



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) 327997

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07H 19/16 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07H 19/173 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20040969	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2002.08.06 PCT/US02/24696
(22)	Inng.dag	2004.03.05	(85)	Videreføringsdag	2004.03.05
(24)	Løpedag	2002.08.06	(30)	Prioritet	2001.08.08, US, 311069
(41)	Alm.tilgj	2004.04.19			
(45)	Meddelt	2009.11.09			
(73)	Innehaver	CV Therapeutics Inc, 3172 Porter Drive, CA94304 PALO ALTO, US			
(72)	Oppfinner	Jeff A Zablocki, 580 Sleeper Avenue, CA94040 MOUNTAIN VIEW, US Elfatih O Elzein, 4644 Creekwood Drive, CA94555 FREMONT, US Venkata Palle, D-011 Oakwood Estate, Akash Neem Marg, DLF-Phase II, 122001 GURGAON , IN Vaibhav Varkhedkar, 707 Continental Circle, No 1011, CA94040 MOUNTAIN VIEW, US			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vik, 0118 OSLO			

(54)	Benevnelse	A3-adenosinreseptoragonist, fremgangsmåte for fremstilling og anvendelse derav, og farmasøytisk preparat omfattende slik			
(56)	Anførte publikasjoner	Archives of Pharmacology, vol. 360, no. 2, 1999, s. 103-108.			
(57)	Sammendrag				

Nye forbindelser med formel I er A₃-adenosinreseptoragonister som er anvendelige for behandling av forskjellige sykdomstilstander, innbefattende cancer, kardial iskemi, leukopeni og nøyttropeni. Forbindelsene har formel I hvor: R¹ er eventuelt substituert lavere alkyl, eventuelt substituert sykloalkyl, eventuelt substituert aryl eller eventuelt substituert heteroaryl;
X er en kovalent binding eller eventuelt substituert alkylene; R² er R⁴-Z-Y- C≡C- eller eventuelt substituert pyrazolyl, hvor Y er eventuelt substituert alkylene, Z er oksygen, svovel eller -NH-, og R⁴ er eventuelt substituert aryl eller eventuelt substituert heteroaryl; og R³ er hydroksymetyl eller -C(O)-NR⁵R⁶, hvor R⁵ og R⁶ er uavhengig av hverandre hydrogen eller lavere alkyl.

Område for oppfinnelsen

Denne oppfinnelse angår nye adenosin- A_3 -reseptoragonister som er anvendelige ved behandling av neurologiske forstyrrelser, hjerteforstyrrelser og andre cellulære proliferasjonsforstyrrelser. Oppfinnelsen angår også fremgangsmåter for fremstilling av slike forbindelser, anvendelse av forbindelsene til fremstilling av et farmasøytisk preparat, og farmasøytiske preparater som inneholder forbindelsene.

Bakgrunn

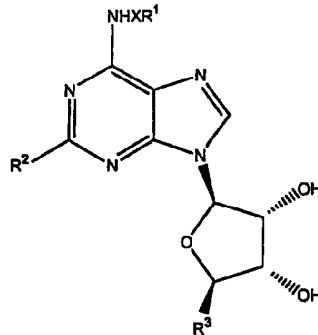
Adenosin er et naturlig forekommende nukleosid som har en biologisk virkning ved å innvirke på en familie med adenosinreseptorer kjent som A_1 , A_{2a} , A_{2b} og A_3 , som alle modulerer viktige fysiologiske prosesser. For eksempel vil stimulering av A_1 -adenosinreseptorene forkorte varigheten og minske amplituden av virkningspotensialet hos AV-nodalceller, og følgelig forlenge den refraktære perioden hos AV-nodalcellen. Stimulering av A_1 -reseptorer innebærer således en fremgangsmåte for behandling av supraventrikulær takykardi, innbefattende terminering av nodal gjekkommende takykardi, og kontroll med ventrikulærhastighet under atrieflimmer og -flutter. A_{2A} -adenosinreseptorer modulerer koronar vasodilasjon, A_{2B} -reseptorer er implisert i mastcelleaktivering, astma, vasodilasjon, regulering av cellevekst, intestinal-funksjon og modulering av neurosekresjon (se "Adenosine A_{2B} Receptors as Therapeutic Targets, Drug Dev Res, 45:198; Feoktistov et al., Trends Pharmacol Sci, 19:148-153). A_3 -adenosinreseptorer modulerer celleproliferasjonsprosesser. Forbindelser som er A_3 -reseptoragonister har spesielt anvendelse innen terapeutisk og/eller profylaktisk behandling av cancer, hjertesykdom, infertilitet, nyresykdom og CNS-forstyrrelser. I tillegg stimulerer A_3 -reseptoragonister celleproliferasjon i benmarg og induserer således sekresjon av G-CSF i kroppen. Følgelig er A_3 -reseptoragonister anvendelige for å motvirke at medikamentene, spesielt kjemoterapeutiske medikamenter, har toksiske bivirkninger som leukopeni og nøytropeni.

Få ligander for A_3 -adenosinreseptoren er blitt rapportert. Noen ikke-selektive N^6 -substituerte adenosinderivater er blitt beskrevet som agonister for A_3 -reseptoren, innbefattende APNEA (N^6 -2-(4-aminofenyl)etyladenosin), som med hell er blitt anvendt som en radioligand i sin joderte form (Zhou et al.). Typiske A_1 - og A_2 -reseptorantagonister for xantin og ikke-xantin synes imidlertid ikke å binde seg til denne reseptor (Zhou et al.).

Følgelig er det ønskelig å tilveiebringe forbindelser som er A_3 -reseptoragonister. Fortrinnsvis bør forbindelsene være selektive for A_3 -reseptoren, for således å unngå bivirkninger forårsaket av vekselvirkninger med andre adenosinreseptorer.

Sammenfatning av oppfinnelsen

Det er et mål med denne oppfinnelse å tilveiebringe A₃-reseptoragonister. Et første aspekt ved oppfinnelsen angår følgende forbindelser med formel I:



Formel I

hvor:

R¹ er: C₁-C₆-alkyl; C₃-C₆-sykloalkyl; fenyl; pyridyl; pyrrolyl; eller benzyl som eventuelt er substituert med halogen;

X er en kovalent binding;

R² er R⁴-Z-Y-C≡C- hvor Y er C₁-C₆-alkylen, Z er oksygen, og R⁴ er fenyl som eventuelt er substituert med metoksy eller klor;

eller pyrazolyl som eventuelt er substituert med pyridyl, kinolinyl, pyrimidinyl,

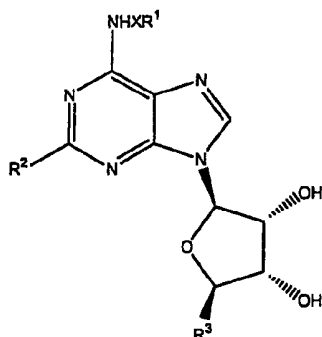
benzoksazolyl, C₁-C₆-alkylaminokarbonyl, C₁-C₆-halogenalkylaminokarbonyl, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksykarbonyl, C₃-C₆-sykloalkylaminokarbonyl, fenyl som eventuelt er substituert med C₁-C₆-alkyl eller C₁-C₆-alkoksy eller halogen; isokinolyl; eller benzyl; R³ er hydroksymetyl.

Et andre aspekt ved denne oppfinnelse angår et farmasøytisk preparat som omfatter en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I og minst én farmasøytisk akseptabel eksipiens.

Et tredje aspekt ved denne oppfinnelse angår anvendelse av forbindelsen med formel I, til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av en sykdomstilstand hos et pattedyr, hvor sykdomstilstanden kan mildnes ved behandling med en A₃-adenosinreseptoragonist. Slike sykdomstilstander innbefatter cancer, renal og kardial iskemi, neurodegenererende forstyrrelser, infertilitet, nøytropeni, nyrelidelse og forstyrrelser i sentralnervesystemet.

Et fjerde aspekt ved denne oppfinnelse angår fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene med formel I.

Oppfinnelsen angår således en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I:



hvor:

5 R^1 er: C_1 - C_6 -alkyl; C_3 - C_6 -sykloalkyl; fenyl; pyridyl; pyrrolyl; eller benzyl som eventuelt er substituert med halogen;

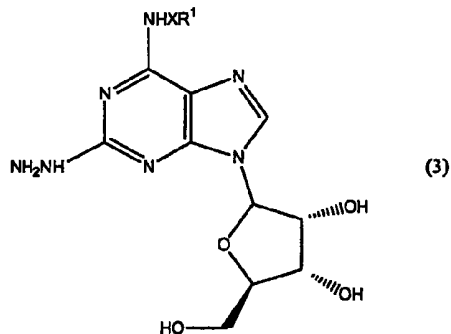
X er en kovalent binding;

R^2 er eventuelt substituert pyrazol-1-yl, og

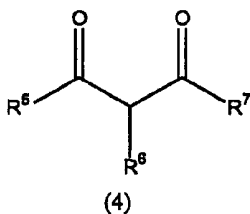
R^3 er hydroksymetyl,

kjennetegnet ved at fremgangsmåten omfatter å bringe en forbindelse med formel:

10

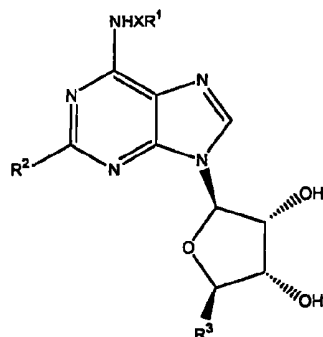


i kontakt med en forbindelse med formel:



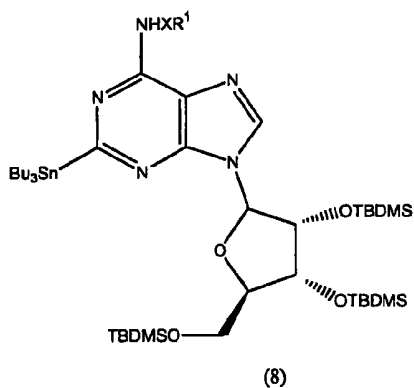
15

Oppfinnelsen angår også en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I:

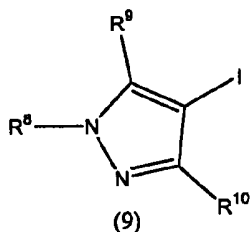


hvor:

- 5 R^1 er: C_1 - C_6 -alkyl; C_3 - C_6 -sykloalkyl; fenyl; pyridyl; pyrrolyl; eller benzyl
som eventuelt er substituert med halogen;
 X er en kovalent binding;
kjennetegnet ved at fremgangsmåten omfatter å bringe en forbindelse med formel:



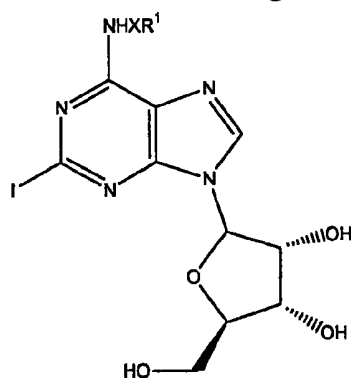
- 10 i kontakt med en forbindelse med formel:



- 15 hvor R^8 , R^9 og R^{10} uavhengig av hverandre er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoksy, sykloalkyl, sykloalkenyl, acyl, acylamino, acyloksy, amino, aminokarbonyl, alkoksykarbonylamino, azido, cyano, halogen, hydroksy, keto, tiokarbonyl, karboksy, karboksyalkyl(en alkylester), aryltio, heteroaryl, heteroaryltio, heterosyklyltio, tiol, alkyltio, aryl, aryloksy, aralkyl, heteroaryl, aminosulfonyl, aminokarbonylamino,

heteroaryloksy, heterosyklyl, heterosyklooksy, hydroksyamino, alkoksyamino, nitro, -SO-alkyl, -SO-aryl, -SO-heteroaryl, -SO₂-alkyl, SO₂-aryl eller -SO₂-heteroaryl; i nærvær av et palladiumkompleks og et kobbersalt i et inert løsningsmiddel, og så bringe produktet i kontakt med en svak syre.

- 5 Oppfinnelsen angår videre en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge krav 1, hvor R² er R⁴-Z-Y-C≡C-, kjennetegnet ved at fremgangsmåten omfatter å bringe en forbindelse med formel:



(12)

i et inert løsningsmiddel i kontakt med en forbindelse med formel:



(13)

10

i nærvær av en svak base, et kobbersalt og en palladiumkatalysator.

- Av forbindelsene med formel I innbefatter en foretrukket klasse slike hvor R² er eventuelt substituert pyrazol-1-yl, spesielt hvor R¹ er eventuelt substituert C₁-C₆-alkyl eller eventuelt substituert fenyl, pyridyl, pyrrolyl eller benzyl, R³ er hydroksymetyl, og X er en kovalent binding. Av disse forbindelser innbefatter én foretrukket gruppe slike forbindelser hvor R² er pyrazol-1-yl substituert med eventuelt substituert lavere alkyl, ester, aminokarbonyl, eventuelt substituert fenyl eller benzyl.

- En foretrukket undergruppe innbefatter slike forbindelser hvor R² er pyrazol-1-yl substituert med eventuelt substituert fenyl eller eventuelt substituert alkyl, og R¹ er eventuelt substituert alkyl. Mer foretrukket er de forbindelser hvor R¹ er lavere alkyl med 1-3 karbonatomer og R² er pyrazol-1-yl substituert med fenyl eller benzyl som har metoksy- eller klorsubstituent.

- En foretrukket klasse innbefatter forbindelser hvor R² er pyrazol-4-yl som eventuelt er substituert med eventuelt substituert fenyl eller eventuelt substituert alkyl, spesielt hvor R¹ er eventuelt substituert alkyl og X er en kovalent binding. Mer foretrukket er de forbindelser hvor R¹ er lavere alkyl.

- En foretrukket klasse innbefatter de forbindelser hvor R² er R⁴-Z-Y-C≡C-, spesielt hvor R⁴ er eventuelt substituert fenyl, og Y er alkylene med 1, 2 eller 3

karbonatomer. Av disse forbindelser innbefatter en foretrukket gruppe de forbindelser hvor R^4 er fenyl som eventuelt er substituert med metoksy eller klor, og Y er metylen, R^1 er eventuelt substituert lavere alkyl, R^3 er hydroksymetyl, X er en kovalent binding, og Z er oksygen.

5

Definisjoner og generelle parametere

I den foreliggende beskrivelse er det ment at de følgende anvendte ord og betydninger generelt har betydningene angitt nedenfor, unntatt i den grad sammenhengen de er brukt i angir noe annet.

10

Betegnelsen "alkyl" angir en forgrenet eller uforgrenet, mettet hydrokarbonkjede med 1-20 karbonatomer som er et monoradikal. Denne betegnelse kan eksemplifiseres med grupper som metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl, n-heksyl, n-decyl og tetradecyl.

Betegnelsen "substituert alkyl" angir:

15

1) en alkylgruppe som definert ovenfor, og som har 1, 2, 3, 4 eller 5 substituent, fortrinnsvis 1-3 substituent, valgt blant alkenyl, alkynyl, alkoksy, sykloalkyl, sykloalkenyl, acyl, acylamino, acyloksy, amino, aminokarbonyl, alkoksykarbonylamino, azido, cyan, halogen, hydroksy, keto, tiokarbonyl, karboksy, karboksyalkyl, aryltio, heteroaryltio, heterosyklyltio, tiol, alkyltio, aryl, aryloksy, heteroaryl, aminosulfonyl, aminokarbonylamino, heteroaryloksy, heterosyklyl, heterosykloksy, hydroksyamino, alkoksyamino, nitro, -SO-alkyl, -SO-aryl, -SO-heteroaryl, -SO₂-alkyl, SO₂-aryl og -SO₂-heteroaryl. Så sant definisjonen ikke setter andre begrensninger, kan alle substituent i tillegg eventuelt være substituert med 1, 2 eller 3 substituent valgt blant alkyl, karboksy, karboksyalkyl, aminokarbonyl, hydroksy, alkoksy, halogen, CF₃, amino, substituert amino, cyan og -S(O)_nR, hvor R er alkyl, aryl eller heteroaryl, og n er 0, 1 eller 2; eller

20

25

30

2) en alkylgruppe som definert ovenfor, og som er avbrutt med 1-10 atomer valgt blant oksygen, svovel og NR_a, hvor R_a er valgt blant hydrogen, alkyl, sykloalkyl, alkenyl, sykloalkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl og heterosyklyl. Alle substituent kan eventuelt i tillegg være substituert med alkyl, alkoksy, halogen, CF₃, amino, substituert amino, cyan eller -S(O)_nR, hvor R er alkyl, aryl eller heteroaryl, og n er 0, 1 eller 2; eller

35

3) en alkylgruppe som definert ovenfor, og som har både 1, 2, 3, 4 eller 5 substituent, som definert ovenfor, og som også er avbrutt med 1-10 atomer, som definert ovenfor.

Betegnelsen "lavere alkyl" angir en forgrenet eller uforgrenet, mettet hydrokarbonkjede med 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 karbonatomer som er et monoradikal. Denne betegnelse kan eksemplifiseres med grupper som metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl og n-heksyl.

5 Betegnelsen "substituert lavere alkyl" angir lavere alkyl som definert ovenfor, og som har 1-5 substituent, fortrinnsvis 1, 2 eller 3 substituent, som definert for substituert alkyl, eller en lavere alkylgruppe som definert ovenfor, og som er avbrutt med 1, 2, 3, 4 eller 5 atomer, som definert for substituert alkyl, eller en lavere alkylgruppe som definert ovenfor, og som har både 1, 2, 3, 4 eller 5 substituent, som definert
10 ovenfor, og også er avbrutt med 1, 2, 3, 4 eller 5 atomer, som definert ovenfor.

Betegnelsen "alkylen" angir et diradikal av en forgrenet eller uforgrenet, mettet hydrokarbonkjede som fortrinnsvis har fra 1 til 20 karbonatomer, fortrinnsvis 1-10 karbonatomer, mer foretrukket 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 karbonatomer. Denne betegnelse kan eksemplifiseres med grupper som metylen (-CH₂-), etylen (-CH₂CH₂-), propylen-
15 isomerene (f.eks. -CH₂CH₂CH₂- og -CH(CH₃)CH₂-).

Betegnelsen "lavere alkylene" angir et diradikal av en forgrenet eller uforgrenet, mettet hydrokarbonkjede som fortrinnsvis har 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 karbonatomer.

Betegnelsen "substituert alkylene" angir:

- 20 (1) en alkylengruppe som definert ovenfor, og som har 1, 2, 3, 4 eller 5 substituent valgt blant alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoksy, sykloalkyl, sykloalkenyl, acyl, acylamino, acyloksy, amino, aminokarbonyl, alkoksykarbonylamino, azido, cyan, halogen, hydroksy, keto, tiokarbonyl, karboksy, karboksyalkyl, aryltio, heteroaryltio, hetero-
25 syklyltio, tiol, alkyltio, aryl, aryloksy, heteroaryl, aminosulfonyl, aminokarbonylamino, heteroaryloksy, heterosyklyl, heterosyklooksy, hydroksyamino, alkoksyamino, nitro, -SO-alkyl, -SO-aryl, -SO-heteroaryl, -SO₂-alkyl, SO₂-aryl og -SO₂-heteroaryl. Så sant definisjonen ikke setter andre begrensninger, kan alle substituent eventuelt være ytterligere substituert med 1, 2 eller 3 substituent
30 valgt blant alkyl, karboksy, karboksyalkyl, aminokarbonyl, hydroksy, alkoksy, halogen, CF₃, amino, substituert amino, cyan og -S(O)_nR, hvor R er alkyl, aryl eller heteroaryl, og n er 0, 1 eller 2; eller
- 35 (2) en alkylengruppe som definert ovenfor, og som er avbrutt med 1-20 atomer fritt valgt blant oksygen, svovel og NR_a-, hvor R_a er valgt blant hydrogen, eventuelt substituert alkyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, aryl, heteroaryl og heterosyklyl, eller grupper valgt blant karbonyl, karboksyester, karboksamid og sulfonyl; eller

- (3) en alkylengruppe som definert ovenfor og som har både 1, 2, 3, 4 eller 5 substituent, som definert ovenfor, og som også er avbrutt med 1-20 atomer, som definert ovenfor. Eksempler på substituerte alkylener er klormetylen (-CH(Cl)-), aminoetylen (-CH(NH₂)CH₂-), metylaminoetylen (-CH(NHMe)CH₂-), 2-karboksypropylenisomerer (-CH₂CH-(CO₂H)CH₂-), etoksyetyl (-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-), etylmetylaminoetyl (-CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂-), 1-etoksy-2-(2-etoksy-etoksy)etan (-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-OCH₂CH₂-OCH₂CH₂-).

Betegnelsen "aralkyl" angir an arylgruppe som er kovalent bundet til en alkylengruppe, hvor aryl og alkylen er som definert her. "Eventuelt substituert aralkyl" angir en eventuelt substituert arylgruppe som er kovalent bundet til en eventuelt substituert alkylengruppe. Slike aralkylgrupper kan eksemplifiseres med benzyl, fenyletyl, 3-(4-metoksyfenyl)propyl.

Betegnelsen "alkoksy" angir gruppen R-O-, hvor R er eventuelt substituert alkyl eller eventuelt substituert sykloalkyl, eller R er en gruppe -Y-Z, hvor Y er eventuelt substituert alkylen og Z er eventuelt substituert alkenyl, eventuelt substituert alkynyl, eller eventuelt substituert sykloalkenyl, hvor alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl og sykloalkenyl er som definert her. Foretrukne alkoksygrupper er alkyl-O- og innbefatter som eksempler metoksy, etoksy, n-propoksy, isopropoksy, n-butoksy, tert.-butoksy, sek.-butoksy, n-pentoksy, n-heksoksy, 1,2-dimetylbutoksy.

Betegnelsen "alkyltio" angir gruppen R-S-, hvor R er som definert for alkoksy.

Betegnelsen "alkenyl" angir et monoradikal av en forgrenet eller uforgrenet, umettet hydrokarbongruppe som fortrinnsvis har fra 2 til 20 karbonatomer, mer foretrukket 2-10 karbonatomer, og enda mer foretrukket 2-6 karbonatomer, og som har 1-6, fortrinnsvis 1, dobbeltbinding (vinyl). Foretrukne alkenylgrupper innbefatter etenyl eller vinyl (-CH=CH₂), 1-propylen eller allyl (CH₂CH=CH₂), isopropylen (-C(CH₃)=CH₂), bisyklo[2.2.1]hepten. I det tilfellet at alkenyl er bundet til nitrogen, kan dobbeltbindingen ikke være i alfastilling til nitrogenet.

Betegnelsen "lavere alkenyl" angir alkenyl som definert ovenfor, og som har fra 2 til 6 karbonatomer.

Betegnelsen "substituert alkenyl" angir en alkenylgruppe som definert ovenfor, og som har 1, 2, 3, 4 eller 5 substituent, og fortrinnsvis 1, 2 eller 3 substituent, valgt blant alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoksy, sykloalkyl, sykloalkenyl, acyl, acylamino, acyloksy, amino, aminokarbonyl, alkoksykarbonylamino, azido, cyan, halogen, hydroksy, keto, tiokarbonyl, karboksy, karboksyalkyl, aryltio, heteroaryltio, heterosyklyltio, tiol, alkyltio, aryl, aryloksy, heteroaryl, aminosulfonyl, aminokarbonylamino, heteroaryloksy, heterosyklyl, heterosyklooksy, hydroksyamino, alkoksyamino, nitro, -SO-alkyl, -SO-aryl, -SO-heteroaryl, -SO₂-alkyl, SO₂-aryl og -SO₂-heteroaryl. Så

sant definisjonen ikke setter andre begrensninger, kan alle substituenten eventuelt være ytterligere substituert med 1, 2 eller 3 substituenten valgt blant alkyl, karboksy, karboksyalkyl, aminokarbonyl, hydroksy, alkoksy, halogen, CF₃, amino, substituert amino, cyan og -S(O)_nR, hvor R er alkyl, aryl eller heteroaryl, og n er 0, 1 eller 2.

5 Betegnelsen "alkynyl" angir et monoradikal av et umettet hydrokarbon, som fortrinnsvis har fra 2 til 20 karbonatomer, mer foretrukket 2-10 karbonatomer, og enda mer foretrukket 2-6 karbonatomer, og som har minst 1 og fortrinnsvis 1-6 acetylenumettetheter (trippebinding). Foretrukne alkynylgrupper innbefatter etynyl, (C≡CH), propargyl (eller propynyl, -C≡CCH₃). I det tilfellet at alkynyl er bundet til nitrogen, kan
10 trippebindingen ikke være i alfastilling til nitrogenet.

 Betegnelsen "substituert alkynyl" angir en alkynylgruppe som definert ovenfor, og som har 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten, og fortrinnsvis 1, 2 eller 3 substituenten, valgt blant alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoksy, sykloalkyl, sykloalkenyl, acyl, acylamino, acyloksy, amino, aminokarbonyl, alkoksykarbonylamino, azido, cyan,
15 halogen, hydroksy, keto, tiokarbonyl, karboksy, karboksyalkyl, aryltio, heteroaryltio, heterosykliltio, tiol, alkyltio, aryl, aryloksi, heteroaryl, aminosulfonyl, aminokarbonylamino, heteroaryloksy, heterosyklil, heterosykllooksy, hydroksyamino, alkoksyamino, nitro, -SO-alkyl, -SO-aryl, -SO-heteroaryl, -SO₂-alkyl, SO₂-aryl og -SO₂-heteroaryl. Så
20 sant definisjonen ikke setter andre begrensninger, kan alle substituenten eventuelt være ytterligere substituert med 1, 2 eller 3 substituenten valgt blant alkyl, karboksy, karboksyalkyl, aminokarbonyl, hydroksy, alkoksy, halogen, CF₃, amino, substituert amino, cyan og -S(O)_nR, hvor R er alkyl, aryl eller heteroaryl, og n er 0, 1 eller 2.

 Betegnelsen "aminokarbonyl" angir gruppen -C(O)NRR, hvor hver R uavhengig av den andre er hydrogen, alkyl, sykloalkyl, aryl, heteroaryl, heterosyklil, eller hvor begge R-grupper er bundet sammen og danner en heterosyklisk gruppe (f.eks. morfolino). Så sant definisjonen ikke setter andre begrensninger, kan alle substituenten eventuelt være ytterligere substituert med 1, 2 eller 3 substituenten valgt blant alkyl, karboksy, karboksyalkyl, aminokarbonyl, hydroksy, alkoksy, halogen, CF₃, amino, substituert amino, cyan og -S(O)_nR, hvor R er alkyl, aryl eller heteroaryl, og n er 0, 1
30 eller 2.

 Betegnelsen "ester" eller "karboksyester" angir gruppen -C(O)OR, hvor R er alkyl, sykloalkyl, aryl, heteroaryl eller heterosyklil, som eventuelt kan være ytterligere substituert med alkyl, alkoksy, halogen, CF₃, amino, substituert amino, cyan eller -S(O)_nR_a, hvor R_a er alkyl, aryl eller heteroaryl, og n er 0, 1 eller 2.

35 Betegnelsen "acylamino" angir gruppen -NRC(O)R, hvor hver R uavhengig av hverandre er hydrogen, alkyl, aryl, heteroaryl eller heterosyklil. Alle substituenten kan eventuelt være ytterligere substituert med alkyl, alkoksy, halogen, CF₃, amino, substituert amino, cyan eller S(O)_nR, hvor R er alkyl, aryl eller heteroaryl, og n er 0, 1 eller 2.

Betegnelsen "acyloksy" angir gruppene $-O(O)C$ -alkyl, $-O(O)C$ -sykloalkyl, $-O(O)C$ -aryl, $-O(O)C$ -heteroaryl, og $-O(O)C$ -heterosyklyl. Så sant definisjonen ikke setter andre begrensninger, kan alle substituenten eventuelt være ytterligere substituert med 1, 2 eller 3 substituenten valgt blant alkyl, karboksy, karboksyalkyl, aminokarbonyl, hydroksy, alkoksy, halogen, CF_3 , amino, substituert amino, cyan og $-S(O)_nR$, hvor R er alkyl, aryl eller heteroaryl, og n er 0, 1 eller 2.

Betegnelsen "aryl" angir en aromatisk, karbosyklisk gruppe med 6-20 karbonatomer som danner en enkelt ring (f.eks. fenyl) eller flere ringer (f.eks. bifenyl), eller flere kondenserte (sammensmeltede) ringer (f.eks. naftyl eller antryl). Foretrukne arylar innbefatter fenyl, naftyl.

Så sant definisjonen ikke setter andre begrensninger for arylsubstituenten, kan slike arylgrupper eventuelt være substituert med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten, fortrinnsvis 1, 2 eller 3 substituenten, valgt blant alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoksy, sykloalkyl, sykloalkenyl, acyl, acylamino, acyloksy, amino, aminokarbonyl, alkoksylkarbonylamino, azido, cyan, halogen, hydroksy, keto, tiokarbonyl, karboksy, karboksylalkyl, aryltio, heteroaryltio, heterosyklyltio, tiol, alkyltio, aryl, aryloksy, heteroaryl, aminosulfonyl, aminokarbonylamino, heteroaryloksy, heterosyklyl, heterosyklooksy, hydroksyamino, alkoksyamino, nitro, $-SO$ -alkyl, $-SO$ -aryl, $-SO$ -heteroaryl, $-SO_2$ -alkyl, SO_2 -aryl og $-SO_2$ -heteroaryl. Så sant definisjonen ikke setter andre begrensninger, kan alle substituenten eventuelt være ytterligere substituert med 1, 2 eller 3 substituenten valgt blant alkyl, karboksy, karboksylalkyl, aminokarbonyl, hydroksy, alkoksy, halogen, CF_3 , amino, substituert amino, cyan og $-S(O)_nR$, hvor R er alkyl, aryl eller heteroaryl, og n er 0, 1 eller 2.

Betegnelsen "aryloksy" angir gruppen aryl-O-, hvor arylgruppen er som definert ovenfor og innbefatter eventuelt substituerte arylgrupper, også som definert ovenfor.

Betegnelsen "aryltio" angir gruppen R-S-, hvor R er som definert for aryl.

Betegnelsen "amino" angir gruppen $-NH_2$.

Betegnelsen "substituert amino" angir gruppen $-NRR$, hvor hver R uavhengig av den andre er valgt blant hydrogen, alkyl, sykloalkyl, aryl, heteroaryl og heterosyklyl, forutsatt at begge R-grupper ikke er hydrogen, eller en gruppe $-Y-Z$, hvor Y er eventuelt substituert alkylen og Z er alkenyl, sykloalkenyl eller alkynyl. Så sant definisjonen ikke setter andre begrensninger, kan alle substituenten eventuelt være ytterligere substituert med 1, 2 eller 3 substituenten valgt blant alkyl, karboksy, karboksylalkyl, aminokarbonyl, hydroksy, alkoksy, halogen, CF_3 , amino, substituert amino, cyan og $-S(O)_nR$, hvor R er alkyl, aryl eller heteroaryl, og n er 0, 1 eller 2.

Betegnelsen "karboksylalkyl" angir gruppene $-C(O)O$ -alkyl, $-C(O)O$ -sykloalkyl, hvor alkyl og sykloalkyl er som definert her, og kan være ytterligere

substituert med alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoksy, halogen, CF₃, amino, substituert amino, cyan eller -S(O)_nR, hvor R er alkyl, aryl eller heteroaryl, og n er 0, 1 eller 2.

Betegnelsen "sykloalkyl" angir sykliske alkylgrupper med fra 3 til 20 karbonatomer, og som har en enkelt syklisk ring eller flere kondenserte ringer. Slike sykloalkylgrupper innbefatter som eksempel strukturer med en enkelt ring, slik som syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, syklooktyl, eller strukturer med flere ringer, slik som adamantyl og bisyklo[2.2.1]heptan, eller sykliske alkylgrupper til hvilke det er kondensert en arylgruppe, f.eks. indan.

Betegnelsen "substituert sykloalkyl" angir sykloalkylgrupper som har 1, 2, 3, 4 eller 5 substituent, og fortrinnsvis 1, 2 eller 3 substituent, valgt blant alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoksy, sykloalkyl, sykloalkenyl, acyl, acylamino, acyloksy, amino, aminokarbonyl, alkoksykarbonylamino, azido, cyan, halogen, hydroksy, keto, tiokarbonyl, karboksy, karboksyalkyl, aryltio, heteroaryltio, heterosyklyltio, tiol, alkyltio, aryl, aryloksy, heteroaryl, aminosulfonyl, aminokarbonylamino, heteroaryloksy, heterosyklyl, heterosykloksy, hydroksyamino, alkoksyamino, nitro, -SO-alkyl, -SO-aryl, -SO-heteroaryl, -SO₂-alkyl, SO₂-aryl og -SO₂-heteroaryl. Så sant definisjonen ikke setter andre begrensninger, kan alle substituent eventuelt være ytterligere substituert med 1, 2 eller 3 substituent valgt blant alkyl, karboksy, karboksyalkyl, aminokarbonyl, hydroksy, alkoksy, halogen, CF₃, amino, substituert amino, cyan og -S(O)_nR, hvor R er alkyl, aryl eller heteroaryl, og n er 0, 1 eller 2.

Betegnelsen "halogen" angir fluor, brom, klor og jod.

Betegnelsen "acyl" angir en gruppe -C(O)R, hvor R er hydrogen, eventuelt substituert alkyl, eventuelt substituert sykloalkyl, eventuelt substituert heterosyklyl, eventuelt substituert aryl og eventuelt substituert heteroaryl.

Betegnelsen "heteroaryl" angir en aromatisk gruppe (f.eks. umettet) som omfatter 1-15 karbonatomer og 1-4 heteroatomer valgt blant oksygen, nitrogen og svovel, i minst én ring.

Så sant definisjonen ikke setter andre begrensninger for heteroaryl-substituenten, kan slike heteroarylgrupper eventuelt være substituert med 1-5 substituent, fortrinnsvis 1, 2 eller 3 substituent valgt blant alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoksy, sykloalkyl, sykloalkenyl, acyl, acylamino, acyloksy, amino, aminokarbonyl, alkoksykarbonylamino, azido, cyan, halogen, hydroksy, keto, tiokarbonyl, karboksy, karboksyalkyl (en alkylester), aryltio, heteroaryl, heteroaryltio, heterosyklyltio, tiol, alkyltio, aryl, aryloksy, aralkyl, heteroaryl, aminosulfonyl, aminokarbonylamino, heteroaryloksy, heterosyklyl, heterosykloksy, hydroksyamino, alkoksyamino, nitro, -SO-alkyl, -SO-aryl, -SO-heteroaryl, -SO₂-alkyl, SO₂-aryl og -SO₂-heteroaryl. Så sant definisjonen ikke setter andre begrensninger, kan alle substituent eventuelt være ytterligere substituert med 1, 2 eller 3 substituent valgt blant alkyl, karboksy, karboksyalkyl, aminokarbonyl, hydroksy, alkoksy, halogen, CF₃, amino, substituert amino, cyan og

-S(O)_nR, hvor R er alkyl, aryl eller heteroaryl, og n er 0, 1 eller 2. Slike heteroarylgrupper kan ha en enkelt ring (f.eks. pyridyl eller furyl) eller flere kondenserte ringer (f.eks. indolizinyll, benzotiazol eller benzotienyl). Eksempler på nitrogenholdige heterosykliske forbindelser og heteroaryler innbefatter, men er ikke begrenset til, pyrrol, imidazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, indolizin, isoindol, indol, indazol, purin, kinolizin, isokinolin, kinolin, ftalazin, naftylpyridin, kinoksalin, kinazolin, cinnolin, pteridin, karbazol, karbolin, fenantridin, akridin, fenantrolin, isotiazol, fenazin, isoksazol, fenoksazin, fenotiazin, imidazolidin, imidazolin, samt heteroarylforbindelser som inneholder N-alkoksyntrogen.

Betegnelsen "heteroaryloksy" angir gruppen heteroaryl-O-

Betegnelsen "heterosyklyl" angir et monoradikal av en mettet eller delvis umettet gruppe som har en enkelt ring eller flere kondenserte ringer, og som i ringen har fra 1 til 40 karbonatomer og fra 1 til 10 heteroatomer, fortrinnsvis 1-4 heteroatomer, valgt blant nitrogen, svovel, fosfor og/eller oksygen.

Så sant definisjonen ikke setter andre begrensninger for den heterosykliske substituent, kan slike heterosykliske grupper eventuelt være substituert med 1-5, og fortrinnsvis 1, 2 eller 3, substituenten valgt blant alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoksy, sykloalkyl, sykloalkenyl, acyl, acylamino, acyloksy, amino, aminokarbonyl, alkoksykarbonylamino, azido, cyan, halogen, hydroksy, keto, tiokarbonyl, karboksy, karboksyalkyl, aryltio, heteroaryltio, heterosyklyltio, tiol, alkyltio, aryl, arylloksy, heteroaryl, aminosulfonyl, aminokarbonylamino, heteroaryloksy, heterosyklyl, heterosyklooksy, hydroksyamino, alkoksyamino, nitro, -SO-alkyl, -SO-aryl, -SO-heteroaryl, -SO₂-alkyl, SO₂-aryl og -SO₂-heteroaryl. Så sant definisjonen ikke setter andre begrensninger, kan alle substituenten eventuelt være ytterligere substituert med 1, 2 eller 3 substituenten valgt blant alkyl, karboksy, karboksyalkyl, aminokarbonyl, hydroksy, alkoksy, halogen, CF₃, amino, substituert amino, cyan og -S(O)_nR, hvor R er alkyl, aryl eller heteroaryl, og n er 0, 1 eller 2. Heterosykliske grupper kan ha en enkelt ring eller flere kondenserte ringer. Foretrukne heterosykliske forbindelser innbefatter tetrahydrofuryl, morfolino, piperidinyll.

Betegnelsen "tiol" angir gruppen -SH.

Betegnelsen "substituert alkyltio" angir gruppen -S-substituert alkyl.

Betegnelsen "heteroaryltiol" angir gruppen -S-heteroaryl, hvor heteroarylgruppen er som definert ovenfor, innbefattende eventuelt substituerte heteroarylgrupper, også som definert ovenfor.

Betegnelsen "sulfoksid" angir en gruppe -S(O)R, hvor R er alkyl, aryl eller heteroaryl. "Substituert sulfoksid" angir en gruppe -S(O)R, hvor R er substituert alkyl, substituert aryl eller substituert heteroaryl, som definert her.

Betegnelsen "sulfon" angir en gruppe $-S(O)_2R$, hvor R er alkyl, aryl eller heteroaryl. "Substituert sulfon" angir en gruppe $-S(O)_2R$, hvor R er substituert alkyl, substituert aryl eller substituert heteroaryl, som definert her.

Betegnelsen "keto" angir en gruppe $-C(O)-$. Betegnelsen "tiokarbonyl" angir en gruppe $-C(S)-$.

Betegnelsen "karboksy" angir en gruppe $-C(O)-OH$.

"Eventuelt" eller "valgfritt" betyr at den senere beskrevne hendelse eller omstendighet kan skje eller ikke skje, og at beskrivelsen innbefatter tilfeller hvor hendelsen eller omstendigheten forekommer og tilfeller hvor den ikke forekommer.

Betegnelsen "forbindelse med formel I" er ment å innbefatte forbindelsene ifølge oppfinnelsen, slik som beskrevet, og de farmasøytisk akseptable salter, farmasøytisk akseptable estere og prodrugs av slike forbindelser.

Betegnelsen "terapeutisk effektiv mengde" angir den mengde av en forbindelse med formel I som er tilstrekkelig til å oppnå behandling, som definert nedenfor, når forbindelsen administreres til et pattedyr som behøver slik behandling. Den terapeutisk effektive mengde vil variere avhengig av pasienten og sykdomstilstanden som skal behandles, pasientens vekt og alder, hvor alvorlig sykdomstilstanden er, administrasjonsmåten, hvilket lett kan bestemmes av en med vanlige kunnskaper på området.

Betegnelsen "behandle" eller "behandling" betyr enhver behandling av en sykdom hos et pattedyr, innbefattende:

- (i) forhindre sykdommen, det vil si få de kliniske symptomer på sykdommen til ikke å utvikle seg;
- (ii) stanse sykdommen, det vil si stoppe utviklingen av kliniske symptomer; og/eller
- (iii) mildne sykdommen, det vil si oppnå regresjon i kliniske symptomer.

I mange tilfeller er forbindelsene ifølge denne oppfinnelse i stand til å danne salter med syre og/eller base ved at det er til stede aminogruupper og/eller karboksylgrupper eller lignende grupper. Betegnelsen "farmasøytisk akseptabelt salt" angir salter som gjør at forbindelsene med formel I beholder sin biologiske effektivitet og sine egenskaper, og som ikke er biologisk eller på annen måte uønsket. Farmasøytisk akseptable baseaddisjonssalter kan fremstilles med uorganiske og organiske baser. Salter dannet med uorganiske baser innbefatter, kun som eksempel, natrium-, kalium-, litium-, ammonium-, kalsium- og magnesiumsalter. Salter dannet med organiske baser innbefatter, men er ikke begrenset til, salter av primære, sekundære og tertiære aminer, slik som alkylaminer, dialkylaminer, trialkylaminer, substituerte alkylaminer, di(substituert alkyl)aminer, tri(substituert alkyl)aminer, alkenylaminer, dialkenylaminer, trialkenylaminer, substituerte alkenylaminer, di(substituert alkenyl)aminer, tri(substituert alkenyl)aminer, sykloalkylaminer, di(sykloalkyl)aminer, tri(sykloalkyl)aminer, substituerte sykloalkylaminer, disubstituert sykloalkylamin, trisubstituerte sykloalkylaminer,

sykloalkenylaminer, di(sykloalkenyl)aminer, tri(sykloalkenyl) aminer, substituerte sykloalkenylaminer, disubstituert sykloalkenylamin, trisubstituerte sykloalkenylaminer, arylaminer, diarylaminer, triarylaminer, heteroarylaminer, diheteroarylaminer, triheteroarylaminer, heterosykliske aminer, diheterosykliske aminer, triheterosykliske aminer, 5 blandede di- og triaminer hvor minst to av substituentene på aminet er forskjellige og er valgt blant alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, sykloalkyl, substituert sykloalkyl, sykloalkenyl, substituert sykloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterosykliske forbindelser. Også innbefattet er aminer hvor to eller tre substituenten sammen med aminonitrogenet danner en heterosyklisk gruppe eller heteroarylgruppe.

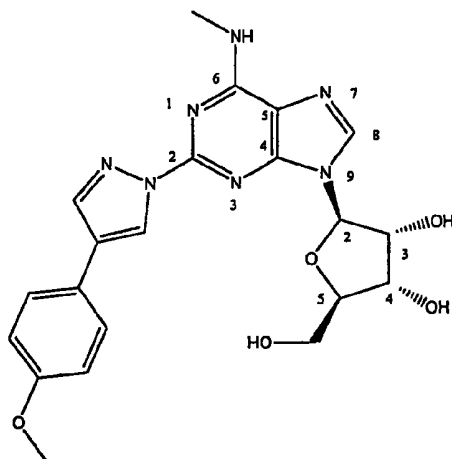
10 Bestemte eksempler på egnede aminer innbefatter, kun som eksempel, isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, tri(isopropyl)amin, tri(n-propyl)amin, etanolamin, 2-dimetylaminoetanol, trometamin, lysin, arginin, histidin, koffein, prokain, hydrabamin, cholin, betain, etylendiamin, glukosamin, N-alkylglukaminer, teobromin, puriner, piperazin, piperidin, morfolin, N-etyl piperidin.

15 Farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter kan fremstilles med uorganiske og organiske syrer. Salter kan dannes med uorganiske syrer innbefattende saltsyre, hydrogenbromsyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre. Salter kan fremstilles med organiske syrer innbefattende eddiksyre, propionsyre, glykolsyre, pyrodruesyre, oksalsyre, eplesyre, malonsyre, ravsyre, maleinsyre, fumarsyre, vinsyre, sitronsyre, 20 benzosyre, kanelsyre, mandelsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, p-toluensulfonsyre, salisylsyre.

Som anvendt her, innbefatter "farmasøytisk akseptabel bærer" hvilke som helst og alle løsningsmidler, dispergeringsmedier, beleggingsmaterialer, bakteriedrepende og soppdrepende midler, isotone og absorpsjonsforsinkende midler. Anvendelse av slike 25 medier og midler for farmasøytisk aktive stoffer er vel kjent i faget. Bortsett fra når konvensjonelle medier eller midler er uforenlige med den aktive ingrediens, er anvendelse av dem i terapeutiske preparater tatt i betraktning. Supplerende aktive ingredienser kan også bli innlemmet i preparatene.

30 Nomenklatur

Navngivning og nummerering av forbindelsene ifølge oppfinnelsen skal illustreres med en representativ forbindelse med formel I, hvor R^1 er metyl, R^2 er 4-(4-metoksyfenyl)pyrazol-1-yl, R^3 er hydroksymetyl, og X er en kovalent binding:

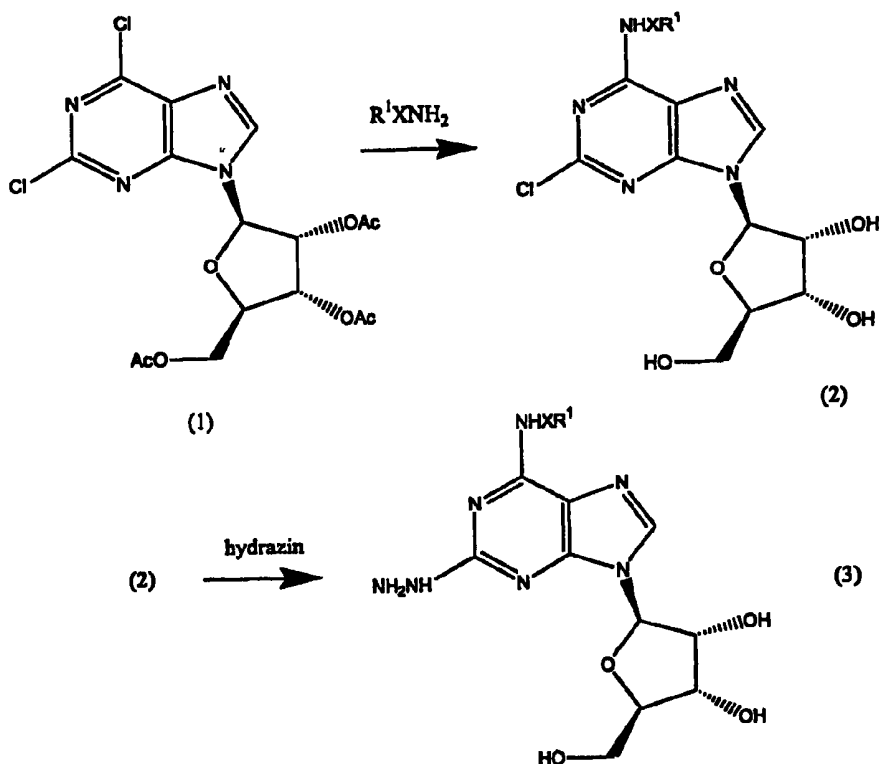


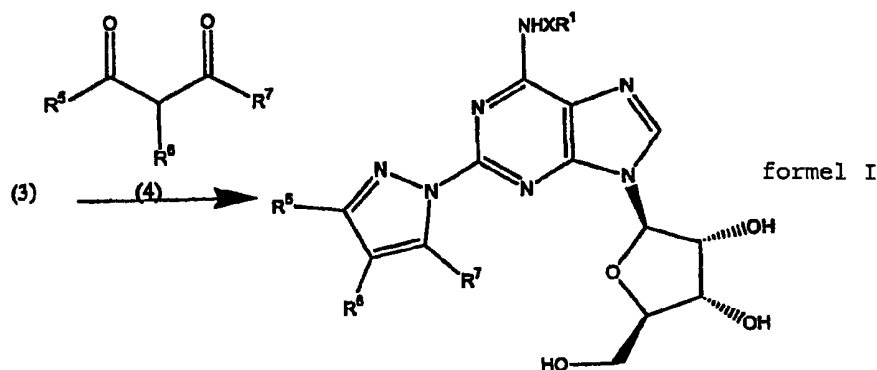
som er gitt navnet (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(4-etoksyfenyl)pyrazolyl]-6-(metylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol.

5 Syntetisering av forbindelser med formel I

Et eksempel på en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene med formel I hvor R^2 er eventuelt substituert pyrazol-1-yl, er vist i reaksjonsskjema I.

Reaksjonsskjema I





hvor Ac er acetyl, og X er en kovalent binding eller et eventuelt substituert alkylen.

5 Trinn 1

Fremstilling av formel (2)

Forbindelsen med formel (2) fremstilles ved å fjerne 6-klor fra en forbindelse med formel (1), som er fremstilt som beskrevet av J.F. Gorster og R.K. Robins, J. Org. Chem., 1966, vol. 31, 3258-62. Forbindelsen med formel (1) omsettes med en forbindelse med formel R¹XNH₂, hvor X er en kovalent binding eller et eventuelt substituert alkylen, i nærvær av en base. Reaksjonen utføres i et inert, protisk løsningsmiddel, f.eks. metanol, etanol, n-butanol, ved en temperatur mellom romtemperatur og ca. refluksstemperatur, i ca. 12-48 timer. Når omsetningen er hovedsakelig fullstendig, isoleres produktet med formel (2) på konvensjonell måte, f. eks. ved å fjerne løsningsmidlet under redusert trykk, fulgt av kromatografi av residuet på silikagel.

Trinn 2

Fremstilling av formel (3)

Forbindelsen med formel (2) omdannes til en forbindelse med formel (3) ved omsetning med hydrazinhydrat. Reaksjonen ble utført uten noe løsningsmiddel, eller eventuelt i et protisk løsningsmiddel som f.eks. etanol, ved en temperatur mellom romtemperatur og ca. refluksstemperatur, i ca. 12-48 timer. Når omsetningen er hovedsakelig fullstendig, isoleres produktet med formel (3) på konvensjonell måte, f.eks. ved å fjerne løsningsmiddel under redusert trykk og triturering av produktet med eter. Alternativt anvendes forbindelsen med formel (3) i neste trinn uten rensing.

Trinn 3

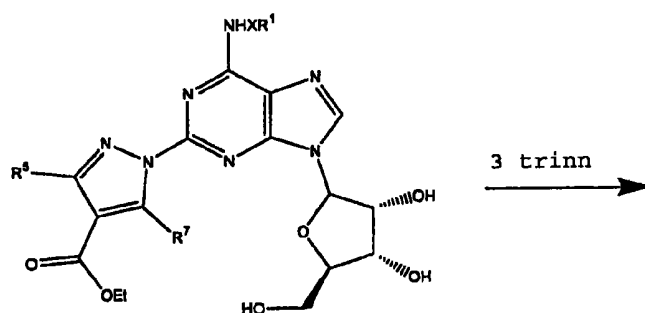
Fremstilling av formel I

Forbindelsen med formel (3) omdannes til en forbindelse med formel I ved omsetning med et eventuelt substituert 1,3-propandionderivat med formel (4). Reaksjonen utføres ved å suspendere forbindelsen med formel (3) i et protisk løsnings-

middel, fortrinnsvis etanol, tilsette forbindelsen med formel (4) og holde blandingen under reflux i ca. 2-16 timer. Når omsetningen er hovedsakelig fullstendig, isoleres produktet med formel I på konvensjonell måte, f.eks. ved at produktet filtreres fra.

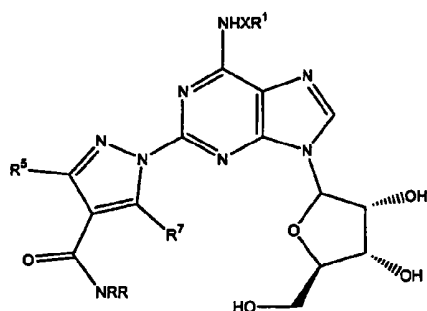
Ved f.eks. å starte med en forbindelse med formel (4) hvor R^5 og R^7 er hydrogen og R^6 er 4-metoksyfenyl, oppnås en forbindelse med formel I hvor R^2 er 4-metoksyfenylpyrazol-1-yl. Ved å starte med en forbindelse med formel (4) hvor R^5 og R^7 er hydrogen og R^6 er $-\text{CO}_2\text{Et}$, oppnås en forbindelse med formel I hvor R^2 er 4-etoksykarbonylpyrazol-1-yl. Denne estergruppe kan så hydrolyseres under basiske betingelser for å gi den frie syre, som så i sin tur kan omdannes til syrederivater, slik som eventuelt substituert amid, på måter som er vel kjent av fagfolk på området, eller ved metoden vist i reaksjonsskjema IA.

Reaksjonsskjema IA



15

Formel I hvor R^6 er etoksykarbonyl



20

Formel I hvor R^6 er amido

Trinn 1

25 Beskyttelse av forbindelsen med formel I hvor R^6 er etoksykarbonyl

Forbindelsen med formel I hvor R^6 er etoksykarbonyl, oppløses i et polart løsningsmiddel, fortrinnsvis DMF, og imidazol og tertiært butyldimetylsilylklorid

tilsettes. Reaksjonen utføres ved en temperatur på 50-100 °C i ca. 12-48 timer. Når omsetningen er hovedsakelig fullstendig, isoleres produktet på konvensjonell måte, f.eks. ved å fjerne løsningsmidlet under redusert trykk, fulgt av flashkromatografi av residuet på silikagel.

5

Trinn 2

Hydrolyse av etylesteren til karboksylsyre

Produktet fra trinn 1 suspenderes i en blanding av vann, en alkohol og en sterk base, fortrinnsvis kaliumhydroksid i metanol. Reaksjonen utføres ved en temperatur på 0-40 °C, fortrinnsvis ved ca. 25 °C, i ca. 2-5 døgn, fortrinnsvis ca. 3 døgn. Når omsetningen er hovedsakelig fullstendig, fjernes løsningsmidlet under redusert trykk, residuet surgjøres til en pH på ca. 5, og produktet isoleres på konvensjonell måte, f.eks. ved filtrering.

15

Trinn 3

Fremstilling av et amid

Produktet fra trinn 2 oppløses i et inert løsningsmiddel, fortrinnsvis diklormetan, hvor det er tilsatt HBTU, HOBT, N-metylmorfolin, en katalytisk mengde DMAP og et eventuelt substituert amin med formel HNRR, som definert ovenfor. Reaksjonen utføres ved en temperatur på 0-40 °C, fortrinnsvis ved ca. 25 °C, i ca. 8-48 timer, fortrinnsvis ca. 24 timer. Når omsetningen er hovedsakelig fullstendig, isoleres produktet på konvensjonell måte.

Trinn 4

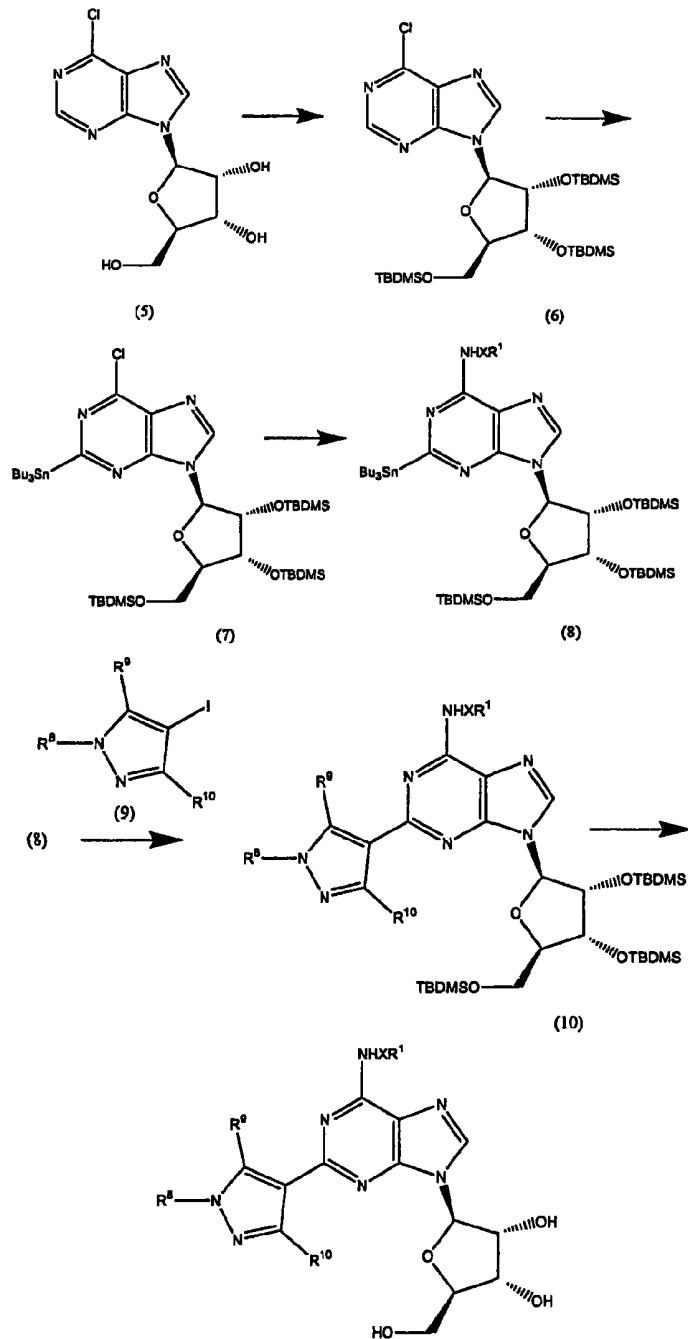
Avbeskyttelse

Produktet fra trinn 2 behandles med en oppløsning av ammoniumfluorid i metanol. Reaksjonen utføres ved en temperatur rundt reflukstemperaturen i ca. 8-48 timer, fortrinnsvis ca. 24 timer. Når omsetningen er hovedsakelig fullstendig, fjernes løsningsmidlet under redusert trykk, residuet surgjøres til en pH på ca. 5, og produktet isoleres på konvensjonell måte, f.eks. med preparativ TLC.

Et eksempel på en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene med formel I hvor R² er eventuelt substituert pyrazol-4-yl, er vist i reaksjonsskjema II. Denne fremgangsmåte og andre generelle fremgangsmåter for fremstilling av pyrazol-4-ylderivater er vist i US patentskrift nr. 6 214 807, idet hele beskrivelsen i dette patentskrift innlemmes her gjennom henvisning.

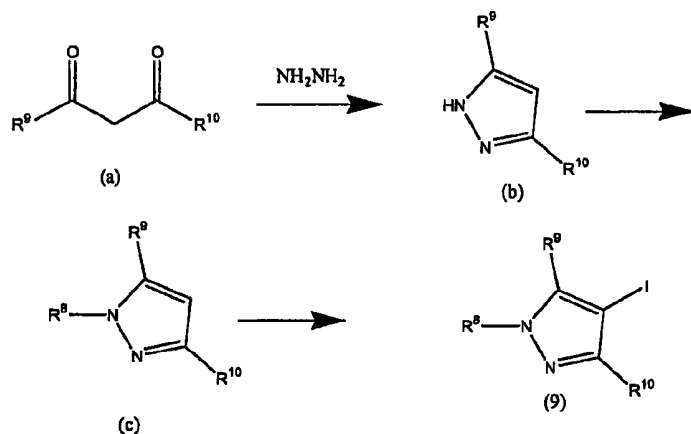
35

Reaksjonsskiema II



5

Utgangsmaterialet med formel (5) fremstilles på en måte som er vel kjent i faget. Mellomproduktet med formel (9) fremstilles som vist nedenfor.



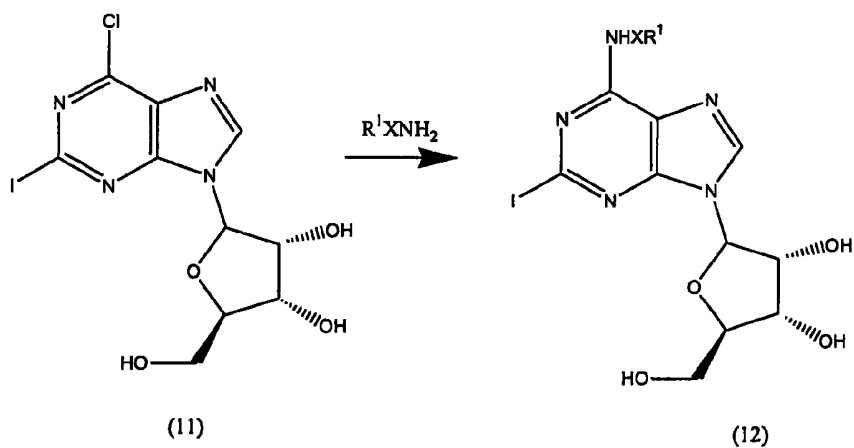
Kondensasjon av et 1,3-dion med formel (a) med hydrazin i et passende
 5 løsningsmiddel gir en pyrazol med formel (b), som N-alkyleres med et passende
 halogenid med formel R^8Hal for å oppnå en forbindelse med formel (c). Dannelse av et
 anion i 4-stillingen med en sterk base fulgt av tilsetning av overskudd av jod gir 4-
 jodderivatet med formel (9) (F. Effenberger et al., *J. Org. Chem.* (1984), 49, 4687).

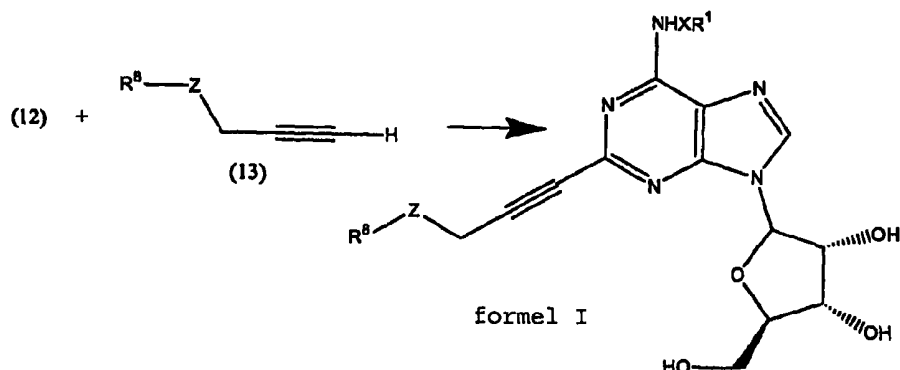
Jodpyrazol med formel (9) omdannes til den korresponderende forbindelse
 10 med formel (10) ved palladiumformidlet kobling med forbindelsen med formel (8) i
 nærvær eller fravær av kobbersalter (K. Kato et al., *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 6833-6841,
Palladium Reagents and Catalysts-Innovations in Organic Synthesis, Tsuji, John Wiley
 and Sons, 1995). Syntetiseringen av tributyltinnderivatet med formel (7) er beskrevet
 tidligere (K. Kato et al., *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 6833-6841), som vist ovenfor i
 15 reaksjonsskjema II.

Et eksempel på en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene med
 formel I hvor R^2 er et etynylderivat, er vist i reaksjonsskjema III.

Reaksjonsskjema III

20





hvor R^8 representerer et eventuelt substituert aryl eller aralkyl, og Z er oksygen, svovel eller -NH-.

5

Trinn 1

Fremstilling av formel (12)

Utgangsforbindelsen med formel (11) (2-jodadenosin) fremstilles i fire trinn fra guanosin ved å følge fremgangsmåter i litteraturen (M.J. Robins et al., Can. J. Chem. (1981), 59, 2601-2607; J.F. Cerster et al., Org. Synthesis, 242-243; V. Nair et. al., J. Org. Chem. (1988), 53, 3051-3057).

Forbindelsen med formel (12) fremstilles ved å fjerne substituenten 6-klor fra en forbindelse med formel (11) ved omsetning med en forbindelse med formel R^1XNH_2 , hvor X er en kovalent binding eller et eventuelt substituert alkylen, i nærvær av en base, på samme måte som vist ovenfor for fremstillingen av en forbindelse med formel (2).

Trinn 2

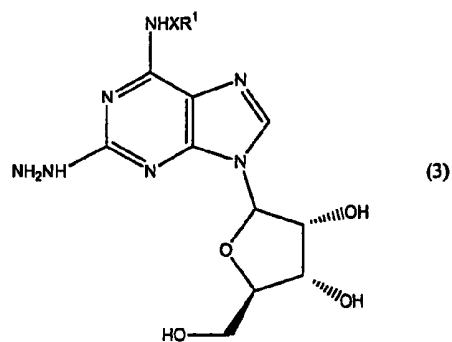
Fremstilling av formel I

Forbindelsen med formel I hvor R^2 er et etynylderivat, fremstilles fra en forbindelse med formel (12) ved omsetning med et passende substituert etynylderivat med formel (13). Reaksjonen utføres i et polart løsningsmiddel, fortrinnsvis DMF, i nærvær av kobberjodid og diklorbis(trifenyfosfin)palladium(II) som katalysator, ved en temperatur på ca. 50-100 °C, fortrinnsvis i et forseglet rør, i ca. 2-16 timer. Når omsetningen er hovedsakelig fullstendig, isoleres produktet med formel I på konvensjonell måte, f.eks. med tynnsjikt-kromatografi.

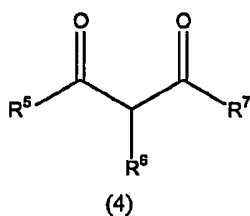
Foretrukne prosesser og de siste trinn

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan fremstilles i henhold til de følgende siste trinn:

1. En forbindelse med formel:

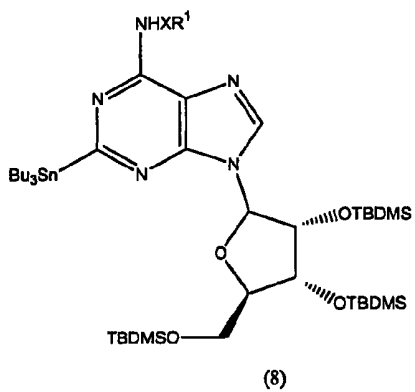


bringes i kontakt med en forbindelse med formel:

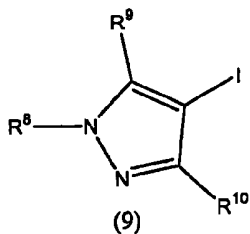


5

2. En forbindelse med formel:



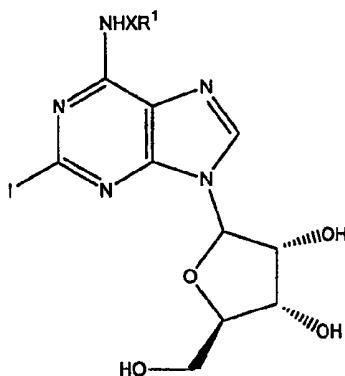
bringes i kontakt med en forbindelse med formel:



10

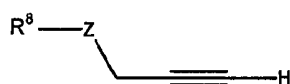
og produktet bringes i kontakt med en svak syre, f.eks. ammoniumfluorid, for å fjerne de beskyttende grupper.

3. En forbindelse med formel:



(12)

bringes i kontakt med en forbindelse med formel:



(13)

5

i nærvær av et kobbersalt og en katalysator.

Anvendelse, testing og administrering

10

Generell anvendelse

Forbindelsene med formel I er effektive ved behandling av tilstander man vet responderer på administrering av A₃-adenosinreseptoragonister. Slike tilstander innbefatter, men er ikke begrenset til, modulering av celleproliferasjonsprosesser. Forbindelser som er A₃-reseptoragonister finner spesielt anvendelse ved terapeutisk og/eller profylaktisk behandling av cancer, hjertesykdom (innbefattende anvendelse som iskemi-reperfusjonsmiddel), infertilitet, nyresykdom og forstyrrelser i sentralnervesystemet. I tillegg er de anvendelige til å motvirke toksiske bivirkninger av medikamenter, spesielt kjemoterapeutiske medikamenter, som har toksiske bivirkninger som leukopeni og nøytropeni.

20

Testing

Aktivitetstesting utføres som beskrevet i patentskriftene henvist til ovenfor, og i eksemplene nedenfor og ved metoder som er åpenbare for en fagperson på området.

25

Farmasøytiske preparater

Forbindelsene med formel I administreres vanligvis i form av farmasøytiske preparater. Med denne oppfinnelse tilveiebringes derfor farmasøytiske preparater som

inneholder som aktiv ingrediens én eller flere av forbindelsene med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en farmasøytisk akseptabel ester av disse, og én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienser, bærere, innbefattende fortynningsmidler i fast form og fyllstoffer, fortynningsmidler innbefattende steril vannløsning og forskjellige organiske løsningsmidler, permeeringsforsterkere, løseliggjørende midler og hjelpestoffer. Forbindelsene med formel I kan administreres alene eller i kombinasjon med andre terapeutiske midler. Slike preparater fremstilles på en måte som er vel kjent på det farmasøytiske området (se f.eks. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Philadelphia, PA, 17. utg. (1985), og "Modern Pharmaceutics", Marcel Dekker, Inc., 3. utg. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, red.).

Administrering

Forbindelsene med formel I kan administreres enten som en enkelt dose eller flere doser på hvilken som helst akseptert måte for administrering av midler som har tilsvarende anvendelse, f.eks. som beskrevet i patentene og patentsøknadene innlemmet her gjennom henvisning, innbefattende rektal, bukkal, intranasal og transdermal vei, ved intraarteriell injeksjon, intravenøst, intraperitonealt, parenteralt, intramuskulært, subkutant, oralt, topisk, som inhaleringsmiddel eller via en impregnert eller belagt innretning som f.eks. en stent, eller en sylindrisk polymer ført inn i en arterie.

Én måte for administrering er parenteral, spesielt ved injeksjon. Formene som de nye preparater ifølge den foreliggende oppfinnelse kan foreligge i for administrering ved injeksjon, innbefatter vannsuspensjoner eller oljesuspensjoner, eller emulsjoner med sesamolje, maisolje, bomullsfrøolje eller peanøttolje, samt som eliksirer, mannitol, dekstrose eller en steril vannløsning, og tilsvarende farmasøytiske bærere. Vannløsninger i saltvann er også konvensjonelt anvendt for injeksjon, men er mindre foretrukket når det gjelder den foreliggende oppfinnelse. Det kan også benyttes etanol, glyserol, propylenglykol, flytende polyetylglykol (og egnede blandinger av disse), syklodekstrinderivater og vegetabiliske oljer. En passende fluiditet kan opprettholdes ved f.eks. å anvende et belegg, slik som lecitin, ved å opprettholde den nødvendige partikkelstørrelse når det gjelder dispersjon og anvendelse av surfaktanter. For å hindre påvirkning av mikroorganismer kan det anvendes forskjellige bakteriedrepende og soppdrepende midler, f.eks. parabener, klorbutanol, fenol, sorbinsyre, timerosal.

Sterile, injiserbare oppløsninger fremstilles ved å innlemme forbindelsen med formel I i nødvendig mengde i et passende løsningsmiddel sammen med forskjellige andre nødvendige ingredienser listet opp ovenfor, fulgt av filtreringssterilisering. Generelt fremstilles dispersjoner ved å innlemme de forskjellige steriliserte aktive ingredienser i en steril bærer som inneholder det grunnleggende dispersjonsmedium og de nødvendige andre ingredienser blant dem listet opp ovenfor. Når det gjelder sterile pulvere for fremstilling av sterile injiserbare oppløsninger, er foretrukne fremgangsmåter

for fremstilling teknikker med vakuumbørking og frysetørking, hvilke gir et hvitt pulver av den aktive ingrediens pluss mulige ytterligere ønskede ingredienser, fra en på forhånd sterilfiltrert oppløsning av disse.

Oral administrering er en annen rute for administrering av forbindelsene med formel I. Administrering kan skje via kapsler eller enterisk belagte tabletter eller lignende. Ved fremstilling av farmasøytiske preparater som innbefatter minst én forbindelse med formel I, blir den aktive ingrediens vanligvis fortynnet med en eksipiens og/eller innelukket i en slik bærer som kan være i form av en kapsel, pute, et papir eller en annen beholder. Når eksipiensen tjener som fortynningsmiddel, kan den være et fast, halvfast eller flytende materiale (som ovenfor) som virker som et vehikkel, en bærer eller et medium for den aktive ingrediens. Således kan preparatene være i form av tabletter, piller, pulvere, drops, poser, kapsler, eliksirer, suspensjoner, emulsjoner, oppløsninger, siruper, aerosoler (som et fast stoff eller i et flytende medium), salver som inneholder f.eks. opptil 10 vekt% av den aktive forbindelse, myke og harde gelatinkapsler, sterile, injiserbare oppløsninger og sterile, pakkede pulvere.

Noen eksempler på egnede eksipienser innbefatter laktose, dekstrose, sukrose, sorbitol, mannitol, stivelser, akasiegummi, kalsiumfosfat, alginater, tragant, gelatin, kalsiumsilikat, mikrokrystallinsk cellulose, polyvinylpyrrolidon, cellulose, sterilt vann, sirup og metylcellulose. Formuleringene kan i tillegg innbefatte: smøremidler som talkum, magnesiumstearat og mineralolje, fuktemidler, emulgatorer og suspensjonsmidler, preserveringsmidler som metyl- og propylhydroksybenzoater, søtningsstoffer og smaksstoffer.

Preparatene ifølge oppfinnelsen kan formuleres slik at de gir en hurtig, vedvarende eller forsinket frigivelse av den aktive ingrediens etter administrering til pasienten ved å benytte prosedyrer som er kjent i faget. Avleveringssystemer for kontrollert frigivelse av medikament ved oral administrering innbefatter osmosepumpe-systemer og oppløsningssystemer som inneholder polymerbelagte reservoarer eller drug-polymermatriksformuleringer. Eksempler på systemer med kontrollert frigivelse er gitt i US patentskrifter nr. 3 845 770, 4 326 525, 4 902 514 og 5 616 345. Med en annen formulering som er beregnet for anvendelse ved fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelse, benyttes innretninger for transdermal avlevering ("plastre"). Slike transdermale plastre kan anvendes til å tilveiebringe en kontinuerlig eller diskontinuerlig infusjon av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse i kontrollerte mengder. Konstruksjon og anvendelse av transdermale plastre for avlevering av farmasøytiske midler er vel kjent i faget, se f.eks. US patentskrifter nr. 5 023 252, 4 992 445 og 5 001 139. Slike plastre kan konstrueres for kontinuerlig, pulserende eller behovsbetinget avlevering av farmasøytiske midler.

Preparatene formuleres fortrinnsvis i form av enhetsdoser. Betegnelsen "i form av enhetsdoser" angir fysisk diskrete enheter som er egnet som enhetsdoser for

humane pasienter og andre pattedyr, hvor hver enhet inneholder en forutbestemt mengde aktivt materiale som er beregnet å gi den ønskede terapeutiske virkning, assosiert med en egnet farmasøytisk eksipiens (f.eks. en tablett, kapsel, ampulle). Forbindelsene med formel I er effektive over et bredt doseringsområde og administreres generelt i en farmasøytisk effektiv mengde. For oral administrering inneholder hver enhetsdose fortrinnsvis fra 10 mg til 2 g av en forbindelse med formel I, mer foretrukket fra 10 mg til 700 mg, og for parenteral administrering fortrinnsvis fra 10 mg til 700 mg av en forbindelse med formel I, mer foretrukket ca. 50-200 mg. Det vil imidlertid forstås at mengden som faktisk administreres av forbindelsen med formel I, bestemmes av en lege i lys av de relevante omstendigheter, innbefattende tilstanden som skal behandles, den valgte administreringsrute, den faktiske forbindelse som administreres og forbindelsens relative aktivitet, den enkelte pasients alder, vekt og respons, hvor alvorlige pasientens symptomer er.

For fremstilling av faste preparater som tabletter blir den aktive hovedingrediens blandet med en farmasøytisk eksipiens slik at det dannes en fast preformuleringsblanding som inneholder en homogen blanding av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse. Når disse preformuleringsblandinger angis å være homogene, menes at den aktive ingrediens er fordelt jevnt gjennom blandingen slik at blandingen lett kan deles opp i like store, effektive enhetsdoser i form av tabletter, piller eller kapsler.

Tablettene eller pillene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan belegges eller komponderes på annet vis for å oppnå en doseringsform som gir fordelen med langvarig virkning, eller for beskyttelse mot de sure forhold i magesekken. For eksempel kan tablettene eller pillene omfatte en komponent i form av en indre dose og en komponent i form av en ytre dose, hvor den sistnevnte er i form av en omhylling rundt den førstnevnte. De to komponenter kan være atskilt med et enterisk lag som tjener til å motstå desintegrering i magesekken og gjør at den indre komponent kan passere intakt inn i duodenum, eller kunne gi en forsinket frigivelse. Forskjellige materialer kan anvendes for slike enteriske lag eller belegg, slike materialer innbefatter et antall polymere syrer og blandinger av polymere syrer sammen med slike materialer som skjellakk, cetylalkohol og celluloseacetat.

Preparater for inhalering eller insufflasjon innbefatter oppløsninger og suspensjoner i farmasøytisk akseptable, vandige eller organiske løsningsmidler, eller blandinger derav, og pulvere. De flytende eller faste preparater kan inneholde hensiktsmessige, farmasøytisk akseptable eksipienser, som beskrevet ovenfor. Fortrinnsvis administreres preparatene ved oral eller nasal respirasjonsrute for lokal eller systemisk virkning. Preparater i fortrinnsvis farmasøytisk akseptable løsningsmidler kan nebuliseres ved å anvende inerte gasser. Nebuliserte oppløsninger kan inhaleres direkte fra nebulisatorinnretningen, eller nebulisatorinnretningen kan være forbundet med en dekkende ansiktsmaske eller med en pustemaskin med intermitterende positivt trykk.

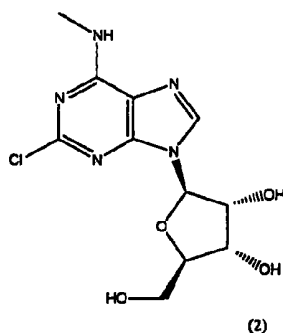
Preparater i form av oppløsning, suspensjon eller pulver kan administreres, fortrinnsvis oralt eller nasalt, fra innretninger som avleverer formuleringen på en passende måte.

De følgende eksempler er tatt med for å vise foretrukne utførelsesformer av oppfinnelsen. Det vil forstås av fagfolk på området at teknikkene beskrevet i eksemplene som følger, representerer teknikker som oppfinnerne har kommet frem til fungerer godt ved praktiseringen av oppfinnelsen, og de kan således anses å utgjøre foretrukne måter for praktiseringen.

Eksempel 1

10 Fremstilling av en forbindelse med formel (2)

A. Fremstilling av en forbindelse med formel (2), hvor R¹ er metyl og X er en kovalent binding



15

3,4-diacetyloksy-2-(2,6-diklorpurin-9-yl)-5-(2-okso-propoksy)tetrahydrofuran, forbindelsen med formel (1) (1 mmol), ble suspendert i en blanding av 1:4 metylamin/MeOH, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble trituret i eter, hvilket gav (4S,2R,3R,5R)-2-[2-klor-6-(metylamino)purin-9-yl]-5-(hydroksymetyl)-oksolan-3,4-diol, en forbindelse med formel (2), i form av et hvitt, fast stoff.

20

B. Fremstilling av en forbindelse med formel (2) med varierende R¹ og X

Ved å følge fremgangsmåten i 1A ovenfor, med ved å bytte ut metylamin med propylamin og 3-jodbenzylamin, ble det på tilsvarende måte fremstilt følgende forbindelser med formel (2):

(4S,2R,3R,5R)-2-[2-klor-6-(propylamino)purin-9-yl]-5-(hydroksymetyl)-oksolan-3,4-diol; og

30

(4S,2R,3R,5R)-2-[2-klor-6-(3-jodbenzylamino)purin-9-yl]-5-(hydroksymetyl)oksolan-3,4-diol.

C. Fremstilling av en forbindelse med formel (2) med varierende R¹ og X

Ved å følge fremgangsmåten i 1A ovenfor, med ved å bytte ut metylamin med andre forbindelser med formel R¹XNH₂, ble det på tilsvarende måte fremstilt følgende forbindelser med formel (2):

- 5 (4S,2R,3R,5R)-2-[2-klor-6-(etylamino)purin-9-yl]-5-(hydroksymetyl)-
oksolan-3,4-diol;
- (4S,2R,3R,5R)-2-[2-klor-6-(n-propylamino)purin-9-yl]-5-(hydroksymetyl)-
oksolan-3,4-diol;
- 10 (4S,2R,3R,5R)-2-[2-klor-6-(syklopropylamino)purin-9-yl]-5-(hydroksy-
metyl)oksolan-3,4-diol;
- (4S,2R,3R,5R)-2-[2-klor-6-(syklopropylmetylamin)purin-9-yl]-5-
(hydroksymetyl)oksolan-3,4-diol;
- (4S,2R,3R,5R)-2-[2-klor-6-(syklopentylamino)purin-9-yl]-5-(hydroksy-
metyl)oksolan-3,4-diol;
- 15 (4S,2R,3R,5R)-2-[2-klor-6-(anilinopurin-9-yl)]-5-(hydroksymetyl)oksolan-
3,4-diol;
- (4S,2R,3R,5R)-2-[2-klor-6-(4-klorbenzylamino)purin-9-yl]-5-(hydroksy-
metyl)oksolan-3,4-diol;
- (4S,2R,3R,5R)-2-[2-klor-6-(benzylamino)purin-9-yl]-5-(hydroksymetyl)-
20 oksolan-3,4-diol;
- (4S,2R,3R,5R)-2-[2-klor-6-(2-fluorbenzylamino)purin-9-yl]-5-(hydroksy-
metyl)oksolan-3,4-diol;
- (4S,2R,3R,5R)-2-[2-klor-6-(pyrid-2-ylamino)purin-9-yl]-5-(hydroksy-
metyl)oksolan-3,4-diol; og
- 25 (4S,2R,3R,5R)-2-[2-klor-6-(pyrrol-3-ylamino)purin-9-yl]-5-(hydroksy-
metyl)oksolan-3,4-diol.

D. Fremstilling av en forbindelse med formel (2) med varierende R¹ og X

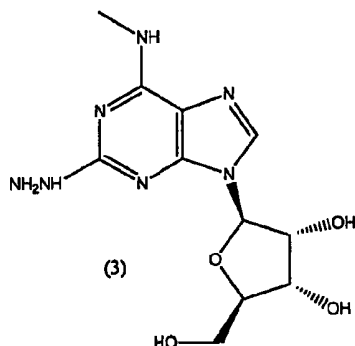
30 Ved å følge fremgangsmåten i 1A ovenfor, med ved å bytte ut metylamin med andre forbindelser med formel R¹XNH₂, ble det på tilsvarende måte fremstilt andre forbindelser med formel (2).

Eksempel 2

Fremstilling av en forbindelse med formel (3)

35

A. Fremstilling av en forbindelse med formel (3), hvor R¹ er metyl og X er en kovalent binding



(4S,2R,3R,5R)-2-[2-klor-6-(metylamino)purin-9-yl]-5-(hydroksymetyl)-
 oksolan-3,4-diol, en forbindelse med formel (2) (0,5 mmol), ble suspendert i hydrazin-
 5 hydrat (5 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Hydrazinet ble
 fjernet under redusert trykk, og residuet ble triturerert med eter og filtrert, hvilket gav
 (4S,2R,3R,5R)-2-[2-hydrazino-6-(metylamino)purin-9-yl]-5-(hydroksymetyl)okso-
 3,4-diol, en forbindelse med formel (3), i form av et hvitt, fast stoff.

10 B. Fremstilling av en forbindelse med formel (3) med varierende R¹ og X

Ved å følge fremgangsmåten i 2A ovenfor, med ved å bytte ut 2-(2-klor-6-
 metylaminopurin-9-yl)-5-hydroksymetyltetrahydrofuran-3,4-diol med propylamino- og
 3-jodbenzylaminoanalogene med formel (2), ble det på tilsvarende måte fremstilt
 følgende forbindelser med formel (3):

15 (4S,2R,3R,5R)-2-[2-hydrazino-6-(n-propylamino)purin-9-yl]-5-(hydroksy-
 metyl)okso-3,4-diol; og

(4S,2R,3R,5R)-2-[2-hydrazino-6-(3-jodbenzylamino)purin-9-yl]-5-
 (hydroksymetyl)okso-3,4-diol.

20 C. Fremstilling av en forbindelse med formel (3) med varierende R¹ og X

Ved å følge fremgangsmåten i 2A ovenfor, men ved å bytte ut 2-(2-klor-6-
 metylaminopurin-9-yl)-5-hydroksymetyltetrahydrofuran-3,4-diol med andre forbindelser
 med formel (2), ble det på tilsvarende måte fremstilt følgende forbindelser med formel
 (3):

25 (4S,2R,3R,5R)-2-[2-hydrazino-6-(etylamino)purin-9-yl]-5-(hydroksymetyl)-
 oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-2-[2-hydrazino-6-(syklopropylamino)purin-9-yl]-5-
 (hydroksymetyl)okso-3,4-diol;

30 (4S,2R,3R,5R)-2-[2-hydrazino-6-(syklopropylmetylamino)purin-9-yl]-
 5(hydroksymetyl)okso-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-2-[2-hydrazino-6-(syklopentylamino)purin-9-yl]-5-
 (hydroksymetyl)okso-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-2-[2-hydrazino-6-(anilinopurin-9-yl)]-5-(hydroksymetyl)-
oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-2-[2-hydrazino-6-(4-klorbenzylamino)purin-9-yl]-5-
(hydroksymetyl)oksolan-3,4-diol;

5 (4S,2R,3R,5R)-2-[2-hydrazino-6-(benzylamino)purin-9-yl]-5-(hydroksy-
metyl)oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-2-[2-hydrazino-6-(2-fluorbenzylamino)purin-9-yl]-5-
(hydroksymetyl)oksolan-3,4-diol;

10 (4S,2R,3R,5R)-2-[2-hydrazino-6-(pyrid-2-ylamino)purin-9-yl]-5-(hydroksy-
metyl)oksolan-3,4-diol; og

(4S,2R,3R,5R)-2-[2-hydrazino-6-(pyrrol-3-ylamino)purin-9-yl]-5-
(hydroksymetyl)oksolan-3,4-diol.

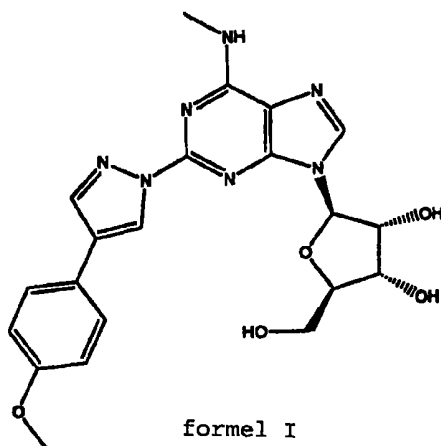
D. Fremstilling av en forbindelse med formel (3) med varierende R¹ og X

15 Ved å følge fremgangsmåten i 2A ovenfor, med ved å bytte ut 2-(2-klor-6-
metylaminopurin-9-yl)-5-hydroksymetyltetrahydrofuran-3,4-diol med andre forbindelser
med formel (2), ble det på tilsvarende måte fremstilt andre forbindelser med formel (3).

Eksempel 3

20 Fremstilling av en forbindelse med formel I

A. Fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor R¹ er metyl, R² er 4-(4-
metoksyfenyl)pyrazol-1-yl, og X er en kovalent binding



25

(4S,2R,3R,5R)-2-[2-hydrazino-6-(metylamino)purin-9-yl]-5-(hydroksy-
metyl)oksolan-3,4-diol (0,5 mmol) ble suspendert i 3 ml etanol, og til suspensjonen ble
det tilsatt 2-(4-metoksyfenyl)malonaldehyd, en forbindelse med formel (4). Blandingen
ble oppvarmet under reflux i 5 timer, og det således dannede presipitat ble samlet opp

ved filtrering, vasket med etanol og eter, hvilket gav (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(4-metoksyfenyl)pyrazolyl]-6-(metylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol, en forbindelse med formel I. MS 455,43 (M + 1).

- 5 B. Fremstilling av en forbindelse med formel I med varierende R¹, R² og X
 Ved å følge fremgangsmåten i 3A ovenfor, men eventuelt bytte ut 2-(2-hydrazino-6-metylamino-purin-9-yl)-5-hydroksymetyltetrahydrofuran-3,4-diol med andre forbindelser med formel (3), og eventuelt bytte ut 2-(4-metoksyfenyl)malonaldehyd med andre forbindelser med formel (4), ble på tilsvarende måte følgende forbindelser med
 10 formel I fremstilt:
- (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(4-etoksykarbonyl)pyrazolyl]-6-(metylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;
 (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(4-etoksykarbonyl)pyrazolyl]-6-(n-propylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;
 15 (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(4-etoksykarbonyl)pyrazolyl]-6-(3-jodbenzylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;
 (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(3-etoksykarbonyl)pyrazolyl]-6-(metylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;
 20 (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(4-etoksykarbonyl)pyrazolyl]-6-(metylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;
 (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(3-etoksykarbonyl)pyrazolyl]-6-(3-jodbenzylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;
 (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(amido)pyrazolyl]-6-(metylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;
 25 (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(metylamido)pyrazolyl]-6-(n-propylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;
 (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(etylamido)pyrazolyl]-6-(3-jodbenzylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;
 (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(propylamido)pyrazolyl]-6-(3-jodbenzylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;
 30 (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(syklopentylamido)pyrazolyl]-6-(3-jodbenzylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;
 (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(etylamido)pyrazolyl]-6-(3-jodbenzylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;
 35 (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(4-metylfenyl)pyrazolyl]-6-(metylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;
 (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(4-metylfenyl)pyrazolyl]-6-(syklopentylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(4-metoksyfenyl)pyrazolyl]-6-(n-propylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(4-metoksyfenyl)pyrazolyl]-6-(3-jodbenzylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

5 (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(4-klorfenyl)pyrazolyl]-6-(3-jodbenzylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[4-(pyrimidin-5-yl)pyrazolyl]-6-(metylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

10 (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[4-(pyrimidin-5-yl)pyrazolyl]-6-(3-jodbenzylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[4-(pyridin-2-yl)pyrazolyl]-6-(n-propylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[4-(pyridin-2-yl)pyrazolyl]-6-(3-jodbenzylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

15 (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[4-(pyridin-4-yl)pyrazolyl]-6-(metylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[4-(pyridin-4-yl)pyrazolyl]-6-(3-jodbenzylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

20 (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[4-(pyridin-2-yl)pyrazolyl]-6-(metylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[4-(benzoksazol-2-yl)pyrazolyl]-6-(metylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[4-(benzoksazol-2-yl)pyrazolyl]-6-(3-jodbenzylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

25 (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[4-(pyridin-2-yl)pyrazolyl]-6-(metylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[4-(kinolin-2-yl)pyrazolyl]-6-(3-metylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

30 (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[4-(isokinolin-1-yl)pyrazolyl]-6-(3-jodbenzylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[3,5-dimetylpyrazolyl]-6-(metylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-n-butyl-3,5-dimetylpyrazolyl]-6-(metylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol; og

35 (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-n-propyl-3,5-dimetylpyrazolyl]-6-(metylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol.

C. Fremstilling av en forbindelse med formel I med varierende R¹, R² og X

Ved å følge fremgangsmåten i 3A ovenfor, men eventuelt bytte ut 2-(2-hydrazino-6-metylaminopurin-9-yl)-5-hydroksymetyltetrahydrofuran-3,4-diol med andre forbindelser med formel (3), og eventuelt bytte ut 2-(4-metoksyfenyl)malonaldehyd med andre forbindelser med formel (4), ble på tilsvarende måte følgende forbindelser med formel I fremstilt:

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(4-metoksyfenyl)pyrazolyl]-6-(etylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-etoksykarbonyl]pyrazolyl]-6-(etylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(4-metoksyfenyl)pyrazolyl]-6-(n-propylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(4-metoksyfenyl)pyrazolyl]-6-(syklopropylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(4-metoksyfenyl)pyrazolyl]-6-(syklopropylmetylaminopurin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-propylamido]pyrazolyl]-6-(syklopropylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(4-metoksyfenyl)pyrazolyl]-6-(anilinopurin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[pyridin-4-yl]pyrazolyl]-6-(3-jodbenzylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(4-metoksyfenyl)pyrazolyl]-6-(benzylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(4-metoksyfenyl)pyrazolyl]-6-(2-fluorbenzylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(4-metoksyfenyl)pyrazolyl]-6-(pyrid-2-ylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol; og

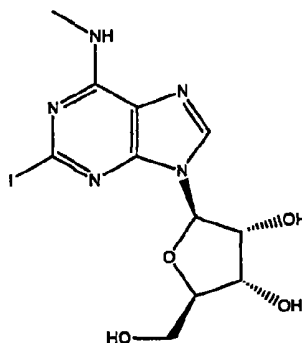
(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(4-metoksyfenyl)pyrazolyl]-6-(pyrrol-3-ylmetylaminopurin-9-yl}oksolan-3,4-diol.

D. Fremstilling av en forbindelse med formel I med varierende R¹, R² og X

Ved å følge fremgangsmåten i 3A ovenfor, men eventuelt bytte ut 2-(2-hydrazino-6-metylaminopurin-9-yl)-5-hydroksymetyltetrahydrofuran-3,4-diol med andre forbindelser med formel (3), og eventuelt bytte ut 2-(4-metoksyfenyl)malonaldehyd med andre forbindelser med formel (4), ble det på tilsvarende måte fremstilt andre forbindelser med formel I.

Eksempel 4Fremstilling av en forbindelse med formel (12)

A. Fremstilling av en forbindelse med formel (12), hvor R¹ er metyl



5

En blanding av 40 % vandig metylamin (1 ml) og 2-jodadenosin (100 mg) i metanol (2 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Presipitatet ble filtrert fra, vasket med eter og tørket under vakuum, hvilket gav 2-jod-6-metylaminoadenosin, en forbindelse med formel (11).

10

B. Fremstilling av en forbindelse med formel (12) med varierende R¹

Ved å følge fremgangsmåten i 4A ovenfor, med ved å bytte ut metylamin med andre aminer med formel R¹NH₂, ble det på tilsvarende måte fremstilt følgende forbindelser med formel (11):

15

2-jod-6-n-propylaminoadenosin; og
2-jod-6-(3-jodbenzyl)aminoadenosin.

C. Fremstilling av en forbindelse med formel (12) med varierende R¹

Ved å følge fremgangsmåten i 4A ovenfor, med ved å bytte ut metylamin med andre aminer med formel HNRR, ble det på tilsvarende måte fremstilt følgende forbindelser med formel (11):

20

2-jod-6-etylaminoadenosin;
2-jod-6-isoprylaminoadenosin;
2-jod-6-n-heksylaminoadenosin;
2-jod-6-syklopropylaminoadenosin;
2-jod-6-syklopentylaminoadenosin;
2-jod-6-(3-hydroksysyklopentyl)aminoadenosin;
2-jod-6-syklopentylmetylaminoadenosin;
2-jod-6-fenylaminoadenosin;
2-jod-6-benzylaminoadenosin;
2-jod-6-(4-metoksybenzyl)aminoadenosin;

25

30

2-jod-6-(4-fluorbenzyl)aminoadenosin;
 2-jod-6-(pyridyl-3-yl)aminoadenosin; og
 2-jod-6-(furan-2-yl)aminoadenosin.

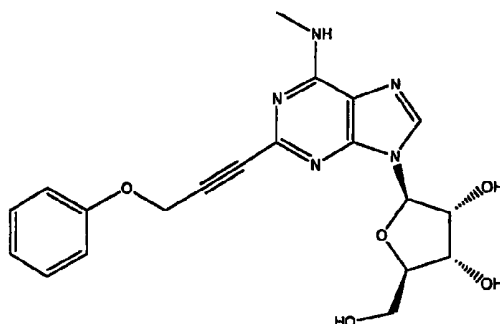
- 5 D. Fremstilling av en forbindelse med formel (12) med varierende R¹
 Ved å følge fremgangsmåten i 4A ovenfor, med ved å bytte ut metylamin med andre aminer med formel HNRR, ble det på tilsvarende måte fremstilt andre forbindelser med formel (11).

10 Eksempel 5

Fremstilling av en forbindelse med formel I

- A. Fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor R¹ er metyl, R² er 3-fenoksypropyn-1-yl, og R⁸ er fenyl

15



- Til en oppløsning av 2-jod-6-metylaminoadenosin (50 mg) og prop-2-nyloksybenzen (0,022 ml, 0,16 mmol) i N,N-dimetylformamid (1 ml) og trietylamin (0,021 ml, 0,16 mmol) ved 23 °C ble det tilsatt kobberjodid (5 mg, 0,026 mmol) og diklorbis(trifenylfosfin)palladium(II) (22 mg, 0,031 mmol) som katalysator. Etter å ha blitt omrørt i en forseglet reaksjonskolbe ved 80 °C i 6 timer, ble reaksjonsblandingen konsentrert i vakuum, og residuet ble rensert ved preparativ tynnsjikt-kromatografi (metylenklorid:metanol 9:1), hvilket gav (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroxymetyl)-2-[6-(metylamino)-2-(3-fenoksyprop-1-ynyl)purin-9-yl]ribose-3,4-diol, en forbindelse med formel I. MS: 412,1 (M + 1).
- 20
25

- B. Fremstilling av en forbindelse med formel I med varierende R²

- Ved å følge fremgangsmåten i 5A ovenfor, men ved å bytte ut prop-2-nyloksybenzen med andre forbindelser med formel (7), ble på tilsvarende måte følgende forbindelser med formel I fremstilt:
- 30

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[2-(3-hydroksy-3-fenylprop-1-ynyl)-6-(metylamino)purin-9-yl]oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-2-{2-[3-(4-klorfenoksy)prop-1-ynyl]-6-(metylamino)purin-9-yl}-5-(hydroksymetyl)oksolan-3,4-diol; og

(4S,2R,3R,5R)-2-{2-[3-(2-metoksyfenoksy)prop-1-ynyl]-6-(metylamino)purin-9-yl}-5-(hydroksymetyl)oksolan-3,4-diol.

C. Fremstilling av en forbindelse med formel I med varierende R¹, R² og X

Ved å følge fremgangsmåten i 5A ovenfor, med ved å bytte ut prop-2-nyloksybenzen med andre forbindelser med formel (7), ble på tilsvarende måte følgende forbindelser med formel I fremstilt:

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[6-(etylamino)-2-(3-fenoksyprop-1-ynyl)purin-9-yl]oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[6-(n-propylamino)-2-(3-fenoksyprop-1-ynyl)purin-9-yl]oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[6-(isopropylamino)-2-(3-fenoksyprop-1-ynyl)purin-9-yl]oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[6-(n-heksylamino)-2-(3-fenoksyprop-1-ynyl)purin-9-yl]oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[6-(syklopropylamino)-2-(3-fenoksyprop-1-ynyl)purin-9-yl]oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[6-(syklopentylamino)-2-(3-fenoksyprop-1-ynyl)purin-9-yl]oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[6-(3-hydroksysyklopentylamino)-2-(3-fenoksyprop-1-ynyl)purin-9-yl]oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[6-(syklopentylmetylamino)-2-(3-fenoksyprop-1-ynyl)purin-9-yl]oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[6-(fenylamino)-2-(3-fenoksyprop-1-ynyl)purin-9-yl]oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[6-(benzylamino)-2-(3-fenoksyprop-1-ynyl)purin-9-yl]oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[6-(4-metoksybenzylamino)-2-(3-fenoksyprop-1-ynyl)purin-9-yl]oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[6-(4-fluorbenzylamino)-2-(3-fenoksyprop-1-ynyl)purin-9-yl]oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[6-(pyrid-3-ylamino)-2-(3-fenoksyprop-1-ynyl)purin-9-yl]oksolan-3,4-diol; og

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[6-(furan-2-ylamino)-2-(3-fenoksyprop-1-ynyl)purin-9-yl]oksolan-3,4-diol.

D. Fremstilling av en forbindelse med formel I med varierende R¹, R² og X

Ved å følge fremgangsmåten i 5A ovenfor, men ved å bytte ut prop-2-ynyloksybenzen med andre forbindelser med formel (7), ble på tilsvarende måte andre forbindelser med formel I fremstilt.

5

Eksempel 6

Ved å følge fremgangsmåtene vist i reaksjonsskjema II ovenfor, og som nærmere angitt i US patentskrift nr. 6 214 807, ble det fremstilt følgende forbindelser med formel I hvor R² er et eventuelt substituert C-pyrazol:

10 (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-dihydroksy-5-(hydroksymetyl)oksolan-2-yl]-6-(metylamino)purin-2-yl}pyrazol-4-yl)-N-(4-klor-fenyl)karboksamid;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[1-benzylpyrazol-4-yl]-6-(metylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

15 (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[1-benzylpyrazol-4-yl]-6-(n-propylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol;

(4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[1-benzylpyrazol-4-yl]-6-(3-jodfenylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol.

20 De følgende eksempler illustrerer fremstillingen av representative farmasøytiske formuleringer som inneholder en forbindelse med formel I, slik som forbindelsene fremstilt i henhold til eksempel 1.

Eksempel 7

Det ble fremstilt harde gelatinkapsler som inneholdt følgende ingredienser:

25	<u>Ingrediens</u>	<u>Mengde (mg/kapsel)</u>
	Aktiv ingrediens	30,0
	Stivelse	305,0
	Magnesiumstearat	5,0

30 Ingrediensene ovenfor ble blandet og fylt i harde gelatinkapsler.

Eksempel 8

Det ble fremstilt en tablettformulering ved å anvende ingrediensene nedenfor:

35

	<u>Ingrediens</u>	<u>Mengde (mg/tablett)</u>
	Aktiv ingrediens	25,0
	Cellulose, mikrokrystallinsk	200,0
	Kolloidalt silisiumdioksid	10,0

Stearinsyre 5,0

Komponentene ble blandet og presset for å forme tabletter.

5 Eksempel 9

Det ble fremstilt en inhaleringsformulering med tørt pulver som inneholdt følgende komponenter:

	<u>Ingrediens</u>	<u>Vekt%</u>
10	Aktiv ingrediens	5
	Laktose	95

Den aktive ingrediens ble blandet med laktose, og blandingen ble tilsatt til en inhaleringsinnretning for tørt pulver.

15

Eksempel 10

Tabletter som hver inneholdt 30 mg av aktiv ingrediens, ble fremstilt som følger:

	<u>Ingrediens</u>	<u>Mengde (mg/tablett)</u>
20	Aktiv ingrediens	30,0 mg
	Stivelse	45,0 mg
	Mikrokrystallink cellulose	35,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	
25	(som 10 % løsning i sterilt vann)	4,0 mg
	Natriumkarboksymetylstivelse	4,5 mg
	Magnesiumstearat	0,5 mg
	Talkum	<u>1,0 mg</u>
	Totalt	120 mg

30

Den aktive ingrediens, stivelse og cellulose ble passert gjennom en 0,850 mm sikt og blandet grundig. Oppløsningen av polyvinylpyrrolidon ble blandet med de resulterende pulvere, og dette ble så passert gjennom en 1,18 mm sikt. De således fremstilte granulater ble tørket ved 50-60 °C og passert gjennom en 1,18 mm sikt.

35 Natriumkarboksymetylstivelse, magnesiumstearat og talkum, som på forhånd var passert gjennom en 0,600 mm sikt, ble så tilsatt til granulatene, som etter blanding ble presset i en tableteringsmaskin til tabletter som hver veide 120 mg.

Eksempel 11

Det ble fremstilt stikkpiller som hver inneholdt 25 mg aktiv ingrediens som følger:

	<u>Ingrediens</u>	<u>Mengde</u>
5	Aktiv ingrediens	25 mg
	Mettede fettsyreglyserider til	2000 mg

Den aktive ingrediens ble passert gjennom en 0,250 mm sikt og suspendert i mettede fettsyreglyserider som på forhånd var så vidt smeltet. Blandingen ble deretter
10 helt i en støpeform for stikkpiller ved nominell kapasitet 2,0 g og fikk så avkjøle.

Eksempel 12

Suspensjoner som inneholdt 50 mg aktiv ingrediens pr. 5,0 ml dose, ble fremstilt som følger:

	<u>Ingrediens</u>	<u>Mengde</u>
15	Aktiv ingrediens	50,0 mg
	Xantangummi	4,0 mg
	Natriumkarboksymetylcellulose (11 %)	
20	Mikrokrystallinsk cellulose (89%)	50,0 mg
	Sukrose	1,75 g
	Natriumbenzoat	10,0 mg
	Smaksstoff og farge	q.v.
	Renset vann til	5,0 ml

25 Den aktive ingrediens, sukrose og xantangummi ble blandet, passert gjennom en 2,00 mm sikt og deretter blandet med en forhåndstillaget oppløsning av mikrokrystallinsk cellulose og natriumkarboksymetylcellulose i vann. Natriumbenzoat, smaksstoff og farge ble fortynnet med noe av vannet og tilsatt under omrøring. Det ble
30 deretter tilsatt tilstrekkelig vann til å oppnå det ønskede volum.

Eksempel 13

En subkutan formulering ble fremstilt som følger:

	<u>Ingrediens</u>	<u>Mengde</u>
35	Aktiv ingrediens	5,0 mg
	Maisolje	1,0 ml

Eksempel 14

Det ble fremstilt et injiserbart preparat med følgende sammensetning:

	<u>Ingrediens</u>	<u>Mengde</u>
5	Aktiv ingrediens	2,0 mg/ml
	Mannitol, USP	50 mg/ml
	Glukonsyre, USP	q.s. (pH 5-6)
	Vann (destillert, sterilt)	q.s. til 1,0 ml
	Nitrogen, NF	q.s

10

Eksempel 15

Det ble fremstilt et topisk preparat med følgende sammensetning:

	<u>Ingrediens</u>	<u>Mengde</u>
15	Aktiv ingrediens	0,2-10
	Span 60	2,0
	Tween 60	2,0
	Mineralolje	5,0
	Petrolatum	0,10
20	Metylparaben	0,15
	Propylparaben	0,05
	BHA (butylert hydroksyanisol)	0,01
	Vann	q.s. til 100

25

Alle ingrediensene ovenfor, med unntak av vann, ble kombinert og varmet til 60 °C under omrøring. En tilstrekkelig mengde vann, 60 °C, ble deretter tilsatt under kraftig omrøring for å emulgere ingrediensene, og vann ble deretter tilsatt i tilstrekkelig mengde til å oppnå 100 g.

Eksempel 16Blanding for vedvarende frigivelse

	Ingrediens	Vektområde (%)	Foretrukket område (%)	Mest foretrukket
5	Aktiv ingrediens	50-95	70-90	75
	Mikrokrystallinsk cellulose (fyllstoff)	1-35	5-15	10,6
10	Metakrylsyre-kopolymer	1-35	5-12,5	10,0
	Natriumhydroksid	0,1-1,0	0,2-0,6	0,4
	Hydroksypropylmetylcellulose	0,5-5,0	1-3	2,0
	Magnesiumstearat	0,5-5,0	1-3	2,0

15

Formuleringene ifølge denne oppfinnelse som gav vedvarende frigivelse, ble fremstilt som følger: Forbindelse og pH-avhengig bindemiddel og eventuelle valgfrie eksipienser ble blandet intimt (tørrblandet). Den tørrblandede blanding ble deretter granulert i nærvær av en vannløsning av en sterk base som ble dusjet på pulverblanding. Granulatet ble tørket, siktet, blandet med eventuelle smøremidler (som talkum eller magnesiumstearat) og presset til tabletter. Foretrukne vannløsninger av sterke baser er alkalimetallhydroksider, slik som natriumhydroksid eller kaliumhydroksid, fortrinnsvis natriumhydroksid, oppløst i vann (som eventuelt inneholder opptil 25 % av vannblandbare løsningsmidler, slik som lavere alkoholer).

25

De resulterende tabletter ble overtrukket med et eventuelt filmdannende middel for identifikasjon for å maskere smak og for å gjøre dem lettere å svelge. Det filmdannende middel vil typisk være til stede i en mengde i området mellom 2 % og 4 % av tablettvekten. Egnede filmdannende midler er vel kjent i faget og innbefatter hydroksypropylmetylcellulose, kationiske metakrylatkopolymerer (dimetylaminoetylmetakrylat-/metylbutylmetakrylatkopolymerer – "Eudragit E", Röhm. Pharma). Disse filmdannende midler kan eventuelt inneholde fargestoffer, mykgjørere og andre supplerende ingredienser.

35

De pressede tablettene har fortrinnsvis en tilstrekkelig hardhet til å motstå 78,5 N trykk. Tablettstørrelsen vil først og fremst avhenge av mengden forbindelse i tablett. Tabletter vil innbefatte fra 300 til 1100 mg av forbindelsen som fri base. Fortrinnsvis vil tablett innbefatte mengden forbindelse som fri base i en mengde i området 400-600 mg, 650-850 mg og 900-1100 mg.

For å påvirke oppløsningshastigheten reguleres tiden for våtblanding av pulveret som inneholder forbindelsen. Fortrinnsvis vil den totale pulverblandingstid, det

vil si tidsrommet for eksponering av pulveret for natriumhydroksidløsningen, være i området fra 1 til 10 minutter, og fortrinnsvis fra 2 til 5 minutter. Etter granulering fjernes partiklene fra granulatorene og anbringes i en virvelbadtørker for tørking ved ca. 60 °C.

5 Forkortelser

Gpp(NH)p: 5'-guanylylimidodifosfat

R-PIA: fenyliisopropyladenosin

TEM buffer: buffer som inneholder 50 mM Tris, 1 mM EDTA og 10 mM

MgCl₂.

10

Reagenser

Adenosindeaminase ble anskaffet fra Boehringer Mannheim Biochemicals, Indianapolis, IN). R-PIA, DMSO og rolipram ble anskaffet fra Sigma-RBI (Natick, MA).

15 Bindingsanalyser

Cellekultur

CHO-celler (ovarieceller fra kinesisk hamster), stabilt transfektet med humane adenosin-A₃-reseptorer, ble dyrket som monolag i petriskåler ved å anvende "Dulbecco's Modified Eagle's Medium" (DMEM) som inneholdt 2,5 µg/ml⁻¹ amfotericin B, 100 U/ml⁻¹ penicillin G, 0,1 mg/ml⁻¹ streptomycinsulfat og 5 % føtalt bovins serum i en fuktet atmosfære med 95 % luft og 5 % CO₂. Celler ble subkultivert to ganger ukentlig ved dispergering i Hanks balanserte saltløsning (HBSS) uten toverdige kationer, og som inneholdt 1 mM EDTA. Cellene ble deretter dyrket på vekstmedium med en densitet på 1,2 x 10⁵ celler pr. plate, og forsøk ble utført 4 døgn senere med ca. 1 døgn

25 prekonfluens.

Tilberedning av membraner

Festede celler ble vasket to ganger med HBSS (2 x 10 ml), skrapet fri fra platen ved hjelp av en gummislikkepott i 5 ml med 50 mM Tris-HCl-buffer, pH 7,4, ved 4 °C, og suspensjonen ble homogenisert i 10 sekunder. Suspensjonen ble deretter sentrifugert ved 27 000 x g i 10 minutter. Granulater ble resuspendert i homogenisert buffer ved innvirvling og sentrifugert som beskrevet ovenfor. De ferdige granulater ble resuspendert i 1 volum 50 mM Tris-HCl-buffer, pH 7,4, som inneholdt 5 mM MgCl₂ for bindingsanalyser. For [³⁵S]GTPγS-bindingsanalysen ble de ferdige granulater resuspendert i 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, som inneholdt 5 mM MgCl₂, 100 mM NaCl og 1 mM ditiotreititol. Denne membransuspensjon ble deretter anbrakt i flytende nitrogen i 10 minutter, tint og anvendt for analyser. Proteininnholdet ble bestemt med et Bradford-analysesett ved å anvende bovint serumalbumin som standard.

35

Konkurrerende bindingsanalyse

Forbindelser med formel I ble analysert for å bestemme forbindelsenes affinitet til humane adenosin-A₃-reseptorer i membraner ekstrahert fra CHO-celler. Kort fortalt ble 0,2 mg cellemembraner inkubert med adenosindeaminase og 50 mM Tris-
 5 buffer (pH = 7,4) med konstant blanding med 2 µl av seriemessig fortynnet DMSO-
 utgangsløsning av forbindelsene ifølge denne oppfinnelse i konsentrasjoner i området 0-
 100 µM til 10 nM. Blindprøven ble kun tilsatt 2 µl DMSO, deretter ble [³H]-fenyliso-
 propyladenosin (³H-PIA), en A₃-reseptoragonist, oppløst i Tris-buffer (50 mM, pH 7,4)
 og tilsatt til cellene (sluttkonsentrasjon var 2 nM). Etter inkubering ved 23 °C i 2 timer
 10 ble oppløsningen filtrert, og filterskivene ble anbrakt i en scintilleringsblanding.
 Fortrengningen av [³H]-fenylisopropyladenosin av de konkurrerende bindingsblandinger
 ifølge denne oppfinnelse ble bestemt ved scintillasjonstilling.

Data oppnådd med et fortrenningsforsøk ble generelt tilpasset en sigmoidalkurve kalt fortrenningskurven, som er prosent radiomerket, spesifikt bundet
 15 ligand versus log[fortrenger] i M. Abscisseverdien for kurvens infleksjonspunkt gir IC₅₀-
 verdien, konsentrasjonen av fortrenger som fortrenger eller inhiberer 50 % av den
 radioaktive, spesifikt bundne ligand. IC₅₀ er et mål for inhibitoren eller fortrengerens
 affinitetskonstant (K_i) for reseptoren. IC₅₀ og K_i er knyttet sammen som følger dersom
 fortrengningen er av den konkurrerende type, således $K_i = IC_{50} / (1 + [C^*] / K_d^*)$.

20 Dette er Cheng-Prusoffs ligning (Biochem. Pharmacol., 22:3099 (1973)),
 hvor [C*] er konsentrasjonen av radioliganden, og K_d* er dissosiasjonskonstanten.

Eksempel 17

[³⁵S]GTPγS-bindingsanalyser

25 Adenosin-A₃-agonistenes evne til å stimulere [³⁵S]-GTPγS-binding ble
 bestemt med en modifikasjon av metoden beskrevet av Lorenzen et al. (1996, Mol.
 Pharmacol., 49:915).

Kort fortalt ble membraner isolert fra CHO-celler (30-50 µg) inkubert i et volum på 0,1
 ml som inneholdt 50 mM Tris-HCl-buffer, pH 7,4, 5 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 1 mM
 30 ditiotreititol, 0,2 enheter/ml⁻¹ adenosindeaminase, 0,5 % BSA, 1 mM EDTA, 10 mM GDP
 og 0,3 nM [³⁵S]GTPγS. Forskjellige konsentrasjoner av PIA eller de putative A₃-
 agonister ble tilsatt, og cellene ble inkubert i 90 minutter ved 30 °C. Ikke-spesifikk
 binding ble bestemt ved å tilsette 10 µM GTPγS til noen av membransuspensjonene.
 Etter inkuberingen ble hver suspensjon filtrert, og tilbakeholdt radioaktivitet ble bestemt
 35 som beskrevet ovenfor.

Eksempel 18

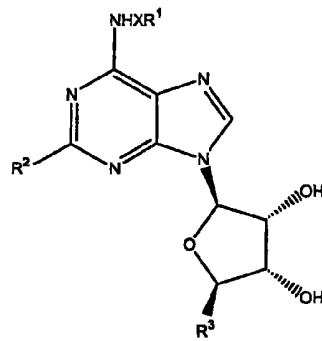
cAMP-analyse

Forbindelsenes evne til å inhibere forskolinstimulert cAMP-akkumulering ble bestemt ved å dyrke CHO₁-celler i 96-brønners mikrotiterplater med klar bunn i konsentrasjoner mellom 10⁴ og 10⁶ celler pr. brønn i 40 µl HBSS ved 37 °C (5 % CO₂ og 95 % fuktighet). CHO-celler ble inkubert med forskjellige konsentrasjoner av de putative adenosin-A₃-reseptoragonister i nærvær av rolipram (50 µM) og 5 µM forskolin i 10 minutter ved 37 °C. Cellene ble umiddelbart lysert ved behandling med 5 µl av 10 % dodecyltrimetylammoniumbromid, fulgt av risting med en mikroplaterister.

Innholdet av cAMP i den overliggende væske ble bestemt med en modifikasjon av metoden for radioimmunanalyse beskrevet av Harper og Brooker (1975, *J. Cyclic nucleotide Res.*, 1:207). Kort fortalt ble en alikvot av den overliggende væske (0,01 ml) blandet med 0,04 ml HBSS, 0,05 ml med 50 mmol/l natriumacetatbuffer (pH 6,2) som inneholdt 10 mmol/l CaCl₂, [¹²⁵I]ScAMP-TME (12500 dpm) og 0,05 ml anti-cAMP-antistoff (1:2000 fortykning med 0,1 % bovint serumalbumin i destillert vann). Prøvene ble deretter inkubert ved 4 °C i 16 timer. Etter inkuberingen ble 70 µl av en 50 % (vekt/volum) hydroksyapatittsuspensjon tilsatt i hvert prøverør. Suspensjonene ble ristet forsiktig og deretter inkubert i 10 minutter ved 4 °C. Antistoffbundet radioaktivitet adsorbent til hydroksyapatitt ble samlet opp på glassfiberfiltre ved vakuumfiltrering ved å anvende en Brandel-celleoppsamler. Radioaktivitet holdt tilbake i filteret ble telt i en gammateller. Resultatene er uttrykt som totalt bundet [¹²⁵I]ScAMP minus mengden ikke-spesifikt bundet [¹²⁵I]ScAMP-TME (det vil si mengden [¹²⁵I]ScAMP bundet i nærvær av 3 µmol/l umerket cAMP).

Patentkrav

1. Forbindelse,
5 karakteriseret ved at den har formel:



hvor:

- 10 R¹ er: C₁-C₆-alkyl; C₃-C₆-sykloalkyl; fenyl; pyridyl; pyrrolyl; eller benzyl som eventuelt er substitueret med halogen;
X er en kovalent binding;
R² er R⁴-Z-Y-C≡C- hvor Y er C₁-C₆-alkylen, Z er oxygen, og R⁴ er fenyl som eventuelt er substitueret med metoksy eller klor;
15 eller pyrazolyl som eventuelt er substitueret med pyridyl, kinolinyl, pyrimidinyl, benzoksazolyl, C₁-C₆-alkylaminokarbonyl, C₁-C₆-halogenalkylaminokarbonyl, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksykarbonyl, C₃-C₆-sykloalkylaminokarbonyl, fenyl som eventuelt er substitueret med C₁-C₆-alkyl eller C₁-C₆-alkoksy eller halogen; isokinolyl; eller benzyl;
R³ er hydroksymetyl.

20

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R² er pyrazol-1-yl som eventuelt er substitueret med pyridyl, kinolinyl, pyrimidinyl, benzoksazolyl, C₁-C₆-alkylaminokarbonyl, C₁-C₆-halogenalkylaminokarbonyl, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksykarbonyl, C₃-C₆-sykloalkylaminokarbonyl, fenyl som eventuelt er substitueret med
25 C₁-C₆-alkyl eller C₁-C₆-alkoksy eller halogen.

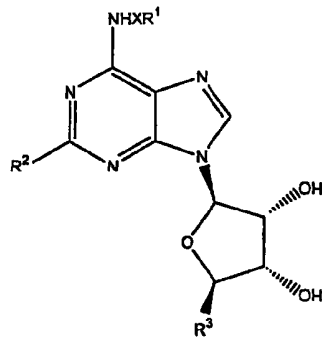
3. Forbindelse ifølge krav 2, hvor R¹ er C₁-C₆-alkyl.

4. Forbindelse ifølge krav 3, hvor R² er pyrazol-1-yl substitueret med C₁-C₆-
30 alkyl, ester eller aminokarbonyl.

5. Forbindelse ifølge krav 3, hvor R^2 er pyrazol-1-yl som er substitueret med eventuelt substitueret fenyl eller benzyl.
6. Forbindelse ifølge krav 5, hvor R^1 er C_1 - C_6 -alkyl.
7. Forbindelse ifølge krav 6, hvor R^1 er metyl, og R^2 er 4-(4-metoksyfenyl)pyrazol-1-yl, nemlig (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(4-metoksyfenyl)pyrazolyl]-6-(metylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol.
8. Forbindelse ifølge krav 6, hvor R^1 er n-propyl, og R^2 er 4-(4-metoksyfenyl)pyrazol-1-yl, nemlig (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(4-metoksyfenyl)pyrazolyl]-6-(n-propylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol.
9. Forbindelse ifølge krav 6, hvor R^1 er metyl, og R^2 er 4-(4-klorbenzyl)pyrazol-1-yl, nemlig (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-dihydroksy-5-(hydroksymetyl)oksolan-2-yl]-6-(metylamino)purin-2-yl}pyrazol-4-yl)-N-(4-klor-benzyl)-karboksamid.
10. Forbindelse ifølge krav 6, hvor R^1 er metyl, og R^2 er 4-(4-klorbenzyl)pyrazol-1-yl, nemlig (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-dihydroksy-5-(hydroksymetyl)oksolan-2-yl]-6-(metylamino)purin-2-yl}pyrazol-4-yl)-N-(4-klor-fenyl)karboksamid.
11. Forbindelse ifølge krav 4, hvor R^1 er n-propyl, og R^2 er 4-(pyrid-2-yl)pyrazol-1-yl, nemlig (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-[4-(pyridin-2-yl)pyrazolyl]-6-(n-propylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol.
12. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R^1 er 3-jodbenzyl og R^2 er 4-(4-metoksyfenyl)pyrazol-1-yl, nemlig (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[4-(4-metoksyfenyl)pyrazolyl]-6-(3-jodbenzylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol.
13. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R^2 er pyrazol-4-yl som eventuelt er substitueret med pyridyl, kinoliny, pyrimidinyl, benzoksazolyl, C_1 - C_6 -alkylamino-karbonyl, C_1 - C_6 -halogenalkylaminokarbonyl, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksykarbonyl, C_3 - C_6 -sykloalkylaminokarbonyl, fenyl som eventuelt er substitueret med C_1 - C_6 -alkyl eller C_1 - C_6 -alkoksy eller halogen .
14. Forbindelse ifølge krav 13, hvor R^1 er C_1 - C_6 -alkyl.

15. Forbindelse ifølge krav 14, hvor R^1 er metyl og R^2 er 1-benzylpyrazol-4-yl, nemlig (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[1-benzylpyrazolyl]-6-(metyl-amino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol.
- 5 16. Forbindelse ifølge krav 14, hvor R^1 er n-propyl, R^2 er 1-benzylpyrazol-4-yl, R^3 er hydroksymetyl, og X er en kovalent binding, nemlig (4S,2R,3R,5R)-5-(hydroksymetyl)-2-{2-[1-benzylpyrazolyl]-6-(n-propylamino)purin-9-yl}oksolan-3,4-diol.
- 10 17. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R^2 er $R^4-Z-Y-C\equiv C-$.
18. Forbindelse ifølge krav 17, hvor R^4 er fenyl som eventuelt er substitueret med metoksy eller klor, og Y er alkylen med 1-3 karbonatomer.
- 15 19. Forbindelse ifølge krav 18, hvor R^4 er fenyl som eventuelt er substitueret med metoksy eller klor, og Y er metylen.
20. Forbindelse ifølge krav 19, hvor R^1 er C_1-C_6 -alkyl.
- 20 21. Forbindelse ifølge krav 20, hvor R^1 er metyl, R^4 er fenyl, og Z er oxygen, nemlig 2-hydroksymetyl-5-[6-metylamino-2-(3-fenoksypropyn-1-yl)purin-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol.
22. Anvendelse af en forbindelse ifølge krav 1-21 til fremstilling af et
25 farmasøytisk preparat for behandling af en sygdomstilstand hos et pattedyr, hvor sygdomstilstanden kan mildnes ved behandling med en A_3 -adenosinreceptoragonist.
23. Anvendelse ifølge krav 22, hvor sygdomstilstanden er cancer.
- 30 24. Anvendelse ifølge krav 22, hvor sygdomstilstanden er nøytropeni.
25. Farmasøytisk preparat,
karakteriseret ved at det omfatter mindst én farmasøytisk akseptabel eksipiens og en terapeutisk effektivt mengde af en forbindelse ifølge krav 1-21.

26. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I:



5 hvor:

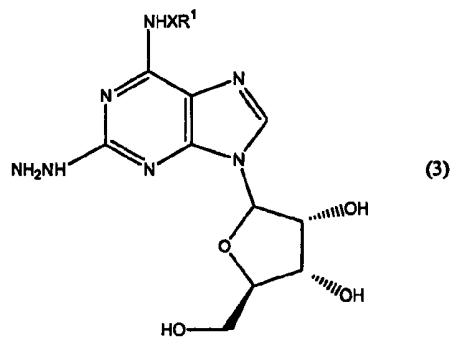
R¹ er: C₁-C₆-alkyl; C₃-C₆-sykloalkyl; fenyl; pyridyl; pyrrolyl; eller benzyl som eventuelt er substituert med halogen;

X er en kovalent binding;

R² er eventuelt substituert pyrazol-1-yl, og

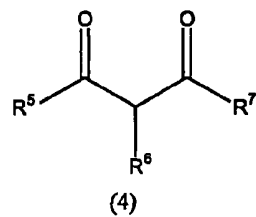
10 R³ er hydroksymetyl,

karakterisert ved at fremgangsmåten omfatter å bringe en forbindelse med formel:



15

i kontakt med en forbindelse med formel:

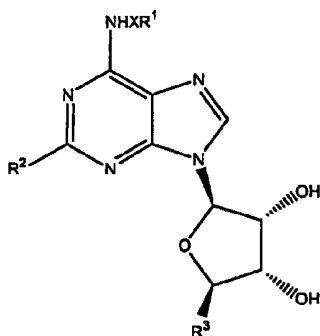


20

27. Fremgangsmåte ifølge krav 26, hvor reaksjonen utføres i et inert løsningsmiddel valgt blant metanol, etanol, n-propanol, isopropanol og t-butanol.

28. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I:

5



hvor:

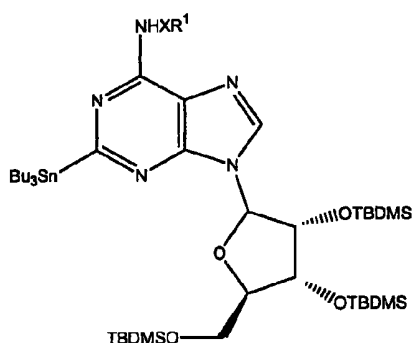
10 R^1 er: C_1 - C_6 -alkyl; C_3 - C_6 -sykloalkyl; fenyli; pyridyli; pyrrolyli; eller benzyl som eventuelt er substituert med halogen;

X er en kovalent binding;

R^2 er eventuelt substituert pyrazol-4-yl,

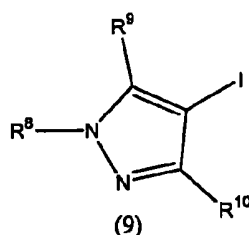
15 k a r a k t e r i s e r t v e d a t f r e m g a n g s m å t e n o m f a t t e r å b r i n g e e n f o r b i n d e l s e m e d f o r m e l :

15



(8)

i kontakt med en forbindelse med formel:

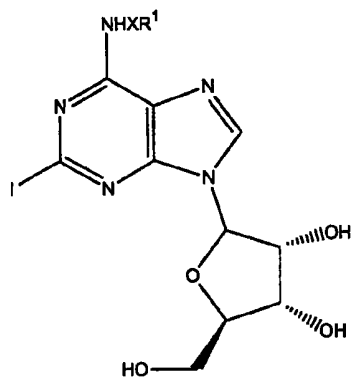


(9)

hvor R^8 , R^9 og R^{10} uavhengig av hverandre er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoksy, sykloalkyl, sykloalkenyl, acyl, acylamino, acyloksy, amino, aminokarbonyl, alkoksykarbonylamino, azido, cyano, halogen, hydroksy, keto, tiokarbonyl, karboksy, karboksyalkyl(en alkylester), aryltio, heteroaryl, heteroaryltio, heterosyklyltio, tiol, alkyltio, aryl, aryloksy, aralkyl, heteroaryl, aminosulfonyl, aminokarbonylamino, heteroaryloksy, heterosyklyl, heterosykloksy, hydroksyamino, alkoksyamino, nitro, -SO-alkyl, -SO-aryl, -SO-heteroaryl, -SO₂-alkyl, SO₂-aryl eller -SO₂-heteroaryl; i nærvær av et palladiumkompleks og et kobbersalt i et inert løsningsmiddel, og så bringe produktet i kontakt med en svak syre.

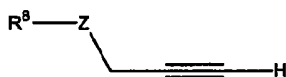
29. Fremgangsmåte ifølge krav 28, hvor palladiumkomplekset er Pd(PPh₃)₄, kobbersaltet er CuI, det inerte løsningsmiddel er N,N-dimetylformamid, og den svake syre er ammoniumklorid.

30. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge krav 1, hvor R^2 er $R^4-Z-Y-C\equiv C-$, karakterisert ved at fremgangsmåten omfatter å bringe en forbindelse med formel:



(12)

i et inert løsningsmiddel i kontakt med en forbindelse med formel:



(13)

i nærvær av en svak base, et kobbersalt og en palladiumkatalysator.

31. Fremgangsmåte ifølge krav 30, hvor det inerte løsningsmiddel er N,N-dimetylformamid, basen er trietylamin, kobbersaltet er kobberjodid, og palladiumkatalysatoren er diklorbis(trifenylfosfin)palladium(II).