěpitelnou skupinu, nebo reakcí chráněného derivátu této látky s 2,6-dihalogenpurinem, například 2,6-dichlorpurinem.

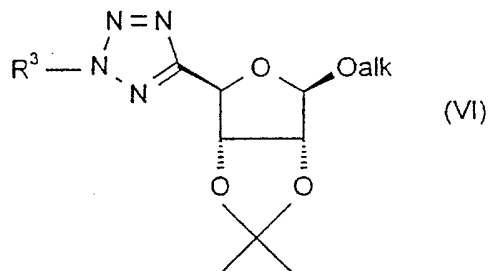
25

Výhodné je použití sloučeniny vzorce V, v níž ve zbytku ribosy jsou hydroxylové skupiny v polohách 2 a 3 chráněny, například acetylovou skupinou. Odštěpitelná skupina L může být hydroxyskupina, s výhodou však jde o

30

C_{1-6} alkoxyskupinu, jako methoxyskupinu nebo benzyloxyskupinu, nebo o atom halogenu. Výhodnou skupinou L je acetoxyskupina. Reakce se provádí v inertním rozpouštědle, jako MeCN v přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako TMSOTf a DBU při 70-80 °C.

Sloučeniny obecného vzorce V je možno připravit ze sloučenin obecného vzorce VI



kde alk znamená C_{1-6} alkyl, například methyl, postupuje se například tak, že se na sloučeninu vzorce VI působí kyselinou trifluoroctovou ve vodě s následným opětným zavedením ochranných skupin, například reakcí s anhydridem kyseliny octové v pyridinu.

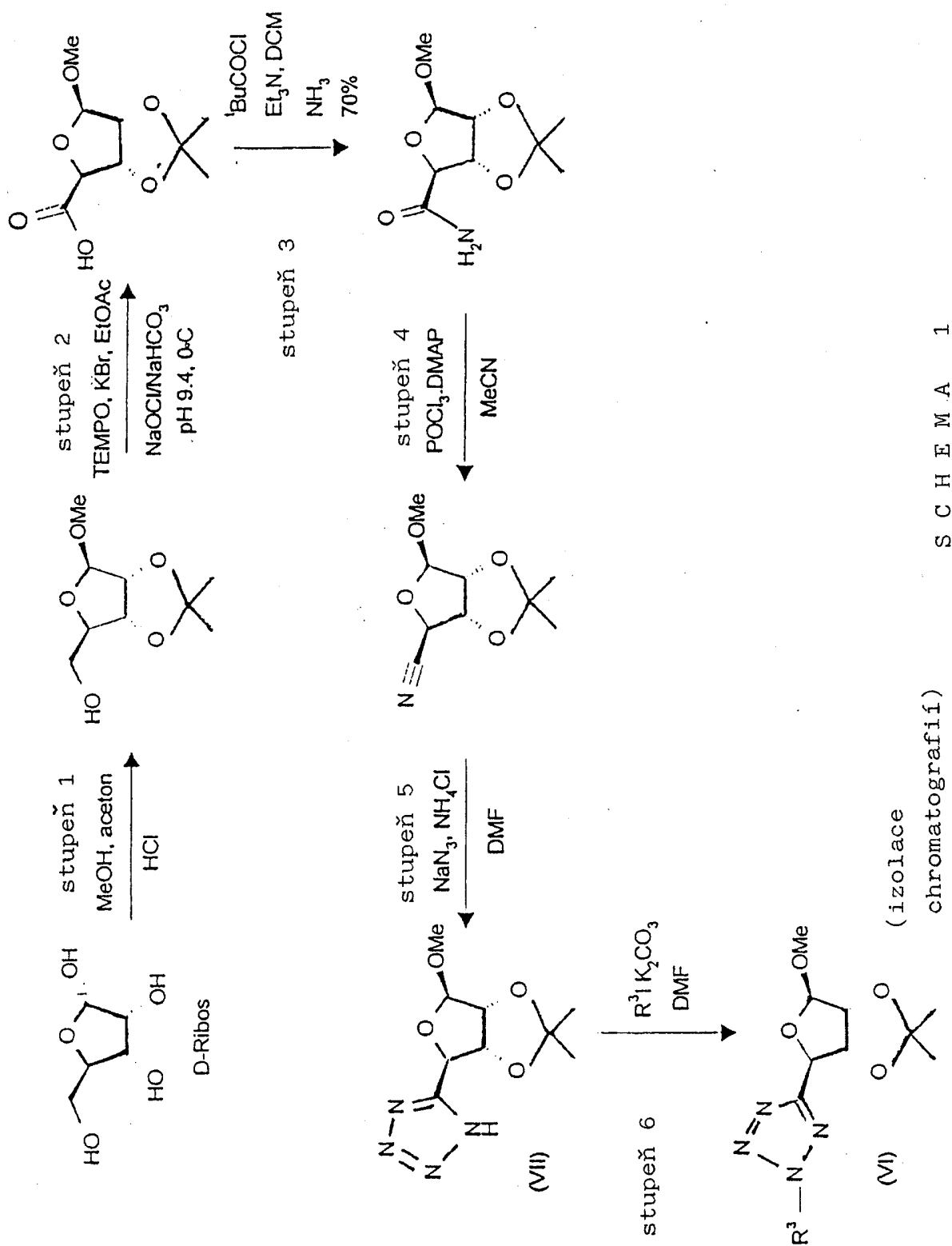
Sloučeniny obecného vzorce V, v nichž L znamená atom halogenu je možno připravit z odpovídajících 1'-alkoholů nebo 1'-esterů, například z acetátu. Reakce se obvykle provádí působením bezvodé HCl nebo HBr. 1'-jodidy je možno připravit přímo působením trimethylsilyljodidu a 1'-fluoridy je možno připravit působením DAST. Obvykle se užije inertní rozpouštědlo, jako diethylether, DCM, THF nebo CCl_4 .

Sloučeninu vzorce VI je možno připravit podle následujícího reakčního schématu 1:

Obecné podmínky pro stupně 1 až 6 tohoto schématu jsou odborníkům známy. Je také zřejmé, že podmínky a reakční činidla, byly uvedeny pouze jako příklad a odborník snadno zvolí jinou kombinaci k dosažení téhož výsledku. Například ve stupni 1 je možno užít jiný alkohol, jako C_{1-6} alkylalkohol k zavedení odlišné odštěpitelné C_{1-6} alkyloxyskupiny ve sloučeninách VII a VI. V případě, že ve sloučeninách vzorce VII je vhodná jiná odštěpitelná skupina než OMe, je tuto látku možno získat analogicky postupem, popsáním pro výrobu sloučeniny vzorce V.

08.09.99

- 19 -

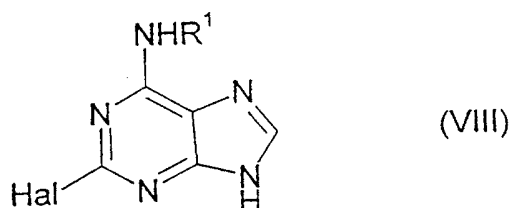


S C H E M A 1

Ve stupni 1 je také možno použít jiné ochranné skupiny pro hydroxyskupiny v polohách 2 a 3 zbytku ribosy. Bylo rovněž prokázáno, že stupeň 5 se snadno provádí při použití azidotrimethylsilanu a dibutylcínoxidu v toluenu.

Po ukončení stupně 6 je možno výsledný surový produkt čistit běžným způsobem, zvláště rychlou chromatografií pod dusíkem. Dobrých výsledků je možno dosáhnout tak, že se surový produkt nanese v co nejmenším objemu dichlormethynu na sloupec Kieselgel 60 (Merck 9385) a k eluci se užije gradient 1% až 40 % ethylacetátu v cyklohexanu.

Sloučeniny vzorce II a jejich chráněné deriváty je rovněž možno připravit reakcí sloučeniny vzorce V nebo jejího chráněného derivátu se sloučeninou obecného vzorce VIII



kde Hal znamená atom halogenu, jako chloru nebo fluoru, načež se popřípadě odstraní ochranné skupiny, které se pak popřípadě znovu zavedou.

Výhodné je použití sloučenin obecného vzorce V v chráněné formě. Chráněna má být alespoň hydroxyskupina v poloze 2 zbytku ribosy ve formě esterové skupiny, například navázáním acetylové nebo benzoylové skupiny vzhledem k tomu, že tímto způsobem lze dosáhnout vyšší stereoselektivity reakce. Velmi výhodné je chránit hydroxylové skupiny v polohách 2 i 3 pomocí acetylové skupiny. Vhodné odštěpitelné skupiny ve významu L byly popsány svrchu. Výhodnou skupinou L je zejména acetyloxyskupina.

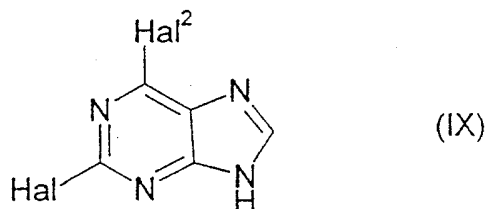
Tento postup je zvláště výhodný v případě, že Hal znamená atom fluoru (a zejména v případě, že dále R^1 znamená atom vodíku) vzhledem k tomu, že reakce je rychlá a účinná a obvykle se získá vysoce krystalický produkt.

5 Produkt této reakce je také možno zbavit ochranných skupin běžným způsobem, například působením alkoholu, jako isopropanolu v mírně bazickém prostředí, například v přítomnosti uhličitanu draselného.

10 Reakci sloučeniny obecného vzorce V (v chráněné formě) a sloučeniny vzorce VIII je možno uskutečnit v přítomnosti Lewisovy kyseliny (například TMSOTf) a popřípadě silylačního činidla, jako BSA v inertním rozpouštědle, například acetonitrilu s následným zpracováním směsi s použitím vody. V případě, že L znamená atom halogenu, je při použití silylačního činidla obvykle možno Lewisovu kyselinu vanechat.

15 Některé sloučeniny vzorce VIII jsou známé látky. Další sloučeniny vzorce VIII je možno připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce IX

20



kde Hal a Hal^2 nezávisle znamenají atomy halogenu, například fluoru nebo chloru,

25

se sloučeninou R^1NH_2 za běžných podmínek.

Sloučeniny R^1NH_2 , R^2NH_2 a sloučeniny vzorce IX jsou známé látky nebo je možno je připravit běžnými postupy, které jsou v oboru známé.

30

Účinnost sloučenin obecného vzorce I vyvolat inhibici leukemie je možno prokázat například jejich schopností

zabránit vzniku superoxidu (O_2^-) z neutrofilů, stimulovaných chemickými látkami, které neutrofilů přitahují, například N-formylmethionylleucylfenylalaninem (fMLP). Sloučeniny podle vynálezu na základě výsledků těchto zkoušek chrání tkáň před poškozením leukocyty při těch onemocněních, při nichž se leukocyty účastní v místě zánětu.

Jako příklady chorobných stavů, při nichž je možno očekávat při podání sloučenin podle vynálezu příznivý protizánětlivý účinek je možno uvést onemocnění dýchacích cest, jako syndrom nedostatečnosti dýchacího systému u dospělých (ARDS), zánět průdušek včetně chronického zánětu, cystickou fibrosu, asthma (včetně asthmatických reakcí, vyvolaných alergeny), chronická obstruktivní onemocnění plic (COPD), emfysem, rýmu, a septický šok. Další chorobné stavy, které lze uvedenými látkami zlepšit zahrnují choroby zažívací soustavy, jako jsou zánětlivá onemocnění včetně dráždivého tračníku (Crohnova nemoc nebo ulcerativní colitis), gastritis, vyvolaná *Helicobacter pylori* a sekundární zánětlivá onemocnění střev po ozáření nebo působení alergenu a také gastropathie, vyvolané nesteroidními protizánětlivými látkami. Mimoto je sloučeniny podle vynálezu možno použít k léčení kožních onemocnění, jako jsou lupenka, alergická dermatitis a přecitlivělost a k onemocnění centrálního nervového systému se zánětlivou složkou, jako jsou Alzheimerova nemoc a roztroušená sklerosa.

Dalšími chorobami na něž mohou mít sloučeniny podle vynálezu příznivý vliv jsou choroby oběhového systému, jako choroby periferních cév, postischemické poškození po reperfuzi a idiopathický hypereosinofilický syndrom.

Sloučeniny podle vynálezu, které vyvolávají inhibici funkce leukocytů mohou být vhodné také jako imunosupresivní prostředky při autoimunitních onemocněních, jako jsou rheumatoidní arthritida a cukrovka.

5 Mimoto mohou sloučeniny podle vynálezu být použity k inhibici tvorby metastas.

Onemocněními zásadního významu jsou astma a COPD.

Je zřejmé, že v případě, že se uvádí léčení, může jít jak o léčení již vyvinuté choroby, tak o prevenci.

10 Jak již bylo uvedeno, je možno sloučeniny obecného vzorce I použít v lidském nebo veterinárním lékařství, zvláště jako protizánětlivé látky.

15 Součástí podstaty vynálezu proto tvoří rovněž uvedené sloučeniny a jejich fyziologicky přijatelné soli nebo solváty pro použití v lidském nebo veterinárním lékařství, zvláště při léčení nebocných se zánětlivými chorobami, při nichž dochází k poškození tkání působením leukocytů.

20 Uvedené látky je možno užít pro výrobu farmaceutických prostředků, určených pro léčení zánětlivých onemocnění, při nichž dochází k poškození tkání působením leukocytů.

25 Sloučeniny podle vynálezu je možno na takové prostředky zpracovávat běžným způsobem. Součástí podstaty vynálezu tvoří rovněž farmaceutický prostředek s protizánětlivým účinkem, obsahující jako svou účinnou složku sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelné soli nebo solváty spolu s fyziologicky přijatelnými nosiči nebo pomocnými látkami.

Sloučeniny podle vynálezu je možno například zpracovat na prostředky, určené pro perorální, bukalní,

parenterální, místní nebo rektální podání, výhodné je parenterální nebo místní podání, například ve formě aerosolu.

Tablety a kapsle pro perorální podání mohou obsahovat běžné pomocné látky, jako jsou pojiva, například sirup, akacie, želatina, sorbitol, tragakanth, povařený škrob, celulóza
5 nebo polyvinylpyrrolidon, plniva, jako jsou laktosa, mikrokryсталická celulóza, cukry, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý nebo sorbitol, kluzné látky, jako jsou stearan hořečnatý, kyselina stearová, mastek, polyethylenglykol nebo
10 oxid křemičitý, desintegrační činidla, jako bramborový škrob, sodná sůl zesítené karmelosy nebo sodná sůl glykolátu škrobu nebo smáčedla, například laurylsíran sodný. Tablety mohou být povlékány obvyklým způsobem. Kapalně prostředky pro perorální podání mohou mít například formu suspenzí, roztoků nebo emul-
15 sí ve vodě nebo v oleji, sirupů nebo elixírů, nebo mohou být dodávány jako suché produkty, určené pro rekonstituci ve vodě nebo jiném nosném prostředí těsně před podáním. Tyto kapalně prostředky mohou obsahovat pomocné složky obvyklého typu, jako jsou sorbitolový sirup, methylcelulóza, glukosový sirup,
20 želatina, hydroxymethylcelulóza, karboxymethylcelulóza, gel stearanu hlinitého nebo hydrogenované jedlé oleje, emulgační činidla, jako lecithin, sorbitanmonooleát nebo akacie, nosná prostředí nevodné povahy, včetně jedlých olejů, jako jsou mandlový olej, frakcionovaný kokosový olej, estery typu ole-
25 jů, propylenglykol nebo ethylalkohol a konzervační činidla, jako jsou methyl- nebo propylhydroxy- benzoát nebo kyselina sorbová. Tyto prostředky mohou obsahovat také pufry, chuťové látky, barviva a/nebo sladidla, např. mannitol podle potřeby.

Pro bukalní podání mohou prostředky mít formu tablet
30 nebo kosočtverečných tablet.

Sloučeniny mohou také být zpracovány na čípky, obsahující běžné baze pro výrobu čípků, například kakaové máslo nebo jiné glyceridy.

5 Sloučeniny podle vynálezu mohou být také zpracovány na prostředky, určené pro parenterální podání jednorázovou injekcí nebo kontinuální infusí a mohou být dodávány ve formě s obsahem jedné nebo většího počtu dávek, například ve formě ampulí, lékovek, infusí s malým objemem nebo předem naplněných injekčních stříkaček. Tyto prostředky mohou mít formu
10 roztoků, suspenzí nebo emulsí ve vodném nebo nevodném nosném prostředí a mohou obsahovat pomocné látky, jako antioxidační činidla, pufrы, antimikrobiální látky a/nebo látky pro úpravu osmotického tlaku. Účinnou složku je také možno dodávat ve formě prášku, určeného ke smísení s vhodným prostředím, například sterilní bezpyrogenní vodou těsně před použitím. V
15 tomto případě se suchý prášek ukládá přímo do lékovek nebo je možno lékovky asepticky naplnit sterilním roztokem s následnou lyofilizací.

Při místním podání je zahrnuto také podání inhalací
20 nebo insuflací. Jinak je jako příklady prostředků pro místní podání možno uvést mazání, krémy, lotiony, prášky, pesary, spreje, aerosoly, kapsle nebo zásobníky pro použití v inhačních nebo insuflačních přístrojích, roztoky, určené k rozprašování nebo kapky (např. oční nebo nosní kapky).

25 Mazání nebo krémy mohou být například zpracovány při použití vodné nebo olejové baze s přidáním vhodného zahušťovacího činidla a/nebo gelujícího činidla a/nebo rozpouštědla. Tyto baze mohou obsahovat vodu a/nebo olej, jako kapalný parafin nebo rostlinné oleje, například arašídový olej nebo
30 ricinový olej nebo rozpouštědlo, jako polyethylenglykol.

Použitým zahušťovadlem může být měkký parafin, stearan hliní-
tý, cetostearylalkohol, polyethylenglykoly, mikrokrys- talic-
ký vosk a včelí vosk.

5 Lotiony mohou být vyrobeny s použitím vodné nebo ole-
jové baze a obvykle budou obsahovat emulgační činidla, stabi-
lizátory, dispergační činidla, suspenzní činidla a za-
hušťovadla.

10 Prášky pro zevní podání se připravují s použitím
vhodného práškového základu, jako je mastek, laktosa nebo
škrob. Kapky mohou být připraveny ve vodném nebo nevodném
prostředí a mohou obsahovat dispergační, solubilizační nebo
suspenzní činidla.

15 Prostředky, určené k rozprašování, mohou být napří-
klad vodné roztoky nebo suspenze nebo mohou být jako aerosoly
aplikovány z tlakových balení, obsahujících hnací plyn, na-
příklad dichlordifluormethan, trichlorfluormethan, dichlorte-
trafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan,
1,1,1,2-tetrafluorethan, oxid uhličitý nebo jiný vhodný plyn.

20 Prostředky pro vstřikování do nosu mohou být získány
s použitím vodného nebo nevodného prostředí a pomocných lá-
tek, jako jsou zahušťovadla, pufry, kyseliny nebo baze k ú-
pravě pH, látky pro úpravu osmotického tlaku a antioxidační
činidla.

25 Kapsle a zásobníky, například ze želatiny, nebo blis-
try, například z hliníkové folie pro použití v inhalačních
nebo insuflačních přístrojích mohou obsahovat práškovou směs
sloučeniny podle vynálezu a vhodného práškového nosiče,
například laktosy nebo škrobu.

30 Roztoky pro inhalaci rozprašováním mohou být vytvo-
řeny s použitím vodného nosného prostředí s přidáním různých

pomocných látek, jako kyselin nebo bazí, pufrů, látek pro úpravu osmotického tlaku nebo antimikrobiálních látek. Prostředky mohou být sterilizovány filtrací nebo zahříváním v autoklávu nebo může jít o nesterilní výrobky.

5 Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou být užity také společně s jinými látkami s léčebným účinkem, například s protizánětlivými látkami, jako jsou kortikosteroidy, například fluticasonpropionát, beclomethasonpropionát, mometasonfuroát, triamcinolonacetonid nebo budesonid, 10 nebo s látkami typu NSAID, jako je cromoglylat sodný, nebo s beta-adrenergními látkami, jako je salmeterol, salbutamol, formoterol, fenoterol nebo terbutalin a jejich soli nebo s protiinfekčními látkami, jako jsou antibiotika nebo protivi-rové látky.

15 Tyto kombinace je možno použít ve formě farmaceutických prostředků, které mohou obě látky obsahovat v kombinaci, nebo je možno uvedené látky použít současně nebo následně ve formě různých farmaceutických prostředků. Obě látky se přitom použijí v příslušné dávce.

20 Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány například v dávkách 0,01 až 500 mg/kg hmotnosti, s výhodou 0,01 až 100 mg/kg hmotnosti 1 až 4krát denně. Přesná dávka bude záviset na věku a celkovém stavu nemocného a na zvoleném způsobu podání.

25 Sloučeniny podle vynálezu mají ve srovnání se známými látkami s podobnými účinky tu výhodu, že jsou účinnější, selektivnější, mají méně vedlejších účinků, delší trvání účinku, jsou biologicky dostupnější, mají menší systemický účinek při podání inhalací nebo mají jiné žádoucí vlastnosti, které 30 známé látky nemají.

Zvláště mají sloučeniny podle vynálezu tu výhodu, že mají vyšší selektivitu pro podtyp 2a receptoru adenosinu, zejména ve srovnání s podtypy A1 a A3 těchto receptorů než dosud známé látky.

5 Některé ze sloučenin podle vynálezu jsou také novými cennými meziprodukty pro výrobu dalších látek.

Biologická účinnost sloučenin podle vynálezu byla sledována in vitro i in vivo následujícím způsobem:

10 1) Agonistický účinek vzhledem k receptorům podtypů 2a, 1 a 3 pro adenosin:

15 Selektivita agonistického účinku vzhledem k lidským receptorům pro adenosin byla určována při použití vaječnickových buněk čínského křečka (CHO), podrobených transfekci genem pro příslušný lidský receptor pro adenosin způsobem, popsaným v Castanon M.J., Spevak W, 1994, Biochem. Biophys. Res. Commun. 198, str. 626-631. Buňky CHO byly rovněž podrobeny transfekci cyklickým prvkem AMP, který je promotorem pro gen rpo alkalickou fosfatázou, vylučovanou placentou, SPAP podle Wood K.W., 1995, Curr. Opinion Biotechnology 6, str. 20 50-58. Účinek zkoumaných látek byl stanoven na základě jejich účinku na základní hladinu cAMP (A2a) nebo na cAMP (A1 a A3) při zesílení účinku forskolinem, což se projeví změnou koncentrace SPAP. Byly stanoveny hodnoty EC_{50} jako poměr k hodnotám, získaným při použití neselektivního agonisty, N-ethylkarboxamidadenosinu (NECA).

25 2) Nahromadění eosinofilů v plicní tkáni sensitizovaných morčat působením antigenu:

30 Morčatům, sensitizovaným ovalbuminem byl podán merypamin v dávce 1 mg/kg i.p. k ochraně proti anafylaktickému bronchospasmu. Pak byly podány sloučeniny podle vynálezu

inhalací aerosolu těchto látek po 30 minut bezprostředně před podáním ovalbuminu rovněž inhalací aerosolu z roztoku ovalbuminu 50 mikrogramů/ml. Po 24 hodinách byla zvířata usmrcena, plíce byly vyjmuty a promyty a vymytím tekutiny z plicních sklípků a průdušek byl získán celkový a diferenciální počet leukocytů. Pak byla stanovena dávka, snižující o 50 % počet eosinofilních leukocytů, ED₅₀ podle Sanjar S. a další, 1992, Am. Rev. Resp. Dis, 145, A40.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení jeho rozsahu.

Všechny produkty v příkladové části byly čištěny chromatografií na sloupci. pod pojmem "rychlá chromatografie" se rozumí chromatografie na silikagelu s průměrem částic 0,040 až 0,063 mm (např. Merck 9385), přičemž eluce sloupce je urychlena tlakem dusíku až 0,035 MPa. V případě chromatografie na tenké vrstvě, TLC, byly užity desky silikagenu 5 x 10 cm (silikagel 60 F₂₅₄, např. Merck 5719).

V případě, že produkty byly čištěny preparativní HPLC, byl tento postup prováděn na sloupci C18 v reversní fázi (1" Dynamax) při eluci gradientem acetonitrilu (obsahujícího 0,1 % kyseliny trifluoroctové) ve vodě (obsahující 0,1 % kyseliny trifluoroctové) a sloučeniny byly izolovány ve formě trifluoracetátů, v případě že není výslovně uvedeno jinak.

Standardní automatizovaná preparativní HPLC, sloupec, podmínky a eluční činidlo.

Automatizovaná preparativní vysokotlaká kapalinová chromatografie (autoprep. HPLC) byla prováděna při použití

sloupce Supelco ABZ+5 μ m, 100 x 22 mm, eluce byla provádě-
nasměsí rozpouštědel i) 0,1% kyselina mravenčí ve vodě a ii)
0,05% kyselina mravenčí v acetonitrilu, rozpouštědlo je uve-
deno jako procentuální obsah složky ii) v systému, rychlost
5 eluce byla 4 ml za minutu. Není-li uvedeno jinak, bylo použi-
to gradientu 5 až 95 % v průběhu 20 minut.

Systémy LC/MS:

Pro kombinaci kapalinové chromatografie a ~~m~~ fotové
spektroskopie byly použity následující systémy:

10 Systém A: A Supelco ABZ+, 3,3 cm x 4,6 mm vnitřní
průměr, k eluci byla užita rozpouštědla: A-0,1 % obj. kyseli-
ny mravenčí + 0,077 g octanu amonného na 100 ml vody a B-95:5
acetonitril : voda + 0,05 % obj. kyseliny mravenčí. Byl užit
následující gradient: 100% A na 0,7 min., A+B gra- dient 0 až
15 100 % B na 3,5 min., 100% B na 3,5 min., návrat k 0% B v prů-
běhu 0,3 min. Byla užita pozitivní a negativní ionizace.

 Systém B: A Supelco ABZ+, 5 cm x 2,1 mm vnitřní prů-
měr, k eluci byla užita rozpouštědla: A - 0,1 % obj. kyselina
mravenčí + 0,077 g octanu amonného na 100 ml vody a B - 95:5
20 acetonitril : voda + 0,05 % obj. kyseliny mravenčí. Byl užit
následující gradient: 0 až 100 % B v průběhu 3,5 min, 100 % B
na 1,50 min., návrat k 0 % B v průběhu 0,50 min. byla užita
pozitivní a negativní ionizace.

25

30

Příklady provedení vynálezu

Meziprodukt 1

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

Reakční nádoba se naplní 1 hmotnostní dílem D-ribózy, 8
objemovými díly acetonu, 2 objemovými díly 2,2-dimeto-
xypropanu a 0,4 objemovými díly kyseliny chloristé.

Reakční směs se 2-3 hodiny míchá při teplotě místnosti.

Přidá se 1,4 objemových dílů metanolu a reakční směs se
2-3 hodiny míchá. Směs se zchladí na 5-10°C a

neutralizuje se 2-3 objemovými díly 30% roztoku

uhličitanu sodného. Vytvořená sraženina se filtruje a

filtrační koláč se promyje 1 objemovým dílem

etylacetátu. Filtrát se zahustí ve vakuu na přibližně 4

objemové díly. Přidají se 4 objemové díly vody a 8

objemových dílů etylacetátu a podíly se oddělí a

důkladně míchají. Vodný podíl se extrahuje dvakrát 4

objemovými díly etylacetátu. Sloučené etylacetátové

podíly se zahustí ve vakuu na objem přibližně 4

objemové díly. Zbytek se znovu rozpustí etylacetátem na

objem 8 objemových dílů. Reakční nádoba se naplní 1

hmotnostní jednotkou produktu předchozí části

6R-metoxy-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3aR,6aR) furo[3,4-d]-

[1,3]dioxol-4R-yl)metanolu v etylacetátu (koncentrace

0,124 g/ml) a 3,5 objemových dílů 6% roztoku

hydrogenuhličitanu sodného. Přidá se 0,05 hmotnostního

dílu bromidu draselného a 0,0037 hmotnostního dílu volného radikálu 2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy (TEMPO) a reakční roztok se zchladí na teplotu -5 až 0°C. Do 8,9 objemových dílů 10-13% roztoku NaOCl se přidá 0,15 hmotnostních dílů hydrogenuhličitanu sodného. Přidává se bělicí roztok v takovém množství, kdy teplota bude rovna nebo menší než 10°C. Po ukončení adice se chladicí lázeň odstraní a reakční směs se 1-2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Přidá se 2 objemové díly 10% roztoku siřičitanu sodného a podíly se oddělí. Vodný podíl se přidáním 4M roztoku kyseliny chlorovodíkové přivede na pH 2 a po extrakci dvakrát 5 objemovými díly etylacetátu se sloučené organické podíly zahustí ve vakuu na 2-3 objemové díly. Krystaly se nechají stát nejméně půl hodiny při teplotě 17-22°C, filtrují se a filtrační koláč se promyje 2 objemovými díly cyklohexanu. Produkt se suší ve vakuu nejméně 18 hodin při teplotě 45-50°C. Vznikne produkt o teplotě tání 126-129°C.

Meziprodukt 1 (alternativní postup)

Do nádoby o objemu 1 l, se třemi hrdly a vybavené přidávací nálevkou, měřidlem s termočlánkem a vstupem pro dusík se přidá 50 g D-ribózy a 400 ml acetonu. Reakční směs se zchladí na teplotu -5°C, a pak se přidá 100 ml 2,2-dimetoxypropanu, a následně 20 ml kyseliny chloristé. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a krátce se míchá. Přidá se 70 ml metanolu a

reakční směs se míchá přes noc. Reakční roztok se zchladí na přibližně 5°C a po kapkách se přibližně přidá 95 ml 30% roztoku uhličitany sodného. Reakční směs se nechá ohřát, a pak se filtruje. Vytvořený filtrační koláč se promyje 50 ml etylacetátu a filtrát se zahustí ve vakuu při tlaku přibližně 20 kPa za vzniku 250 ml zbytku, který se zředí 200 ml etylacetátu a zahustí se na výsledný objem 170 ml. Po přidání 200 ml etylacetátu a 200 ml vody se podíly míchají a oddělí.

Vodný podíl se dvakrát promyje 200 ml etylacetátu a podíly se oddělí. Sloučené organické extrakty se zahustí na výsledný objem 200 ml a znovu se zředí 200 ml etylacetátu za vzniku etylacetátového roztoku 6R-metoxi-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3aR,6aR)furo[3,4-d]-[1,3]dioxol-4R-yl)metanolu.

Do nádoby o objemu 2l se třemi hrdly se přidá roztok 6R-metoxi-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3aR,6aR)furo[3,4-d]-[1,3]dioxol-4R-yl)metanolu v etylacetátu, 158 ml 6% roztoku hydrogenuhlitanu sodného, 2,3 g bromidu draselného a 0,167 g TEMPO. Reakční směs se zchladí na teplotu -7°C, a mezitím se připraví roztok 6,8 g hydrogenuhlitanu sodného ve 400,5 ml 10-13% roztoku chlornanu sodného. Bělící roztok se během 40 minut přidává po kapkách, přičemž se teplota udržuje pod 15°C. Reakční směs se přibližně 2 hodiny míchá, a pak se přidá 47 ml 10% vodného roztoku siřičitanu sodného. Reakční směs se 15 minut míchá a podíly se oddělí.. Vodný podíl se přidáním 4M roztoku kyseliny

chlorovodíkové přivede na pH 2 a dvakrát se extrahuje 225 ml etylacetátu. Etylacetátové extrakty se zahustí ve vakuu za vzniku bílého zbytku, který se rozetře s 90 ml cyklohexanu. Pevný podíl se oddělí filtrací a suší se ve vakuu při teplotě 45°C za vzniku 33,6 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky o teplotě tání 126-129°C s výtěžkem 46% D-ribózy.

Meziprodukt 2

amid kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-metoxy-2,2-dimetyl-
-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-karboxylové

Do reakční nádoby se vloží 1 hmotnostní díl meziproduktu 1 a 8 objemových dílů etylacetátu. Přidá se 0,47 objemových dílů (1,4 ekv.) thionylchloridu a reakční směs se zahřívá na teplotu 50-55°C 2-3 hodiny. Reakční směs se zchladí na teplotu 50°C a reakční směs se nechává pomalu probublávat 0,8-1,2 hmotnostní díly bezvodého amoniaku (10-15 ekv.) tak, aby se teplota nezvýšila nad 60°C. Reakční směs se zchladí na 15-20°C, přidá se 6 objemových dílů vody a podíly se oddělí a míchají. Vodný podíl se dvakrát promyje 4 objemovými díly etylacetátu. Sloučené organické extrakty se zahustí ve vakuu na teplotu 25-45°C za vzniku 3 objemových dílů, znovu se rozpustí v 8 objemových dílů cyklohexanu a znovu se zahustí na výsledný objem 3 objemové díly. Produkt se půl hodiny míchá při teplotě

18-22°C, filtruje se a filtrační koláč se promyje 2 objemovými díly cyklohexanu. Produkt se suší ve vakuu nejméně 18 hodin při teplotě 45-50°C. Výsledný produkt má teplotu tání 134-136°C.

TLC (chloroform:metanol = 95:5 obsahující 5 kapek TFA na 50 ml, detekce postříkem kyselinou molybdenovou) $R_f=0,49$.

Meziprodukt 2 (alternativní postup)

Do 500 mililitrové nádoby s třemi hrdly a s kulatým dnem se přidá 20 g meziproduktu 1 a 160 ml etylacetátu, a následně 9,4 ml thionylchloridu. Reakční směs se 2 hodiny zahřívá na teplotu 50°C. Přidá se 16 g plynného amoniaku tak, aby se teplota udržela v rozmezí 40-60°C. Přidá se 120 ml vody. Podíly se oddělí a vodný podíl se dvakrát promyje 80 ml etylacetátu. Sloučené organické promývací podíly se ve vakuu zahustí dosucha. Zbytek se rozetře se 40 ml cyklohexanu a pevný podíl se oddělí filtrací. Filtrační koláč se promyje 40 ml cyklohexanu a pevný podíl se při teplotě 45°C suší ve vakuu za vzniku 16,7 g výsledného produktu s výtěžkem 83,9%. Produktem je světle žlutohnědá pevná látka s teplotou tání 134-136°C.

TLC (95/5 chloroform/metanol/~5 kapek TFA na 50 ml/postřík kyselinou molybdenovou) $R_f=0,49$.

Meziprodukt 3

(3aS,4S,6R,6aR)-6-metoxy-2,2-dimetyl-tetrahydro-
-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-karbonitril

Reakční nádoba se probublává dusíkem a naplní se 1 hmotnostním dílem (1 ekv.) meziproduktu 2, 12 objemovými díly etylacetátu, 1,97 objemovými díly (5,5 ekv.) DMF a 3,3 objemovými díly (5,2 ekv.) trietylaminu. Reakční směs se zchladí na přibližně 5°C. Při zachování teploty menší než 40-45°C se přidává 2,14 objemových dílů (5 ekv.) oxychloridu fosforečného. Reakční směs se 1 hodinu míchá, zchladí se na teplotu přibližně 5°C a reakce se ukončí přidáním 10 objemových dílů 20% roztoku hydrogenuhličitanu draselného a podíly se oddělí. Vodný podíl se promyje 5 objemovými díly etylacetátu a podíly se oddělí. Sloučené organické extrakty se promyjí dvakrát 5 objemovými díly 20% roztoku hydrogenuhličitanu draselného. Organický podíl se zahustí za vzniku oleje výsledné sloučeniny. TLC (1:1 etylacetát/cyklohexan; detekce za použití kyseliny molybdenové) $R_f=0,73$.

Meziprodukt 3 (alternativní postup)

Do nádoby s objemem 22 l, s třemi hrdly a kulatým dnem se přidá 643 g meziproduktu 2, 7,72 l etylacetátu, 1,26 l N,N-dimetylformamidu a 2,15 l trietylaminu. Reakční

roztok se zchladí na teplotu přibližně 0°C a přidá se 1,38 l oxychloridu fosforečného tak, aby teplota zůstala pod 25°C. Reakční směs se 1,5 hodiny míchá. Po kapkách se přidává 6,5 l 20% vodného roztoku hydrogenuhličitanu draselného při zachování teploty při nebo pod 20°C. Podíly se oddělí, vodný podíl se extrahuje 3,5 l etylacetátu. Sloučené organické podíly se dvakrát promyjí 3,5 l 20% roztoku hydrogenuhličitanu draselného a zahustí se na výsledný objem přibližně 1 l. Do řídkého oleje se přidá 15 g aktivního uhlí a směs se filtruje přes 80 g celitu. Filtrační koláč se promyje 100 ml etylacetátu. Filtrát se zahustí ve vakuu za vzniku 519 g červeno-oranžového oleje výsledné sloučeniny s výtěžkem 88%.

TLC (1:1 etylacetát/cyklohexan; vývoj v kyselině molybdenové) $R_f=0,73$.

Meziprodukt 4

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

Reakční nádoba se naplní 1 hmotnostním dílem meziproduktu 3, 10 objemovými díly toluenu, 1,67 objemovými díly (2,5 ekv.) TMS-azidu a 0,12 hmotnostními díly (0,1 ekv.) dibutylcínnoxidu. Reakční směs se zahřeje na teplotu 60°C a 10 hodin se míchá. Reakční směs se destiluje k výslednému množství 2-3 objemové díly, při odstra-

nění toluenu a TMS azidu. Přidá se 3,5 objemových dílů toluenu a roztok se zahustí na 2-3 objemové díly. Přidá se 0,05 objemové díly (1,1 ekv.) vody a 2 objemové díly toluenu a roztok se 1-2 hodiny míchá. Po zahuštění na 2-3 objemové díly se přidají 3 objemové díly toluenu a roztok se zahřívá na teplotu přibližně 75°C s následným pomalým zchlazením na teplotu místnosti a naočkováním odpovídající sloučeninou. Reakční směs se zchladí na teplotu 0-5°C a 2 hodiny se míchá. Produkt se filtruje, promyje se přibližně 1,5 objemovými díly toluenu a suší se ve vakuu za vzniku bílé až špinavě bílé krystalické pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 122-127°C.

Meziprodukt 4 (alternativní postup)

Do reakční nádoby se přidá 26 g meziproduktu 3, 650 ml N,N-dimetylformamidu a 14,5 g chloridu amonného. Reakční směs se zchladí na teplotu 5°C a během 5 minut se po částech přidá 17,2 g azidu sodného. Reakční směs se 1 hodinu zahřívá na teplotu 40°C, a pak se pomalu během 2,5 hodiny zvyšuje na teplotu 90°C. Reakční směs se přes noc míchá při teplotě 90°C, a pak se zchladí na teplotu 5°C. Přidá se 600 ml vody, následně 216 ml 6% roztoku dusitanu sodného, a pak se směs 1 hodinu míchá při teplotě 0°C. Přidáním 2 M roztoku kyseliny sírové se pH upraví na pH 1-3. Reakční směs se třikrát extrahuje 1 l etylacetátu, sloučené organické podíly se promyjí

1 l nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Organický podíl se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a zahustí za vzniku 31,85 g výsledné sloučeniny jako žlutého oleje s výtěžkem 100%.

Meziprodukt 4 (alternativní postup)

Do nádoby s kulatým dnem, třemi hrdly a o objemu 3 l se přidá 200 g meziproduktu 3, 2 l toluenu, 332 ml azidotrimetylsilanu a 24,9 g dibutylcínoksidu. Reakční směs se 15 hodin zahřívá na teplotu 60°C, zahustí se ve vakuu na objem přibližně 300 ml. Přidá se 1 l toluenu a roztok se zahustí na přibližně 470 ml. Přidá se 400 ml toluenu a 19,8 ml vody a reakční směs se míchá přibližně 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se zahustí za vzniku přibližně 250 ml zbytku. Zbytek se zahřívá a rozpustí v 800 ml toluenu, nechá se pak zchladit na teplotu místnosti a míchá se více jak tři dny. Pevný podíl se oddělí filtrací, dvakrát se promyje 250 ml toluenu. Produkt se suší ve vakuu za vzniku 135 g výsledného produktu jako bílé pevné látky s výtěžkem 55%. Teplota tání výsledné sloučeniny je 130°C.

Meziprodukt 5

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

Do suspenze 1,0 ekv. meziproduktu 4 a 1,3 ekv. uhličitanu draselného v 7 objemových dílech acetonu se přidá 1,3 ekv. etyljodidu. Reakční směs se zahřívá na teplotu 40-45°C a 3-4 hodiny se míchá. Reakční směs se zchladí na teplotu místnosti, zředí se 7 objemovými díly cyklohexanu, a pak se anorganický podíl oddělí filtrací. Filtrát se zahustí na přibližně 4 objemových dílů, zředí se 7 objemovými díly cyklohexanu a nechá se při teplotě 0-5°C krystalizovat 18-48 hodin. Krystalický materiál se odstraní filtrací, filtrát se zahustí za vzniku oleje, který se může nechat krystalizovat z cyklohexanu za vzniku směsi N2:N1 etylovaných tetrazolů v poměru přibližně 94:6.

TLC oxid křemičitý (20% etylacetát v cyklohexanu),
Rf=0,21.

Meziprodukt 5 (alternativní postup přípravy)

Do reakční nádoby s kulatým dnem, třemi hrdly a s objemem 1 l se přidá 31,8 g meziproduktu 4, 12,7 g uhličitanu draselného a 238 ml acetonu. Injekční stříkačkou se přidá 14,1 ml etyljodidu a reakční směs se během 2,5-3 hodiny zahřívá na teplotu 42°C. Reakční směs se nechá zchladit na teplotu místnosti, a pak se přidá 238 ml cyklohexanu. Vytvoří se sraženina, která se oddělí filtrací a filtrační koláč se třikrát promyje 65 ml cyklohexanu. Filtrát se zahustí na objem 195 ml, a pak se zředí 238 ml cyklohexanu. Roztok cyklohexanu

se tři dny chladí na teplotu 0-5°C a vytvořená krystalická látka (N1 alkylační produkt) se filtruje a třikrát se promyje 65 ml cyklohexanu. Sloučené filtráty se zahustí ve vakuu za vzniku oleje výsledného produktu jako meziproduktu. Olej se rozpustí ve 200 ml cyklohexanu při teplotě 60°C a roztok se nechá zchladit na teplotu místnosti a filtruje se. Výsledná krystalická látka se filtruje a třikrát promyje 65 ml cyklohexanu. Sloučený filtrát se zahustí za vzniku žlutého oleje výsledné sloučeniny.

TLC (1:1 etylacetát : směs hexanů, detekční činidlo kyselina molybdenová) $R_f=0,68$.

Meziprodukt 6

4R,5-diacetoxy-2R-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3R-yl ester kyseliny rel-octové

Při teplotě 21°C se 6 hodin míchá roztok 3,90 g (14,4 mmol) meziproduktu 5 a 9,5 ml kyseliny trifluorooctové, roztok se zahustí ve vakuu a ze zbytku se odstraní voda několikrát opakovanou azeotropickou destilací s toluenem. Vytvořená bezbarvá kapalina se rozpustí ve 35 ml pyridinu a 24 ml (288 mmol) anhydridu kyseliny octové. Reakční směs se 20 hodin míchá při teplotě 21°C, a pak se zahustí ve vakuu. Materiál se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého při eluci 50% roztokem etylacetátu v cyklohexanu za vzniku 2,86 g

směsi α - a β -anomerů jako čiré pryže.

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

Meziprodukt 6 (alternativní postup)

Do nádoby s kulatým dnem se přidá 5,0 g meziproduktu 5. Do nádoby se přidá roztok 0,73 g acetylchloridu v 50 ml metanolu a reakční roztok se zahřívá pod refluxem při tlaku 30 kPa. Reakční směs se 8-9 hodin destiluje, přičemž se během destilace po částech přidává 135 ml metanolu k doplnění objemu. Reakční směs se zchladí na teplotu místnosti a přidá se 15 ml pyridinu. Reakční směs se zahustí ve vakuu a znovu se zředí pyridinem. Do pyridinového roztoku se přidá 25 ml etylacetátu a 6,6 g anhydridu kyseliny octové a vytvořená směs se přes noc míchá při teplotě místnosti. Po zchlazení reakční směsi na teplotu 5-10°C se během 20 minut po kapkách přidává přibližně 45 ml 2M roztoku kyseliny sírové při zachování teploty pod 10°C. Podíly se oddělí organický podíl se promyje asi 25 ml přibližně 0,7M roztoku kyseliny sírové. Organický podíl se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Po zahuštění ve vakuu vznikne světle žlutý olej, který se rozpustí v 50 ml etylacetátu. Přidá se 3,04 g anhydridu kyseliny octové a 0,65 g koncentrované kyseliny sírové a reakční směs se zahřívá přibližně 3,5 hodiny na teplotu 50°C. Reakce se ukončí přidáním 25 ml

nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organický podíl se zahustí ve vakuu za vzniku 5,1 g žlutého oleje výsledné sloučeniny s výtěžkem 82%.

TLC (1:1 etylacetát : směs hexanů, vizualizační činidlo kyselina molybdenová) $R_f=0,44$.

Meziprodukt 7

4R-acetoxy-2R-(2,6-dichlo-purin-9-yl)-5R-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl-ester kyseliny octové

Do směsi 2,69 g (7,86 mmol) meziproduktu 6 a 1,92 g (10,2 mmol) 2,6-dichlorpurinu ve 34 ml bezvodého acetonitrilu se v atmosféře dusíku přidá 1,76 ml (11,8 mmol) 1,8-diazobicyklo[5.4.0]undec-7-enu, a následně se po kapkách přidá 2,58 ml (13,4 mmol) trimetylsilyl-triflátu. Reakční směs se 20 hodin míchá při teplotě 20°C, a pak se 2 hodiny zahřívá pod refluxem. Ve zchlazené reakční směsi se reakce ukončí přidáním 200 ml vody. Směs se třikrát extrahuje 200 ml etylacetátu a suší se nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní za vzniku světle hnědé pryže, která se čistí rychlou chromatografií při eluci roztokem 30-50% etylacetátu v cyklohexanu. Vznikne 3,26 g bílé pěny výsledné sloučeniny.

Hmotové spektrum m/z 471 (MH^+ $C_{16}H_{16}^{35}Cl_2N_8O_5$)

05.09.99

Meziprodukt 8

4R-acetoxy-2R-(2-chlor-6-(2,2-difenyletylamino)-
-purin-9-yl)-5R-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetra-
-hydrofuran-3R-yl-ester kyseliny octové

Do míchané směsi 1,00 g (2,12 mmol) meziproduktu 7 a 0,551 ml (3,18 mmol) di-isopropyletylaminu ve 33 ml isopropanolu se přidá 0,544 g (2,76 mmol) 2,2-difenyletylaminu a reakční směs se 20 hodin míchá při teplotě 50°C. Reakční směs se odpařuje ve vakuu za vzniku pěny, která se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého při eluci 30% roztokem etylacetátu v cyklohexanu za vzniku 1,39 g bílé pěny výsledné sloučeniny.

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

Meziprodukt 9

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-chlor-6-(2,2-difenyletylamino)-
-purin-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetra-
-hydrofuran-3,4-diol

Ve 4 ml bezvodého metanolu se rozpustí v 0,660 g meziproduktu 8 a na reakční směs se působí 0,043 ml 25% roztoku metoxidu sodného a reakční směs se nechá 16 hodin míchat při teplotě 21°C. V metanolu se promyje 0,600 g iontoměničové pryskyřice Amberlite H+ (IR-120) a přidá se do směsi. Reakční směs se míchá 5 minut při

05.09.99

teplotě 21°C, pryskyřice se následně odstraní filtrací a promyje se metanolem. Filtrát se odpaří ve vakuu za vzniku 0,496 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.
Hmotové spektrum m/z 548 (MH^+ $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_{10}\text{O}_3$)

Meziprodukt 10

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(pyrolidin-3R-ylamino)-purin-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol

Při teplotě 100°C se 18 hodin zahřívá směs 0,981 g meziproduktu 9, 1,54 g pyrolidin-3R-ylaminu v 5 ml dimetylsulfoxidu. Chlazená směs se rozdělí do 250 ml etylacetátu a 250 ml vody. Vodný podíl se dvakrát extrahuje 250 ml etylacetátu. Sloučené organické extrakty se promyjí 250 ml vody, suší se nad síranem hořečnatým a odpařují se ve vakuu za vzniku oranžového oleje. Materiál se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého při eluci směsí dichlormetanu, etanolu a 880amoniaku v poměru 100:8:1 za vzniku 0,736 g bezbarvého oleje výsledné sloučeniny.
Hmotové spektrum m/z 598 (MH^+ $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_{11}\text{O}_3$)

Meziprodukt 11

4R-acetoxy-2R-(2-chlor-6-fenyletylamino-purin-9-yl)-

08.09.99

-5R-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3R-yl-ester kyseliny octové

V atmosféře dusíku se pod refluxem 20 hodin zahřívá směs 2,20 g (4,67 mmol) meziprojektu 7, 1,2 ml (7,01 mmol) diisopropyletylaminu a 0,586 ml (6,07 mmol) 2-fenyletylaminu v 70 ml propan-2-olu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého při eluci směsí etylacetátu a cyklohexanu v poměrech 1:1, 3:1 a 4:1 za vzniku 2,26 g bílé pěny výsledné sloučeniny. Hmotové spektrum m/z 566 (MH^+ $C_{24}H_{20}^{35}ClN_9O_5$) TLC oxid křemičitý (etylacetát:cyklohexan 1:1) $R_f=0,32$.

Meziprodukt 12

(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-2-chlor-purin-9-yl)-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol

Na teplotu 4°C se zchladí roztok 4,25 g (9,02 mmol) meziprojektu 7 ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Během míchání se roztok 45 minut nechá probublávat amoniakem. Heterogenní reakční směs se nechá oohřát na teplotu 20°C a 24 hodin se míchá, pak se znovu zchladí na teplotu 4°C a roztok se znovu 45 minut probublává amoniakem. Reakční směs se 24 hodiny míchá při teplotě 20°C. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a na zbytek se působí 250 ml bezvodého metanolu, a následně 0,9 ml 0,5

05.09.99

M roztoku metoxidu sodného v metanolu. Po 1 hodině míchání při teplotě 20°C se přidá dalších 0,9 ml 25% objemových roztoku metoxidu sodného v metanolu. Po 3 hodinách míchání se rozpouštědlo odstraní ve vakuu a zbytek se dvakrát čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého při eluci směsí metanolu a dichlormetanu v poměru 1:19 a 7:93 za vzniku 3,2 g špinavě bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

Hmotové spektrum m/z 368 (MH^+ $C_{12}H_{14}^{35}ClN_9O_3$)

Meziprodukt 13

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

Na roztok 10,08 g (0,32 mmol) meziproduktu 4 v 64 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu umístěného pod dusíkem se působí 5,30 g (38,4 mmol) uhličitanu draselného. Přidá se 3,00 ml (47,9 mmol) metyljodidu a vytvořený roztok se 5 hodin míchá při teplotě 21°C. Reakční směs se zahustí ve vakuu, zředí se 250 ml vody, dvakrát se extrahuje 200 ml etylacetátu a dvakrát 100 ml etylacetátu, suší se nad síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu za vzniku směsi N2 a N1 isomerů jako hnědého oleje. Směs se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého při eluci 20-25% roztokem etylacetátu v cyklohexanu za vzniku 3,86 g bezbarvého oleje výsledné sloučeniny.

08.09.99

TLC oxid křemičitý (25% roztok etylacetátu v cyklohexanu) $R_f = 0,17$.

Meziprodukt 14

4R,5S-diacetoxy-2R-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-
-tetrahydrofuran-3R-yl-ester kyseliny octové

Roztok 3,86 g (15,1 mmol) meziproduktu 13 v 0,7 ml vody a 13 ml kyseliny trifluoroctové se 5 hodin míchá při teplotě 21°C, a pak se zahustí ve vakuu. Zbytek se čistí třikrát azeotropickou destilací s toluenem. Vytvořený zbytek se rozpustí ve 46 ml dichlormetanu a zchladí se na teplotu 0°C. V atmosféře dusíku se do tohoto roztoku přidá 0,55 g (4,5 mmol) 4-dimetylamino-pyridinu, 94,6 ml (679,0 mmol) triethylaminu, a následně 28,5 ml (302,0 mmol) anhydridu kyseliny octové. Reakční směs se nechá zahřát na teplotu 21°C a 4 dny se míchá, načež se zahustí ve vakuu a třikrát se azeotropicky destiluje s toluenem. Vytvořená směs se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého při eluci 30-60% roztokem etylacetátu v cyklohexanu za vzniku 1,38 g čiré pryže výsledné sloučeniny.

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

05.09.99

Meziprodukt 15

4R-acetoxy-5-metoxy-2R-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-
-tetrahydrofuran-3R-yl-ester kyseliny octové

Meziprodukt 16

4R,5R-diacetoxy-2R-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-
-tetrahydrofuran-3R-yl-ester kyseliny octové

Materiál s přísadou nečistot, získaný jako meziprodukt 15 (TLC oxid křemičitý - 70% roztok etylacetátu v cyklohexanu, $R_f = 0,66$) a meziprodukt 16 (TLC oxid křemičitý - 70% roztok etylacetátu v cyklohexanu, $R_f = 0,56$) se po závěrečné chromatografii popsané v přípravě meziproduktu 14 vytvoří jako 1,59 g neoddělitelné směsi v podobě čiré pryže.

Meziprodukt 17

4R-acetoxy-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-5R-(2-metyl-
-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3R-yl-ester kyseliny
octové

Do reakční směsi 2,97 g (9,04 mmol) meziproduktu 14, 15 a 16 a 2,22 g (11,8 mmol) 2,6-dichlorpurinu ve 20 ml bezvodého acetonitrilu se pod dusíkem přidá 2,11 g (13,6 mmol) 1,8-diazobicyklo[5.4.0]undec-7-enu, a následně se

06.09.99

po kapkách přidá 2,97 ml (15,4 mmol) trimetylsilyl-triflátu. Reakční směs se 5 dní míchá při teplotě 20°C, a pak se zahřívá 4 hodiny pod refluxem. Reakce se ve zchlazené reakční směsi ukončí přidáním 20 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, čtyřikrát se extrahuje 100 ml etylacetátu, suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek jako světle hnědá pryž se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého při eluci 40-50% roztokem etylacetátu v cyklohexanu za vzniku 2,94 g žluté pěny výsledné sloučeniny. TLC oxid křemičitý (50% roztok etylacetátu v cyklohexanu) $R_f = 0,21$.

Meziprodukt 18

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

V atmosféře dusíku se za stálého míchání na roztok 8 g (33,0 mmol) meziproduktu 4 ve 12 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu působí 5,48 g (39,7 mmol) uhličitanu draselného. Přidá se 4,96 ml (49,6 mmol) 2-jodpropanu a vytvořený roztok se 48 hodin míchá při teplotě 21°C. Reakční směs se filtruje, zahustí se ve vakuu a vytvořený hnědý zbytek se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého při eluci 16% roztokem etylacetátu v cyklohexanu za vzniku 6,4 g bezbarvého

05.09.99

oleje výsledné sloučeniny.

TLC oxid křemičitý (25% etylacetát v cyklohexanu) $R_f = 0,38$.

Meziprodukt 19

4R,5S-diacetoxy-2R-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-
-tetrahydrofuran-3R-yl-ester kyseliny octové

Při teplotě 21°C se 6 hodin míchá roztok 6,00 g (21,0 mmol) meziproduktu 18 v 1,4 ml vody a 20,5 ml kyseliny trifluoroctové. Po zahuštění ve vakuu vznikne zbytek, který se třikrát azeotropicky destiluje s toluenem. Zbytek se rozpustí v 50 ml pyridinu a při teplotě 0°C se přidá 35 ml anhydridu kyseliny octové. Reakční směs se míchá 12 hodin při teplotě 20°C. Po zahuštění ve vakuu se zbytek jako nahnědlý olej čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého při eluci 25% roztokem etylacetátu v cyklohexanu za vzniku 1,25 g čiré pryže výsledné sloučeniny.

TLC oxid křemičitý (25% etylacetát v cyklohexanu) $R_f = 0,19$.

Meziprodukt 20

4R-acetoxy-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-5R-(2-isopropyl-
2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3R-yl-ester kyseliny

octové

V atmosféře dusíku se do směsi 1,20 g (3,4 mmol) meziproduktu 19 a 0,83 g (4,4 mmol) 2,6-dichlorpurinu v 15 ml bezvodého acetonitrilu přidá 0,76 ml (5,1 mmol) 1,8-diazobicyklo[5.4.0]undec-7-enu, a po kapkách se následně přidá 1,10 ml (5,78 mmol) trimetylsilyl-triflátu. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě 20°C, a pak se 3 hodiny zahřívá pod refluxem. Zchlazená reakční směs se odpařuje dosucha za vzniku světle hnědé pryže, která se čistí rychlou chromatografií při eluci 50% roztokem etylacetátu v cyklohexanu. Vznikne 1,58 g žluté pěny výsledné sloučeniny. TLC oxid křemičitý (50% etylacetát v cyklohexanu) R_f = 0,40.

Meziprodukt 21

2-[N,N-bis(trimetylsilyl)amin]-6-metylpyridin

Při teplotě -20 až -30°C se do roztoku 17,30 g (160 mmol) 2-amino-6-pikolinu ve 130 ml bezvodého tetrahydrofuranu za stálého míchání pod dusíkem po kapkách během 1 hodiny přidá 250 ml (400 mmol) 1,6M roztoku n-butyllithia ve směsi hexanů. Reakční směs se 30 minut míchá při teplotě -8 až -10°C, a pak se během 40 minut přidá při teplotě -25 až -5°C 50,7 ml (400 mmol) chlortrimetylsilanu. Vytvořená reakční směs se

zahřeje na teplotu 20°C a 16 hodin se míchá, filtruje se přes 50 g vrstvu Kieselgel 60 (Merck 9385) a promyje se tetrahydrofuranem. Sloučený filtrát se zahustí ve vakuu a vytvořený olej se destiluje ve vakuu. Vznikne výsledná sloučenina jako světle žlutý olej, který při tlaku 1 kPa má bod varu v rozmezí 106-114°C. TLC oxid křemičitý (25% roztok cyklohexanu v etylacetátu) $R_f = 0,70$.

Meziprodukt 22

2-(ethylacetát)-6-aminopyridin

Při teplotě -30 až -40°C se do roztoku 10,0 g (39,6 mmol) meziproduktu 21 ve 30 ml tetrahydrofuranu po kapkách během 30 minut přidá 50 ml (79,2 mmol) 1,6 M roztoku n-butyllithia ve směsi hexanů. Reakční směs se následně 30 minut míchá při teplotě 20°C, a pak se po částech za stálého míchání přidá do 100 g tablet suchého ledu. V míchání se pokračuje k dovršení teploty 20°C, a pak se rozpouštědlo odstraní ve vakuu. Do zbytku se přidá 100 ml etanolu, a následně se pomalu při teplotě -5 až -10°C přidá 66 ml 30% bezvodého roztoku kyseliny chlorovodíkové v etanolu. Reakční směs se probublává 30 minut při teplotě 0 až -5°C plynným chlorovodíkem a výsledný roztok se 16 hodin míchá při teplotě 15°C. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí ve 200 ml vody, třikrát se

promyje 200 ml etylacetátu a pH se upraví k hodnotě pH 7 přidáním hydrogenuhlíčitanu sodného. Po extrakci šestkrát 100 ml etylacetátu se sloučené extrakty promyjí 200 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek s příměsí nečistot se čistí rychlou chromatografií na koloně oxidu křemičitého při eluci 20% roztokem cyklohexanu v etylacetátu za vzniku 2,10 g světle žluté pevné látky výsledné sloučeniny. TLC oxid křemičitý (25% roztok cyklohexanu v etylacetát) $R_f = 0,36$.

Meziprodukt 23

2-(acetamid)-6-aminopyridin

V 5 ml metanolu nasyceného amoniakem se rozpustí 0,800 g (4,43 mmol) meziproduktu 22 a reakční směs se 5 dnů míchá při teplotě 20°C. Po zahřátí na 40°C se směs při této teplotě míchá 2 dny. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku hnědé pevné látky jako zbytku, který se rozpustí v 5 ml metanolu a přidá se 20 ml kapalného amoniaku. Reakční směs se umístí do tlakové nádoby a 4 hodiny se zahřívá na teplotu 20°C. Roztok se nechá odpařovat na vzduchu a zahustí se ve vakuu. Zbytek se po absorpci na kolonu oxidu křemičitého čistí rychlou chromatografií při eluci 5% roztokem metanolu v dichlormetanu za vzniku 0,371 g světle žluté pevné

látky výsledné sloučeniny.

Hmotové spektrum m/z 151,9 (MH^+ pro $C_7H_{10}N_3O$).

Meziprodukt 24

2-(2-aminoethyl)-6-aminopyridin

V atmosféře dusíku se do roztoku 5,8 ml (5,79 mmol) lithium-aluminium-hydridu v tetrahydrofuranu po částech při teplotě 20°C přidává 0,350 g (2,32 mmol) meziproduktu 23 a vytvořená reakční směs se 24 hodin míchá při teplotě 20°C. Přidává se 1M vodný roztok hydroxidu sodného do ukončení vývoje plynu, sraženina se odstraní filtrací a promyje se tetrahydrofuranem. Filtrát se suší nad síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu za vzniku 0,272 g žlutého oleje výsledné sloučeniny.

TLC oxid křemičitý (25% metanol v dichlormetanu) R_f = 0,08.

Meziprodukt 25

4R-acetoxy-2R-(6-amino-2-fluor-purin-9-yl)-5R-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3R-yl-ester kyseliny octové

Do nádoby s kulatým dnem vybavené přidávací nálevkou se přidá 12 g 2-fluoradeninu a 240 ml bezvodého acetonitri-

lu. Po kapkách se 3 minuty přidává 57,9 ml bistrimetylsilylacetamidu a reakční směs jako suspenze se zahřívá 1 hodinu a 45 minut. Roztok se zchladí na teplotu místnosti a stříkačkou se přidává roztok přibližně 27 g meziproduktu 6 v 70 ml acetonitrilu, a následně 17 ml TMS-triflátu. Reakční směs se pod refluxem zahřívá 6 hodin, následně se zchladí na teplotu místnosti a zahustí se ve vakuu. Vytvořený zbytek jako olej se rozpustí ve 200 ml metylenchloridu a vlije se do přibližně 150 ml ledové vody. Podíly se oddělí a vodný podíl se dvakrát extrahuje 150 ml metylenchloridu. Sloučené organické extrakty se promyjí 200 ml vody a 250 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se nad 33 g síranu sodného a zahustí se ve vakuu za vzniku zbytku jako žluté pevné látky. Do tohoto materiálu se přidá 100 ml etanolu a suspenze se zahřívá na teplotu 50°C. Reakční směs se během 1 hodiny zchladí v lázni ledu a vody a filtruje se. Vytvořená látka se 3 dny suší ve vakuu při teplotě 50°C za vzniku 23,4 g výsledné sloučeniny s výtěžkem 67% jako špinavě bílého prášku o teplotě tání 208-210°C.

TLC (směs metylenchloridu a metanolu v poměru 90:10) R_f = 0,53.

Meziprodukt 26

(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-2-fluor-purin-9-yl)-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol

Do nádoby s kulatým dnem se přidají 3,0 g meziproduktu 25 ve 23 ml isopropylalkoholu, 4,9 ml vody a 1,91 g uhličitanu draselného. Bílá suspenze se 3,5 dne míchá při teplotě místnosti, a pak se zředí 50 ml etylacetátu. Reakční směs se vlije na 40 ml vody a vodný podíl se čtyřikrát extrahuje 30 ml etylacetátu. Sloučené organické extrakty se promyjí 40 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a zahustí se ve vakuu za vzniku 2,42 g výsledného produktu jako bílé pevné látky s výtěžkem 100%.

TLC (směs metylenchloridu a metanolu v poměru 90:10, a pak hexanů a etylacetátu v poměru 1:1) $R_f = 0,50$.

Meziprodukt 27

2-(pyridin-2-ylamino)etylamin

V atmosféře dusíku se při teplotě 20°C za stálého míchání do 10,00 g (63,3 mmol) 2-brompyridinu po kapkách přidá 76,00 g (126,6 mmol) 1,2-diaminoetanu. Reakční směs se 4 hodiny míchá při teplotě 20°C, a pak se zahřívá pod refluxem 24 hodin. Reakční směs se zahustí ve vakuu a po absorpci na kolonu oxidu křemičitého se čistí rychlou chromatografií při eluci směsí dichlormetanu, etanolu a amoniaku v poměru 30:8:1 za vzniku 1,23 g červeného oleje.

TLC oxid křemičitý (směs dichlormetanu, etanolu a amoniaku v poměru 30:8:1) $R_f = 0,14$.

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

Meziprodukt 28

4R-acetoxy-2R-[2-chlor-6-(3,3-dimetyl-butylamino)-
-purin-9-yl]-5R-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetra-
hydrofuran-3R-yl-ester

Při teplotě 20°C se 16 hodin míchá 0,188 g (0,40 mmol)
meziproduktu 7, 0,040 g (0,40 mmol) 3,3-dimetylbutyl-
aminu a 0,052 g (0,40 mmol) diisopropyletylaminu ve 12
ml isopropanolu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za
vzniku 0,214 g bezbarvé pevné látky.

LC/MS SYSTEM A R_t = 4,89 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 536 (MH^+).

Meziprodukt 29

2-hydroxymetylbenzylamin

Za stálého míchání se ve atmosféře dusíku během 10
minut do 12,4 ml 1,0M roztoku lithium-aluminium-hydridu
v dietyleru přidává roztok 100 g (6,2 mmol) 2-kyano-
metyl-benzoátu ve 40 ml bezvodého roztoku dietyleru,
přičemž se teplota udržuje v rozmezí 15-25°C umístěním
reakční směsi do ledové lázně. Po ukončení adice se
reakční směs nechá ohřát na teplotu 21°C, a pak se 16
hodin zahřívá pod refluxem. Reakční směs se zchladí na

teplotu -10°C a na směs se působí po kapkách přidáváním 0,5 ml vody, 0,37 ml 20% vodného roztoku hydroxidu sodného a 1,74 ml vody. Vytvoří se zelená heterogenní směs, která se filtruje a na zbytek se působí 150 ml dietyleteru. Sloučené promývací podíly a filtrát se suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku 0,807 g zeleného oleje výsledné sloučeniny.

Hmotové spektrum m/z 138 (MH^+ pro $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}$).

Příklad 1

rel-(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexyl-amino)-6-(2,2-difenyl-ethylamino)purin-9-yl]-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol

Reakční směs 0,942 g (1,72 mmol) meziproduktu 8 a 1,19 g (10,3 mmol) trans 1,4-diaminocyklohexanu (WO94/17090) v 5 ml bezvodého dimetylsulfoxidu se zahřívá 60 hodin na teplotu 120°C . Zchlazená reakční směs se rozdělí mezi 100 ml etylacetátu a 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organický podíl se oddělí, promyje se 100 ml směsí vody a nasyceného roztoku chloridu sodného v poměru 1:1. Sloučený vodný roztok se extrahuje 100 ml etylacetátu. Sloučený organický roztok se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpařuje ve vakuu za vzniku 1,22 g špinavě bílé pryže, která se po absorpci na kolonu oxidu křemičitého čistí rychlou chromatogra-

fií při eluci směsí metylenchloridu, metanolu a 880 amoniaku v poměru 40:10:1 za vzniku 0,785 g volných bází produktu jako béžové pevné látky.

TLC oxid křemičitý (směs metylenchloridu, metanolu a 880 amoniaku v poměru 40:10:1) $R_f = 0,36$.

Příklad 1a

rel-(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexylamino)-6-(2,2-difenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-dihydrochlorid

Ve směsi 3 ml metanolu a 20 ml etylacetátu se rozpustí 0,780 g (1,25 mmol) volných bází produktu příkladu 1 a na reakční směs se působí 2,5 ml (2,5 mmol) 1M roztoku chlorovodíku v eteru. Ihned se vytvoří bílá sraženina, do které se přidá 40 ml eteru a heterogenní směs se 18 hodin míchá na vzduchu při teplotě 20°C. Bílá pevná látka se oddělí filtrací, třikrát se promyje 10 ml eteru a suší se ve vakuu za vzniku 0,84 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 141,2°C (za rozkladu).

LC/MS m/z 626 (MH^+ pro $C_{32}H_{39}N_{11}O_3$);

Vypočteno pro $C_{32}H_{39}N_{11}O_3 \cdot 2 HCl \cdot 1,4 H_2O$:

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

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

Příklad 1b

rel-(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexyl-amino)-6-(2,2-difenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-sulfát

Ve 3 ml průmyslového metylovaného etylalkoholu se rozpustí 0,305 g (0,49 mmol) volných bází produktu příkladu 1 a na reakční směs se 30 minut působí 2 ml průmyslového metylovaného etylalkoholu obsahujícího 0,49 ml kyseliny sírové. Ihned se vytvoří bílá sraženina. Do této heterogenní směsi se přidá 1 ml průmyslového metylovaného etylalkoholu a reakční směs se 24 hodin míchá při teplotě 20°C. Bílá pevná látka se oddělí filtrací, promyje se 2 ml průmyslového metylovaného etylalkoholu a nechá se krystalizovat ze směsi 60 ml metanolu, 10 ml etanolu a 3 ml isopropanolu. Vznikne 0,263 g bílé krystalické pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,79 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 626 (MH+).

Příklad 2

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-pyrolidin-3-ylamino)-purin-9-yl]-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-tris(trifluoracetát)

Při teplotě 130°C se 28 hodin zahřívá směs 0,050-g

(0,091 mmol) meziproduktu 9 a 0,040 g (0,45 mmol) 3-aminopyrolidinu v 0,5 ml n-butanolu. Reakční směs se zředí 10 ml metanolu, čistí se preparativní HPLC při eluci 20-70% roztokem acetonitrilu a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Vznikne 0,034 g hnědé pevné látky výsledné sloučeniny.

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

Hmotové spektrum: měřeno pro MH^+ při 598.301184;

vypočteno pro $C_{30}H_{36}N_{11}O_3 = 598.300259$.

Příklad 3

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-{6-(3-jodbenzylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etylamin]-purin-9-yl}tetrahydrofuran-3,4-diol

Do roztoku 0,012 g (0,025 mmol) meziproduktu 7 v 0,25 ml isopropanolu se přidá 0,25 ml isopropanolu obsahujícího 0,006 g (0,025 mmol) di-isopropyletylaminu, a následně 0,002 g (0,025 mmol) 3-jodbenzylaminu v 0,25 ml isopropanolu. Po 12 hodinách při teplotě 20°C se do reakční směsi přidá roztok 0,038 g (0,30 mmol) 1-methylhistaminu v 0,50 ml isopropanolu. Rozpouštědlo se odstraní v proudem dusíku. Vytvořená pryž se uvede do suspenze v 6 kapkách dimetylsulfoxidu a reakční směs se 4 dny zahřívá na teplotu 120°C.

Mezitím se do roztoku 0,012 g (0,025 mmol) mezipro-

duktu 7 v 0,25 ml isopropanolu přidá 0,25 ml isopropanolu obsahujícího 0,006 g (0,025 mmol) di-isopropyletylaminu, a následně 0,002 g (0,025 mmol) 3-jodbenzylaminu v 0,25 ml isopropanolu. Po 12 hodinách při teplotě 20°C se do reakční směsi přidá 0,001 g (0,025 mmol) metoxidu sodného v 0,25 ml isopropanolu, a následně 3 kapky dimetylsulfoxidu. Po 6 hodinách při teplotě 20°C se do reakční směsi přidá roztok 0,038 g (0,30 mmol) 1-metylhistaminu v 0,50 ml isopropanolu. Rozpouštědlo se odstraní v proudem dusíku. Vytvořená pryž se uvede do suspenze v 6 kapkách dimetylsulfoxidu a reakční směs se 4 dny zahřívá na teplotu 120°C.

Reakční směsi vytvořené v těchto dvou částech se sloučí a čistí se chromatografií s extrakcí pevné fáze (SPE) na předem vyrobených kolonách (NH₂ aminopropyl Bondelute), zbytek se rozpustí v 5 ml dichlormetanu a umístí se na jednu předem připravenou 5 ml kolonu chromatografie s extrakcí pevné fáze. Kolona se postupně promyje 5 ml dichlormetanu, 5 ml chloroformu, 5 ml dietyleteru a dvakrát 5 ml etylacetátu, dvakrát 5 ml acetonitrilu a dvakrát 5 ml acetonu. Sloučené acetonové podíly se zahustí ve vakuu a po rozpouštění v 1 ml dichlormetanu a umístění na předem připravenou 1 ml kolonu chromatografie s extrakcí pevné fáze. Kolona se postupně promyje 1 ml dichlormetanu, 1 ml chloroformu, 1 ml dietyleteru, 1 ml etylacetátu, dvakrát 1 ml acetonitrilu a dvakrát 1 ml acetonu. Sloučené acetonové

podíly se zahustí ve vakuu za vzniku 0,008 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,62 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 673 (MH+).

Příklad 4

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-{2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etylamino]-6-fenyletylamino-purin-9-yl}tetrahydrofuran-3,4-diol-dihydrochlorid

Na roztok 2,52 g (63,0 mmol) hydroxidu sodného v 90 ml metanolu se působí 6,50 g (32,5 mmol) 1-metylhistamin-bishydrochloridu a reakční směs se míchá 15 minut při teplotě 20°C. Objem roztoku se sníží na jednu čtvrtinu ve vakuu a po působení 2,26 g (4,07 mmol) meziproductu 11 se heterogenní směs míchá 30 minut při teplotě 20°C. Rozpouštědlo se odstraní v proudu dusíku za vzniku zbytku, který se rozpustí ve 2,0 ml dimetylsulfoxidu, 24 hodin se zahřívá na teplotu 115°C, a pak se nechá zchladit. Reakční směs se rozdělí mezi 30 ml vody a 300 ml dichlormetanu. Organický podíl se promyje 30 ml vody, 50 ml zředěného vodného roztoku chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a odpařuje se ve vakuu za vzniku oranžové pěny. Tento produkt se čistí preparativní HPLC při eluci gradientem koncentrací od 17 do 38% roztoku acetonitrilu ve vodě okyseleného 0,1% roztokem kyseliny octové (Rt 12 minut). Vznikne béžová

pevná látka, která se rozpustí ve směsi 75 ml vody, 2,5 ml 1,4-dioxanu, 50 ml acetonitrilu okyseleného 0,1% roztokem kyseliny octové a 20 ml metanolu. Po lyofilizaci vznikne béžová pevná látka, která se rozpustí ve 200 ml dichlormetanu. Reakční roztok se důkladně promyje třikrát 30 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 30 ml vody, suší se nad síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu za vzniku žluté pěny. Tento zbytek se rozpustí v 15 ml metanolu, 20 ml etylacetátu a 20 ml dietyleteru. Na roztok se působí 6,1 ml 1M roztoku chlorovodíku v dietyleteru. Během 5 minut se po částech přidává 120 ml dietyleteru a heterogenní směs se 1 hodinu míchá při teplotě 20°C. Vytvořená pevná látka na stěnách reakční nádoby se uvolní špachtlí a suspenze se dalších 10 minut míchá. Supernatant se odstraní a na pevnou látku se působí 250 ml dietyleteru. Reakční směs se 15 minut míchá, a pak se supernatant odstraní. Na pevnou látku se opět působí 250 ml dietyleteru, míchá se 15 minut a supernatant se odstraní. Pevná látka se suší v proudu dusíku za vzniku 1,92 g špinavě bílého prášku výsledné sloučeniny.

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

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

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

nalezeno: C 46,5%, H 5,9%, N 23,9%.

Příklad 5

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-benzylamino-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)ethylamino]-purin-9-yl}-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 3 za použití 0,003 g (0,025 mmol) benzylaminu.

Rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu za vzniku 0,005 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,42 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 547 (MH+).

Příklad 6

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(1-etylpropylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)ethylamino]-purin-9-yl}-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-acetát

V 0,25 ml isopropanolu se rozpustí 0,012 g (0,025 mmol) meziprojektu 7 a přidá se 0,25 ml isopropanolu obsahujícího 0,006 g (0,025 mmol) di-isopropyletylaminu, a následně se přidá roztok 0,002 g (0,025 mmol) 3-pentylaminu v 0,25 ml isopropanolu. Reakční směs se 12 hodin míchá při teplotě 20°C, načež se přidá 0,038 g (0,30 mmol) 1-methylhistaminu v 0,50 ml isopropanolu.

Rozpouštědlo se odstraní v proudu dusíku. Vytvořená pryž se uvede do suspenze ve 3 kapkách dimetylsulfoxidu

a směs se zahřívá 16 hodin na teplotu 120°C. Surový reakční produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,003 g pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,36 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 527 (MH+).

Příklad 7

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-cyklopentylamino-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etyl-amino]-purin-9-yl}-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-acetát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 6 za použití 0,002 g (0,025 mmol) cyklopentylaminu. Po lyofilizaci vznikne 0,005 g pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,29 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 525 (MH+).

Příklad 8

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-{6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etyl-amino]-purin-9-yl}-tetrahydrofuran-3,4-diol-acetát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 6 za použití 0,004 g (0,025 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu. Po lyofilizaci vznikne 0,005 g pevné látky výsledné sloučeniny.
LC/MS SYSTEM A Rt = 3,37 minut;
LC/MS SYSTEM A m/z 591 (MH+).

Příklad 9

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(3,3-dimethyl-butylamino)-2-[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)ethylamino]-purin-9-yl}-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-acetát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 6 za použití 0,004 g (0,025 mmol) 3,3-dimethylbutylaminu. Po lyofilizaci vznikne 0,004 g pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,53 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 541 (MH+).

Příklad 10

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(2R-hydroxy-cyklopent-1R-ylamino)purin-9-yl]-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-hydrochlorid

Při teplotě 110°C se 64 hodin míchá reakční směs 2,00 g

(5,4 mmol) meziproduktu 12 a 3,74 g (27,0 mmol)
(R,R)-aminocyklopentan-2-olu (W094/17090; L.E-Overman a
S.Sugai, J.Org.Chem., 1985, 50, 4154) ve 4 ml bezvodého
dimetylsulfoxidu. Reakční směs se zahustí ve vakuu a
surový produkt se čistí chromatografií s extrakcí pevné
fáze na předem připravených kolonách (NH₂ aminopropyl
Bondelute). Zbytek se rozpustí ve 100 ml dichlormetanu
a roztok se umístí na 5 předem připravených kolon (20
ml na 1 kolonu). Kolony se postupně promyjí pětkrát 50
ml dichlormetanu, pětkrát 50 ml acetonitrilu a surový
produkt se eluuje pětkrát 50 ml metanolu. Sloučené
metanolové podíly se zahustí ve vakuu a vytvořený
zbytek se po absorpci na kolonu oxidu křemičitého čistí
rychlou chromatografií při eluci 10% roztokem metanolu
v dichlormetanu za vzniku 1,00 g produktu s příměsí
nečistot. Tento materiál se čistí preparativní HPLC při
eluci 14% roztokem acetonitrilu ve vodě (modifikátor
kys. octové, během 30 minut, $\lambda = 254$). Po lyofilizaci
vznikne 502 mg bílé pěny. Produkt se rozpustí v 50 ml
vody a přidá se 0,44 ml 2N vodného roztoku kyseliny
chlorovodíkové. Vytvořený roztok se lyofilizuje za
vzniku 497 mg bílé pěny výsledné sloučeniny.
Analytická HPLC (gradient koncentrací 10-60%
acetonitrilu ve vodě, během 25 minut (modifikátor
trifluoroctová kyselina) Rt = 9,59 minut.

05.09.99

Příklad 11

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-
-etylamo)purin-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-
tetrahydrofuran-3,4-diol

Při teplotě 120°C se 48 hodin zahřívá 1,403 g (9,3 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu, 0,683 g (1,86 mmol) meziproduktu 12 a 0,393 g (4,68 mmol) uhličitanu sodného ve 2 ml dimetylsulfoxidu. Reakční směs se zchladí, rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku při teplotě 75°C a zbytek se rozpustí ve 25 ml dichlorometanu. Roztok se čistí chromatografií s extrakcí pevné fáze na předem připravených kolonách (NH₂ aminopropyl Bondelute) a kolony se postupně promyjí 25 ml dichlorometanu a 25 ml acetonitrilu. Surový produkt se třikrát eluuje 25 ml metanolu, sloučené metanolové podíly se zahustí ve vakuu a zbytek s příměsí nečistot se čistí preparativní HPLC při eluci 22% roztokem acetonitrilu ve vodě (modifikátor kyseliny octové, během 30 minut, λ = 254) a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku 379 mg volných bází výsledné sloučeniny jako bílé pěny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,54 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 483 (MH⁺).

Příklad 11 (alternativní postup)

Do nádoby s kulatým dnem a třemi hrdly, která má objem

100 ml, se přidá 1,21 g meziproduktu 26, 1,09 g L-fenylalaninolu, 3,0 ml dimetylsulfoxidu a 9,0 ml diisopropyletylaminu. Reakční směs se asi 23 hodin zahřívá pod refluxem, zahustí se ve vakuu a na vytvořený olej se působí 20 ml vody a 25 ml etylacetátu. Podíly se oddělí, vodný podíl se třikrát extrahuje 15 ml etylacetátu a sloučené organické podíly se čtyřikrát promyjí 20 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Po sušení nad bezvodým síranem sodným a po zahuštění ve vakuu vznikne meziprodukt jako olej. Tento materiál se po absorpci na kolonu 42 g silikagelu (230-400 mesh) čistí rychlou chromatografií při eluci směsí dichlormetanu a metanolu v poměru 90:10 za vzniku 1,33 g hnědé pevné látky výsledné sloučeniny s výtěžkem 80%.

TLC (směs metylenchloridu a metanolu v poměru 90:10, a pak směs hexanů a etylacetátu v poměru 1:1) $R_f = 0,45$.

Příklad 11a

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-ethylamino)purin-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-hydrochlorid

V 50 ml vody a 0,39 ml 2N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové se rozpustí 0,379 g (0,79 mmol) volných bází produktu příkladu 11. Reakční roztok se lyofilizuje za vzniku 0,368 g bílé pěny výsledné sloučeniny o teplotě tání 174,1°C (za rozkladu).

Hmotové spektrum m/z 483 (MH^+ pro $C_{21}H_{26}N_{10}O_4$);

Vypočteno pro $C_{21}H_{26}N_{10}O_4 \cdot 1,00 HCl \cdot 1,2 H_2O$:

C 46,66%, H 5,48%, N 25,91%.

nalezeno: C 46,35%, H 5,40%, N 25,58%;

Příklad 11b

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-
-etyl-amino)purin-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-
tetrahydrofuran-3,4-diol-1-hydroxy-2-naftoát

Ve 3 ml průmyslového metylovaného etylalkoholu se rozpustí 0,300 g (0,62 mmol) volných bazí příkladu 11, nerozpustný podíl se oddělí filtrací a promyje se 0,5 ml průmyslového metylovaného etylalkoholu.

V 1,5 ml průmyslového metylovaného etylalkoholu se rozpustí 0,117 g 1-hydroxy-2-naftoové kyseliny, reakční roztok se filtruje a důkladně promyje 0,5 ml průmyslového metylovaného etylalkoholu.

Oba roztoky se sloučí a dokonale se smíchají za vzniku zakalené suspenze. Reakční směs se nechá 19 hodin stát při teplotě 20°C, supernatant se odstraní a krystalický podíl se třikrát promyje 1 ml průmyslového metylovaného etylalkoholu. Po sušení na vzduchu vznikne 0,296 g špi-
navě bílé pevné krystalické látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A R_t = 3,57 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 483 (MH^+).

Příklad 11c

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-
-etyl-amino)purin-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-
tetrahydrofuran-3,4-diol-sulfát

V 6 ml průmyslového metylovaného etylalkoholu se rozpustí 0,325 g (0,67 mmol) volných bazí produktu příkladu 11 a na roztok se 30 minut působí přidáváním po kapkách roztoku 4 ml průmyslového metylovaného etylalkoholu obsahujícího 0,67 ml kyseliny sírové. Vytvořená směs se 24 hodin míchá v atmosféře dusíku za vzniku zakalené suspenze, která se nechá při teplotě 4°C 72 hodin za vzniku pryže. Po mechanickém oddělení ze stěn nádoby a 30 minutách vznikne krystalická pevná látka. Přidá se 5 ml průmyslového metylovaného etylalkoholu a bílá pevná látka se oddělí filtrací. Filtrát se sloučí s vytvořenou pryží a 30 minut se míchá. Objem reakční směsi se sníží ve vakuu za vzniku bílé pevné látky, která se krystalizuje z chlazeného průmyslového metylovaného etylalkoholu a sloučí se s předchozím výnosem za vzniku 0,242 g krystalické bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,43 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 483 (MH+).

Příklad 11d

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-
-etyl-amino)purin-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-
tetrahydrofuran-3,4-diol-mesylát

Na roztok 0,300 g (0,62 mmol) volných bazí produktu
příkladu 11 v 3 ml průmyslového metylovaného etylalko-
holu se po kapkách působí roztokem 0,042 g (0,62 mmol)
kyseliny metansulfonové v 3 ml průmyslového metylovaného
ethylalkoholu. Vytvoří se zakalený roztok, který se
zchladí na teplotu přibližně 4°C a po 16 hodinách se
supernatant oddělí a pevná látka se dvakrát promyje
průmyslového metylovaného etylalkoholu, filtruje se a
suší se ve vakuu za vzniku 0,306 g bílé pevné látky
výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,56 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 483 (MH+).

Příklad 11e

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-
-etyl-amino)purin-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-
tetrahydrofuran-3,4-diol-maleát

Ve 2,5 ml průmyslového metylovaného etylalkoholu se
rozpustí 0,301 g (0,62 mmol) volných bazí příkladu 11,
nerozpustný podíl se oddělí filtrací a promyje se 0,5
ml průmyslového metylovaného etylalkoholu.

06.09.99

V 1 ml průmyslového metylovaného etylalkoholu se rozpustí 0,072 g (0,62 mmol) kyseliny maleinové, reakční roztok se filtruje a důkladně se promyje 0,2 ml průmyslového metylovaného etylalkoholu.

Oba roztoky se sloučí a dokonale se smíchají za vzniku zakaleného roztoku. Reakční směs se nechá 19 hodin stát při teplotě 20°C za vzniku malého množství pevné látky. Směs se krátce opatrně zahřeje a nechá se 4 hodiny stát při teplotě 20°C. Krystalický podíl se oddělí filtrací, jedenkrát se promyje 1 ml průmyslového metylovaného etylalkoholu a jedenkrát 2 ml průmyslového metylovaného etylalkoholu a po sušení na vzduchu vznikne 0,290 g bílé pevné krystalické látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,54 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 483 (MH+).

Příklad 11e (alternativní způsob)

Do nádoby s kulatým dnem se přidá 1,29 g volných bází produktu příkladu 11 a 10 ml 10% roztoku metanolu v etanolu. Reakční směs se zahřeje a filtruje se přes Whatmanův filtrační papír č.2. Filtr se promyje 2,1 ml 10% roztoku metanolu v etanolu. Do filtrátu jako zakaleného roztoku se přidá dalších 2 ml 10% roztoku metanolu v etanolu za vzniku čirého roztoku, do kterého se přidá roztok 311 mg kyseliny maleinové ve 2 ml 10% roztoku metanolu v etanolu. Roztok se naočkuje odpovídajícími krystaly a nechá se 3,5 hodiny stát při

teplotě místnosti. Reakční směs se filtruje a filtrační koláč se promyje 3 ml absolutního etanolu. Produkt jako pevná látka se suší při teplotě 60°C za vzniku 1,42 g výsledné sloučeniny jako bílé krystalické pevné látky o teplotě tání 169,5°C.

TLC (metylenchlorid : metanol 90:10) $R_f = 0,45$.

Příklad 12

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-cyklopentylamino-
-purin-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-
tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(trifluoracetát)

Při teplotě 120°C se 7 dní zahřívá roztok 0,050 g (0,14 mmol) meziproduktu 12 a 0,08 ml (0,68 mmol) cyklopentylaminu v 0,1 ml bezvodého dimetylsulfoxidu. Přidá se dalších 0,04 ml (0,34 mmol) cyklopentylaminu s 2 kapkami dimetylsulfoxidu a reakční směs se 24 hodin zahřívá k teplotě 120°C. Reakční směs se zředí 3 ml metanolu a čistí se preparativní HPLC při eluci 10-60% roztokem acetonitrilu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se azeotropicky destiluje s metanolem a suší se ve vakuu. Po rozetření s dietyléterem vznikne 0,034 g světle žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A $R_t = 3,34$ minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 417 (MH+).

Příklad 13

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(4-fluor-fenylamino)-
-purin-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-
tetrahydrofuran-3,4-diol-trifluoracetát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 12 za použití 0,06 ml (0,68 mmol) 4-fluoranilinu. Po zahřívání 48 hodin při teplotě 120°C se reakční směs zředí 3 ml metanolu, čistí se preparativní HPLC při eluci 10-60% acetonitrilem a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se azeotropicky destiluje s metanolem a suší ve vakuu. Vznikne 0,049 g špinavě bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,74 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 443 (MH+).

Příklad 14

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-amino-2-[2-(4-aminofenyl)etyl-
-amino]purin-9-yl}-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-
tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

V atmosféře dusíku se k teplotě 120°C 48 hodin zahřívá roztok 0,050 g (0,14 mmol) meziproduktu 12 a 0,074 g (0,68 mmol) 2-(4-aminofenyletyl)aminu v 0,2 ml bezvodého dimetylsulfoxidu. Surová reakční směs se čistí auto-preparativní HPLC. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku 0,032 g žlutě zbarveného filmu výsledné --

sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,21 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 468 (MH+).

Příklad 15

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-amino-2-[2-(3,4-dihydroxyfenyl)-
ethylamino]purin-9-yl}-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-
tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

Pod dusíkem se 24 hodin zahřívá k teplotě 115°C roztok
0,030 g (0,08 mmol) meziprojektu 12 a 0,112 g (0,82
mmol) 3-hydroxytyraminu ve 0,2 ml bezvodého dimetylsul-
foxidu. Surová reakční směs se čistí autopreparativní
HPLC a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku
0,043 g hnědě zbarveného filmu výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,53 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 485 (MH+).

Příklad 16

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-amino-2-[2-(4-hydroxyfenyl)-
ethylamino]purin-9-yl}-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-
tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

Za použití 0,112 g (0,82 mmol) tyraminu a podle postupu
příkladu 15 se připraví surová reakční směs, která se
čistí autopreparativní HPLC. Rozpouštědlo se odstraní

ve vakuu za vzniku 0,033 g hnědého filmu.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,53 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 469 (MH+).

Příklad 17

4-(2-{6-amino-9-[5R-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydro-furan-2R-yl]-9H-purin-2-yl-amino}ethyl)benzensulfonamid-formiát

Za použití 0,163 g (0,82 mmol) 4-(2-aminoethyl)benzen-sulfonamidu a podle postupu příkladu 15 se připraví surová reakční směs, která se čistí autopreparativní HPLC. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku 0,038 g hnědého filmu.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,42 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 532 (MH+).

Příklad 18

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-amino-2-[2-(4-metoxyfenyl)-ethylamino]purin-9-yl}-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

Za použití 0,12 ml (0,82 mmol) 4-metoxyfenetylaminu a podle postupu příkladu 15 se připraví surová reakční směs, která se čistí autopreparativní HPLC.

Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku 0,024 g

čirého a bezbarvého filmu.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,80 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 483 (MH+).

Příklad 19

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(bicyklo[2.2.1]hept-2-ylamino)purin-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-trifluoracetát

V atmosféře dusíku se 24 hodin zahřívá k teplotě 115°C směs 0,030 g (0,08 mmol) meziprojektu 12 a (0,10 ml (0,82 mmol) (+/-)-exo-2-aminonorbornanu v 0,2 ml bezvodého dimetylsulfoxidu.

Reakční směs se sloučí se surovým produktem, který se získá zahříváním 16 hodin k teplotě 120°C směsí 0,050 g (0,14 mmol) meziprojektu 12 a 0,10 ml (0,82 mmol) (+/-)-exo-2-aminonorbornanu v 0,2 ml bezvodého dimetylsulfoxidu. Směs se následně 96 hodin zahřívá ke 115°C pod dusíkem, a pak se vytvořená surová reakční směs čistí autopreparativní HPLC. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku produktu s přísadou nečistot, který se čistí preparativní HPLC při eluci 10-60% roztokem acetonitrilu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se azeotropicky destiluje s metanolem a suší se ve vakuu. Vznikne 0,009 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny. LC/MS SYSTEM A Rt = 3,70 minut;
LC/MS SYSTEM A m/z 443 (MH+).

05.09.99

Příklad 20

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-amino-2-[2-(3,4-dimetoxyfenyl)-
ethylamino]purin-9-yl}-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-
tetrahydrofuran-3,4-diol-trifluoracetát

V atmosféře dusíku se při teplotě 120°C 24 hodin
zahřívá 0,050 g (0,14 mmol) meziprojektu 12 a 0,123 g
(0,68 mmol) 3,4-dimetoxyfenetylaminu v 0,1 ml bezvodého
dimetylsulfoxidu. Reakční směs se zředí 3 ml metanolu a
čistí se preparativní HPLC při eluci 10-60% roztokem
acetonitrilu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, zbytek
se azeotropicky destiluje s metanolem a suší se ve
vakuu za vzniku 0,089 g žluté pryže výsledné
sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,61 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 513 (MH+).

Příklad 21

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-
-(pyrolidin-3R-ylamino)purin-9-yl]-5-(2-ethyl-2H-
-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-dihydrochlorid

Ve 4 ml metanolu a 20 ml etylacetátu se rozpustí 0,849
g (1,42 mmol) meziprojektu 10 a reakční roztok se půso-
bí 2,84 ml 1M éterového roztoku chlorovodíku. Přidá se
30 ml eteru a reakční směs se 0,75 hodin míchá. Pryž se
rozpustí v metanolu a postupně se za stálého míchání

přidává éter za vzniku zakalené směsi. Přidávání směsi etylacetátu a eteru v poměru 1:1 vznikne pryž, která se rozpustí v metanolu a postupně do vymizení sraženiny se přidává éter. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Po usazení směsi se rozpouštědlo dekantuje. Sraženina se promyje eterem a suspenzí se nechá 0,5 hodiny probublávat dusík. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku 0,77 g okrové pevné látky výsledné sloučeniny.

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

TLC oxid křemičitý (dichlormetan, etanol a 880amoniak v poměru 100:8:1) $R_f = 0,1$.

Příklad 22

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-[2-(6-aminopyridin-2-yl)ethyl-amino]-6-(2,2-difenyletylamino)purin-9-yl]-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-tris-(trifluoracetát)

V atmosféře dusíku se k teplotě 130°C 24 hodin zahřívá 0,040 g (0,07 mmol) meziprojektu 12 a 0,050 g (0,36 mmol) meziprojektu 24 v 0,5 ml bezvodého dimetylsulfoxidu. Reakční směs se zředí 8 ml metanolu a čistí se preparativní HPLC při eluci 20-90% roztokem acetnitrilu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, zbytek se azeotropicky destiluje s metanolem a suší se ve vakuu za vzniku 0,033 g žluté pevné látky výsledné

sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,76 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 649 (MH+).

Příklad 23

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(3-jod-benzylamino)-2-(pyrolidin-3R-ylmino)purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol-diformiát

Do roztoku 0,012 g (0,025 mmol) meziproduktu 7 v 0,25 ml isopropanolu se přidá 0,25 ml isopropanolu obsahujícího 0,006 g (0,025 mmol) di-isopropyletylaminu, a následně 0,006 g (0,025 mmol) 3-jodbenzylaminu v 0,25 ml isopropanolu. Po 16 hodinách při teplotě 20°C se do reakční směsi přidá roztok 0,026 g (0,30 mmol) pyrolidin-3R-ylaminu v 0,50 ml isopropanolu. Rozpouštědlo se odstraní v proudem dusíku. Vytvořená pryž se uvede do suspenze v 0,1 ml dimetylsulfoxidu a reakční směs se 60 hodin zahřívá na teplotu 120°C. Surový reakční produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,005 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 4,13 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 634 (MH+).

Příklad 24

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

V 0,25 ml isopropanolu se rozpustí 0,012 g (0,025 mmol) meziprojektu 17 a přidá se 0,25 ml isopropanolu obsahujícího 0,003 g (0,025 mmol) di-isopropyletylaminu, a následně roztok 0,002 g (0,025 mmol) 3-pentylaminu v 0,25 ml isopropanolu. Reakční směs se 48 hodin míchá při teplotě 20°C, načež se přidá 0,032 g (0,25 mmol) 2-piperidinetylaminu v 0,50 ml isopropanolu.

Rozpouštědlo se odstraní v proudu dusíku. Vytvořená pryž se uvede do suspenze ve 3 až 5 kapkách dimethylsulfoxidu a směs se zahřívá 24 hodin na teplotu 130°C. Surový reakční produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,004 g hnědé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,59 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 515 (MH+).

Příklad 25

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

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu

24 za použití 0,002 g (0,025 mmol) cyklopentylaminu zahříváného k teplotě 21°C během 20 hodin a 0,032 g (0,25 mmol) 2-piperidinetylaminu zahříváného k teplotě 130°C během 40 hodin. Po lyofilizaci vznikne 0,003 g hnědé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,20 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 514 (MH+).

Příklad 26

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-piperidin-1-yletylamino)purin-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-diformiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 24 za použití 0,005 g (0,025 mmol) 2,2-difenyletylaminu zahříváného k teplotě 21°C během 20 hodin a 0,032 g (0,25 mmol) 2-piperidinetylaminu zahříváného k teplotě 100°C během 96 hodin. Po lyofilizaci vznikne 0,003 g okrové pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,78 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 626 (MH+).

Příklad 27

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2,2-difenyletylamino)-2-[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)etylamino]purin-9-yl}-5-

-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-
-formiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 24 za použití 0,005 g (0,025 mmol) 2,2-difenyletyl-aminu zahříváného k teplotě 21°C během 20 hodin a 0,032 g (0,25 mmol) 1-methylhistaminu zahříváného k teplotě 100°C během 16 hodin. Po lyofilizaci vznikne 0,006 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,71 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 623 (MH+).

Příklad 28

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(3,3-dimetylbutylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etylamino]purin-9-yl}-5R-
-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-
-formiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 24 za použití 0,003 g (0,025 mmol) 3,3-dimetylbutyl-aminu a 0,031 g (0,25 mmol) 1-methylhistaminu zahříváného k teplotě 100°C během 16 hodin. Po lyofilizaci vznikne 0,004 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,45 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 527 (MH+).

Příklad 29

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

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 24 za použití 0,006 g (0,025 mmol) 3-jodbenzylaminu a 0,031 g (0,25 mmol) 1-methylhistaminu zahřívaného k teplotě 100°C během 16 hodin. Po lyofilizaci vznikne 0,006 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,57 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 659 (MH+).

Příklad 30

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

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 24 za použití 0,003 g (0,025 mmol) benzylaminu zahřívaného k teplotě 21°C během 20 hodin a 0,032 g (0,25 mmol) 1-methylhistaminu zahřívaného k teplotě 100°C během 16 hodin. Po lyofilizaci vznikne 0,004 g oranžové pryže výsledné sloučeniny. LC/MS SYSTEM A Rt = 3,32 minut; LC/MS SYSTEM A m/z 533 (MH+).

Příklad 31

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

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 24 za použití 0,003 g (0,025 mmol) 2-cyklohexyletylaminu a 0,031 g (0,25 mmol) 1-methylhistaminu zahřívaného k teplotě 100°C během 16 hodin. Po lyofilizaci vznikne 0,003 g žluté pryže výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,62 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 553 (MH+).

Příklad 32

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(1S-hydroxymethyl-2-fenyletyl-amino)-2-[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)ethylamino]purin-9-yl}-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 24 za použití 0,004 g (0,025 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu a 0,031 g (0,25 mmol) 1-methylhistaminu zahřívaného k teplotě 100°C během 16 hodin. Po lyofilizaci vznikne 0,003 g světle hnědé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,32 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 577 (MH+).

Příklad 33

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(1-etylpropylamino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etylaminopurin-9-yl]}-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 24 za použití 0,002 g (0,025 mmol) 3-pentylaminu a 0,031 g (0,25 mmol) 1-methylhistaminu zahříváného k teplotě 100°C během 16 hodin. Po lyofilizaci vznikne 0,003 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,26 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 513 (MH+).

Příklad 34

(2R,3R,4S,5R)-2-{2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etylaminopurin-9-yl]}-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 24 za použití 0,003 g (0,025 mmol) 2-fenyletylaminu a 0,031 g (0,25 mmol) 1-methylhistaminu zahříváného k teplotě 100°C během 16 hodin. Po lyofilizaci vznikne

06.09.99

0,005 g okrové pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,40 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 547 (MH+).

Příklad 35

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexylamino)-
-6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)purin-9-yl]-5-
-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-
-bis(formiát)

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu
24 za použití 0,004 g (0,025 mmol) (S)-(-)-2-amino-
-3-fenyl-1-propanolu během 20 hodin zahřívání k
teplotě 21°C 0,029 g (0,25 mmol) trans-cyklohexan-
-1,4-diaminu (WO94/17090) zahřívání k teplotě 130°C
během 48 hodin. Po lyofilizaci vznikne 0,004 g hnědé
pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,38 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 566 (MH+).

Příklad 36

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-cyklopentylamino-2-(1S-hydroxy-
metyl-2-fenyletylamino)purin-9-yl]-5-(2-metyl-2H-
-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu

24 za použití 0,002 g (0,025 mmol) cyklopentylaminu během 20 hodin zahřívání k teplotě 21°C a 0,038 g (0,25 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu zahřívání k teplotě 130°C během 40 hodin. Po lyofilizaci vznikne 0,004 g okrové pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A R_t = 4,03 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 537 (MH+).

Příklad 37

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(1S-hydroxymethyl-2-fenyletylamino)purin-9-yl]-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

Roztokem 10 ml tetrahydrofuranu, chlazeným v ledové lázni, se nechá 1 hodinu se probublávat amoniak. Po přidání 0,12 g (0,25 mmol) meziprojektu 17 se vytvořený roztok za stálého míchání 20 hodin zahřívá k teplotě 20°C. Reakční směs se 1,5 hodiny nechá probublávat amoniak, a reakční směs se pak 18 hodin míchá k teplotě 20°C. Znovu se roztokem nechá 1,5 hodiny probublávat amoniak, a pak se za stálého míchání reakční směs zahřívá 15 hodin k teplotě 20°C. Reakční směs se odpaří dosucha ve vakuu. Vznikne bílá pevná látka, která se rozpustí ve směsi 2 ml dichlormetanu a 5 ml dimethylsulfoxidu. Podíl 0,7 ml (0,025 mmol) vytvořeného roztoku se rozdělí a zahustí odpařením rozpouštědla. Do zbytku se přidá 0,038 g (0,25 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-

-fenyl-1-propanolu. Reakční směs se 42 hodin zahřívá na teplotu 130°C a surová reakční směs se čistí autoprep-
rativní HPLC. Po lyofilizaci vznikne 0,005 g hnědé
pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,43 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 469 (MH+).

Příklad 38

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-amino-2-[2-(3,4-dimetoxyfenyl)-
etylamin]purin-9-yl}-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-
tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu
37 za použití 0,038 g (0,25 mmol) 2-(3,4-dimetoxyfe-
nyl)etylaminu během 20 hodin zahřívání k teplotě
130°C. Po lyofilizaci vznikne 0,003 g žlutého oleje
látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,44 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 499 (MH+).

Příklad 39

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-
amino)purin-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-
tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu

37 za použití 0,038 g (0,25 mmol) (+/-)-exo-2-amino-norbornanu během 42 hodin zahřívání k teplotě 130°C. Po lyofilizaci vznikne 0,003 g okrové pevné látky výsledné sloučeniny. LC/MS SYSTEM A Rt = 3,57 minut; LC/MS SYSTEM A m/z 429 (MH+).

Příklad 40

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-etyl-amino)-2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etylaminopurin-9-yl]-5-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

V 0,25 ml isopropanolu se rozpustí 0,012 g (0,025 mmol) meziproduktu 20, přidá se roztok 0,25 ml isopropanolu obsahující 0,003 g (0,025 mmol) di-isopropyletylaminu, a následně roztok 0,004 g (0,025 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu v 0,25 ml isopropanolu. Reakční směs se nechá 12 hodin při teplotě 20°C, přidá se 0,031 g (0,25 mmol) 1-methylhistaminu v 0,50 ml isopropanolu a rozpouštědlo se odstraní v proudu dusíku. Vytvořená pryž se uvede do suspenze v 3-5 kapkách dimetylsulfoxidu a směs se 12 hodin zahřívá k teplotě 130°C. Surový reakční produkt se čistí autopreparativní HPLC. Po lyofilizaci vznikne 0,003 g světle hnědé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,63 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 605 (MH+).

Příklad 41

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-cyklopentylamino-2-[2-(1-metyl-
-1H-imidazol-4-yl)etylaminopurin-9-yl]}-5-(2-iso-
propyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-
-formiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu
40 za použití 0,002 g (0,025 mmol) cyklopentylaminu a
0,031 g (0,25 mmol) 1-methylhistaminu. Po lyofilizaci
vznikne 0,005 g světle hnědé pevné látky výsledné
sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,62 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 539 (MH+).

Příklad 42

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-amino-2-[2-(3,4-dimetoxyfenyl)-
etylaminopurin-9-yl]}-5-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-
-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

Roztokem 5 ml tetrahydrofuranu chlazeného v ledové
lázni se nechá 1 hodinu probublávat amoniak. Po přidání
0,12 g (0,25 mmol) meziprojektu 20 se vytvořený roztok
12 hodin zahřívá k teplotě 20°C. Reakční směs se 2
hodiny nechá probublávat amoniak, a reakční směs se pak
12 hodin míchá k teplotě 20°C. Reakční směs se odpaří
dosucha. Vznikne bílá pevná látka, která se rozpustí ve
4 ml dimetylsulfoxidu. Podíl 0,4 ml (0,025 mmol)-

vytvořeného roztoku se umístí do 1 ml uzavřené zkumavky (ReactivaTM) a dále se přidá 0,045 g (0,25 mmol) 2-(3,4-dimetoxyfenyl)etylaminu. Reakční směs se 3 dny zahřívá na teplotu 120°C a surová reakční směs se čistí autopreparativní HPLC. Po lyofilizaci vznikne 0,002 g pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,92 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 527 (MH⁺).

Příklad 43

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-pyrolidin-1-yl-etylamino)purin-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-tris(trifluoracetát)

Pod dusíkem se 20,5 hodiny zahřívá k teplotě 130°C směs 0,050 g (0,09 mmol) meziproduktu 9 a 0,052 g (0,46 mmol) 1-(2-aminoethyl)pyrolidinu v 0,5 ml dimetylsulf-oxidu. Reakční směs se zředí 10 ml metanolu a čistí preparativní HPLC při eluci směsí 20-100% acetonitrilu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a suší se ve vakuu za vzniku 0,046 g žlutohnědé pevné látky výsledné sloučeniny.

Hmotové spektrum m/z 626 (MH⁺ pro C₃₂H₄₀N₁₁O₃);

Vypočteno pro C₃₂H₃₉N₁₁O₃ · 2,7 C₂HF₃O₂ · 1,0 H₂O:

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

nalezeno: C 46,94%, H 4,48%, N 16,19%;

Příklad 44

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-morfolin-4-yl-etylamino)purin-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-tris(trifluoracetát)

Pod dusíkem se 13 hodin zahřívá k teplotě 130°C směs 0,050 g (0,09 mmol) meziproduktu 9 a 0,059 g (0,46 mmol) 4-(2-aminoetyl)morfolinu v 0,5 ml dimetylsulf-oxidu. Reakční směs se zředí 10 ml metanolu a čistí preparativní HPLC při eluci směsí 20-100% acetonitrilu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a suší se ve vakuu za vzniku 0,053 g světle žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

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

TLC oxid křemičitý (dichlormetan:metanol = 5:1) R_f = 0,52.

Příklad 45

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1,1-dioxo-tetrahydro-1.1lambda.thiofen-3-ylamino)-6-(2,2-difenyl-etyl-amino)purin-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(trifluoracetát)

Pod dusíkem se 20 hodin zahřívá k teplotě 130°C směs 0,040 g (0,07 mmol) meziproduktu 9 a 0,099 g (0,73 mmol) tetrahydro-3-thiofenamin-1,1-dioxidu. Reakční

směs se čistí preparativní HPLC při eluci směsí 20-100% acetnitrilu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a suší se ve vakuu za vzniku 0,052 g světle hnědé pevné látky výsledné sloučeniny.

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

TLC oxid křemičitý (dichlormetan:metanol = 5:1) R_f = 0,54.

Příklad 46

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-etylamino)purin-9-yl]-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(trifluoracetát)

Pod dusíkem se 18 hodin zahřívá k teplotě 130°C směs 0,050 g (0,09 mmol) meziproduktu 9 a 0,117 g (0,91 mmol) 2-etylaminopiperidinu. Reakční směs se zředí 10 ml metanolu a čistí se preparativní HPLC při eluci směsí 20-100% acetnitrilu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a suší se ve vakuu za vzniku 0,049 g světle žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

Hmotové spektrum m/z 640 (MH^+ pro $C_{33}H_{42}N_{11}O_3$);

TLC oxid křemičitý (dichlormetan:metanol = 5:1) R_f = 0,24.

Příklad 47

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-
-(2-hydroxy-etylamino)purin-9-yl]-5-(2-
-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-
-trifluoracetát

Pod dusíkem se 20 hodin zahřívá k teplotě 130°C směs
0,050 g (0,09 mmol) meziproduktu 9 a 0,056 g (0,91
mmol) 2-aminoetanolu. Reakční směs se zředí 10 ml
metanolu a čistí se preparativní HPLC při eluci směsí
20-100% acetonitrilu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu
a suší se ve vakuu za vzniku 0,042 g žluté pevné látky
výsledné sloučeniny.

Hmotové spektrum m/z 573 (MH^+ pro $C_{28}H_{33}N_{10}O_4$);

TLC oxid křemičitý (dichlormetan:metanol = 5:1) R_f =
0,50.

Příklad 48

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(3-
-jod-benzylamino)-2-(2-morfolin-4-yl-etylamino)-
-purin-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol

Do roztoku 0,012 g (0,025 mmol) meziproduktu 7 v 0,25
ml isopropanolu se přidá 0,25 ml isopropanolu obsahu-
jícího 0,006 g (0,025 mmol) di-isopropyletylaminu, a
následně roztok 0,002 g (0,025 mmol) 3-jodbenzylaminu v
0,25 ml isopropanolu. Po 12 hodinách zahřívání k-

teplotě 20°C se do reakční směsi přidá roztok 0,039 g (0,30 mmol) 4-(2-aminoethyl)morfolinu v 0,50 ml isopropanolu. Rozpouštědlo se odstraní v proudu dusíku.

Vytvořená pryž se uvede do suspenze v 6 kapkách dimetylsulfoxidu a reakční směs se 4 dny zahřívá na teplotu 120°C.

Mezitím se do roztoku 0,012 g (0,025 mmol) meziproduktu 7 v 0,25 ml isopropanolu přidá 0,25 ml isopropanolu obsahujícího 0,006 g (0,025 mmol) di-isopropyletylaminu, a následně roztok 0,002 g (0,025 mmol) 3-jodbenzylaminu v 0,25 ml isopropanolu. Po 12 hodinách při teplotě 20°C se do reakční směsi přidá 0,001 g (0,025 mmol) metoxidu sodného v 0,25 ml isopropanolu, a následně 3 kapky dimetylsulfoxidu. Po 6 hodinách při teplotě 20°C se do reakční směsi přidá roztok 0,039 g (0,30 mmol) 4-(2-aminoethyl)morfolinu v 0,50 ml isopropanolu.

Rozpouštědlo se odstraní v proudu dusíku. Vytvořená pryž se uvede do suspenze v 6 kapkách dimetylsulfoxidu a reakční směs se 4 dny zahřívá na teplotu 120°C.

Reakční směsi vytvořené v těchto dvou částech se sloučí a čistí chromatografií s extrakcí pevné fáze na předem připravených kolonách (NH₂ aminopropyl Bondelute).

Zbytek se rozpustí v 5 ml dichlormetanu a vytvořený roztok se umístí na jednu 5 ml kolonu chromatografie s extrakcí pevné fáze. Kolona se postupně promyje 5 ml dichlormetanu, 5 ml chloroformu, 5 ml dietyleteru, dvakrát 5 ml etylacetátu, dvakrát 5 ml acetonitrilu,

dvakrát 5 ml acetonu a dvakrát 5 ml metanolu. Sloučené metanolové podíly se zahustí ve vakuu a čistí se rozpouštěním v 1 ml dichlormetanu a umístěním na 1 ml kolonu SPE. Kolona se postupně promyje 1 ml dichlormetanu, 1 ml chloroformu, 1 ml dietyleteru, dvakrát 1 ml etylacetátu, dvakrát 1 ml acetonitrilu dvakrát 1 ml acetonu a dvakrát 1 ml metanolu. Sloučené metanolové podíly se zahustí ve vakuu za vzniku 0,004 g okrové pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,62 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 678 (MH+).

Příklad 49

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[2-(2-morfolin-4-yletylamino)-6-fenyletylamino-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 48 za použití 0,003 g (0,025 mmol) 2-fenyletylaminu. Výsledná sloučenina vznikne po lyofilizaci jako 0,004 g okrové pevné látky.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,50 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 566 (MH+).

Příklad 50

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[2-[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)ethylamino]-6-(2-morfolin-4-ylethylamino)-purin-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol-diacetát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 6 za použití 0,002 g (0,025 mmol) 4-(2-aminoethyl)-morfolinu. Výsledná sloučenina vznikne po lyofilizaci jako 0,008 g pevné látky.

LC/MS SYSTEM A Rt = 2,86 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 570 (MH+).

Příklad 51

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(3,3-dimethyl-butylamino)-2-[2-(pyridin-2-ylamino)ethylamino]purin-9-yl}-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-acetát

Reakční směs 0,188 g (0,4 mmol) 3,3-dimethylbutylaminu (meziprodukt 7) a 0,051 g (0,4 mmol) diisopropyl-ethylaminu ve 12 ml isopropyl-alkoholu se 16 hodin míchá při teplotě 20°C.

Do reakční směsi 0,034 g (0,25 mmol) meziproduktu 27 v 0,25 ml isopropylalkoholu se přidá 0,75 ml podíl shora uvedené reakční směsi. Rozpouštědlo se odstraní v proudu dusíku, a pak se přidá 0,25 ml dimetylsulfoxidu. Reakční směs se 16 hodin zahřívá na teplotu 120°C, a

surová reakční směs se pak čistí autopreparativní HPLC.
Po lyofilizaci vznikne 0,004 g pevné látky výsledné
sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,61 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 553 (MH⁺).

Příklad 52

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(3,3-dimetyl-butylamino)-2-(1S-
-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purin-9-yl]-5-(2-
-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-acetát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu
51 za použití 0,038 g (0,25 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-
-fenyl-1-propanolu. Výsledná sloučenina vznikne po
lyofilizaci jako 0,002 g pevné látky.

LC/MS SYSTEM A Rt = 4,28 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 567 (MH⁺).

Příklad 53

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(trans-4-amino-cyklohexyl-
amino)purin-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetra-
hydrofuran-3,4-diol

K teplotě 120°C se 16 hodin zahřívá 0,050 g (0,14 mmol)
meziproduktu 12, 0,154 g (1,4 mmol) trans-1,4-diamino-
cyklohexanu a 0,2 ml dimetylsulfoxidu. Surová reakční

směs se čistí autopreparativní HPLC a po azeotropické destilaci třikrát s metanolem vznikne 0,013 g světle hnědého filmu výsledné sloučeniny. LC/MS SYSTEM A R_t = 2,89 minut; LC/MS SYSTEM A m/z 446 (MH^+).

Příklad 54

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

Sloučí se 0,030 g (0,08 mmol) meziproduktu 12 a 0,101 g (0,82 mmol) 1-methylhistaminu v 1,63 ml isopropanolu a rozpouštědlo se odstraní v proudu dusíku. Přidá se 0,2 ml bezvodého dimetylsulfoxidu a směs se v atmosféře dusíku 24 hodin zahřívá na teplotu 115°C. Surová reakční směs se čistí autopreparativní HPLC. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku 0,013 g hnědého filmu výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A R_t = 3,06 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 457 (MH^+).

Příklad 55

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-amino-2-[2-(pyridin-2-yl-amino)etyl-amino]purin-9-yl}-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-trifluoracetát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 54 za použití 0,112 g (0,82 mmol) 2-(pyridin-2-yl-amino)etylaminu. Surová reakční směs se čistí autopreparativní HPLC, a následně preparativní HPLC při eluci 10-40% roztokem acetonitrilu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, zbytek se azeotropicky destiluje s metanolem a suší se ve vakuu za vzniku 0,006 g hnědé pryže výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,13 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 469 (MH+).

Příklad 56

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(3,3-dimethyl-butylamino)-2-[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)ethylamino]-purin-9-yl}-5-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 40 za použití 0,003 g (0,025 mmol) 3,3-dimethylbutylaminu a 0,031 g (0,025 mmol) 1-methylhistaminu. Po lyofilizaci vznikne 0,004 g světle hnědé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,88 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 555 (MH+).

Příklad 57

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-
-{2-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-etylamo]-
-6-fenyletylamino-purin-9-yl}tetrahydrofuran-3,4-
-diol-formiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 40 za použití 0,003 g (0,025 mmol) 2-fenyletylaminu a 0,031 g (0,025 mmol) 1-metylhistaminu. Po lyofilizaci vznikne 0,002 g světle hnědé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,81 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 575 (MH+).

Příklad 58

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-benzylamino-2-[2-(1-metyl-1H-
-imidazol-4-yl)etylamo]-purin-9-yl}-5-(2-isopropyl-
-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 40 za použití 0,003 g (0,025 mmol) benzylaminu a 0,031 g (0,025 mmol) 1-metylhistaminu. Po lyofilizaci vznikne 0,013 g světle hnědé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,72 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 561 (MH+).

Příklad 59

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

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu
40 za použití 0,002 g (0,025 mmol) 1-ethylpropylaminu a
0,031 g (0,25 mmol) 1-methylhistaminu. Po lyofilizaci
vznikne 0,001 g světle hnědé pevné látky výsledné
sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,71 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 541 (MH+).

Příklad 60

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(3,3-dimetyl-butylamino)-2-(2R-
-hydroxy-(R)-cyklopentylamino)purin-9-yl]-5-
-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-
-bis(trifluoracetát)

V atmosféře dusíku se 72 hodin zahřívá k teplotě 130°C
0,030 g (0,06 mmol) meziproduktu 8 a 0,100 g (0,99
mmol) (R,R)-aminocyklopentan-2-olu. Surová reakční směs
se čistí preparativní HPLC při eluci roztokem 10-100%
acetonitrilu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a suší
se ve vakuu za vzniku 0,015 g hnědé pryže výsledné
sloučeniny. LC/MS SYSTEM A Rt = 4,13 minut;
LC/MS SYSTEM A m/z 517 (MH+).

Příklad 61

(2R,3S,4R,5R)-2-[6-benzylamino-2-(1S-hydroxymetyl-
-2-fenyletylamino)purin-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-
-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu
23 za použití 0,003 (0,025 mmol) benzylaminu 20 hodin
zahříváního k teplotě 21°C a 0,038 g (0,25 mmol) (S)-
(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu 40 hodin zahříváního k
teplotě 130°C. Po lyofilizaci vznikne 0,005 g žluté
pevné látky výsledné sloučeniny. LC/MS SYSTEM A Rt =
4,24 minut; LC/MS SYSTEM A m/z 573 (MH+).

Příklad 62

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(1S-
-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-2-(pyrolidin-3R-
-ylamino)purin-9-yl]-tetrahydro-furan-3,4-diol-
-bis(formiát)

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu
23 za použití 0,004 g (0,025 mmol) (S)-(-)-
-2-amino-3-fenyl-1-propanolu 20 hodin zahříváního k
teplotě 21°C a 0,022 g (0,25 mmol) pyrolidin-3R-ylaminu
40 hodin zahříváního k teplotě 130°C. Po lyofilizaci
vznikne 0,002 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.
LC/MS SYSTEM A Rt = 2,28 minut;
LC/MS SYSTEM A m/z 552 (MH+).

Příklad 63

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1S-hydroxymethyl-2-fenyletyl-amino)-2-(2-pyridin-2-yl-ethylamino)purin-9-yl]-5-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydro-furan-3,4-diol-formiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 23 za použití 0,012 g (0,025 mmol) meziproduktu 20 a 0,004 g (0,025 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu 20 hodin zahříváního k teplotě 21°C a 0,031 g (0,25 mmol) 2-(2-aminoethyl)pyridinu zahříváního 40 hodin k teplotě 130°C. Po lyofilizaci vznikne 0,002 g hnědé pěny výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,79 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 528 (MH+).

Příklad 64

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1S-hydroxymethyl-2-fenyletyl-amino)-2-(pyrolidin-3S-ylamino)purin-9-yl]-5-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydro-furan-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 23 za použití 0,012 g (0,025 mmol) meziproduktu 20 a 0,004 g (0,025 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu 20 hodin zahříváního k teplotě 21°C a 0,021 g (0,25 mmol) čistého pyrolidin-3R-yl-aminu zahříváního

k teplotě 130°C během 40 hodin. Po lyofilizaci vznikne 0,002 g hnědé pěny výsledné sloučeniny.
Hmotové spektrum m/z 566 (MH^+ $C_{26}H_{35}N_{11}O_4$).

Příklad 65

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1-benzyl-pyrolidin-3-ylamino)-
-6-(1-ethylpropylamino)purin-9-yl]-5-(2-ethyl-2H-
-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 23 za použití 0,002 g (0,025 mmol) 1-ethylpropylaminu 20 hodin zahříváního k teplotě 21°C a 0,044 g (0,25 mmol) 1-benzyl-3-aminopyrolidinu zahříváního k teplotě 120°C 60 hodin. Po lyofilizaci vznikne 0,002 g žlutohnědé pěny výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A R_t = 3,73 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 578 (MH^+).

Příklad 66

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1-benzyl-pyrolidin-3R-ylmino)-
-6-cyklopentylamin-purin-9-yl]-5-(2-ethyl-2H-
-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 23 za použití 0,002 g (0,025 mmol) cyklopentylaminu 20 hodin zahříváního k teplotě 21°C a 0,044 g (0,25 mmol)

1-benzyl-3-aminopyrolidinu zahříváného k teplotě 120°C 60 hodin. Po lyofilizaci vznikne 0,002 g žlutohnědé pěny výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,73 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 578 (MH+).

Příklad 67

(2R,3S,4R,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexylmino)-6-(1-ethylpropylamino)purin-9-yl]-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 23 za použití 0,012 g (0,025 mmol) meziproduktu 20 a 0,002 g (0,025 mmol) 1-ethylpropylaminu 20 hodin zahříváného k teplotě 21°C a 0,029 g (0,25 mmol) trans-1,4-diaminocyklohexanu zahříváného 14 hodin k teplotě 130°C. Po lyofilizaci vznikne 0,002 g hnědé pěny výsledné sloučeniny. LC/MS SYSTEM A Rt = 3,47 minut; LC/MS SYSTEM A m/z 530 (MH+).

Příklad 68

(2R,3S,4R,5R)-2-[6-(1-ethylpropylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylmino)-purin-9-yl]-5-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 23 za použití 0,012 g (0,025 mmol) meziproduktu 20 a 0,002 g (0,025 mmol) 1-etylpropylaminu 20 hodin zahříváního k teplotě 21°C a 0,032 g (0,25 mmol) 2-piperidinetylaminu zahříváního 14 hodin k teplotě 130°C. Po lyofilizaci vznikne 0,001 g hnědé pěny výsledné sloučeniny.

Hmotové spektrum m/z 544 (MH^+ $C_{25}H_{41}N_{11}O_3$).

Příklad 69

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-6-(2-piperidin-1-yl-etylmino)purin-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 23 za použití 0,003 (0,025 mmol) 2-piperidinetylaminu 20 hodin zahříváního k teplotě 21°C a 0,038 g (0,25 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu 60 hodin zahříváního k teplotě 120°C. Po lyofilizaci vznikne 0,002 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A R_t = 3,64 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 594 (MH^+).

Příklad 70

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-ethylpropylamino)-2-(2-morfolin-4-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-diformiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 23 za použití 0,012 g (0,025 mmol) meziproduktu 20 a 0,002 g (0,025 mmol) 1-ethylpropylaminu 20 hodin zahříváního k teplotě 21°C a 0,033 g (0,25 mmol) 4-(2-aminoethyl)morfolinu zahříváního 14 hodin k teplotě 130°C. Po lyofilizaci vznikne 0,002 g hnědé pěny výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,52 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 546 (MH+).

Příklad 71

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(cyklopentylamino)-2-(1S-hydroxymethyl-2-fenyletylamino)purin-9-yl]-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 23 za použití 0,002 g (0,025 mmol) cyklopentylaminu 20 hodin zahříváního k teplotě 21°C a 0,038 g (0,25 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu 60 hodin zahříváního k teplotě 120°C. Po lyofilizaci vznikne 0,002 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

05.09.99

LC/MS SYSTEM A Rt = 4,08 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 551 (MH+).

Příklad 72

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2-cyklohexyl-ethylamino)-2-
-(pyrolidin-3R-ylamino)purin-9-yl]-5-(2-ethyl-2H-
-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-diformiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 23 za použití 0,003 g (0,025 mmol) 2-cyklohexyl-ethyl-aminu 20 hodin zahříváního k teplotě 21°C a 0,021 g (0,25 mmol) pyrolidin-3R-ylaminu 60 hodin zahříváního k teplotě 120°C. Po lyofilizaci vznikne 0,002 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,80 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 528 (MH+).

Příklad 73

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2-cyklohexyl-ethylamino)-2-
-(pyrolidin-3S-ylamino)purin-9-yl]-5-(2-ethyl-2H-
-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 23 za použití 0,003 g (0,025 mmol) 2-cyklohexyletyl-aminu 20 hodin zahříváního k teplotě 21°C a 0,021 g (0,25 mmol) pyrolidin-3S-ylaminu 60 hodin zahříváního k

teplotě 120°C. Po lyofilizaci vznikne 0,003 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,79 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 528 (MH+).

Příklad 74

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-fenyletylamino-2-(pyrolidin-3R-ylamino)purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 23 za použití 0,003 g (0,025 mmol) fenyletylaminu 20 hodin zahříváního k teplotě 21°C a 0,021 g (0,25 mmol) pyrolidin-3R-ylaminu 60 hodin zahříváního k teplotě 120°C. Po lyofilizaci vznikne 0,002 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,71 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 522 (MH+).

Příklad 75

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1-benzyl-pyrolidin-3-ylamino)-6-fenyletylamino-purin-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 23 za použití 0,003 g (0,025 mmol) fenyletylaminu 20

hodin zahříváního k teplotě 21°C a 0,044 g (0,25 mmol) 1-benzyl-3-aminopyrolidinu 60 hodin zahříváního k teplotě 120°C. Po lyofilizaci vznikne 0,002 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 4,09 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 612 (MH+).

Příklad 76

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(3-jod-benzylamino)-2-(pyrolidin-3S-ylamino)-purin-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 23 za použití 0,006 g (0,025 mmol) 3-jodbenzylaminu 20 hodin zahříváního k teplotě 21°C a 0,021 g (0,25 mmol) pyrolidin-3R-ylaminu 60 hodin zahříváního k teplotě 120°C. Po lyofilizaci vznikne 0,002 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,86 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 634 (MH+).

Příklad 77

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1-benzyl-pyrolidin-3-ylamino)-6-(3-jod-benzylamino)purin-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 23 za použití 0,006 g (0,025 mmol) 3-jodbenzylaminu 20 hodin zahříváního k teplotě 21°C a 0,044 g (0,25 mmol) 1-benzyl-3-aminopyrolidinu 60 hodin zahříváního k teplotě 120°C. Po lyofilizaci vznikne 0,001 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 4,17 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 724 (MH+).

Příklad 78

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-2-(2-morfolin-4-yl-etylamino)purin-9-yl]-tetrahydro-furan-3,4-diol-formiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 23 za použití 0,004 g (0,025 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu 20 hodin zahříváního k teplotě 21°C a 0,033 g (0,25 mmol) 4-(2-aminoetyl)morfolinu zahříváního 60 hodin k teplotě 120°C. Po lyofilizaci vznikne 0,002 g žlutohnědé pryže výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,43 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 552 (MH+).

Příklad 79

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-6-fenyletylamino-purin-9-yl]-tetrahydro-furan-3,4-diol-formiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 23 za použití 0,003 g (0,025 mmol) fenyletylaminu 20 hodin zahříváního k teplotě 21°C a 0,038 g (0,25 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu 20 hodin zahříváního 60 hodin k teplotě 120°C. Po lyofilizaci vznikne 0,001 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 4,34 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 587 (MH+).

Příklad 80

(2R,3S,4R,5R)-2-[6-cyklopentylamino-2-(2-piperidin-1-yl-etylmino)-purin-9-yl]-5-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 23 za použití 0,012 g (0,025 mmol) meziproduktu 20 a 0,002 g (0,025 mmol) cyklopentylaminu 20 hodin zahříváního k teplotě 21°C a 0,032 g (0,25 mmol) 2-piperidinetylaminu zahříváního 14 hodin k teplotě 130°C. Po lyofilizaci vznikne 0,002 g hnědé pěny výsledné sloučeniny.

06.09.99

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,71 minut;

Hmotové spektrum m/z 540 ($[M-1]H^+$).

Příklad 81

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-cyklopentylamino-2-(2-pyrolidin-1-yl-ethylamino)purin-9-yl]-5-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-diformiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 23 za použití 0,012 g (0,025 mmol) meziproduktu 20 a 0,002 g (0,025 mmol) cyklopentylaminu 20 hodin zahříváného k teplotě 21°C a 0,029 g (0,25 mmol) 1-(2-ethylamin)pyrolidinu zahříváného 14 hodin k teplotě 130°C. Po lyofilizaci vznikne 0,002 g hnědé pěny výsledné sloučeniny.

Hmotové spektrum m/z 528 ($[MH^+ C_{24}H_{37}N_{11}O_3]$).

Příklad 82

N-(2-{6-(2,2-difenyl-ethylamino)-9-[5R-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydrofuran-2R-yl]-9H-purin-2-ylamino}ethyl)guanidin-bis(trifluoracetát)

V atmosféře dusíku se 24 hodin zahřívá na teplotu 50°C směs 0,050 g (0,09 mmol) produktu příkladu 83, 0,043 g (0,30 mmol) pyrazol-karboxamidin-hydrochloridu, 0,022 g

(0,32 mmol) imidazolu ve 3 ml bezvodého metanolu. Reakční směs se čistí preparativní HPLC při eluci 15-65% roztokem acetonitrilu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se třikrát azeotropicky destiluje s metanolem. Po rozetření s dietyleterem vznikne 0,070 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,80 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 614 (MH+).

Příklad 83

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(2-amino-etylamino)-6-(2,2-difenyl-etylamino)purin-9-yl]-5-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol

Reakční směs 0,200 g (0,32 mmol) meziproduktu 8 a 0,422 g (6,40 mmol) etylendiaminu v 1,0 ml dimetylsulfoxidu se zahřívá 24 hodin na teplotu 120°C. Zchlazená reakční směs se rozdělí mezi 50 ml etylacetátu a 50 ml vody. Sloučený vodný roztok se extrahuje 50 ml etylacetátu. Organický podíl se oddělí, promyje se 70 ml vody, suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpařuje ve vakuu za vzniku 0,060 g žluto-hnědé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,98 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 570 (MH+).

Příklad 84

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(pyrrolidin-3S-ylamino)purin-9-yl]-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(trifluoracetát)

V atmosféře dusíku se 24 hodin zahřívá k teplotě 120°C 0,050 g (0,08 mmol) meziprojektu 8 a 0,068 g (0,80 mmol) pyrrolidin-3S-ylaminu v 0,2 ml bezvodého dimetylsulfoxidu. Surová reakční směs se zředí 3 ml metanolu a čistí preparativní HPLC při eluci směsí 20-75% acetonitrilu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se třikrát azeotropicky destiluje s metanolem za vzniku 0,060 g okrové sklovité látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,97 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 598 (MH+).

Příklad 85

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[2-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-6-(2-morfolin-4-yl-ethylamino)purin-9-yl]-tetrahydro-furan-3,4-diol-formiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 23 za použití 0,003 g (0,025 mmol) 4-(2-aminoethyl)-morfolinu 20 hodin zahřívání k teplotě 21°C a 0,038 g

(0,25 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu zahříváno 60 hodin k teplotě 120°C. Po lyofilizaci vznikne 0,001 g světle žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,51 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 596 (MH+).

Příklad 86

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-amino-2-(2-hydroxymethyl-benzyl-
-amino)purin-9-yl]-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-
tetrahydrofuran-3,4-diol-trifluoracetát

Výsledná sloučeniny se připraví za směsi 0,050 g (0,14 mmol) příkladu 12 a 0,112 ml (0,82 mmol) meziprojektu 29 v 0,2 ml dimetylsulfoxidu, která se zahřívá 24 hodin k teplotě 120°C. Surová reakční směs se po absorpci na kolonu oxidu křemičitého čistí rychlou chromatografií při eluci 50% roztokem metanolu v dichlormetanu za vzniku hnědého filmu. Surový produkt se rozpustí ve 3 ml metanolu a čistí se preparativní HPLC při eluci HPLC při eluci 10-60% roztokem acetonitrilu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se třikrát azeotropicky destiluje s metanolem a suší se ve vakuu. Vznikne 0,037 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,42 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 469 (MH+).

Příklad 87

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

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 24 za použití 0,002 g (0,025 mmol) 3-pentylaminu 20 hodin zahřívání k teplotě 21°C a 0,029 g (0,25 mmol) trans 1,4-diaminocyklohexanu zahřívání 24 hodin k teplotě 130°C. Po odstranění rozpouštědla ve vakuu vznikne hnědá pěna výsledné sloučeniny. LC/MS SYSTEM A Rt = 3,43 minut; LC/MS SYSTEM A m/z 502 (MH+).

Příklad 88

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

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 24 za použití 0,002 g (0,025 mmol) 3-pentylaminu 48 hodin zahřívání k teplotě 20°C a 0,025 g (0,25 mmol) (R,R)-aminocyklopentan-2-olu 24 hodin zahřívání k teplotě 130°C. Po odstranění rozpouštědla ve vakuu vznikne pevná látka výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,83 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 489 (MH+).

Příklad 89

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-ethyl-propylamino)-2-(2-pyridin-2-yl-ethylamino)purin-9-yl]-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-diformiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 24 za použití 0,002 g (0,025 mmol) 3-pentylaminu 48 hodin zahříváního k teplotě 20°C a 0,031 g (0,25 mmol) 2-(2-aminoethyl)pyridinu 24 hodin zahříváního k teplotě 130°C. Po odstranění rozpouštědla ve vakuu vznikne pevná látka výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,66 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 510 (MH+).

Příklad 90

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-ethyl-propylamino)-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylamino)purin-9-yl]-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-diformiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 24 za použití 0,002 g (0,025 mmol) 3-pentylaminu 48 hodin zahříváního k teplotě 20°C a 0,029 g (0,25 mmol) 1-(2-aminoethyl)pyrrolidinu 24 hodin zahříváního k teplotě 130°C. Po odstranění rozpouštědla ve vakuu vznikne pevná látka výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,42 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 502 (MH+).

Příklad 91

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-etyl-propylamino)-2-(2-morfolin-4-yl-etylamino)purin-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-diformiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 24 za použití 0,002 g (0,025 mmol) 3-pentylaminu 48 hodin zahříváního k teplotě 20°C a 0,033 g (0,25 mmol) 4-(2-aminoetyl)morfolinu 24 hodin zahříváního k teplotě 130°C. Po odstranění rozpouštědla ve vakuu vznikne pevná látka výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,48 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 518 (MH+).

Příklad 92

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexylamino)-6-cyklopentylamino-purin-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-diformiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 24 za použití 0,002 g (0,025 mmol) cyklopentylaminu 48 hodin zahříváního k teplotě 20°C a 0,029 g (0,25 mmol)

trans 1,4-diaminocyklohexanu 24 hodin zahříváního k teplotě 130°C. Po odstranění rozpouštědla ve vakuu vznikne pevná látka výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,40 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 501 (MH+).

Příklad 93

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexylamino)-6-(2,2-difenyl-etylamo)purin-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-diformiát

Podle postupu příkladu 24 se za použití 0,005 g (0,025 mmol) 2,2-difenyletylaminu v uzavřené zkumavce (Reactiva™) 48 hodin zahříváního k teplotě 20°C a 0,029 g (0,25 mmol) čistého 1,4-diaminocyklohexanu 90 hodin zahříváního k teplotě 100°C. Po lyofilizaci vznikne 0,012 mg hnědé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,69 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 612 (MH+).

Příklad 94

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamo)-2-(pyro-lidin-3R-ylamo)-purin-9-yl]-5R-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-diformiát

Podle postupu příkladu 24 se za použití 0,005 g (0,025

mmol) 2,2-difenyletylaminu v uzavřené zkumavce (ReactivaTM) 48 hodin zahříváno k teplotě 20°C a 0,022 g (0,25 mmol) čistého pyrolidin-3R-ylaminu 90 hodin zahříváno k teplotě 100°C. Po lyofilizaci vznikne 0,002 mg hnědé pevné látky výsledné sloučeniny. LC/MS SYSTEM A Rt = 3,73 minut; LC/MS SYSTEM A m/z 584 (MH+).

Příklad 95

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyl-etyl-amino)purin-9-yl]-5R-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

Podle postupu příkladu 24 se za použití 0,005 g (0,025 mmol) 2,2-difenyletylaminu v uzavřené zkumavce (ReactivaTM) 48 hodin zahříváno k teplotě 20°C a 0,038 g (0,25 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu 90 hodin zahříváno k teplotě 100°C. Po lyofilizaci vznikne 0,001 mg žluté pevné látky výsledné sloučeniny. LC/MS SYSTEM A Rt = 4,46 minut; LC/MS SYSTEM A m/z 649 (MH+).

Příklad 96

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2R-hydroxy-(R)-cyklopentylamino)purin-9-yl]-5R-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

Podle postupu příkladu 24 se za použití 0,005 g (0,025 mmol) 2,2-difenyletylaminu v uzavřené zkumavce (Reactival™) 48 hodin zahřívá k teplotě 20°C a 0,025 g (0,25 mmol) čistého (R,R)-amino-cyklopentan-2-olu 90 hodin zahřívá k teplotě 100°C. Po lyofilizaci vznikne 0,001 mg okrové pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 4,32 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 599 (MH+).

Příklad 97

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-pyridin-2-yl-etylamino)purin-9-yl]-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 24 za použití 0,005 g (0,025 mmol) 2,2-difenyletylaminu v uzavřené zkumavce (Reactival™) 48 hodin zahřívá k teplotě 20°C a 0,030 g (0,25 mmol) čistého 2-(2-amino-ethyl)pyridinu zahřívá 90 hodin k teplotě 100°C. Po lyofilizaci vznikne 0,001 mg okrové pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,96 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 620 (MH+).

Příklad 98

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(2-morfolin-4-yl-etylamino)purin-9-yl]-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-diformiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 24 za použití 0,005 g (0,025 mmol) 2,2-difenyletylaminu v uzavřené zkumavce (ReactivaTM) 48 hodin zahříváního k teplotě 20°C a 0,033 g (0,25 mmol) čistého 4-(2-amino-ethyl)morfolinu zahříváního 90 hodin k teplotě 100°C. Po lyofilizaci vznikne 0,005 mg okrové pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,70 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 628 (MH+).

Příklad 99

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyletylamino)-2-(1S-hydroxymethyl-2-fenyl-etylamino)purin-9-yl]-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 24 za použití 0,005 g (0,025 mmol) 2,2-difenyletylaminu v uzavřené zkumavce (ReactivaTM) 48 hodin zahříváního k

teplotě 20°C a 0,005 g (0,25 mmol) čistého (S)-(+)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu zahříváného 90 hodin k teplotě 100°C. Po lyofilizaci vznikne 0,001 mg okrové pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 4,54 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 601 (MH+).

Příklad 100

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexyl-amino)-6-(3-jodbenzylamino)purin-9-yl]-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-diformiát

Do roztoku 0,012 g (0,025 mmol) meziproduktu 7 v 0,25 ml isopropanolu se přidá 0,25 ml isopropanolu obsahujícího 0,003 g (0,025 mmol) di-isopropyletylaminu, a následně 0,006 g (0,025 mmol) 3-jodbenzylaminu v 0,25 ml isopropanolu. Po 16 hodinách při teplotě 20°C se rozpouštědlo odstraní proudem dusíku.

Zbytek se rozpustí v 0,15 ml dimetylsulfoxidu a reakční směs se přemístí do uzavřené zkumavky (ReactivaTM), přidá se 0,029 g (0,25 mmol) trans-1,4-diaminocyklohexanu a reakční směs se 36 hodin zahřívá na teplotu 90°C. Těkavý podíl se během 4 hodin odstraní v proudě dusíku zahříváním k teplotě 50°C. Surový produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,001 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,62 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 662 (MH+).

Příklad 101

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexyl-amino)-6-cyklopentylamino-purin-9-yl]-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 100 za použití 0,002 g (0,025 mmol) cyklopentylaminu a 0,029 g (0,25 mmol) trans 1,4-diaminocyklohexanu. Po lyofilizaci vznikne 0,002 g světle hnědé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,27 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 514 (MH+).

Příklad 102

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-fenyletylamino-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol-diformiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 100 za použití 0,032 g (0,25 mmol) 2-piperidinetylaminu a 0,003 g (0,025 mmol) fenyletylaminu. Po lyofilizaci vznikne 0,003 g hnědé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,59 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 564 (MH+).

Příklad 103

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-[6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-etylamino)purin-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 100 za použití 0,032 (0,25 mmol) 2-piperidinetylaminu a 0,004 g (0,25 mmol)

(S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu. Po lyofilizaci vznikne 0,006 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,45 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 594 (MH+).

Příklad 104

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-cyklopentylamino-2-(2-piperidin-1-yl-etylamino)-purin-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 100 za použití 0,002 g (0,025 mmol) cyklopentylaminu a 0,032 (0,25 mmol) 2-piperidinetylaminu. Po lyofilizaci vznikne 0,004 g hnědé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,44 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 528 (MH+).

Příklad 105

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(trans-4-amino-cyklohexyl-amino)-6-(3-jodbenzylamino)purin-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(formiát)

Do roztoku 0,012 g (0,025 mmol) meziproduktu 17 v 0,25 ml isopropanolu, umístěného v uzavřené zkumavce (ReactivaTM), se přidá 0,25 ml isopropanolu obsahujícího 0,003 g (0,025 mmol) di-isopropyletylaminu, a následně 0,006 g (0,025 mmol) 3-jodbenzylaminu v 0,25 ml isopropanolu. Po 20 hodinách při teplotě 20°C se rozpouštědlo odstraní proudem dusíku. Zbytek jako pryž se rozpustí v 3 kapkách dimetylsulfoxidu a přidá se 0,029 g (0,25 mmol) trans-1,4-diaminocyklohexanu a reakční směs se 72 hodin zahřívá na teplotu 130°C. Surový produkt se čistí autopreparativní HPLC a po lyofilizaci vznikne 0,004 g okrové pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,69 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 648 (MH+).

Příklad 106

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(3-jodbenzylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylmino)purin-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 105 za použití 0,032 (0,25 mmol) čistého 2-piperidin-ethylaminu a 0,006 g (0,025 mmol) 3-jodbenzylaminu. Po lyofilizaci vznikne 0,003 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,81 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 662 (MH+).

Příklad 107

(2R,3S,4R,5R)-2-[6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletyl-amino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylmino)purin-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 105 za použití 0,032 (0,25 mmol) 2-piperidinethylaminu a 0,004 g (0,25 mmol) (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu 48 hodin zahřívání k teplotě 100°C. Po lyofilizaci vznikne 0,003 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,50 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 580 (MH+).

Příklad 108

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(3-jodbenzylamino)-2-(2-pyrolidin-1-yl-ethylmino)purin-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 105 za použití 0,029 (0,25 mmol) čistého 1-(2-ethylamin)pyrolidinu zahříváného 48 hodin ka teplotě 100°C a 0,006 g (0,025 mmol) 3-jodbenzyl- aminu. Po lyofilizaci vznikne 0,002 g okrové pevné látky výsledné sloučeniny. LC/MS SYSTEM A Rt = 3,76 minut; LC/MS SYSTEM A m/z 648 (MH+).

Příklad 109

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletyl-amino)-6-(3-jodbenzylamino)purin-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 105 za použití 0,006 (0,025 mmol) 3-jodbenzylaminu a 0,038 g (0,25 mmol) čistého (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu 48 hodin zahříváného k teplotě 100°C. Po lyofilizaci vznikne 0,001 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 4,65 minut;
LC/MS SYSTEM A m/z 685 (MH+).

Příklad 110

(2R,3S,4R,5R)-2-[2,6-bis-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletyl-amino)-purin-9-yl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-
-tetrahydrofuran-3,4-diol-formiát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 105 za použití 0,004 (0,025 mmol) 2-piperidinetylaminu a 0,038 g (0,25 mmol) čistého (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu 24 hodin zahříváního k teplotě 100°C. Po lyofilizaci vznikne 0,008 g okrové pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 4,07 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 603 (MH+).

Příklad 111

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletyl-amino)-2-(2-pyrolidin-1-yl-etylaminopurin-9-yl)-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 105 za použití 0,029 (0,25 mmol) čistého 1-(2-etylamin)pyrolidinu 48 hodin zahříváního k teplotě 100°C a 0,004 g (0,025 mmol) 2-piperidinetylaminu. Po lyofilizaci vznikne 0,003 g hnědé pevné látky výsledné sloučeniny. LC/MS SYSTEM A Rt = 3,45 minut;
LC/MS SYSTEM A m/z 566 (MH+).

Příklad 112

(2R,3S,4R,5R)-2-[6-cyklopentylamino-2-(2-pyrolidin-1-yl-ethylamino)purin-9-yl]-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-bis(formiát)

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 105 za použití 0,002 g (0,025 mmol) cyklopentylaminu a 0,029 g (0,25 mmol) čistého 1-(2-ethylamin)pyrolidinu a 0,002 g (0,025 mmol) 48 hodin zahříváného k teplotě 100°C. Po lyofilizaci vznikne 0,003 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 3,43 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 501 (MH+).

Příklad 113

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(tetrahydropyran-4-ylamino)purin-9-yl]-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-trifluoracetát

Při teplotě 90°C se 16 hodin zahřívá směs 0,124 g (0,19 mmol) meziprojektu 8, 0,089 g (0,88 mmol) 4-aminotetrahydropyranu (viz Thomas P. Johnston, George S. McCaler, Pamela S. Opligerová, Russell W. Laster, John A.

Montgomery: J. Med. Chem. 1971, 14, 600-14) a 0,4 ml dimetylsulfoxidu ve 2 ml N,N-diisopropyletylaminu, a pak se dále zahřívá 120 hodin na teplotu 125°C.

Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Surový produkt se

čistí preparativní HPLC při eluci 10-100% roztokem acetnitrilu během 22 minut. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se lyofilizuje za vzniku 0,019 g hnědé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 4,27 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 613 (MH+).

Příklad 114

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(tetrahydro-thiopyran-4-ylamino)purin-9-yl]-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol-trifluoracetát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 113 za použití 0,102 g (0,87 mmol) 4-aminotetrahydrothiopyranu (viz Pullachipatti K. Subramanian, Kondareddiar Ramalingam, Nagichettiar Satyamurthy, Darrell K. Berlin: J.Org.Chem 1981, 46, 4376-83) 16 hodin zahříváního k teplotě 90°C, a pak 120 hodin zahříváního k teplotě 125°C. Po lyofilizaci vznikne 0,020 g hnědé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 4,55 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 629 (MH+).

Příklad 115

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-difenyl-ethylamino)-2-(1,1-dioxo-hexahydro-1.lambd.6-thiopyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydro-furan-3,4-diol-trifluoracetát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu příkladu 113 za použití 0,131 g (0,88 mmol) 1,1-dioxo-hexahydro-1.lambd.6-thiopyran-4-ylaminu (Barkenbus C. a J.A.Wuellner: J.Am.Chem.Soc. 1955, 77, 3866-69) 16 hodin zahříváního k teplotě 90°C, a pak 120 hodin zahříváního k teplotě 125°C. Po lyofilizaci vznikne 0,021 g hnědé pevné látky výsledné sloučeniny.

LC/MS SYSTEM A Rt = 4,17 minut;

LC/MS SYSTEM A m/z 661 (MH+).

Výsledky biologických zkoušek

A) Agonistický účinek vzhledem k různým podtypům receptorů

Sloučeniny z příkladů 1 až 115 byly podrobeny zkouškám na svou agonistickou účinnost vzhledem k různým podtypům receptorů, výsledky jsou uvedeny v následující tabulce:

Příklad č.	užitá forma	*A2a	*A1	*A3
1	HCl, TFA	0.53	89.3	>549
2	TFA	0.92	123.6	>216
3	volná base	0.84	230.8	>116
4	HCl, TFA, Acetat	0.149	205.4	>244
5	volná base	0.76	700.4	>181
6	Acetat	0.14	34.4	>256
7	Acetat	0.12	26.2	>161
8	Acetat	0.1	12.6	>133
9	Acetat	0.45	377	>42
10	TFA, HCl	0.11	22.1	3.66
11	TFA, HCl	0.109	38.1	>356
12	TFA	0.57	31.2	>243
13	TFA	0.64	266.9	>232
14	Formiát	0.55	181.1	>209
15	Formiát	0.55	139.5	>209
16	Formiát	0.3	516.4	>209
17	Formiát	0.69	247.6	>346
18	Formiát	0.36	136.7	>223
19	TFA	0.21	85.6	>382
20	TFA	0.14	253	>183
21	formiát, TFA, HCl	0.69	237.9	>442
22	TFA	0.67	86.4	>188
23	Formiát	0.8	159	>336
24	Formiát	0.36	>4798	>157
25	Formiát	0.56	211.8	>388
26	Formiát	0.86	241.4	>329
27	Formiát	0.08	449.7	>286
28	Formiát	0.36	>=1250	>151
29	Formiát	0.87	>3561	>105
30	Formiát	0.43	>7976	>165
31	Formiát	0.49	>=3680	>100
32	Formiát	0.026	56.2	>100

Příklad č.	užitá forma	*A2a	*A1	*A3
33	Formiát	0.16	>4045	>172
34	Formiát	0.13	1316	>173
35	Formiát	0.79	123	>201
36	Formiát	0.99	1.9	>315
37	Formiát	0.52	119.1	>348
38	Formiát	0.13	946	>315
39	Formiát	0.31	1429	>315
40	Formiát	0.31	22.1	>232
41	Formiát	0.73	28.9	>232
42	Formiát	0.63	414.9	>413
43	Trifluoroacetat	2.23	71.35	>546
44	Trifluoroacetat	3.25	44.11	>546
45	Trifluoroacetat	2.26	>1578.00	>420
46	Trifluoroacetat	1.37	64.00	>216
47	Trifluoroacetat	1.06	27.40	>216
48	volná baze	4.12	102.00	>181
49	volná baze	3.28	158.70	>214
50	Acetat	1.48	2443.00	>86
51	Acetat	1.46	144.00	>42
52	Acetat	9.90	481.30	>736
53	Formiát	4.14	298.30	>960
54	Formiát	1.16	267.60	>175
55	Trifluoroacetat	5.77	1136.00	>435
56	Formiát	4.90	570.90	>297
57	Formiát	2.42	376.10	>362
58	Formiát	6.07	1119.00	>515
59	Formiát	2.34	92.30	>749
60	Trifluoroacetat	4.24	69.10	>385
61	Formiát	9.20	323.00	>150
62	Formiát	2.29	21.10	>295
63	Formiát	5.86	55.60	>326
64	Formiát	2.54	21.30	>326

Příklad č	užitá forma	*A2a	*A1	*A3
65	Formiát	2.46	61.50	>158
66	Formiát	1.53	48.60	>158
67	Formiát	2.96	73.85	>326
68	Formiát	3.50	56.20	>331
69	Formiát	6.60	515.30	>148
70	Formiát	7.24	30.55	>405
71	Formiát	1.99	14.78	>158
72	Formiát	6.48	848.50	>158
73	Formiát	5.75	818.40	>171
74	Formiát	2.79	201.70	>171
75	Formiát	1.40	121.50	>174
76	Formiát	2.93	215.30	>155
77	Formiát	3.30	101.30	>200
78	Formiát	4.00	31.00	>181
79	Formiát	2.40	165.30	>155
80	Formiát	2.37	77.10	>164
81	Formiát	4.77	89.11	>156
82	Trifluoroacetat	5.56	520.50	>189
83	volná baze	4.82	130.10	>362
84	Trifluoroacetat	2.50	490.80	>103
85	Formiát	6.11	192.90	>179
86	Trifluoroacetat	2.16	16.90	>179
87	Formiát	1.61	348.11	>320
88	Formiát	4.53	>11750.00	>89
89	Formiát	2.22	>9363.00	>243
90	Formiát	2.41	245.90	>267
91	Formiát	1.75	>7461.00	>270
92	Formiát	1.24	253.70	>192
93	Formiát	5.07	922.00	>153
94	Formiát	2.39	385.90	>411
95	Formiát	2.10	4687.00	>153
96	Formiát	2.14	5177.00	>153

Příklad č.	užitá forma	*A2a	*A1	*A3
97	Formiát	2.34	1413.00	>240
98	Formiát	2.28	126.50	>160
99	Formiát	4.82	87.00	>130
100	Formiát	5.71	292.70	>127
101	Formiát	1.51	39.00	>195
102	Formiát	6.36	321.00	>195
103	Formiát	3.91	48.50	>184
104	Formiát	4.04	113.40	>235
105	Formiát	1.07	>2999.00	>233
106	Formiát	1.12	100.30	>201
107	Formiát	1.27	89.10	>233
108	Formiát	2.25	111.30	>201
109	Formiát	8.54	17.70	>446
110	Formiát	5.00	3.13	>315
111	Formiát	2.92	298.50	>315
112	Formiát	2.19	472.30	>315
113	TFA	0.72	184.4	>297.0
114	TFA	0.58	242.2	>2972.0
115	TFA	0.36	37.7	>297.0

* Výsledky biologických zkoušek jsou uvedeny jako průměr ze všech provedených zkoušek, uvedené hodnoty jsou hodnoty EC_{50} ve srovnání s NECA.

Užité formy, pokud jsou odlišné od forem, připravených v jednotlivých příkladech, byly připraveny z volné baze působením příslušné kyseliny, například v průběhu chromatografie.

B) Nahromadění eosinofilů v plicích senzitizedovaných morčat působením antigenu

Sloučeniny z příkladů 1a a 11a byly podrobeny uvedenému zkoušce s následujícími výsledky:

Slouč. z příkladu	ED ₅₀
1a	6
11a	6

Hodnoty jsou hodnoty ED₅₀, měřeno jako $\mu\text{g/litr}$ proudu vzduchu.

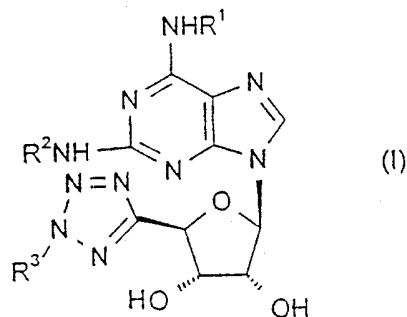
V průběhu přihlášky byly použity následující zkratky:

TMS	trimethylsilyl
TFA	kyseliny trifluoroctová
DMF	N,N-dimethylformamid
NECA	N-ethylkarboxamidadenosin
DMAP	4-dimethylaminopyridin
TEMPO	2,2,6,6,-tetramethyl-1-piperidinyloxy, volný radikál
TMSOTf	trimethylsilyltrifluormethylsulfonát
DBU	1,8-diazabicyklo/5.4.0/undec-7-en
BSA	bistrimethylsilylacetamid
DCM	dichlormethan
DAST	trifluorid diethylaminosíry
Ph	fenyl
CDI	karbonyldiimidazol
NSAID	nesteroidní protizánětlivé látky

Zastupuje:

P A T E N T O V É N Á R O K Y

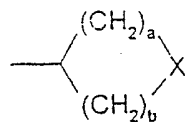
1. Tetrahydrofuran-3,4-diolové deriváty obecného vzorce I



kde

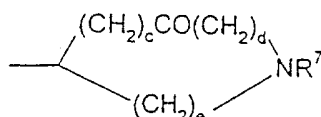
R¹ a R² nezávisle znamenají některou z následujících skupin:

- 10
- i) cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku,
 - ii) atom vodíku,
 - iii) (aryl)₂CHCH₂-,
 - iv) C₃-₈cykloalkyl-C₁-₈alkyl,
 - v) C₁-₈alkyl,
 - 15 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,
 - 20 xi) C₃-₈cykloalkyl, nezávisle substituovaný alespoň jednou skupinou -(CH₂)ₚR⁶,
 - xii) H₂NC(=NH)NHC₁-₆alkyl-,
 - xiii) skupinu obecného vzorce



nebo obdobnou skupinu, v níž jeden z uhlíkových atomů methylenové skupiny, sousedící s X nebo

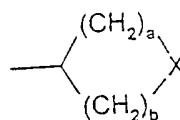
xvi) skupinu obecného vzorce



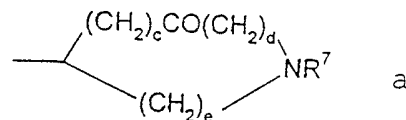
a soli a solváty těchto sloučenin.

i) C_{3-8} cykloalkyl,

- ii) atom vodíku,
- iii) $\text{aryl}_2\text{CHCH}_2-$,
- iv) $\text{C}_{3-8}\text{cykloalkylC}_{1-6}\text{alkyl}$,
- v) $\text{C}_{1-8}\text{alkyl}$,
- vi) $\text{arylC}_{1-6}\text{alkyl}$,
- vii) $\text{R}^4\text{R}^5\text{N}-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$,
- viii) $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$,
- ix) $\text{arylC}_{1-5}\text{alkyl}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$,
- x) $\text{arylC}_{1-5}\text{alkyl}-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2-$,
- xi) $\text{C}_{3-8}\text{cykloalkyl}$, nezávisle substituovaný jedním
nebo větším počtem (1, 2 nebo 3) skupinami
 $-(\text{CH}_2)_p\text{R}^6$,
- xii) $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NHC}_{1-6}\text{alkyl}-$,
- xiii) skupina obecného vzorce



- xiv) skupina obecného vzorce



- xv) aryl ,

R^4 a R^5 znamenají atom vodíku, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, aryl nebo znamená skupina NR^4R^5 pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, azetidiny, azepiny, piperaziny nebo N-methylpiperaziny,

R^6 znamená OH nebo NH_2 ,

X znamená NR^7 nebo SO_2 a

a a b nezávisle znamenají celé číslo 0 až 4 za předpokladu, že $a+b$ je v rozmezí 3 až 4.

3. Tetrahydrofuran-3,4-diolové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2, v nichž R^1 znamená $\text{Ph}_2\text{CHCH}_2-$, $\text{arylC}_{1-6}-$ alkyl, C_{1-8} alkyl, $\text{arylC}_{1-5}\text{alkylCH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, C_{3-8} cykloalkyl, C_{3-8} -
5 cykloalkyl C_{1-6} alkyl, $\text{R}^4\text{R}^5\text{N}-\text{C}_{1-6}$ alkyl, atom vodíku, tetrahydro-
pyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl nebo 1,1-dioxohexahydro-
1.lambda.6.thiopyran-4-yl.

4. Tetrahydrofuran-3,4-diolové deriváty obecného vzorce I
10 podle nároku 3, v nichž R^1 znamená $\text{Ph}_2\text{CHCH}_2-$, PhCH_2- , $(\text{CH}_3)_3-$
 $\text{C}(\text{CH}_2)_2$, arylCH_2- , $\text{PhCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, cyklopentyl, $\text{Et}_2\text{CH}-$,
(cyklohexyl)(CH_2) $_2-$, (pyrrolidin-1-yl)(CH_2) $_2-$, (morfolin-1-yl)
-(CH_2) $_2-$ nebo atom vodíku.

5. Tetrahydrofuran-3,4-diolové deriváty obecného vzorce I
15 podle nároků 1 až 4, v nichž R^2 znamená $\text{R}^4\text{R}^5\text{NC}_{1-6}$ alkyl, aryl,
 C_{3-8} cykloalkyl C_{1-6} alkyl, $-\text{C}_{1-6}$ alkyl.OH, $\text{arylC}_{1-6}\text{alkylCH}(\text{CH}_2\text{OH})-$,
tetrahydro-1,1-dioxidthiofen-3-yl, C_{3-8} cykloalkyl, $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})-$
NHC $_{1-6}$ alkyl, C_{3-8} cykloalkyl, nezávisle substituovaný jednou
20 nebo větším počtem skupin $-(\text{CH}_2)_p\text{R}^6$, C_{1-6} alkyl- $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, aryl-
 C_{1-6} alkyl nebo pyrrolidin-3-yl, 2-oxopyrrolidin-4-yl,
2-oxopyrrolidin-5-yl, piperidin-3-yl nebo piperidin-4-yl, v
nichž je atom dusíku v kruhu popřípadě substituován
 C_{1-6} alkylovým zbytkem nebo aryl C_{1-6} alkylovým zbytkem, nebo
25 tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl nebo
1,1-dioxohexahydro.lambda.6.thiopyran-4-yl.

6. Tetrahydrofuran-3,4-diolové deriváty obecného
vzorce I podle nároku 5, v nichž R^2 znamená aryl,
(morfolin-1-yl)(CH_2) $_2-$, (pyrrolidin-1-yl)(CH_2) $_2-$, norbornyl,
30 (cyklohexyl)(CH_2) $_2-$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2-$, $\text{PhCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, cyklopentyl,

-(CH₂)₂OH, pyrrolidin-3-yl, 2-hydroxycyklopentyl, Me₂CHCH-(CH₂OH)-, tetrahydro-1,1-dioxidthiofen-3-yl, N-benzylpyrrolidin-3-yl, 4-aminocyklohexyl, (pyridin-2-yl)-NH(CH₂)₂-, H₂NC(=NH)NH(CH₂)₂-, aryl(CH₂)₂-, -(3-CH₂OH)fenyl-(CH₂)₂-,
5 (2-CH₂OH)fenyl(CH₂)₂- nebo (piperidin-1-yl)(CH₂)₂-.

7. Tetrahydrofuran-3,4-diolové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 6, v nichž R³ znamená ethyl.

8. Tetrahydrofuran-3,4-diolové deriváty obecného
10 vzorce I podle nároku 1 ze skupiny
(2R, 3R, 4S, 5R)-2-/6-(2,2-difenylethylamino)-(pyrrolidin-3R-ylamino)purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R, 3S, 4R, 5R)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-(2-/2-
15 (1-methyl-1H-imidazol-4-yl)ethylamino/-6-fenethylaminopurin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-/2-(trans-4-aminocyklohexylamino)-6-(2,2-difenylethylamino)purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

20 nebo soli a solváty těchto látek.

9. Tetrahydrofuran-3,4-diolový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-/6-amino-2-(2R-hydroxycyklopent-1R-ylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol nebo jeho soli a solváty.
25

10. Tetrahydrofuryn-3,4-diolový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-/6-amino-2-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol nebo jeho soli a solváty.
30

11. Tetrahydrofuran-3,4-diolový derivát obecného
vzorce I podle nároku 1, kterým je

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-/6-amino-2-(1S-hydroxymethyl
-2-fenylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)t
5 etrahydrofuran-3,4-diolhydrochlorid.

12. Tetrahydrofuran-3,4-diolový derivát obecného
vzorce I podle nároku 1, kterým je

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-/6-amino-2-(1S-hydroxymethyl-2-fenylet-
hylamino)purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydro-
10 furan-3,4-diolmaleát.

13. Tetrahydrofuran-3,4-diolové deriváty obecného
vzorce I podle nároku 1 za skupiny

(2R, 3R, 4S, 5R) -2-/6-(2,2-difenylethylamino)-(pyrrolidin-
3R-ylamino)purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)tetrahydro
15 furan-3,4-diol,

(2R, 3S, 4R, 5R)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)- (2-/2-
(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)ethylamino/-6-fenethylaminopurin-9
-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-/2-(trans-4-aminocyklohexylamino)-6-(2,2-
20 difenylethylamino)purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-
tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(6-(1-ethylpropylamino)-2-/2-(1-methyl-1H-im-
dazol-4-yl)-ethylamino/purin-9-yl)-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-
yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

25 (2R, 3R, 4S, 5R) - (2-(6-cyklopentylamino)-2-/2-(1-methyl-1H-im-
dazol-4-yl)ethylamino/purin-9-yl)-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-
yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R, 3S, 4R, 5R)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-(6-(1S-hydroxy-
methyl-2-fenylethylamino)-2-/2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)et-
30 hylamino/purin-9-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,

- (2R, 3R, 4S, 5R) -2-(6-(3,3-dimethylbutylamino)-2-/(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino/purin-9-yl)-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R, 3R, 4S, 5R) -2-(6-amino-2-cyklopentylaminopurin-9-yl)-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl) tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R, 3R, 4S, 5R) -2-/6-amino-2-(4-fluorfenylamino)purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl) tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R, 3R, 4S, 5R) -2-(6-amino-2-/2-(4-aminofenyl)-ethylamino/-purin-9-yl)-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R, 3R, 4S, 5R) -2-(6-amino-2-/2-(3,4-dihydroxyfenyl)-ethylamino/-purin-9-yl)-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R, 3R, 4S, 5R) -2-(6-amino-2-/2-(4-hydroxyfenyl)-ethylamino/-purin-9-yl)-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- 4-(2-(6-amino-9-/5R-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxytetrahydrofuran-2R-yl/-9H-purin-2-ylamino)-ethyl)-benzen-sulfonamid,
- (2R, 3R, 4S, 5R) -2-(6-amino-2-/2-(4-methoxyfenyl)-ethylamino/purin-9-yl)-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R, 3R, 4S, 5R) -2-/6-amino-2-(bicyklo/2.2.1./hept-2-ylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R, 3R, 4S, 5R) -2-(6-amino-2-/2-(3,4-dimethoxyfenyl)-ethylamino/-purin-9-yl)-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol.
- (2R, 3R, 4S, 5R) -2-/2-/2-(6-aminopyridin-2-yl)-ethylamino/-6-(2,2-difenylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-

06.09.99

- 5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3S,4R,5R)-2-(2-ethyl-5H-tetrazol-5-yl)-5-/6-(3-jodbenzyl-
 amino)-2-(pyrrolidin-3R-ylamino)-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-
 3,4-diol,
 5 (2R,3R,4S,5R)-2-/6-(1-ethylpropylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-
 ethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetra-
 hydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5R)-2-/6-cyklopentylamino-2-(piperidin-1-ylethylami-
 no)-purin-9-yl/-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran
 10 -3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5R)--2-/6-(2,2-difenylethylamino)-2-(2-piperidin-
 1-ylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tet-
 rahydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5R)-2-(6-(2,2-difenylethylamino)-2-/2-(1-methyl-1H-
 15 imidazol-4-yl)-ethylamino/-purin-9-yl)-5-(2-methyl-2H-tetra-
 zol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5R)-2-(6-(3,3-dimethylbutylamino)-2-/2-(1-methyl-
 1H-imidazol-4-yl)-ethylamino/-purin-9-yl)-5-(2-methyl-2H-tet-
 razol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
 20 (2R,3R,4S,5R)-2-(6-(3-jodbenzylamino)-2-/2-(1-methyl-1H-imida-
 zol-4-yl)-ethylamino/-purin-9-yl)-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-
 yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5R)-2-(6-benzylamino-2-/2-(1-methyl-1H-imidazol-4-
 yl)-ethylamino/-purin-9-yl)-5-(2-methyl-5H-tetrazol-5-yl)-tet-
 25 - rahydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5R)-2-(6-(2-cyklohexylethylamino)-2-/2-(1-methyl-1H-
 -imidazol-4-yl)-ethylamino/-purin-9-yl)-5-(2-methyl-2H-tetra-
 zol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5R)-2-(6-(1S-hydroxymethyl-2-fenylathylamino)-2-/2-
 30 (1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino/-purin-9-yl)-5-(2-met

- hyl-2H-tetrazol-5-yl) tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5R)-2-(6-(1-ethylpropylamino)-2-/2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino/-purin-9-yl)-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
5 (2R,3R,4S,5R)-2-(2-/2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino/-6-fenethylaminopurin-9-yl)-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5R)-2-/2-(trans-4-aminocyklohexylamino)-6-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
10 (2R,3R,4S,5R)-2-/6-cyklopentylamino-2-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5R)-2-/6-amino-2-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
15 (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-2-/2-(3,4-dimethoxyfenyl)-ethylamino/-purin-9-yl)-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5R)-2-/6-amino-2-(bicyklo/2.2.1/hept-2-ylamino)-purin-9-yl/-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
20 (2R,3R,4S,5R)-2-(6-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-2-/2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino/purin-9-yl)-5-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
25 (2R,3R,4S,5R)-2-(6-cyklopentylamino-2-/2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino/-purin-9-yl)-5-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-ethylamino/-purin-9-yl)-5-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
30

05.09.99

3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-/6-(2,2-difenylethylamino)-2-(2-pyrrolidinylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

5 (2R,3R,4S,5R)-2-/6-(2,2-difenylethylamino)-2-(2-morfolin-4-ylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-/2-(1,1-dioxotetrahydro-1.lambda.6.thiofen-3-ylamino)-6-(2,2-difenylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

10 (2R,3R,4S,5R)-2-/6-(2,2-difenylethylamino)-2-(2-piperidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-/6-(2,2-difenylethylamino)-2-(2-hydroxyethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

15 (2R,3S,4R,5R)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-/6-(3-jodobenzylamino)-2-(morfolin-4-ylethylamino)-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol,

20 (2R,3S,4R,5R)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-/2-(2-morfolin-4-ethylamino)-6-fenethylaminopurin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-/2-/2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino/-6-(2-morfolin-4-ylethylamino)-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol,

25 (2R,3R,4S,5R)-2-(6-(3,3-dimethylbutylamino)-2-/2-(pyridin-2-ylamino)-ethylamino/-purin-9-yl)-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R,2R,4S,5R)--2-/6-(3,3-dimethylbutylamino)-2-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-

30

05.09.99

yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-/6-amino-2-(trans-4-aminocyklohexylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

5 (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-2-/2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)ethylamino/-purin-9-yl)-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-2-/2-(pyridin-2-ylamino)ethylamino/-purin-9-yl)-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

10 (2R,3R,4S,5R)-2-(6-(3,3-dimethylbutylamino)-2-/2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino/-purin-9-yl)-5-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-(2-/2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino/-6-fenethylaminopurin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

15 (2R,3R,4S,5R)-2-(6-benzylamino-2-/2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino/-purin-9-yl)-5-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

20 (2R,3R,4S,5R)-2-(6-(1-ethylpropylamino)-2-/2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino/-purin-9-yl)-5-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-/6-(3,3-dimethylbutylamino)-2-(2R-hydroxy-(R)-cyklopentylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

25 (2R,3R,4S,5R)-2-/6-benzylamino-2-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-/6-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamin-2-(pyrrolidin-3-ylamino)-purin-9-yl/-

30

05.09.99

- tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5R)-2-/6-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-2-(2-pyridin-2-ylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
5 (2R,3R,4S,5R)-2-/6-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-2-pyrrolidin-3S-ylamino)-purin-9-yl/-5-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5R)-2-/2-(1-benzylpyrrolidin-3-ylamino)-6-(1-ethylpropylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
10 (2R,3R,4S,5R)-2-/2-(1-benzylpyrrolidin-3-ylamino)-6-cyklopentylaminopurin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
2R,3R,4S,5R)-2-/2-(trans-4-aminocyklohexylamino)-6-(1-ethylpropylamino)-purin-9-yl/-5-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
15 (2R,3R,4S,5R)-2-/6-(1-ethylpropylamino)-2-(2-piperidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3S,4R,5R)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-/2-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-6-(2-piperidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol,
20 (2R,3R,4S,5R)-2-/6-(1-ethylpropylamino)-2-(2-morfolin-4-ylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
25 (2R,3R,4S,5R)-2-/cyklopentylamino-2-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
2R,3R,4S,5R)-2-/6-(2-cyklohexylethylamino)-2-(pyrrolidin-3R-ylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydro-

05.09.99

furan-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-/6-(2-cyklohexylethylamino)-2-(pyrrolidin-3S-ylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

5 (2R,3S,4R,5R)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-/6-fenethylamino-2-(pyrrolidin-3R-ylamino)-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol
(2R,3R,4S,5R)-2-/2-(1-benzylpyrrolidin-3-ylamino)-6-fenethylaminopurin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofu-

10 ran-3,4-diol,
(2R,3S,4R,5R)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-/6-(3-jodbenzylamino)-2-(pyrrolidin-3S-ylamino)-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-/2-(1-benzylpyrrolidin-3-ylamino)-6-(3-jodbenzylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

15 (2R,3S,4R,5R)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-/6-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-2-(2-morfolin-4-ylethylamino)-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-/2-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-6-fenethylaminopurin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol,

20 (2R,3R,4S,5R)-2-/6-cyklopentylamino-2-(2-piperidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl/5-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

25 (2R,3R,4S,5R)-2-/6-cyklopentylamino-2-(2-pyrrolidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

N-(2-(6-(2,2-difenylethylamino)-9-/5R-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-3R,4S-dihydroxytetrahydrofuran-2R-yl/-9H-purin-2-ylamino)ethyl)-guanidin,

30

06.09.99

- (2R,3R,4S,5R)-2-/2-(2-aminoethylamino)-6-(2,2-difenylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- 5 (2R,3R,4S,5R)-2-/6-(2,2-difenylethylamino)-2-(pyrrolidin-3S-ylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R,3S,4R,5R)-2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-/2-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-6-(2-morfolin-4-ylethylamino)-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- 10 (2R,3R,4S,5R)-2-/6-amino-2-(2-hydroxymethylbenzylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R,3R,4S,5R)-2-/2-(trans-4-aminocyklohexylamino)-6-(1-ethylpropylamino)-purin-9-yl/-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- 15 (2R,3R,4S,5R)-2-/6-(1-ethylpropylamino)-2-(2R-hydroxy-(R)-cyklopentylamino)-purin-9-yl/-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R,3R,4S,5R)-2-/6-(1-ethylpropylamino)-2-(2-pyridin-2-ylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- 20 (2R,3R,4S,5R)-2-/6-(1-ethylpropylamino)-2-(2-pyrrolidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- 25 (2R,3R,4S,5R)-2-/6-(1-ethylpropylamino)-2-(2-morfolin-4-ylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R,3R,4S,5R)-2-/2-(trans-4-aminocyklohexylamino)-6-cyklopentylaminopurin-9-yl/-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- 30

- (2R, 3R, 4S, 5R) -2-/2- (trans-4-aminocyklohexylamino) -6- (2,2-difenylethylamino) -purin-9-yl/-5- (2-methyl-2H-tetrazol-5-yl) -tetrahydrofuran-3,4-diol,
- 5 (2R, 3R, 4S, 5R) -2-/6- (2,2-difenylethylamino) -2- (pyrrolidin-3R-ylamino) -purin-9-yl/-5- (2-methyl-2H-tetrazol-5-yl) -tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R, 3R, 4S, 5R) -2-/6- (2,2-difenylethylamino) -2- (-1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino) -purin-9-yl/-5- (2-methyl-2H-tetrazol-5-yl) -tetrahydrofuran-3,4-diol,
- 10 (2R, 3R, 4S, 5R) -2-/6- (2,2-difenylethylamino) -2- (2R-hydroxy-(R)-cyklopentylamino) -purin-9-yl/-5- (2-methyl-2H-tetrazol-5-yl) -tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R, 3R, 4S, 5R) -2-/6- (2,2-difenylethylamino) -2- (2-pyridin-2-yl-ethylamino) -purin-9-yl/-5- (2-methyl-2H-tetrazol-5-yl) -tetrahydrofuran-3,4-diol,
- 15 (2R, 3R, 4S, 5R) -2-/6- (2,2-difenylethylamino) -2- (2-morfolin-4-ylethylamino) -purin-9-yl/-5- (2-methyl-2H-tetrazol-5-yl) -tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R, 3R, 4S, 5R) -2-/6- (2,2-difenylethylamino) -2- (1S-hydroxymethyl-2-methylpropylamino) -purin-9-yl/-5- (2-methyl-5H-tetrazol-5-yl) -tetrahydrofuran-3,4-diol,
- 20 (2R, 3R, 4S, 5R) -2-/2- (trans-4-aminocyklohexylamino) -6- (3-jodobenzylamino) -purin-9-yl/-5- (2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl) -tetrahydrofuran-3,4-diol,
- 25 (2R, 3R, 4S, 5R) -2-/2- (trans-4-aminocyklohexylamino) -6- cyklopentylaminopurin-9-yl/-5- (2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl) -tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R, 3S, 4R, 5R) -2- (2-ethyl-2-tetrazol-5-yl) -5-/6- fenethylamino-2- (2-piperidin-1-ylathylamino) -purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- 30

06.09.99

- (2R, 3S, 4R, 5R) -2-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-5-/6-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-2-(2-piperidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R, 3R, 4S, 5R) -2-/6-cyklopentylamino-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R, 3R, 4S, 5R) -2-/2-(trans-4-aminocyklohexylamino)-6-(3-jodobenzylamino)-purin-9-yl/-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R, 3R, 4S, 5R) -2-/6-(3-jodobenzylamino)-2-(2-piperidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R, 3R, 4S, 5R) -2-/6-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-2-(2-piperidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R, 3R, 4S, 5R) -2-/6-(3-jodobenzylamino)-2-(2-pyrrolidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R, 3R, 4S, 5R) -2-/2-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-6-(3-jodobenzylamino)-purin-9-yl/-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R, 3R, 4S, 5R) -2-/2,6-bis-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R, 3R, 4S, 5R) -2-/6-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-2-(2-pyrrolidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,
- (2R, 3R, 4S, 5R) -2-/6-cyklopentylamino-2-(2-pyrrolidin-1-ylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-/6-(2,2-difenylethylamino)-2-(tetrahydropyran-4-ylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-/6-(2,2-difenylethylamino)-2-(tetrahydrothiopyran-4-ylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-/6-(2,2-difenylethylamino)-2-(1,1-dioxohexahydro-1.lambda.6-thiopyran-4-ylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol,

a soli a solváty těchto látek.

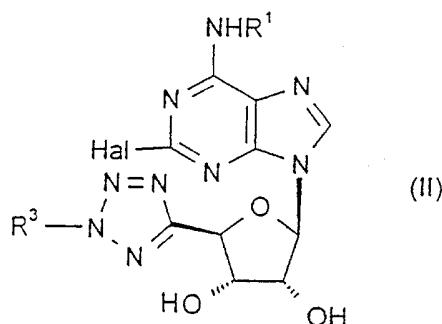
14. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje tetrahydrofuran-3,4-diolové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 až 13 spolu s fyziologickými ředidly nebo nosiči.

15. Tetrahydrofuran-3,4-diolové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 13 pro použití k léčebným účelům.

16. Použití tetrahydrofuran-3,4-diolových derivátů obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 13 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení nebo profylaxi zánětlivých onemocnění, například astmatu nebo obstruktivních plicních onemocnění (COPD).

17. Způsob léčení zánětlivých onemocnění, jako astmatu nebo COPD, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává účinné množství derivátu obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 13.

18. Sloučenina obecného vzorce II



kde

Hal znamená atom halogenu a

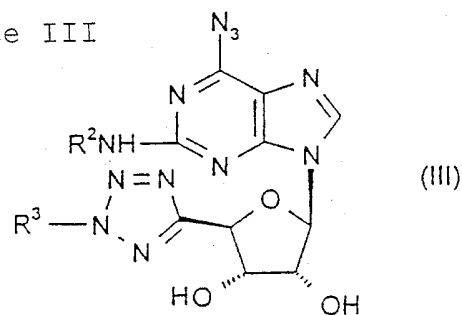
R^1 má význam, uvedený v nároku 1,
nebo chráněný derivát této látky.

5 19. Sloučenina podle nároku 18, v níž Hal znamená atom chloru.

20. Sloučenina podle nároku 18, v níž Hal znamená atom fluoru.

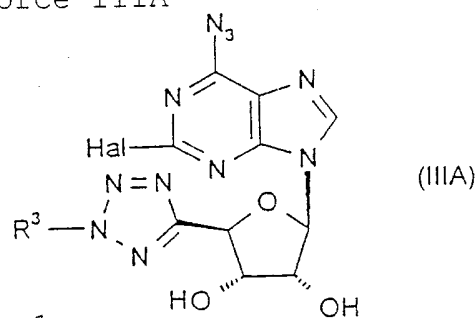
10 21. Sloučenina podle některého z nároků 18 až 20, v níž R^1 znamená atom vodíku.

22. Sloučenina obecného vzorce III



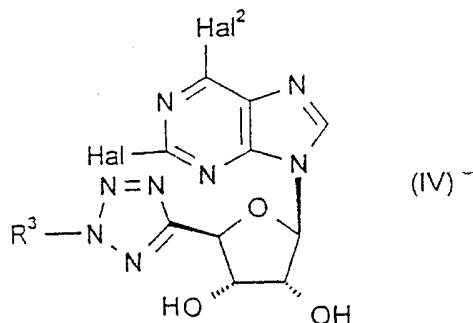
kde R^2 a R^3 mají význam, uvedený v nároku 1,
nebo její chráněný derivát.

23. Sloučenina obecného vzorce IIIA



25 kde R^3 má význam, uvedený v nároku 1 a
Hal znamená atom halogenu,
nebo její chráněný derivát.

24. Sloučenina obecného vzorce IV

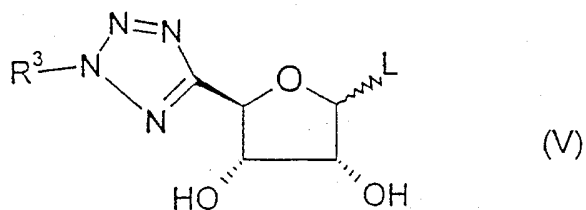


05.09.99

kde Hal a Hal² nezávisle znamenají atom halogenu a
R³ má význam, uvedený v nároku 1,
nebo její chráněný derivát.

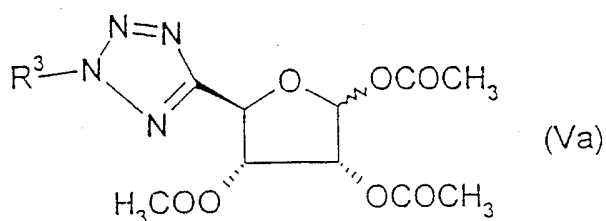
25. Sloučenina podle nároku 24, v níž Hal a Hal² zna-
menají atomy chloru.

26. Sloučenina obecného vzorce V



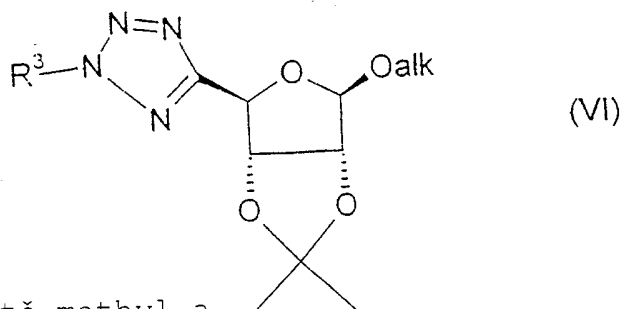
kde R³ má význam, uvedený v nároku 1 a
L znamená odštěpitelnou skupinu,
nebo její chráněný derivát.

27. Sloučenina podle nároku 26, obecného vzorce Va



kde R³ má význam, uvedený v nároku 1.

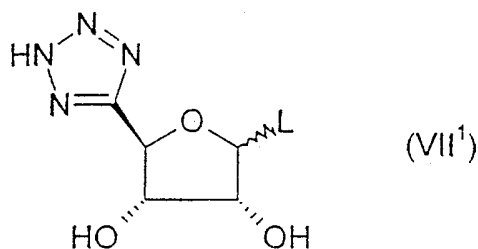
28. Sloučenina podle nároku 26, obecného vzorce VI



kde alk znamená C₁₋₆-alkyl, zvláště methyl a
R³ má význam, uvedený v nároku 1.

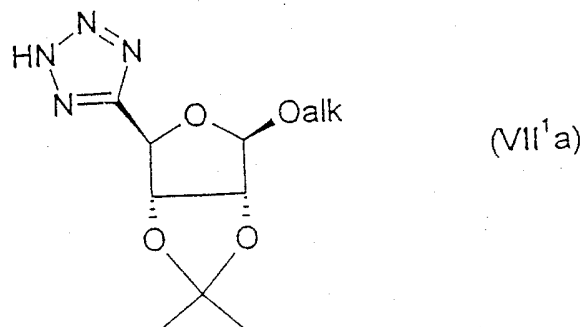
29. Sloučenina podle některého z nároků 18 až 28, v níž R^3 znamená ethyl.

30. Sloučenina obecného vzorce VII¹



kde L znamená odštěpitelnou skupinu nebo její chráněný derivát.

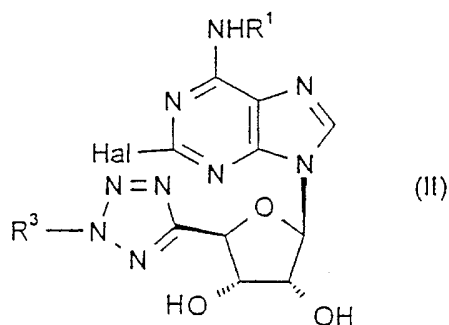
31. Sloučenina podle nároku 30, obecného vzorce VII^{1a}



kde alk znamená C₁₋₆-alkyl, zvláště methyl.

32. Způsob výroby tetrahydrofuran-3,4-diolových derivátů obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

a) nechá reagovat odpovídající sloučenina obecného vzorce II

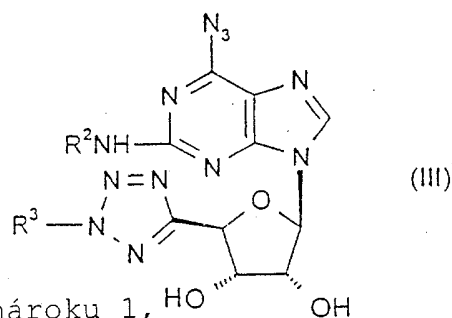


kde Hal znamená atom halogenu a

R^1 a R^2 mají význam, uvedený v nároku 1,

nebo její chráněný derivát se sloučeninou oecného vzorce R^2NH_2 , kde R^2 má význam, uvedený v nároku 1 nebo s chráněným derivátem této sloučeniny,

b) při přípravě sloučenin obecného vzorce I, v němž R^1 znamená atom vodíku se redukuje sloučenina obecného vzorce III



kde R^2 a R^3 mají význam, uvedený v nároku 1, nebo chráněný derivát této látky, nebo se

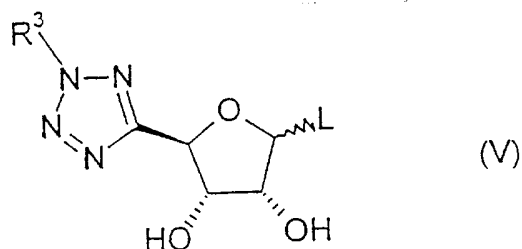
c) zbaví ochranných skupin chráněný derivát tetrahydrofuran-3,4-diolu obecného vzorce I,

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

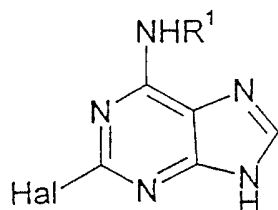
33. Způsob podle nároku 32, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se užije výchozí látka obecného vzorce II, v němž Hal znamená atom fluoru.

34. Způsob podle nároku 32, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se užije výchozí látka obecného vzorce II, v němž Hal znamená atom chloru.

35. Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce II nebo jejího chráněného derivátu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V



kde R^3 má význam, uvedený v nároku 1 a L znamená odštěpitelnou skupinu, nebo její chráněný derivát, se sloučeninou obecného vzorce VIII



(VIII)

kde R¹ má význam, uvedený v nároku 1 a

Hal znamená atom halogenu,

načež se popřípadě odstraní ochranné skupiny a popřípadě se zavedou jiné ochranné skupiny.

5 36. Způsob podle nároku 35, v y z n a č u j í c í s e t í m, že Hal znamená atom fluoru.

37. Způsob podle nároku 35 nebo 36, v y z n a č u - c í s e t í m, že R¹ znamená atom vodíku.

10 38. Způsob podle některého z nároků 35 až 37, v y z - n a č u j í c í s e t í m, že L znamená acetyloxyskupinu a obě hydroxyskupiny sloučeniny vzorce V jsou chráněny jako acetylestery.

15 39. Způsob podle některého z nároků 35 až 38, v y z - n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina vzorce II převede na derivát vzorce I jakýmkoliv známým způsobem.

40. Způsob podle některého z nároků 32 až 39, v y z - n a č u j í c í s e t í m, že R³ znamená ethyl.

20 41. Způsob podle nároku 39, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou vzorce I je (2R,3R,4S,5R)-2-/6-amino-2-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-purin-9-yl/-5-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol nebo jeho sůl nebo solvát.

Zastupuje :