

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

614-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20. 08. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.08.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/702234**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13. 10. 99**
(Věstník č. 10/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/14724**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/08855**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 H 19/167
A 61 K 31/70

(71) Přihlašovatel:

CV THERAPEUTICS, INC., Palo Alto, CA, US;

(72) Původce:

Lum Robert T., Palo Alto, CA, US;

Pfister Jurg R., Los Altos, CA, US;

Schow Steven R., Redwood City, CA, US;

Wick Michael M., Chestnut Hill, MA, US;

Nelson Marek G., Sunol, CA, US;

Schreiner George F., Los Altos Hills, CA, US;

(74) Zástupce:

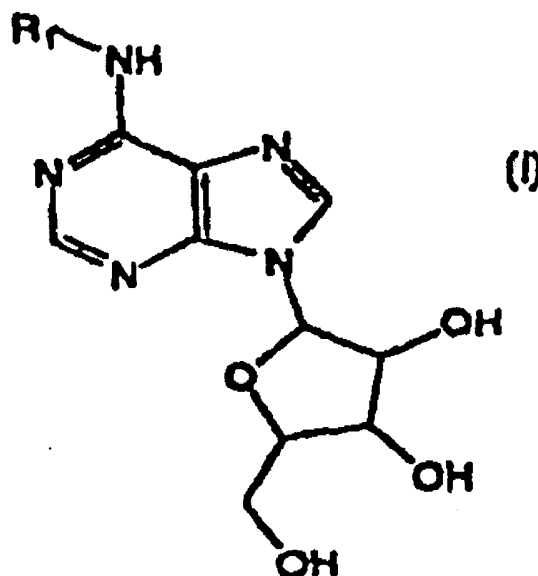
Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,
11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

N6 Heterocyklické substituované adenosinové deriváty

(57) Anotace:

Substituované N⁶-oxa, thia, thiaoxa a aza-cykloalkyl substituované adenosinové deriváty obecného vzorce I, které jsou selektivními agonisty srdečního adenosinového receptoru A₁. V uvedeném vzorci je R₁ monocyklická nebo polycyklická heterocyklická skupina obsahující 3 až 15 atomů uhlíku, kde alespoň jeden z nich je vybrán ze skupiny zahrnující N, O, P a S-/O/0-2 a kde R₁ neobsahuje epoxidovou skupinu.



CZ 614-99 A3

N⁶ Heterocyklické substituované adenosinové deriváty

Oblast techniky

Předkládaný vynález zahrnuje optimálně substituované N⁶-oxa, thia, thiaoxa a azacykloalkyl substituované adenosinové deriváty, které jsou selektivními agonisty adenosinových receptorů typu 1, a jako takové, jsou potenciálně užitečnými činidly pro léčbu kardiovaskulárních nemocí a chorob centrálního nervového systému.

Dosavadní stav techniky

Existují dva subtypy adenosinových receptorů v srdci: A₁ a A₂. Každý subtyp ovlivňuje různé fyziologické funkce. Stimulace adenosinového receptoru A₁ indukuje dvě odlišné fyziologické odezvy. První je inhibice stimulačních účinků katecholaminu. Tento účinek je vyvolán přes inhibici syntézy cyklické AMP. Druhý efekt, vyvolaný receptory A₁ je zpomalení srdeční frekvence a šíření impulsu přes uzlinu AV. Účinek je nezávislý na metabolismu cAMP a je spojován s aktivací adenosinového receptoru A₁ vnitřně upraveného K⁺ kanálku. Tento účinek je výlučný pro receptor A₁; neexistuje zde žádná úloha pro receptor A₂ při modulaci funkce tohoto kanálku. Stimulace adenosinového receptoru A₁ podle toho zkracuje dobu trvání a snižuje amplitudu akčního potenciálu buněk uzlin AV a následně prodlužuje refrakční periodu buněk. Důsledek těchto účinků spočívá v omezení počtu impulzů vedených z předsíně do komory. Toto tvoří základ klinické užitečnosti agonistů receptoru A₁ pro léčbu supraventrikulárních tachykardií, zahrnujících atriální fibrilaci, atriální flutter a AV nodální re-entrantní tachykardii.

Klinická užitečnost agonistů A₁ tak bude spočívat v léčbě akutních a chronických chorob srdečního rytmu, zejména nemocí charakterizovaných rychlou srdeční frekvencí, kde je rychlost ovlivňována v předsíni. Tyto choroby zahrnují,

nikoliv však s omezením, atriální fibrilaci, supra ventrikulární tachykardii a atriální flutter. Vystavení účinkům agonistů A_1 způsobuje snížení v srdeční frekvenci a regulaci abnormálního rytmu, čímž obnovuje zlepšený hemodynamický průtok krve.

Agonisty A_1 , které mají schopnost inhibovat katecholinem způsobené zvýšení v cAMP by mohly mít uspokojivé účinky při selhání srdce, kde je zvýšený sympatetický tónus způsobující zvýšení cAMP spojován se zvýšenou pravděpodobností ventrikulární arytmie a náhlou smrtí.

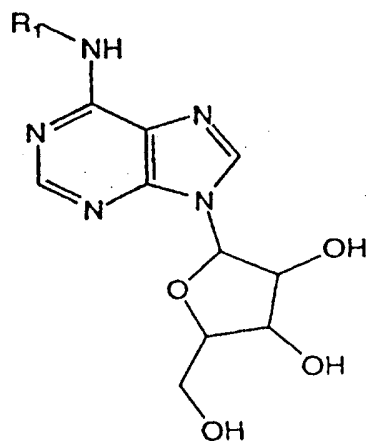
Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu jsou nové substituované adenosinové deriváty.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu jsou nové heterocyklicky substituované adenosinové deriváty, které jsou užitečné jako agonisty receptoru A_1 .

Konečně dalším předmětem předkládaného vynálezu jsou nové heterocyklicky substituované deriváty adenosinu, které jsou užitečné při léčbě supraventrikulárních tachykardií, včetně atriální fibrilace, atriálního flutteru a AV nodální re-entrantní tachykardie.

V jednom provedení předkládaný vynález zahrnuje sloučeninu mající vzorec:



kde R_1 je monocyklická nebo polycyklická heterocyklická skupina obsahující 3 až 15 atomů, přičemž alespoň jeden z nich je N, O, S, P a kde R_1 může být mono nebo polysubstituován jednou nebo více skupinami vybranými ze souboru, který zahrnuje halogen, oxo, hydroxyl, nižší alkyl, substituovaný nižší alkyl, alkoxy, aryl, acyl, aryloxy, karboxyl, substituovaný aryl, heterocyklus, heteroaryl, substituovaný heteroaryl, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, nitro, kyano a jejich směsi, kde R_1 neobsahuje epoxidovou skupinu.

V dalším provedení předkládaný vynález zahrnuje způsob stimulace koronární aktivity u savců prodávajících srdeční elektrické poruchy, které mohou být léčeny stimulací srdečního adenosinového receptoru A_1 podáním savci terapeuticky účinného množství sloučeniny uvedené shora.

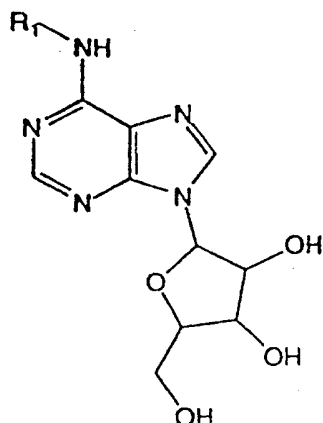
Konečně dalším provedením vynálezu je farmaceutický prostředek zahrnující sloučeninu podle vynálezu a jednu nebo více pomocných látek.

Popis obrázků

Obrázek 1 je zobrazuje účinek koncentrace sloučeniny II příkladu 2 na atriální AV nodální vodivosti pro adenosinový receptor A_1 (-.-) a pro adenosinový receptor A_2 (-o-).

Obrázek 2 zobrazuje účinek koncentrace sloučeniny I příkladu 2 na atriální AV nodální vodivosti a specificky na odezvu adenosinového receptoru A_1 (-.-) a odezvu adenosinového receptoru A_2 (-o-).

Předkládaný vynález zahrnuje adenosinové deriváty, které jsou selektivními agonisty adenosinového receptoru typu 1. Sloučeniny jsou výhodně substituovány jak je uvedeno dále.



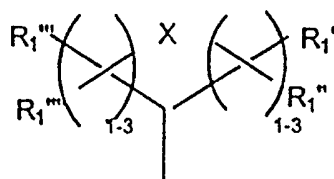
kde

R_1 je monocyklická nebo polycyklická heterocyklická skupina obsahující 3 až 15 atomů, alespoň jeden z nich je heteroatom vybraný ze souboru, který zahrnuje N, O, P a S-(O)₀₋₂. R_1 může být případně mono nebo polysubstituován halogenem, oxo, hydroxylem, nižším alkylem, substituovaným nižším alkylem, alkoxy, arylem, acylem, aryloxylem, karboxylem, substituovaným arylem, heterocyklem, heteroarylem, substituovaným heteroarylem, cykloalkylem, substituovaným cykloalkylem, nitro a kyano. Nicméně, R_1 nemůže obsahovat epoxidovou skupinu.

R^1 je výhodně monocyklická, bicyklická nebo tricyklická skupina obsahující 3 až 15 atomů, přičemž alespoň jeden z nich je vybrán ze souboru obsahující O nebo S-(O)_{0-n}, kde R_1 může být mono nebo polysubstituován jednou nebo více skupinami vybranými ze souboru, který obsahuje halogen, hydroxyl, nižší alkyl, substituovaný nižší alkyl, alkoxy, aryl, acyl, aryloxy, karboxyl, substituovaný aryl, heterocykl, heteroaryl, substituovaný heteroaryl, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, nitro a kyano skupinu a jejich směsi.

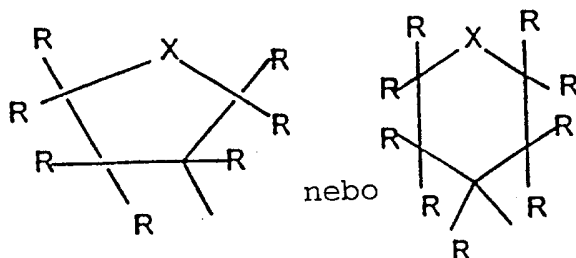
Ve výhodnějším provedení R_1 znamená

23.03.99



kde R_1' , R_1'' , R_1''' a R_1'''' jsou individuálně vybrány ze souboru, který zahrnuje halogen, oxo, hydroxyl, nižší alkyl, substituovaný nižší alkyl, alkoxy, aryl, acyl, aryloxy, karboxyl substituovaný aryl, heterocykl, heteroaryl, substituovaný heteroaryl, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, nitro a kyano skupinu a jejich směsi a X je O nebo S-(O)₀₋₂. Výhodně jsou R_1' , R_1'' , R_1''' a R_1'''' individuálně vybrány ze souboru, který zahrnuje H, nižší alkyl, substituovaný nižší alkyl, alkoxy, aryl a substituovaný aryl. Výraz "individuálně vybrán" znamená, že R_1' , R_1'' , R_1''' a R_1'''' mohou být navzájem různé nebo stejné složky, například vodík, nebo některé ze složek mohou být stejné a některé různé. Je nejvýhodnější, když R_1 je složka uvedená shora, tj. když R_1' , R_1'' , R_1''' a R_1'''' jsou vybrány ze souboru, který zahrnuje H, alkyl a substituovaný nižší alkyl. R_1''' a R_1'''' mohou být jeden atom kyslíku.

V alternativním provedení je R_1 vybrán ze souboru, který zahrnuje



kde každý R může být individuálně vybrán ze souboru, který zahrnuje H, nižší alkyl a substituovaný nižší alkyl a kde X znamená O nebo S(-O)₀₋₂. V nejvýhodnějším provedení je R_1

vybrán ze souboru, který zahrnuje 3-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrothiofuranyl, 4-pyranyl a 4-thiopyranyl.

V popise se užívají následující definice pro výrazy:

Výraz "halogen" zahrnuje atomy fluoru, bromu, chloru a jodu.

Výraz "oxo" znamená =O.

Výraz "hydroxyl" znamená skupinu -OH.

Výraz "nižší alkylová skupina" zahrnuje cyklickou, rozvětvenou nebo přímou acyklickou skupinu s jedním až deseti atomy uhlíku. Příklady takových skupin zahrnují methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, terc.butyl, i-butyl (nebo 2-methylpropyl), cyklopropylmethyl, i-amyl, n-amyl, hexyl apod..

Výraz "substituovaný nižší alkyl" zahrnuje nižší alkylovou skupinu jak je popsána, zahrnující jednu nebo více skupin, jako je hydroxyl, thiol, alkylthiol, halogen, alkoxy, amino, amido, karboxyl, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, heterocykl, cykloheteroalkyl, substituovaný cykloheteroalkyl, acyl, karboxyl, aryl, substituovaný aryl, aryloxy, heteroaryl, substituovaný heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, alkyl alkenyl, alkyl alkynyl, alkyl cykloalkyl, alkyl cykloheteroalkyl a kyano. Tyto skupiny mohou být připojeny ke kterémukoliv atomu uhlíku nižší alkylové části.

Výraz "alkoxy" zahrnuje skupinu -OR, kde R znamená nižší alkyl, substituovaný nižší alkyl, acyl, aryl, substituovaný aryl, aralkyl, substituovaný aralkyl, heteroalkyl, heteroaryllalkyl, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, cykloheteroalkyl, nebo substituovaný cykloheteroalkyl, jak je definováno dále.

Výraz "acyl" zahrnuje skupinu -C(O)R, kde R znamená vodík, nižší alkyl, substituovaný nižší alkyl, aryl, substituovaný nižší aryl, amino apod., jak je definováno dále.

Výraz "aryloxy" zahrnuje skupiny -OAr, kde Ar je aryl, substituovaný aryl, heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl, jak je definováno dále.

Výraz "amino" zahrnuje skupinu NR_2R_2' , kde R_2 a R_2' znamenají nezávisle vodík, nižší alkyl, substituovaný nižší alkyl, aryl, substituovaný aryl, heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl, jak je zde definováno.

Výraz "karboxyl" znamená skupinu $-C(O)OR$, kde R může nezávisle být vodík, nižší alkyl, substituovaný nižší alkyl, aryl, substituovaný nižší aryl, heteroaryl, substituovaný heteroaryl apod., jak je zde definováno.

Výraz "aryl" nebo "Ar" znamená aromatickou karbocyklickou skupinu obsahující alespoň jeden aromatický kruh (například fenyl nebo bifenyl) nebo násobně kondenzované kruhy, ve kterých je alespoň jeden kruh aromatický (například 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, naftyl, antryl nebo fenantryl).

Výraz "substituovaný aryl" zahrnuje aryl, případně substituovaný jednou nebo více funkčními skupinami, jako je halogen, nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší alkylthio, trifluormethyl, amino, amido, karboxyl, hydroxyl, aryl, aryloxy, heterocykl, hetaryl, substituovaný hetaryl, nitro, kyano, alkylthio, thiol sulfamido apod..

Výraz "heterocykl" zahrnuje nasycenou nebo nenasycenou aromatickou karbocyklickou skupinu obsahující jeden kruh (například morfolino, pyridyl nebo furyl) nebo násobně kondenzované kruhy (například naftyridyl, chinoxalyl, chinoliny, indoliziny nebo benzo[b]thienyl a mající alespoň jeden heteroatom, jako je N, O nebo S v kruhu, přičemž může být případně nesubstituován nebo je substituován například halogenem, nižším alkylem, nižším alkoxy, nižším alkylthio, trifluormethylem, amino, amido, karboxylem, hydroxylem, arylem, aryloxy, heterocyklem, hetarylem, substituovaným hetarylem, nitro, kyano, alkylthio, thiolem, sulfamido apod..

Výraz "heteroaryl" nebo "hetaryl" zahrnuje heterocyklus, ve kterém je alespoň jeden heterocykl aromatický.

Výraz "substituovaný heteroaryl" zahrnuje heterocykl, případně mono nebo polysubstituovaný jednou nebo více funkčními skupinami, jako je například halogen, nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší alkylthio, trifluormethyl, amino, amido,

karboxyl, hydroxyl, aryl, aryloxy, heterocykl, hetaryl, substituovaný hetaryl, nitro, kyano, alkylthio, thiol, sulfamido apod..

Výraz "cykloalkyl" zahrnuje dvouvalentní cyklickou nebo poylcyklickou alkylovou skupinu obsahující 3 až 15 atomů uhlíku.

Výraz "substituovaný cykloalkyl" zahrnuje cykloalkylovou skupinu obsahující jeden nebo více substituentů, například halogen, nižší alkyl, substituovaný nižší alkyl, alkoxy, alkylthio, aryl, aryloxy, heterocykl, hetaryl, substituovaný hetaryl, nitro, kyano, alkylthio, thiol, sulfamido apod..

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou užitečné jako agonisty receptoru A₁ pro léčbu koronálně elektrických chorob, jako jsou supraventrikulární tachykardie, včetně atriální fibrilace, atriálního flutteru a AV nodální re-entrantní tachykardie. Sloučeniny mohou být podávány orálně, intravenózně pokožkou nebo jakýmkoliv jiným známým způsobem používaným pro podávání terapeutických činidel.

Způsob léčení zahrnuje podání účinného množství vybrané sloučeniny, výhodně dispergované ve farmaceutickém nosiči. Dávkové jednotky aktivní složky jsou obvykle vybrány z rozsahu 0,01 až 100 mg/kg, ale bude snadno určena odborníkem v závislosti na cestě podání, věku a stavu pacienta. Dávkové jednotky mohou být podávány jedenkrát až desetkrát denně při akutní nebo chronické chorobě. U sloučenin podle vynálezu se neočekávají žádné neakceptovatelné toxické účinky.

Jestliže konečná sloučenina obsahuje bázecké skupiny, mohou se připravit kyselé adiční soli. Kyselé adiční soli se připraví obvyklým způsobem ve vhodném rozpouštědle z původní sloučeniny a přebytku kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná, octová, maleinová, jantarová nebo methansulfonová. Zvláště výhodná je sůl odvozená od kyseliny chlorovodíkové. Jestliže konečná sloučenina obsahuje kyselé skupiny, mohou se připravit kationtové soli. Typicky se původní sloučenina zpracuje s

přebytkem alkalického činidla, jako je hydroxid, uhličitán nebo alkoxid, obsahující vhodný kation. Jako příklady vhodných kationtů přítomné ve farmaceuticky přijatelných solích se uvádějí Na^+ , K^+ , Ca^+ a NH_4^+ . Některé sloučeniny tvoří vnitřní soli nebo obojetné iony, které mohou být rovněž akceptovatelné.

Farmaceutické prostředky zahrnující sloučeniny podle vynálezu a/nebo jejich deriváty mohou být formulovány jako roztoky nebo jako lyofilizované prášky pro parenterální podání. Prášky mohou být před použitím rozředěny přidáním vhodného ředidla nebo jiného farmaceutického nosiče. Jestliže se použijí v kapalně formě, prostředky podle vynálezu jsou výhodně včleněny do pufrových isotonických nebo vodných roztoků. Příklady vhodných ředidel jsou obvyklé isotonické ústrojné roztoky, 5% dextróza ve vodě a pufrované roztoky acetátu sodného nebo amonného. Takové kapalně formulace jsou vhodné pro parenterální podání, ale mohou se také použít pro orální podání. Může být žádoucí přidat pomocné látky, jako jsou polyvinylpyrrolidon, želatina, hydroxycelulóza, akacie, polyethylenglykol, mannitol, chlorid sodný, citrát sodný nebo jakákoliv další pomocná látka známa odborníkům ve farmacii, včetně sloučeniny podle vynálezu. Alternativně, sloučenina podle vynálezu může být opouzdřena, tabletována nebo připravena v emulzi nebo sirupu pro orální podání. Farmaceuticky přijatelné pevné nebo kapalně nosiče mohou být přidány aby zlepšily nebo stabilizovaly prostředek nebo usnadnily přípravu prostředku. Kapalně nosiče zahrnují sirup, podzemnicový olej, olivový olej, glycerin, fyziologický roztok, alkoholy a vodu. Pevné nosiče zahrnují škrob, laktózu, síran vápenatý, dihydrát, teffa alba, síran hořečnatý nebo kyselinu stearovou, talek, pektin, akacii, agar nebo želatinu. Nosič také může zahrnovat materiál s prodlouženým účinkem, jako je glycerol monostearát, glycerol distearát, samotné nebo s vosky. Množství pevného nosiče se bude lišit, výhodně bude mezi okolo 20 mg až 1 gramem na jednotkovou dávku. Farmaceutické dávky se připraví

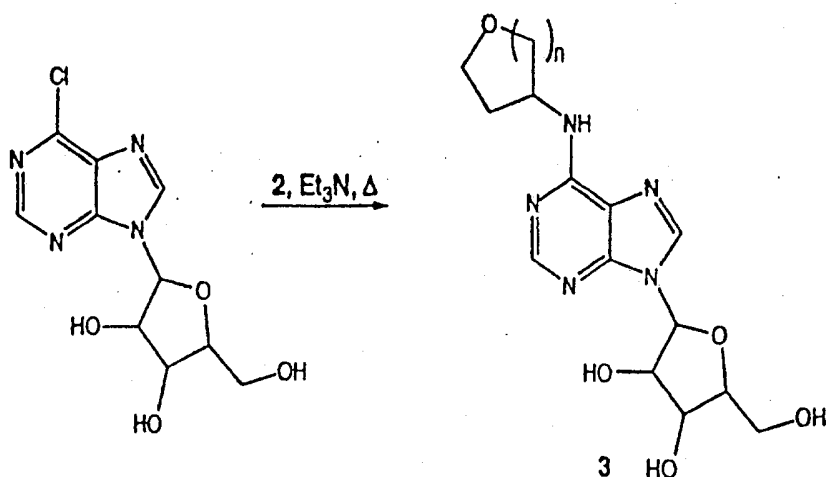
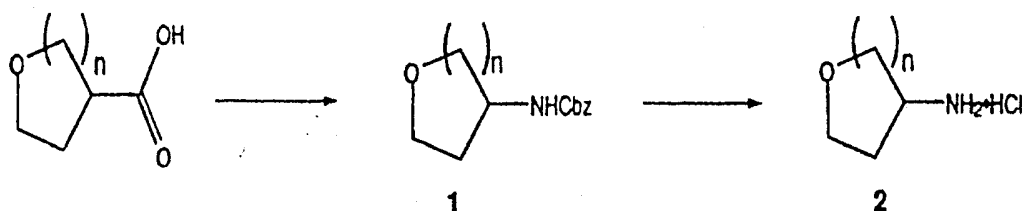
za použití konvenčních technik, např. mletím, smícháním, granulací a lisováním, kde to je nezbytné pro přípravu tablet; nebo mletím, smícháním a plněním do tvrdých želatinových kapslí. Jestliže se použije kapalný nosič, preparát bude ve formě sirupu, elixíru, emulze nebo vodné nebo nevodné suspenze. Takové kapalně formulace mohou být podávány přímo nebo mohou být plněny do měkkých želatinových kapslí.

Příklady které následují, jsou uvedeny pro ilustraci vynálezu a v žádném případě neomezují rozsah vynálezu. Všechny teploty jsou v příkladech uvedeny ve stupních Celsia.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Sloučeniny podle vynálezu se připraví konvenčními způsoby organické chemie. Reakční sekvence uvedená dále je obecnou metodou, užitečnou pro přípravu sloučenin podle vynálezu.



Podle této metody se oxacykloalkylkarboxylová kyselina zahřívá ve směsi dioxanu, difenylfosforyazidu a triethylaminu po dobu 1 hodiny. K této směsi se přidá benzylalkohol a reakční směs se dále zahřívá přes noc a získá se meziproduct 1. Sloučenina 1 se rozpustí v methanolu. Potom se přidá koncentrovaná HCl, Pd/C a směs se umístí pod vodík při 0,1 MPa. Směs se míchá přes noc a filtruje se. Zbytek se rekrystaluje a získá se meziproduct 2. 6-chloropurin ribosid se kombinuje a směs je sloučeninou 2 rozpuštěná v methanolu a zpracovaná triethylaminem. Reakční směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 30 hodin. Izolací a čištěním se získá sloučenina 3.

Příklad 2

Sloučeniny podle vynálezu připravené metodou uvedenou v příkladu 1 se testují ve dvou funkčních modelech specifických pro agonistovou funkci adenosinového receptoru A_1 . První model je A_1 receptorem zprostředkovaná inhibice isoproterenolem stimulované akumulace cAMP v DDT buňkách. EC_{50} každého derivátu je uvedena v tabulce 1. V tabulce 1 je rovněž uvedena schopnost každého derivátu stimulovat produkci cAMP v buňkách PC12, funkce agonistové stimulace adenosinových receptorů A_2 . Poměr relativní síly každé sloučeniny při stimulaci účinku receptoru A_1 nebo receptoru A_2 je označován jako selektivita každé sloučeniny k receptoru A_1 . Jak vyplývá z tabulky 1, každý derivát je relativně selektivní jako agonist receptoru A_1 . Použití měření metabolismu cAMP jako zkouška pro funkci adenosinového receptoru A_1 byla již popsána (Scammells, P., Baker, S., Belardinelli, L., a Olsson, R., 1994, Substituted 1,3-dipropylxanthines as irreversible antagonists A_1 adenosine receptors. J. Med. Chem 37: 2794-2712, 1994).

Tabulka 1

Sloučenina	R	EC ₅₀ (nM) DDT buňky	EC ₅₀ (nM) PC12 buňky	A ₁ /A ₂	A ₂ /A ₁
I	4-aminopyran	12	970	0.012	80.0
II	(±)-3-aminotetrahydrofuran	13	1400	0.0093	107.6
III	(R)-3-aminotetrahydrofuran	1.08	448	0.0024	414
IV	(1) - kaprolaktam	161	181	0.889	1.12
V	(S)-3-aminotetrahydrofuran	3.40	7680	0.00044	2258

Sloučeniny byly rovněž testovány jako orgánový model aktivace receptoru A₁ s ohledem na atriální a AV nodální funkci. V tomto modelu se izolují srdce morčat a pokropí se fyziologickým roztokem obsahujícím sloučeninu, přičemž atriální rychlost a AV nodální doba vedení jsou zkoušeny elektrografickým měřením délky atriálního cyklu a intervalů AV, jak je podrobně uvedeno v Belardinelli, L, Lu, J. Dennis, D. Martens, J, a Shryock J. (1994); The cardiac effects of novel A₁-adenosine receptor agonist in guinea pig isolated heart. J. Pharm. Exp. Therap. 271:1371-1382 (1994). Jak je uvedeno v obr. 1, každý derivát je účinný ve snížení atriální rychlosti a prodloužení AV nodální doby vedení spontánně tlukoucích srdcí způsobem závislým na koncentraci, což demonstruje účinnost jako adenosinové antagonisty receptoru A₁ v intaktním srdci.

Příklad 3

Příprava N-benzyloxykarbonyl-4-aminopyranu

Směs 4-pyranylkarboxylové kyseliny (2,28 g, 20 mmol), difenylfosforylazidu (4,31 ml, 20 mmol), triethylaminu (2,78

ml, 20 mmol) v dioxanu (40 ml) se zahřívá ve 100 °C olejové lázni pod dusíkem po dobu jedné hodiny. Přidá se benzyllalkohol (2,7 ml, 26 mmol) a zahřívání pokračuje při teplotě 100 °C po dobu 22 hodin. Směs se ochladí, filtruje se od bílé sraženiny a koncentruje se. Zbytek se rozpustí v 2N HCl a extrahuje se dvakrát EtOAc. Extrakty se promyjí vodou, hydrogenuhličitánem sodným, solankou a suší se nad MgSO₄ a koncentrují se na olej, který stáním tuhne. Olej se chromatografuje (30 % až 60 % EtOAc/Hex) a získá se 1,85 g bílé pevné látky (40 %).

Příprava 4-aminopyranu

N-benzyloxykarbonyl-4-aminopyran (1,85 g, 7,87 mmol) se rozpustí v MeOH (50 ml) s koncentrovanou HCl a Pd-C (10%, 300 mg). Zařízení se naplní vodíkem při 0,1 MPa a směs se nechá míchat po dobu 18 hodin při teplotě místnosti. Směs se filtruje přes celitový polštářek a koncentruje se. Zbytek se dvakrát odpaří s MeOH/EtOAc a rekrystalizuje se z MeOH/EtOAc a získá se 980 mg (91 %) bílých jehliček (teplota tání 228 až 230 °C).

Příprava 6-(4-aminopyran)purin ribosidu

Směs 6-chlorpurin ribosidu (0,318 g, 1,1 mmol), 4-aminopyran-HCl (0,220 mg, 1,6 mmol) a triethylaminu (0,385 ml, 2,5 mmol) v methanolu (10 ml) se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 30 hodin. Směs se ochladí, koncentruje a zbytek se chromatografuje (90:10:1, CH₂Cl₂/MeOH/PrNH₂).

Příslušné frakce se seberou a znovu se chromatografují za použití chromatotronu (2 mm destičky, 90:10:1, CH₂Cl₂/MeOH/PrNH₂) a získá se ne zcela bílá pěna (0,37 g, 95 %).

Příklad 4

Příprava N-benzyloxykarbonyl-3-aminotetrahydrofuranu

Směs tetrahydrofuroové kyseliny (3,5 g, 30 mmol), difenylfosforylazidu (6,82 ml, 32 mmol), triethylaminu (5 ml, 36 mmol) v dioxanu (35 ml) se míchá při teplotě místnosti po dobu 20 minut a potom se zahřívá ve 100 °C olejové lázni pod suchým dusíkem po dobu 2 hodin. Přidá se benzylalkohol (4,7 ml, 45 mmol) a zahřívání pokračuje při teplotě 100 °C po dobu 22 hodin. Směs se ochladí, bílá sraženina se odfiltruje a koncentruje se. Zbytek se rozpustí v 2N HCl a extrahuje se dvakrát za použití EtOAc. Extrakty se promyjí vodou, hydrogen-uhličitanem sodným, solankou, suší se nad MgSO_4 a potom se koncentrují na olej, který stáním tuhne. Olej se chromatografuje (30 % až 60 % EtOAc/Hex) a získá se 3,4 g oleje (51 %).

Příprava 3-aminotetrahydrofuranu

N-benzyloxykarbonyl-3-aminotetrahydrofuran (3,4 g, 15 mmol) se rozpustí v MeOH (50 ml) s koncentrovanou HCl a Pd-C (10%, 300 mg). Zařízení se naplní vodíkem při 0,1 MPa a směs se nechá míchat po dobu 18 hodin při teplotě místnosti. Směs se filtruje přes celitový polštářek a koncentruje se. Zbytek se dvakrát odpaří s MeOH/EtOAc a rekrystalizuje se z MeOH/EtOAc a získá se 1,9 g žluté pevné látky.

Příprava 6-(3-aminotetrahydrofuranyl)purin ribosidu

Směs 6-chlorpurin ribosidu (0,5 g, 1,74 mmol), 3-aminotetrahydrofuranu (0,325 g, 2,6 mmol) a triethylaminu (0,73 ml, 5,22 mmol) v methanolu (10 ml) se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 40 hodin. Směs se ochladí, koncentruje a zbytek se filtruje přes krátkou silikagelovou kolonu eluováním 90/10/1, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{PrNH}_2$, frakce obsahující produkt se spojí a koncentrují. Zbytek se chromatografuje

za použití chromatotronu (2 mm destičky, 92,5/7,5/1, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{PrNH}_2$). Vzniklá bílá pevná látka se rekrystaluje z MeOH, EtOAc a získá se 0,27 g bílých krystalů (teplota tání 120 až 130 °C).

Příklad 5

Rozštěpení hydrochloridu 3-aminotetrahydrofuranu

Směs hydrochloridu 3-aminotetrahydrofuranu (0,5 g, 4 mmol) a (S)-(+)-10-kafrsulfonylchloridu (1,1 g, 4,4 mmol) v pyridinu (10 ml) se míchá po dobu 4 hodin při teplotě místnosti a potom se koncentruje. Zbytek se rozpustí v EtOAc a promyje se 0,5N HCl, hydrogenuhlíčanem sodným a solankou. Organická vrstva se suší nad MgSO_4 , filtruje se a koncentruje a získá se 1,17 g hnědého oleje (97 %), který se chromatografuje na silikagelu (25 % až 70 % EtOAc/Hex). Získaná bílá pevná látka se opakovaně rekrystaluje z acetonu a krystaly a supernatant se spojí dokud se nedosáhne zlepšení větší než 90 %, ^1H NMR.

Příprava hydrochloridu 3-(S)-aminotetrahydrofuranu

Sulfonamid (170 mg, 0,56 mmol) se rozpustí v konc. HCl/AcOH (každá 2 ml), míchá se 20 hodin při teplotě místnosti, promyje se třikrát CH_2Cl_2 (10 ml) a koncentruje se do sucha a získá se 75 mg (kvant.) bílé pevné látky.

Příprava 6-(3-(S)-aminotetrahydrofuranyl)purin ribosidu

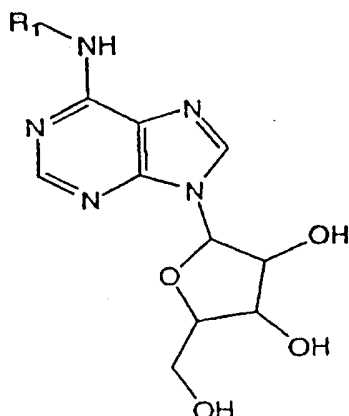
Směs 6-chlorpurin ribosidu (30 mg, 0,10 mmol), hydrochloridu 3-(S)-aminotetrahydrofuranu (19 mg, 0,15 mmol) a triethylaminu (45 ml, 0,32 mmol) v methanolu (0,5 ml) se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 18 hodin. Směs se ochladí, koncentruje a chromatografuje s 95/5 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) a získá se 8 mg (24 %) bílé pevné látky.

23.03.99

- 16 -

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát adenosinu obecného vzorce



kde R_1 je monocyklická nebo polycyklická heterocyklická skupina obsahující 3 až 15 atomů, přičemž alespoň jeden z nich je vybrán ze skupiny obsahující N, O, P a S(-O)₀₋₂ a kde R_1 neobsahuje epoxidovou skupinu.

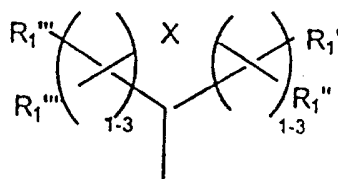
2. Derivát adenosinu podle nároku 1, kde R_1 je mono nebo polysubstituován jedním nebo více substituenty vybranými ze souboru obsahující halogen, oxo, hydroxyl, nižší alkyl, substituovaný nižší alkyl, alkoxy, aryl, acyl, aryloxy, karboxyl, substituovaný aryl, heterocyklus, heteroaryl, substituovaný heteroaryl, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, nitro, kyano a jejich směsi.

3. Derivát adenosinu podle nároku 1, kde R_1 je monocyklická, bicyklická nebo tricyklická cykloalkylová skupina obsahující 3 až 15 atomů, z nichž alespoň jeden je vybrán ze souboru obsahující O nebo S-(O)₀₋₂.

4. Derivát adenosinu podle nároku 3, kde R_1 je mono nebo polysubstituován jedním nebo více substituenty vybranými ze

souboru obsahující halogen, oxo, hydroxyl, nižší alkyl, substituovaný nižší alkyl, alkoxy, aryl, acyl, aryloxy, karboxyl, substituovaný aryl, heterocyklus, heteroaryl, substituovaný heteroaryl, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, nitro, kyano a jejich směsi.

5. Derivát adenosinu podle nároku 3, kde R_1 je



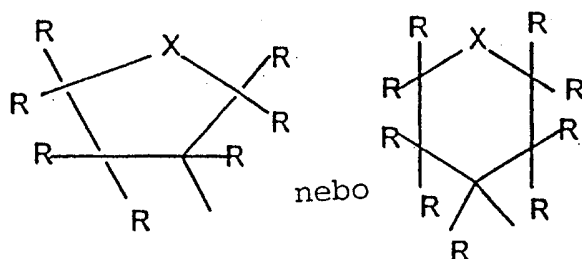
kde R_1' , R_1'' , R_1''' , a R_1'''' jsou nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje halogen, hydroxyl, nižší alkyl, substituovaný nižší alkyl, alkoxy, aryl, acyl, aryloxy, karboxyl, substituovaný aryl, heterocykl, heteroaryl, substituovaný heteroaryl, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, nitro, kyano a jejich směsi a X je O nebo $S(-O)_{0-2}$.

6. Derivát adenosinu podle nároku 5, kde R_1''' a R_1'''' mohou být jeden atom kyslíku.

7. Derivát adenosinu podle nároku 5, kde R_1' , R_1'' , R_1''' a R_1'''' jsou jednotlivě vybrány ze souboru, který zahrnuje H , nižší alkyl, substituovaný nižší alkyl, alkoxy, aryl a substituovaný aryl.

8. Derivát adenosinu podle nároku 5, kde R_1' , R_1'' , R_1''' a R_1'''' jsou jednotlivě vybrány ze souboru, který zahrnuje H , nižší alkyl a substituovaný nižší alkyl.

9. Derivát adenosinu podle nároku 1, kde R_1 je vybrán ze souboru zahrnující



kde každý R může být individuálně vybrán ze souboru zahrnující H, nižší alkyl, a substituovaný nižší alkyl a kde X je O nebo S(-O)₀₋₂.

10. Derivát adenosinu podle nároku 1, kde R₁ je vybrán ze souboru, který obsahuje 3-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrothiofuranyl, 4-pyranyl a 4-thiopyranyl.

11. Agonist adenosinového receptoru typu 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1.

12. Způsob stimulace koronární aktivity u savců trpících koronární elektrickou chorobou, která může být léčena stimulací A₁ srdečního adenosinového receptoru, zahrnující buněčnou proliferaci u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se savci podá terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1.

13. Způsob podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že terapeutické množství je v rozsahu od 0,01 do 100 mg/kg hmotnosti savce.

14. Způsob podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina se podá savci, který je postižen koronární elektrickou chorobou, vybranou ze souboru, který zahrnuje supraventrikulární tachykardii, atriální fibrilaci,

atriální flutter a AV nodální re-entrantní tachykardii.

15. Způsob podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m, že savcem je člověk.

16. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 a jednu nebo více farmaceutických pomocných látek.

17. Farmaceutický prostředek podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že farmaceutický prostředek je ve formě roztoku.

18. Farmaceutický prostředek podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že farmaceutický prostředek je ve formě tablet.

23.03.99

