

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: 21. 6. 1999
 (31) Číslo prioritnej prihlášky: 9813554.4
 (32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 23. 6. 1998
 (33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: GB
 (40) Dátum zverejnenia prihlášky: 6. 11. 2001
 Vestník ÚPV SR č.: 11/2001
 (62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
 (86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/EP99/04182
 (87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO99/67262

(11), (21) Číslo dokumentu:

1958-2000

(13) Druh dokumentu. A3

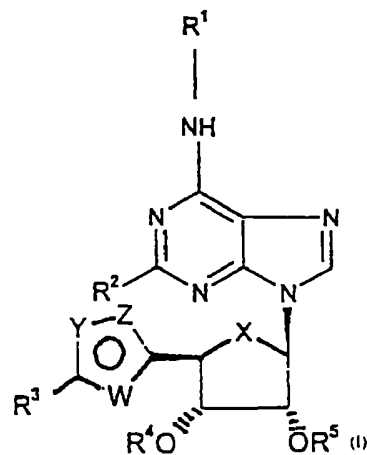
(51) Int. Cl. 7:

**C07H 19/16,
A61K 31/70**

- (71) Prihlasovateľ: **GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, Middlesex, GB;**
 (72) Pôvodca: **Bays David Edmund, Ware, Hertfordshire, GB;
 Cousins Richard Peter Charles, Stevenage, Hertfordshire, GB;
 Dyke Hazel Joan, Cambridge, GB;
 Eldred Colin David, Stevenage, Hertfordshire, GB;
 Judkins Brian, David, Stevenage, Hertfordshire, GB;
 Pass Martin, Macclesfield, Cheshire, GB;
 Pennell Andrew, Michael, Kenneth, South San Francisco, CA, US;**
 (74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, Sk;**

(54) **Názov Adenozínové deriváty, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

- (57) **Anotácia:**
 Opísané sú adenozínové deriváty všeobecného vzorca (I), ktoré sú agonistami adenozínového receptora A1 a je preto možné ich použiť na výrobu farmaceutického prostriedku na liečenie pacienta trpiaceho stavom, pri ktorom je výhodné zníženie koncentrácie voľných mastných kyselín v plazme alebo zníženie srdcovej frekvencie, alebo ak pacient trpí, alebo je náchylný na ischemické ochorenie srdca, ochorenie periférnych ciev alebo mŕtvicu, alebo ak pacient trpí bolesťou, poruchami centrálného nervového systému alebo apnoickými poruchami v spánku.



Adenozínové deriváty, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

Oblasť techniky

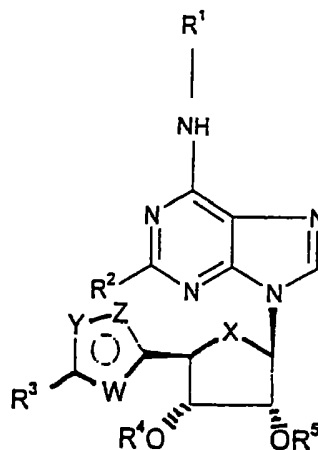
Predkladaný vynález sa týka nových derivátov adenozínu, spôsobu ich prípravy, farmaceutických prostriedkov s ich obsahom a ich použitia v lekárstve.

Doterajší stav techniky

Adenozínové deriváty sú opísané napríklad v dokumente WO 98/16539 (Novo Nordisk A/S), kde sa používajú na liečenie ischémie srdcového svalu, mozgovej ischémie a epilepsie. V dokumente WO 98/04126 (Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Inc.) sa opisujú adenozínové deriváty s antihypertenzívnym, kardioprotektívnym, antiischemickým a antilipolytickým účinkom a konečne dokument WO 98/01459 (Novo Nordisk A/S) opisuje *N*,9-disubstituované adenínové deriváty, ktoré sú v polohe 4' substituované nesubstituovanou oxazolylovou alebo izoxazolylovou skupinou a sú použiteľné na liečenie porúch, pri vzniku ktorých sa zúčastňujú cytokíny.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú adenozínové deriváty všeobecného vzorca I



kde

X znamená O alebo CH₂,

R² znamená C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxyskupinu, atóm halogénu alebo atóm vodíka;

R³ znamená atóm vodíka, fenyl, prípadne substituovaný atómom halogénu, 5- alebo 6-člennú heteroarylovú skupinu, C₁₋₆alkoxyskupinu, C₁₋₆alkyl-O(CH₂)_n, kde n znamená 0 až 6, C₃₋₇cykloalkyl, C₁₋₆hydroxyalkyl, atóm halogénu, C₁₋₆alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, C₁₋₆alkenyl alebo C₁₋₆alkinyl, prípadne substituovaný aspoň jedným atómom halogénu,

Y a Z znamenajú O, N, CH alebo N(C₁₋₆alkyl),

W znamená CH, O, N, S alebo N(C₁₋₆alkyl),

príčom aspoň jeden zo symbolov W a Z znamená heteroatóm a v prípade, že Y, Z a/alebo W znamená atóm dusíka, je zrejma neprítomnosť ďalšieho atómu vodíka, za predpokladu, že v prípade, že W znamená skupinu CH, Z znamená atóm dusíka a Y atóm kyslíka, má R³ význam, odlišný od atómu vodíka,

R⁴ a R⁵ nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo C₁₋₆alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom,

R¹ znamená atóm vodíka alebo niektorú zo skupín:

1) -(alk)_n-(C₃₋₇)cykloalkyl vrátane premosteného cykloalkylu, pričom cykloalkylová skupina môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zo skupiny OH, halogén, -(C₁₋₃)alkoxy, kde (alk) znamená C₁₋₃alkylén a n znamená 0 alebo 1,

2) alifatická heterocyklická skupina so 4 až 6 atómami v kruhu obsahujúca aspoň jeden heteroatóm zvolený z O, N a S, prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny -(C₁₋₃)alkyl, -CO₂-(C₁₋₄)alkyl, -CO-(C₁₋₃alkyl), -S(=O)_n-(C₁₋₃alkyl), -CONR^aR^b, kde skupiny R^a a R^b nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo skupinu C₁₋₃alkyl, alebo =O, a v prípade, že heterocyklický kruh obsahuje atóm síry, je tento atóm síry prípadne substituovaný skupinou (=O)_n, kde n je 1 alebo 2,

3) priamy alebo rozvetvený C₁₋₁₂alkyl, ktorý prípadne obsahuje jeden alebo viacej atómov kyslíka, skupín S(=O)_n, kde n je 0, 1 alebo 2, alebo atómov dusíka, a ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny: fenyl, halogén, hydroxyskupina, C₃₋₇cykloalkyl alebo NR^aR^b, kde R^a a R^b nezávisle

znamenajú atóm vodíka, C₃₋₇cykloalkyl alebo C₁₋₆alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne substituovaný C₃₋₇cykloalkylovým zvyškom,

4) kondenzovaný bicyklický aromatický kruh vzorca



kde B znamená 5- alebo 6-člennú heterocyklickú aromatickú skupinu obsahujúcu jeden alebo viacej atómov O, N alebo S, kde bicyklický kruh je naviazaný na atóm dusíka všeobecného vzorca I cez atóm kruhu A a kruh B je prípadne substituovaný skupinou -CO₂-(C₁₋₃alkyl),

5) fenylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny: halogén, -SO₃H, -(alk)_nOH, -(alk)_nkyano, -(O)_n-(C₁₋₆)alkyl, prípadne substituovaný jedným alebo viacerými atómami halogénu, -(alk)_nnitro, -(O)_m-(alk)_n-CO₂R^c, -(alk)_n-CONR^cR^d, -(alk)_n-COR^c, -(alk)_n-SOR^e, -(alk)_n-SO₂R^e, -(alk)_nSO₂NR^cR^d, -(alk)_nOR^c, -(alk)_n-(CO)_m-NH₂SO₂R^e, -(alk)_n-NHCOR^c, -(alk)_nNR^cR^d, kde m a n znamenajú 0 alebo 1 a alk znamená C₁₋₆alkylénovú skupinu alebo C₂₋₆alkenylovú skupinu,

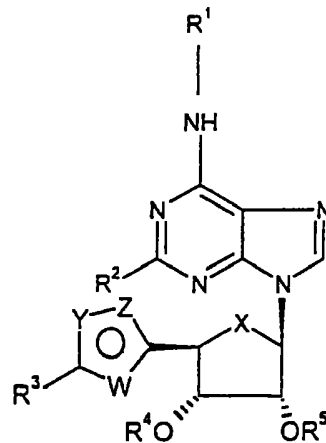
6) fenylová skupina substituovaná 5- alebo 6-člennou heterocyklickou aromatickou skupinou, kde heterocyklická aromatická skupina je prípadne substituovaná skupinou C₁₋₃alkyl alebo NR^cR^d,

pričom skupiny R^c a R^d môžu každá nezávisle znamenať atóm vodíka alebo skupinu C₁₋₃alkyl, alebo ak v skupine NR^cR^d, R^c a R^d spolu s atómom dusíka tvoria 5- alebo 6-členný heterocyklický kruh, prípadne obsahujúci ďalšie heteroatómy, pričom tento heterocyklický kruh môže byť prípadne substituovaný jednou alebo viacerými C₁₋₃alkylovými skupinami,

R^e znamená C₁₋₃alkyl,

ako aj soli a solváty týchto zlúčenín, najmä fyziologicky prijateľné soli a solváty na použitie na liečebné účely ako agonisty na adenzínovom receptore A1.

Výhodnými derivátmi sú adenzínové deriváty všeobecného vzorca Ia



(Ia)

kde

X znamená O alebo CH₂,

R² znamená C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxyskupinu, atóm halogénu alebo atóm vodíka;

R³ znamená atóm vodíka, fenyľ, prípadne substituovaný atómom halogénu, 5- alebo 6-člennú heteroarylovú skupinu, C₁₋₆alkoxyskupinu, C₁₋₆alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne substituovaný aspoň jedným atómom halogénu, C₃₋₇cykloalkyl, C₁₋₆hydroxyalkyl alebo atóm halogénu,

Y a Z znamenajú O, N alebo CH,

W znamená CH, O, N alebo S,

pričom aspoň jeden zo symbolov W a Z znamená heteroatóm a v prípade, že Y, Z a/alebo W znamená atóm dusíka, je zrejmä prítomnosť alebo neprítomnosť ďalšieho atómu vodíka,

za predpokladu, že v prípade, že W znamená skupinu CH, Z znamená atóm dusíka a Y atóm kyslíka, má R³ význam, odlišný od atómu vodíka,

R⁴ a R⁵ nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo C₁₋₆alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom,

R¹ znamená atóm vodíka alebo niektorú zo skupín:

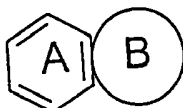
1) -(alk)_n-(C₃₋₇)cykloalkyl vrátane premosteného cykloalkylu, pričom cykloalkylová skupina môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zo skupiny OH, halogén, -(C₁₋₃)alkoxy, kde (alk) znamená C₁₋₃alkylén a n znamená 0 alebo 1,

2) alifatická heterocyklická skupina so 4 až 6 atómami v kruhu obsahujúca aspoň jeden heteroatóm zvolený z O, N a S, prípadne substituovaná jedným alebo

viacerými substituentami zvolenými zo skupiny $-(C_{1-3})\text{alkyl}$, $-\text{CO}_2-(C_{1-4})\text{alkyl}$, $-\text{CO}-(C_{1-3})\text{alkyl}$, $-\text{S}(=\text{O})_n-(C_{1-3})\text{alkyl}$, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$, kde skupiny R^a a R^b nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo skupinu $C_{1-3}\text{alkyl}$, alebo $=\text{O}$, a v prípade, že heterocyklický kruh obsahuje atóm síry, je tento atóm síry prípadne substituovaný skupinou $(=\text{O})_n$, kde n je 1 alebo 2,

3) priamy alebo rozvetvený $C_{1-12}\text{alkyl}$, ktorý prípadne obsahuje jeden alebo viacej atómov kyslíka, skupín $\text{S}(=\text{O})_n$, kde n je 0, 1 alebo 2, alebo atómov dusíka, a ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny: fenylyl, halogén, hydroxyskupina, $C_{3-7}\text{cykloalkyl}$ alebo NR^aR^b , kde R^a a R^b nezávisle znamenajú atóm vodíka, $C_{3-7}\text{cykloalkyl}$ alebo $C_{1-6}\text{alkyl}$ s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne substituovaný $C_{3-7}\text{cykloalkyl}$ ovým zvyškom,

4) kondenzovaný bicyklický aromatický kruh vzorca



kde B znamená 5- alebo 6-člennú heterocyklickú aromatickú skupinu obsahujúcu jeden alebo viacej atómov O, N alebo S, kde bicyklický kruh je naviazaný na atóm dusíka všeobecného vzorca I cez atóm kruhu A a kruh B je prípadne substituovaný skupinou $-\text{CO}_2-(C_{1-3})\text{alkyl}$,

5) fenylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny: halogén, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{alk})_n\text{OH}$, $-(\text{alk})_n\text{kyano}$, $-(\text{O})_n-(C_{1-6})\text{alkyl}$, prípadne substituovaný jedným alebo viacerými atómami halogénu, $-(\text{alk})_n\text{nitro}$, $-(\text{O})_m-(\text{alk})_n-\text{CO}_2\text{R}^c$, $-(\text{alk})_n-\text{CONR}^c\text{R}^d$, $-(\text{alk})_n-\text{COR}^c$, $-(\text{alk})_n-\text{SOR}^e$, $-(\text{alk})_n-\text{SO}_2\text{R}^e$, $-(\text{alk})_n\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-(\text{alk})_n\text{OR}^c$, $-(\text{alk})_n-(\text{CO})_m-\text{NHSO}_2\text{R}^e$, $-(\text{alk})_n-\text{NHCOR}^c$, $-(\text{alk})_n\text{NR}^c\text{R}^d$, kde m a n znamenajú 0 alebo 1 a alk znamená $C_{1-6}\text{alkylénovú}$ skupinu alebo $C_{2-6}\text{alkenylovú}$ skupinu,

6) fenylová skupina substituovaná 5- alebo 6-člennou heterocyklickou aromatickou skupinou, kde heterocyklická aromatická skupina je prípadne substituovaná skupinou $C_{1-3}\text{alkyl}$ alebo NR^cR^d ,

pričom skupiny R^c a R^d môžu každá nezávisle znamenať atóm vodíka alebo skupinu $C_{1-3}\text{alkyl}$, alebo ak v skupine NR^cR^d , R^c a R^d spolu s atómom dusíka tvoria

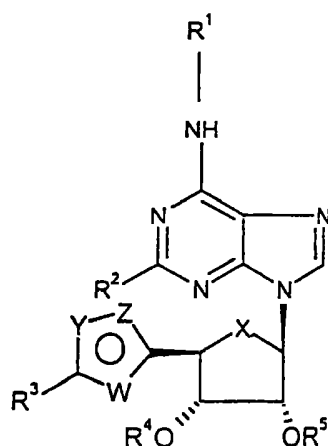
5- alebo 6-členný heterocyklický kruh, prípadne obsahujúci ďalšie heteroatómy, tento heterocyklický kruh môže byť prípadne substituovaný jednou alebo viacerými C_{1-3} alkylovými skupinami,

R^e znamená C_{1-3} alkyl,

ako aj soli a solváty týchto zlúčenín, najmä fyziologicky prijateľné soli a solváty na použitie na liečebné účely ako agonisty na adenosínovom receptore A1.

Súčasť podstaty vynálezu tvoria aj farmaceutické prostriedky, ktoré obsahujú zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo Ia spolu s farmaceuticky prijateľným riedidlom alebo nosičom.

Je zrejmé, že niektoré zlúčeniny všeobecného vzorca I sú nové. Zvláštnu skupinu týchto derivátov je možné vyjadriť všeobecným vzorcom Ib. Súčasť podstaty vynálezu teda tvoria aj adenosínové deriváty všeobecného vzorca Ib



(Ib)

kde

X znamená O alebo CH_2 ,

R^2 znamená C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxyskupinu, atóm halogénu alebo atóm vodíka;

R^3 znamená atóm vodíka, fenyľ, prípadne substituovaný atómom halogénu, 5- alebo 6-člennú heteroarylovú skupinu, C_{1-6} alkoxyskupinu, C_{1-6} alkyl- $O(CH_2)_n$, kde n znamená 0 až 6, C_{3-7} cykloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, atóm halogénu, C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, C_{1-6} alkenyl alebo C_{1-6} alkinyl, prípadne substituovaný aspoň jedným atómom halogénu,

Y a Z znamenajú O, N, CH alebo $N(C_{1-6}alkyl)$,

W znamená CH, O, N, S alebo $N(C_{1-6}alkyl)$,

pričom aspoň jeden zo symbolov W a Z znamená heteroatóm a v prípade, že Y, Z a/alebo W znamená atóm dusíka, je zrejmá prítomnosť alebo neprítomnosť ďalšieho atómu vodíka,

za predpokladu, že v prípade, že W znamená skupinu CH, Z znamená atóm dusíka a Y atóm kyslíka, má R^3 význam, odlišný od atómu vodíka,

R^4 a R^5 nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom,

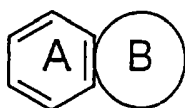
R^1 znamená atóm vodíka alebo niektorú zo skupín:

1) $-(alk)_n-(C_{3-7})$ cykloalkyl vrátane premosteného cykloalkylu, pričom cykloalkylová skupina môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zo skupiny OH, halogén, $-(C_{1-3})$ alkoxy, kde (alk) znamená C_{1-3} alkylén a n znamená 0 alebo 1,

2) alifatická heterocyklická skupina so 4 až 6 atómami v kruhu obsahujúca aspoň jeden heteroatóm zvolený z O, N a S, prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny $-(C_{1-3})$ alkyl, $-CO_2-(C_{1-4})$ alkyl, $-CO-(C_{1-3})$ alkyl, $-S(=O)_n-(C_{1-3})$ alkyl, $-CONR^aR^b$, kde skupiny R^a a R^b nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo skupinu C_{1-3} alkyl, alebo =O, a v prípade, že heterocyklický kruh obsahuje atóm síry, je tento atóm síry prípadne substituovaný skupinou $(=O)_n$, kde n je 1 alebo 2,

3) priamy alebo rozvetvený C_{1-12} alkyl, ktorý prípadne obsahuje jeden alebo viacej atómov kyslíka, skupín $S(=O)_n$, kde n je 0, 1 alebo 2, alebo atómov dusíka, a ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny: fenylyl, halogén, hydroxyskupina, C_{3-7} cykloalkyl alebo NR^aR^b , kde R^a a R^b nezávisle znamenajú atóm vodíka, C_{3-7} cykloalkyl alebo C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne substituovaný C_{3-7} cykloalkylovým zvyškom,

4) kondenzovaný bicyklický aromatický kruh vzorca



kde B znamená 5- alebo 6-člennú heterocyklickú aromatickú skupinu obsahujúcu jeden alebo viacej atómov O, N alebo S, kde bicyklický kruh je naviazaný na atóm

dusíka všeobecného vzorca I cez atóm kruhu A a kruh B je prípadne substituovaný skupinou $-\text{CO}_2-(\text{C}_{1-3}\text{alkyl})$,

5) fenylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny: halogén, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{alk})_n\text{OH}$, $-(\text{alk})_n\text{kyano}$, $-(\text{O})_n-(\text{C}_{1-6})\text{alkyl}$, prípadne substituovaný jedným alebo viacerými atómami halogénu, $-(\text{alk})_n\text{nitro}$, $-(\text{O})_m-(\text{alk})_n-\text{CO}_2\text{R}^c$, $-(\text{alk})_n-\text{CONR}^c\text{R}^d$, $-(\text{alk})_n-\text{COR}^c$, $-(\text{alk})_n-\text{SOR}^e$, $-(\text{alk})_n-\text{SO}_2\text{R}^e$, $-(\text{alk})_n\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-(\text{alk})_n\text{OR}^c$, $-(\text{alk})_n-(\text{CO})_m-\text{NHSO}_2\text{R}^e$, $-(\text{alk})_n-\text{NHCOR}^c$, $-(\text{alk})_n\text{NR}^c\text{R}^d$, kde m a n znamenajú 0 alebo 1 a alk znamená C_{1-6} alkylénovú skupinu alebo C_{2-6} alkenylovú skupinu,

6) fenylová skupina substituovaná 5- alebo 6-člennou heterocyklickou aromatickou skupinou, kde heterocyklická aromatická skupina je prípadne substituovaná skupinou $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$ alebo NR^cR^d ,

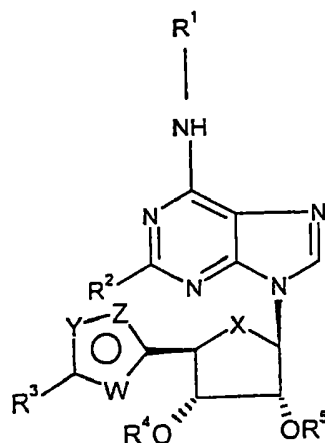
príčom skupiny R^c a R^d môžu každá nezávisle znamenať atóm vodíka alebo skupinu $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, alebo ak v skupine NR^cR^d , R^c a R^d spolu s atómom dusíka tvoria 5- alebo 6-členný heterocyklický kruh, prípadne obsahujúci ďalšie heteroatómy, tento heterocyklický kruh môže byť prípadne substituovaný jednou alebo viacerými $\text{C}_{1-3}\text{alkylovými}$ skupinami,

R^e znamená $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$,

za predpokladu, že v prípade, že R^4 a R^5 znamenajú atómy vodíka a R^2 znamená atóm halogénu, má R^3 význam, odlišný od metylovej, etylovej *n*-propylovej, izopropylovej alebo cyklopropylovej skupiny, od skupiny $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ a od C_{1-3} -alkoxyskupiny,

ako aj soli a solváty týchto zlúčenín, najmä ich fyziologicky prijateľné solváty a soli.

Výhodnými adenzínovými derivátmi všeobecného vzorca I sú zlúčeniny všeobecného vzorca Ic



(Ic)

kde

X znamená O alebo CH₂,

R² znamená C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxyskupinu, atóm halogénu alebo atóm vodíka;

R³ znamená atóm vodíka, fenyľ, prípadne substituovaný atómom halogénu, 5- alebo 6-člennou heteroarylovú skupinu, C₁₋₆alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne substituovaný aspoň jedným atómom halogénu, C₃₋₇cykloalkyl, C₁₋₆-hydroxyalkyl alebo atóm halogénu,

Y a Z znamenajú O, N alebo CH,

W znamená CH, O, N alebo S,

pričom aspoň jeden zo symbolov W a Z znamená heteroatóm a v prípade, že Y, Z a/alebo W znamená atóm dusíka, je zrejma prítomnosť alebo neprítomnosť ďalšieho atómu vodíka,

za predpokladu, že v prípade, že W znamená skupinu CH, Z znamená atóm dusíka a Y atóm kyslíka, má R³ význam, odlišný od atómu vodíka,

R⁴ a R⁵ nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo C₁₋₆alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom,

R¹ znamená atóm vodíka alebo niektorú zo skupín:

1) -(alk)_n-(C₃₋₇)cykloalkyl vrátane premosteného cykloalkylu, pričom cykloalkylová skupina môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zo skupiny OH, halogén, -(C₁₋₃)alkoxy, kde (alk) znamená C₁₋₃alkylén a n znamená 0 alebo 1,

2) alifatická heterocyklická skupina so 4 až 6 atómami v kruhu obsahujúca aspoň jeden heteroatóm zvolený z O, N a S, prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny -(C₁₋₃)alkyl, -CO₂-(C₁₋₄)alkyl, -CO-(C₁₋₃alkyl), -S(=O)_n-(C₁₋₃alkyl), -CONR^aR^b, kde skupiny R^a a R^b nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo skupinu C₁₋₃alkyl, alebo =O, a v prípade, že heterocyklický kruh obsahuje atóm síry, je tento atóm síry prípadne substituovaný skupinou (=O)_n, kde n je 1 alebo 2,

3) priamy alebo rozvetvený C₁₋₁₂alkyl, ktorý prípadne obsahuje jeden alebo viac atómov kyslíka, skupín S(=O)_n, kde n je 0, 1 alebo 2, alebo atómov dusíka, a ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny: fenyľ, halogén, hydroxyskupina, C₃₋₇cykloalkyl alebo NR^aR^b, kde R^a a R^b nezávisle

znamenajú atóm vodíka, C₃₋₇cykloalkyl alebo C₁₋₆alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne substituovaný C₃₋₇cykloalkylovým zvyškom,

4) kondenzovaný bicyklický aromatický kruh vzorca



kde B znamená 5- alebo 6-člennú heterocyklickú aromatickú skupinu obsahujúcu jeden alebo viacej atómov O, N alebo S, kde bicyklický kruh je naviazaný na atóm dusíka všeobecného vzorca I cez atóm kruhu A a kruh B je prípadne substituovaný skupinou -CO₂-(C₁₋₃alkyl),

5) fenylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny: halogén, -SO₃H, -(alk)_nOH, -(alk)_nkyano, -(O)_n-(C₁₋₆)alkyl, prípadne substituovaný jedným alebo viacerými atómami halogénu, -(alk)_nnitro, -(O)_m-(alk)_n-CO₂R^c, -(alk)_n-CONR^cR^d, -(alk)_n-COR^c, -(alk)_n-SOR^e, -(alk)_n-SO₂R^e, -(alk)_nSO₂NR^cR^d, -(alk)_nOR^c, -(alk)_n-(CO)_m-NHSO₂R^e, -(alk)_n-NHCOR^c, -(alk)_nNR^cR^d, kde m a n znamenajú 0 alebo 1 a alk znamená C₁₋₆alkylénovú skupinu alebo C₂₋₆alkenylovú skupinu,

6) fenylová skupina substituovaná 5- alebo 6-člennou heterocyklickou aromatickou skupinou, kde heterocyklická aromatická skupina je prípadne substituovaná skupinou C₁₋₃alkyl alebo NR^cR^d,

pričom skupiny R^c a R^d môžu každá nezávisle znamenať atóm vodíka alebo skupinu C₁₋₃alkyl, alebo ak v skupine NR^cR^d, R^c a R^d spolu s atómom dusíka tvoria 5- alebo 6-členný heterocyklický kruh, prípadne obsahujúci ďalšie heteroatómy, tento heterocyklický kruh môže byť prípadne substituovaný jednou alebo viacerými C₁₋₃alkylóvými skupinami,

R^e znamená C₁₋₃alkyl,

za predpokladu, že v prípade, že R⁴ a R⁵ znamenajú atómy vodíka a R² znamená atóm halogénu, má R³ význam, odlišný od metylovej, etylovej *n*-propylovej, izopropylovej alebo cyklopropylovej skupiny, od skupiny CH(OH)CH₃ a od C₁₋₃-alkoxyskupiny,

ako aj soli a solváty týchto zlúčenín, najmä ich fyziologicky prijateľné solváty a soli.

Látky s agonistickým účinkom na receptor adenosínu A1 všeobecného vzorca I majú vyššiu aktivitu voči adenosínovému receptoru A1 než voči iným subtypom adenosínového receptora, najmä A3. Zlúčeniny podľa vynálezu majú malú alebo žiadnu aktivitu voči receptoru A3.

Bude zrejmé, že ak skupiny R¹ a/alebo R² v zlúčeninách všeobecného vzorca I obsahujú jeden alebo viac asymetrických atómov uhlíka, vynález zahrnuje všetky diastereoizoméry zlúčenín všeobecného vzorca I a ich zmesi. Inak je stereochemická konfigurácia zlúčenín podľa vynálezu taká ako je znázornené vo všeobecnom vzorci I.

Ako sa tu používa, termín „alkyl“ znamená alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom. Príklady vhodných alkylových skupín vo význame R¹ a R² zahŕňujú skupiny metyl, etyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *sek*-butyl, *terc*-butyl a 2,2-dimetylpropyl.

Ako sa tu používa, termín „alkylén“ znamená alkylénovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, napríklad metylénovú skupinu.

Ako sa tu používa, termín „C₂₋₆alkenyl“ znamená alkenylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúcim 2 až 6 atómov uhlíka. Skupina alyl je jeden z príkladov vhodnej C₂₋₆alkenylovej skupiny.

Termín „halogén“ znamená fluór, chlór, bróm alebo jód.

Termín alifatická heterocyklická skupina znamená cyklickú skupinu obsahujúcu 4 až 6 atómov uhlíka, kde jeden alebo viac atómov uhlíka je nahradených heteroatómami nezávisle zvolenými zo skupiny dusík, kyslík alebo síra. Táto skupina môže byť prípadne substituovaná ako je definované vyššie.

Termín heterocyklická aromatická skupina označuje aromatický mono- alebo bicyklický kruhový systém obsahujúci od 5 do 10 atómov uhlíka, kde jeden alebo viac atómov uhlíka je nahradených heteroatómami nezávisle zvolenými zo skupiny dusík, kyslík a síra, pričom tento kruhový systém môže byť prípadne substituovaný ako je definované vyššie.

Farmaceuticky prijateľné soli zlúčenín všeobecného vzorca I zahŕňujú soli odvodené od farmaceuticky prijateľných anorganických a organických kyselín. Medzi príklady vhodných kyselín patrí kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, dusičná, chlorečná, fumarová, maleínová, fosforečná, glykolová, mliečna,

salicylová, jantárová, toluén-*p*-sulfónová, vinná, octová, citrónová, metánsulfónová, mravčia, benzoová, malónová, naftalén-2-sulfónová a benzénsulfónová. Vhodnou farmaceuticky prijateľnou soľou zlúčenín všeobecného vzorca I je hydrochloridová soľ. Ďalšie kyseliny ako je kyselina šľavelová, ktoré samé osebe nie sú farmaceuticky prijateľné, môžu byť použité ako medziprodukty na získanie zlúčenín podľa vynálezu a ich farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinami. Solváty môžu byť napríklad hydráty.

Ako príklad skupín W, Y a Z s obsahom heterocyklických skupín je možné uviesť izoxazolové, oxadiazolové, pyrazolové, oxazolové, triazolové a tiadiazolové deriváty.

Výhodnými skupinami vo význame W, Y a Z sú izoxazoly a 1,2,4- a 1,3,4-oxadiazoly.

Skupina R² znamená výhodne atóm vodíka, metyl, metoxyskupinu alebo halogén, výhodnejšie atóm vodíka alebo chlóru.

Skupina R¹ môže výhodne znamenať skupinu (alk)_n-C₃₋₆cykloalkyl, kde n je 0 alebo 1 a uvedený cykloalkyl je buď substituovaný aspoň jedným substituentom zvoleným z atómu halogénu, najmä fluóru, skupiny OH alebo je nesubstituovaný. Výhodným významom pre n je 0. Výhodne je cykloalkylová skupina nesubstituovaná alebo je substituovaná jednou hydroxyskupinou, v ďalšom výhodnom uskutočnení obsahuje cykloalkylový kruh 5 atómov uhlíka. V najvýhodnejšom prípade je cykloalkylovou skupinou hydroxycyklopentyl.

Skupina R¹ môže alternatívne znamenať substituovanú alebo nesubstituovanú alifatickú heterocyklickú skupinu, v ktorej substituent sa volí zo skupiny -CO₂-(C₁₋₄)-alkyl.

Alifatická heterocyklická skupina je výhodne nesubstituovaná alebo ak je substituent -CO₂(C₁₋₄)alkyl, heteroatóm je N a substituent je priamo naviazaný na uvedený atóm dusíka v kruhu.

Heterocyklický kruh je výhodne šesťčlenný a výhodne obsahuje len heteroatóm O, N alebo S. V najvýhodnejšom uskutočnení, v ktorom nie je heterocyklický kruh substituovaný je heteroatóm atóm kyslíka. V prípade, že heterocyklický kruh je substituovaný, je heteroatóm atóm dusíka.

Alternatívne môže skupina R¹ znamenať priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, prípadne s aspoň jednou skupinou S(=O)₂. V prípade, že táto skupina je prítomná, je substituent R¹ prípadne substituovaný atómom dusíka v polohe priľahlej k uvedenej skupine. V prípade, že v reťazci sa nachádza len jedna takáto skupina, je najvýhodnejšia substitúcia atómom dusíka v polohe, bezprostredne susediacej s touto skupinou. Výhodným významom pre n je 1 alebo 2, výhodne 2. Alkylová skupina môže byť nesubstituovaná alebo môže byť substituovaná aspoň jednou hydroxyskupinou.

Skupina R¹ môže alternatívne znamenať fenylovú skupinu, ktorá je substituovaná jedným alebo dvoma substituentami zvolenými zo skupiny OH, alkyl, najmä C₁₋₄alkyl a atóm halogénu. Fenylová skupina je výhodne disubstituovaná v polohe 2 a 4. Oboma substituentami sú výhodne atómy halogénu, najmä fluóru a chlóru. Zvlášť výhodnou kombináciou je atóm fluóru v polohe 2 a atóm chlóru v polohe 4.

Výhodným významom pre R⁴ a R⁵ sú atómy vodíka. Je zrejmé, že vynález zahŕňa akékoľvek kombinácie vyššie uvedených výhodných skupín.

Medzi výhodné zlúčeniny podľa vynálezu patria nasledujúce látky:

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-*terc*-butyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-5-[6-(tetrahydropyrán-4-yl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

etyléster kyseliny 4-{9-[5S-(5-*terc*-butyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydrofurán-2R-yl]-9H-purín-6-ylamino}-piperidín-1-karboxylovej,

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-izopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-5-[6-(tetrahydropyrán-4-yl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

etyléster kyseliny 4-{9-[5S-(5-cyklopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydrofurán-2R-yl]-9H-purín-6-ylamino}-piperidín-1-karboxylovej,

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-*terc*-butyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-5-[6-(4-chlór-2-fluórfenyl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-etyloxazol-2-yl)-5-[6-(tetrahydropyrán-4-yl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

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

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

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

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-*terc*-butylizoxazol-5-yl)-5-[6-(tetrahydropyrán-4-yl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

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

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(*terc*-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-{6-[(cyklopropylmetyl)-amino]-9*H*-purín-9-yl}-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(*terc*-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-{6-[(izobutylamino)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-izopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

2-{{9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-dihydroxy-5-(3-izopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-2-yl]-9*H*-purín-6-yl} amino}-*N*-metyletánsulfónamid,

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(3,4-difluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-izopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3S,4R,5R)-2-[5-(*terc*-butyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-5-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2-chlór-4-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(5-izopropyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-cyklopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-[6-(tetrahydro-2*H*-pyrán-4-ylamino)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(*terc*-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-[6-(2-chlór-4-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(*terc*-butyl)-izoxazol-5-yl]-5-{6-[(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tio-pyrán-4-yl)amino]-9*H*-purín-9-yl}-tetrahydrofurán-3,4-diol,

2-{{9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[5-(*tert*-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-9*H*-purín-6-yl} amino}-*N*-etylétánsulfónamid,

2-{{9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[5-(*tert*-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-9*H*-purín-6-yl} amino}-*N*-(3-metylfenyl)etylétánsulfónamid,

2-{{9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-dihydroxy-5-[(5-metyl-1,3-oxazol-2-yl)-tetrahydrofurán-2-yl]-9*H*-purín-6-yl} amino}-*N*-metylétánsulfónamid,

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(cyklopentylamino)-9*H*-purín-9-yl]-5-[3-(metoxymetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

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

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

(2R,3R,4S,5S)-2-{2-chlór-6-[(1-etylpropyl)amino]-9*H*-purín-9-yl}-5-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol, formiát (1:2),

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

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

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-etylizoxazol-5-yl)-5-[6-(tetrahydro-2*H*-pyrán-4-ylamino)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-etylizoxazol-5-yl)-5-{6-[[1*S*,2*S*]-2-hydroxycyklopentyl]amino]-9*H*-purín-9-yl}-tetrahydrofurán-3,4-diol,

etyl-4-{{9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-etylizoxadiazol-5-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-9*H*-purín-6-yl} amino}-piperidín-1-karboxylát,

(2R,3S,4R,5R)-2-[5-(*tert*-butyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-5-[6-(tetrahydro-2*H*-pyrán-4-ylamino)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3S,4R,5R)-2-(5-izopropyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-5-[6-(tetrahydro-2*H*-pyrán-4-ylamino)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-chlór-6-(2-chlór-4-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(5-metyl-1,3-oxazol-2-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-metylizoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-propylizoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-chlór-6-(tetrahydro-2*H*-pyrán-4-ylamino)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

etyl-4-{{2-chlór-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etylizoxazol-5-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-9*H*-purín-6-yl} amino}-piperidín-1-karboxylát,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-{2-chlór-6-[[1*S*,2*S*)-2-hydroxycyklopentyl]amino]-9*H*-purín-9-yl}-5-(3-etylizoxazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-{2-chlór-6-[[2-(etylsulfonyl)etyl]amino]-9*H*-purín-9-yl}-5-(3-etylizoxazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-chlór-6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-chlór-6-(2-chlór-4-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-chlór-6-(2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-chlór-6-(2-chlóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-{6-[[1*S*,2*S*)-2-hydroxycyklopentyl]amino]-9*H*-purín-9-yl}-5-[3-(hydroxymetyl)izoxazol-5-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol,

etyl-4-{{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3,4-dihydroxy-5-[3-(hydroxymetyl)izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-2-yl]-9*H*-purín-6-yl} amino}-piperidín-1-karboxylát,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[3-(hydroxymetyl)izoxazol-5-yl]-5-[6-(tetrahydro-2*H*-pyrán-4-ylamino)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2-chlór-4-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-etylizoxazol-5-yl)-5-[6-(2-fluóranilín)-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-chlóranilín)-9H-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3S,4R,5R)-2-[5-(*terc*-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-[6-(piperidín-4-ylamino)-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-chlór-6-[(1-etylpropyl)amino]]-9H-purín-9-yl]-5-(5-etylizoxazol-3-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol, formiát,

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-brómizoxazol-5-yl)-5-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(*terc*-butyl)izoxazol-5-yl]-5-[6-[[1-(metylsulfonyl)piperidín-4-yl]-amino]-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(*terc*-butyl)izoxazol-5-yl]-5-[6-[[1-(propylsulfonyl)piperidín-4-yl]-amino]-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(*terc*-butyl)izoxazol-5-yl]-5-[6-[[1-(izopropylsulfonyl)piperidín-4-yl]-amino]-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(*terc*-butyl)izoxazol-5-yl]-5-[6-[[1-(etylulfonyl)piperidín-4-yl]-amino]-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(*terc*-butyl)izoxazol-5-yl]-5-[2-chlór-6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(*terc*-butyl)izoxazol-5-yl]-5-[2-chlór-6-(2-chlór-4-fluóranilín)-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

2-{{9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[3-(*terc*-butyl)izoxazol-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-2-chlór-9H-purín-6-yl} amino}-*N*-etyletánsulfónamid,

2-{{9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[3-(*terc*-butyl)izoxazol-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-2-chlór-9H-purín-6-yl} amino}-*N*-izopropyletánsulfónamid,

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(*terc*-butyl)izoxazol-5-yl]-5-[2-chlór-6-(tetrahydro-2H-pyrán-4-ylamino)-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9H-purín-9-yl]-5-(3-pyridín-3-yl-izoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-[3-(4-hydroxybutyl)-izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

2-{{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[3-(*tert*-butyl)izoxazol-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-9*H*-purín-6-yl} amino}-*N*-etyletánsulfónamid,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(cyklopentylamino)-9*H*-purín-9-yl]-5-[5-(trifluórmetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

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

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

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

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-cyklopropylizoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[3-(*tert*-butyl)izoxazol-5-yl]-5-[6-[(1-butyl)piperidín-4-yl]amino]-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

izopropyl-4-{{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[3-(*tert*-butyl)izoxazol-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-9*H*-purín-6-yl} amino}-piperidín-1-karboxylát,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[3-(*tert*-butyl)izoxazol-5-yl]-5-[6-[(1-(2,2,2-trifluóracetyl)piperidín-4-yl)amino]-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

metyl-4-{{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[3-(*tert*-butyl)izoxazol-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-9*H*-purín-6-yl} amino}-piperidín-1-karboxylát,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2-chlór-4-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2-chlóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-{2-chlór-6-[[1S,2S)-2-hydroxycyklopentyl]amino]-9H-purín-9-yl}-5-[3-(hydroxymetyl)-izoxazol-5-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-chlór-6-(tetrahydro-2H-pyrán-4-ylamino)-9H-purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

2-{{2-chlór-9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-dihydroxy-5-[3-(hydroxymetyl)izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-2-yl]-9H-purín-6-yl} amino}-N-etyletánsulfónamid,

etyl-4-{{2-chlór-9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-dihydroxy-5-[3-(hydroxymetyl)izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-2-yl]-9H-purín-6-yl} amino}-piperidín-1-karboxylát,

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-chlór-6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9H-purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)-izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-chlór-6-(2-chlór-4-fluóranilín)-9H-purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)-izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-chlór-6-(2-fluóranilín)-9H-purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)-izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-etylizoxazol-5-yl)-5-[2-metoxi-6-(tetrahydro-2H-pyrán-4-ylamino)-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

metyl-4-{{9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-etylizoxazol-5-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-2-metoxi-9H-purín-6-yl} amino}-piperidín-1-karboxylát,

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-etylizoxazol-5-yl)-5-{6-[[1S,2S)-2-hydroxycyklopentyl]amino]-2-metoxi-9H-purín-9-yl} tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-etylizoxazol-5-yl)-5-{6-[[2-(etylsulfonyl)etyl]amino]-2-metoxi-9H-purín-9-yl} tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2-chlór-4-fluóranilín)-2-metoxi-9H-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-etylizoxazol-5-yl)-5-[6-(2-fluóranilín)-2-metoxi-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-2-metoxi-9H-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(*terc*-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[6-(cyklopropylamino)-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(*tert*-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-[2-chlór-6-(4-chlór-2-fluór-anilín)-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9H-purín-9-yl]-5-(5-izopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú použiteľné ako inhibítory lipolýzy, t.j. znižujú koncentrácie voľných mastných kyselín v plazme. Tieto zlúčeniny môžu byť teda použité pri liečení hyperlipidémií. Navyše majú tieto zlúčeniny ako dôsledok svojej antilipolytickej aktivity schopnosť znižovať zvýšenú hladinu krvnej glukózy, inzulínu a ketónov v tele a preto môžu byť vhodné na liečenie cukrovky. Pretože antilipolytické prostriedky majú hypolipidemické a hypofibrinogemické účinky, zlúčeniny môžu mať aj antisklerotické účinky. Antilipolytická aktivita zlúčenín podľa predkladaného vynálezu bola ukázaná ich schopnosťou znižovať koncentráciu neesterifikovaných mastných kyselín (NEFA) u hladujúcich potkanov pri orálnom dávkovaní podľa spôsobu opísaného v P. Strong a ďalší, Clinical Science (1993), 84, 663 - 669.

Navyše k ich antilipolytickým účinkom môžu zlúčeniny podľa vynálezu nezávisle ovplyvňovať srdcovú funkciu znižovaním tepovej frekvencie a vodivosti. Zlúčeniny môžu byť teda použité pri liečení celého radu kardiovaskulárnych porúch, napríklad srdcových arytmií, najmä po infarkte myokardu a angíny.

Navyše sú zlúčeniny podľa vynálezu použiteľné ako kardioprotektívne látky použiteľné pri liečbe ischemickej srdcovej choroby. Termín „ischemická srdcová choroba“, ako sa tu používa, zahŕňa poškodenie spojené tak s ischémiou myokardu ako aj s reperfúziou, napríklad spojenou so zavedením štepov pri koronárnom arteriálnom bypase (CABG), perkutánou transluminálnou koronárnou angioplastikou (PTCA), kardioplégiou, akútnym infarktomyokardu, trombolýzou, stabilnou a nestabilnou angínou a chirurgickými zákrokmi na srdci vrátane čiastočnej transplantácie srdca. Zlúčeniny podľa vynálezu sú navyše použiteľné na liečenie ischemického poškodenia ďalších orgánov. Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť tiež cenné pri liečení iných porúch vznikajúcich ako dôsledok rozšírenej aterosklerózy, napríklad ochorenia periférnych ciev (PVD) a mŕtvice.

Zlúčeniny môžu tiež inhibovať uvoľňovanie renínu a môžu byť tak použiteľné pri liečení hypertenzie a zlyhania srdca. Zlúčeniny môžu byť tiež použiteľné ako

látky ovplyvňujúce centrálnu nervovú sústavu (napríklad ako hypnotiká, sedatíva, analgetiká a/alebo antikonvulzívne látky, ktoré sa používajú najmä pri liečení epilepsie).

Naviac sa môžu zlúčeniny podľa vynálezu používať pri liečení apnoickej pauzy v spánku.

Zlúčenina všeobecného vzorca I a jej farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami sú použiteľné ako analgetická, preto sú použiteľné pri liečení alebo prevencii bolesti. Môžu byť použité na zlepšenie stavu hostiteľa, typicky človeka trpiaceho bolesťou. Môžu byť tiež použité na zmiernenie bolesti u pacienta. Zlúčenina všeobecného vzorca I a jej farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami môžu byť použité ako preventívne analgetická na liečenie akútnej bolesti ako je bolesť kostrového svalstva, pooperačná bolesť a bolesť pri chirurgickom zákroku, chronická bolesť ako je chronická zápalová bolesť (napríklad pri reumatickej artritíde (RA) a oosteroartritíde) (OA), neuropatická bolesť (napríklad posterpetická neuralgia (PHN), neuralgia trigemínu, neuropatie spojené s diabetom a bolesti udržiavané sympatikom) a bolesť spojená s rakovinou a fibromyaliou. Zlúčenina všeobecného vzorca I môže byť tiež použitá pri liečení alebo prevencii bolesti spojenej so stavom ako je migréna, tenzná bolesť hlavy a bolesť spojená s funkčnými ochorením čriev (napríklad IBS), bolesť na hrudi iného než srdcového pôvodu a bolesť žalúdka nevredového pôvodu.

Pri miestnom podaní majú zlúčeniny podľa vynálezu analgetický a protizápalový účinok a je preto možné ich použiť v celom rade chronických zápalových bolestivých stavov, ako je OA, RA a u neuropatických stavov, ako je fibromyalgia a PHN.

Vynález teda poskytuje zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej fyziologicky prijateľnú soľ alebo solvát na použitie v lekárstve a najmä pri liečení človeka alebo zvierateľa trpiaceho stavom, pri ktorom je výhodné zníženie koncentrácie voľných mastných kyselín v plazme alebo zníženie tepovej frekvencie a vodivosti alebo ak terapia zahŕňa liečenie ischemického ochorenia srdca, ochorenie periférnych ciev alebo mŕtvicu, alebo ak pacient trpí poruchami CNS, apnoickými poruchami v spánku alebo bolesťou.

Vzhľadom k vyššie uvedenému liečeniu ischemickej choroby bolo zistené, že podľa zvlášť neočakávaného hľadiska predkladaného vynálezu podávanie zlúčeniny všeobecného vzorca I pred ischemiou nielen poskytuje ochranu proti infarktu myokardu, ale ochrana je poskytovaná aj v prípade, ak je zlúčenina všeobecného vzorca I podaná po ischemickej príhode a pred reperfúziou. To znamená, že spôsoby podľa predkladaného vynálezu sú použiteľné nielen pri plánovanej alebo očakávanej ischemii, napríklad pri chirurgickom zákroku na srdci, ale aj v prípadoch náhlej a neočakávanej ischemie, napríklad pri srdcovej príhode a nestabilnej angíne.

Bude zrejmé, že odkazy na liečenie zahŕňujú akútne liečenie a prevenciu rovnako ako zmiernenie už vytvorených príznakov.

V ďalšom uskutočnení poskytuje vynález farmaceutický prostriedok obsahujúci aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo solvát v spojení s farmaceuticky prijateľným nosičom a/alebo pomocnou látkou na použitie v lekárstve a najmä pri liečení človeka alebo zvierat'a trpiacich stavom, pri ktorom je výhodné zníženie koncentrácie voľných mastných kyselín v plazme alebo zníženie tepovej frekvencie a vodivosti, alebo ak pacient trpí ischemickým ochorením srdca alebo je citlivý na toto ochorenie, alebo ak pacient trpí ochorením CNS alebo apnoickou poruchou v spánku alebo bolesťou.

Predkladaný vynález ďalej poskytuje spôsob výroby farmaceutického prostriedku, ktorý zahŕňa miešanie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu s farmaceuticky prijateľným nosičom a/alebo pomocnou látkou.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu môžu byť formulované na topické, orálne, bukálne, parenterálne alebo rektálne podávanie alebo vo forme vhodnej na podávanie inhaláciou alebo insufláciou. Výhodné je orálne podávanie. Farmaceutické prostriedky môžu byť upravené na oneskorené uvoľňovanie.

Na miestne podávanie môže byť farmaceutický prostriedok vhodne vo forme transdermálnej náplasti.

Tablety a kapsuly na orálne podávanie môžu obsahovať bežné pomocné látky ako sú spojivá, napríklad sliz škrobu alebo polyvinylpyrolidónu, plnivá, napríklad laktóza, mikrokryštalická celulóza alebo kukuričný škrob, klzné látky,

napríklad stearan horečnatý alebo kyselina stearová, rozvolňovadlá, napríklad zemiakový škrob, sodná soľ kroskarmelózy alebo sodná soľ glykolátu škrobu, alebo zmáčadlá ako je laurylsulfát sodný. Tablety môžu byť poťahované v danej oblasti techniky známym spôsobom. Orálne kvapalné preparáty môžu byť vo forme napríklad vodných alebo olejových suspenzií, roztokov, emulzií, sirupov alebo elixírov alebo môžu byť vo forme suchého produktu na rekonštitúciu s vodou alebo iným vhodným vehikulom pred použitím.

Tieto kvapalné prostriedky môžu obsahovať bežné aditíva ako sú suspendujúce látky, napríklad sorbitolový sirup, metylcelulóza alebo karboxymetylcelulóza, emulgátory, napríklad sorbitanmono-oleát, nevodné vehikulá (ktoré môžu zahŕňať jedlé oleje), napríklad propylén-glykol alebo etylalkohol, a ochranné látky, napríklad metyl- alebo propyl-*p*-hydroxy-benzoáty alebo kyselinu sorbovú. Farmaceutické prostriedky môžu tiež obsahovať, pokiaľ je to vhodné, pufrčné soli, aromatické látky, farbivá a sladidlá (napríklad manitol).

Na bukálne podávanie môžu byť farmaceutické prostriedky vo forme tabliet alebo pastiliek formulovaných bežným spôsobom.

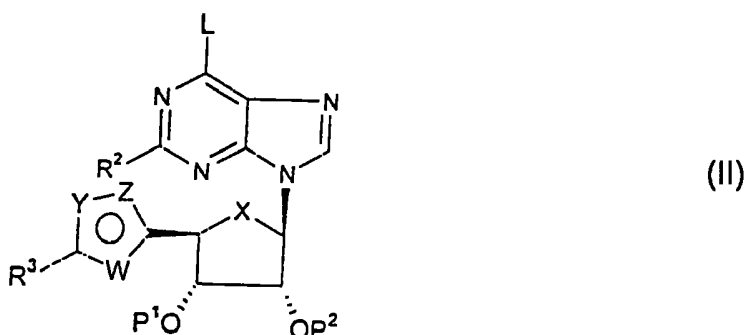
Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu byť formulované na parenterálne podávanie jednorázovou injekciou alebo kontinuálnou infúziou a môžu byť obsiahnuté v jednotkovej dávke v ampulách alebo v zásobníkoch obsahujúcich viac dávok s pridanou ochrannou látkou. prostriedky môžu byť vo forme suspenzií, roztokov alebo emulzií v olejových alebo vodných vehikulách a môžu obsahovať formulačné činidlá ako suspendujúce, stabilizačné a/alebo dispergačné činidlá. Alternatívne môže byť účinná zložka vo forme prášku na rekonštitúciu s vhodným vehikulom, napríklad sterilnou bezpyrogénnou vodou, pred použitím.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu byť tiež formulované ako čapíky, t.j. môžu obsahovať bežné čapíkové základy, ako je kakaové maslo a ďalšie glyceridy.

Navrhovaná dávka zlúčenín podľa vynálezu na podávanie človekovi (telesnej hmotnosti približne 70 kg) je 1 mg až 2 g, výhodne 1 mg až 100 mg účinnej zložky na jednotkovú dávku, ktorá môže byť podávaná napríklad raz až štyrikrát za deň. Bude zrejmé, že môžu byť uskutočňované rutinné variácie dávkovania v závislosti na veku a stave pacienta. Dávkovanie bude tiež závisieť na spôsobe podávania.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľné soli alebo solváty môžu byť pripravené ďalej opísanými spôsobmi, pričom tieto spôsoby tvoria ďalšie uskutočnenie vynálezu. V nasledujúcom opise majú skupiny R^1 , R^2 a R^3 význam určený vo vzorci I, pokiaľ nie je uvedené inak.

Podľa prvého všeobecného spôsobu A môže byť zlúčenina všeobecného vzorca I pripravená reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca II



kde L znamená odštiepiteľnú skupinu ako je atóm halogénu (napríklad atóm chlóru) alebo spojovaciu skupinu, schopnú sa viazať na tuhú fázu polymérneho nosiča, napríklad na polystyrénovú živicu, môže ísť o $-SO_2C_{1-4}$ alkylénovú skupinu, P^1 a P^2 znamenajú atóm vodíka, C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom alebo vhodnú ochrannú skupinu (napríklad acetyl) alebo skupinu, v ktorej P^1 a P^2 spoločne tvoria alkyldénovú skupinu, so zlúčeninou všeobecného vzorca R^1NH_2 alebo jej soľou za bázických podmienok. Heterocyklická skupina v polohe 4' môže prípadne byť chránená, ako bude ďalej opísané pri postupe Bb a V.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II môžu byť použité na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I priamo reakciou so zlúčeninou R^1NH_2 buď v neprítomnosti alebo prítomnosti rozpúšťadla ako je alkohol (napríklad nižší alkohol ako je izopropanol, *tert*-butanol alebo 3-pentanol), éter (napríklad tetrahydrofurán alebo dioxán), substituovaný amid (napríklad dimetylformamid), halogenovaný uhľovodík (napríklad chloroform), aromatický uhľovodík, ako napríklad toluén, dimetylsulfoxid DMSO alebo acetonitril, výhodne pri zvýšenej teplote (napríklad až do teploty varu rozpúšťadla pod spätným chladičom) v prítomnosti vhodnej látky schopnej viazať kyselinu, napríklad anorganických báz ako je uhličitan sodný, cézny alebo draselný alebo organických báz ako je trietylamín, diizopropyletylamín alebo pyridín,

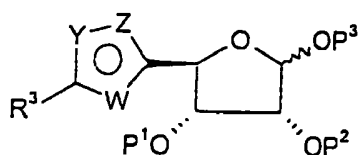
prípadne v prítomnosti katalyzátora na báze paládia, napríklad octanu paladnatého a ligandu typu fosfinu, ako je R-(+)-2,2'-bis(difenyfosfino)-1,1'-binaftyl.

V prípade, že aspoň jeden zo symbolov X, Z a W znamená atóm dusíka, je prípadne možné uskutočniť na tomto atóme dusíka alkyláciu v ktoromkoľvek vhodnom stupni syntézy, napríklad tak, ako bude ďalej opísané pri postupe X.

Pred touto reakciou môže predchádzať alebo po nej nasledovať v prípade potreby odstránenie ochranných skupín P¹ a P² priamo v reakčnej zmesi (*in situ*). Napríklad ak skupiny P¹ a P² znamenajú acetyl, môže sa odstránenie uskutočniť amínom ako je amoniak alebo *terc*-butylamín v rozpúšťadle ako je metanol, alebo v prípade, že P¹ a P² znamenajú alkylidénovú skupinu, je túto skupinu možné odstrániť hydrolýzou pôsobením kyseliny, napríklad kyseliny trifluóroctovej TFA. Vzájomnú premenu ochranných skupín P¹ a P² je možné uskutočniť v ktoromkoľvek stupni prípravy zlúčenín všeobecného vzorca II. Napríklad v prípade, že P¹ a P² znamenajú acetylové skupiny, je možné zlúčeniny všeobecného vzorca II pripraviť zo zlúčenín, v ktorých P a P² znamenajú alkylidénovú ochrannú skupinu odstránením tejto skupiny, napríklad pôsobením chlorovodíka v metanole s následnou acyláciou priamo v reakčnej zmesi, napríklad pôsobením anhydridu kyseliny octovej v prítomnosti bázy, napríklad pyridínu v rozpúšťadle, napríklad dichlórmetáne. Inak je možné vzájomnú premenu ochranných skupín P¹ a P² uskutočniť v akomkoľvek stupni prípravy zlúčenín všeobecného vzorca II.

Odborníkom bude zrejmé, že pri príprave zlúčenín všeobecného vzorca II alebo I je možné vytvoriť heterocyklickú skupinu v polohe 4' v akomkoľvek stupni. Heterocyklické skupiny je možné pripraviť napríklad z karboxylových kyselín alebo acetylových východiskových látok pred adíciou purínového kruhu, ako bude opísané v schémach 1, 1a a 2 alebo je možné heterocyklickú skupinu vytvoriť po adícii purínového kruhu ako bude zrejmé zo schém 3, 4 a 5 pri postupe W.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde X=O je možné vyrobiť tak, že sa nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca III



(III)

kde P^3 znamená ochrannú skupinu, napríklad C_{1-3} alkyl alebo acetyl a skupiny P^1 , P^2 a R^3 sú určené vyššie,
so zlúčeninami všeobecného vzorca IV



kde L a R^2 sú určené vyššie.

Reakcia sa pohodlne uskutočňuje vo vhodnom rozpúšťadle, ako je acetonitril v prítomnosti silylačného činidla ako je trimetylsilyltrifluórmétánsulfonát a bázy ako je diazabicyklo[5.4.0]undek-7-én (DBU). Alternatívne je možné zlúčeninu všeobecného vzorca IV najskôr silylovať vhodným silylačným činidlom ako je hexametyldisilazan s následnou reakciou silylovaného medziproduktu so zlúčeninou všeobecného vzorca III a vhodnou Lewisovou kyselinou, napríklad trimetylsilyltrifluórmétánsulfonátom vo vhodnom rozpúšťadle ako je acetonitril.

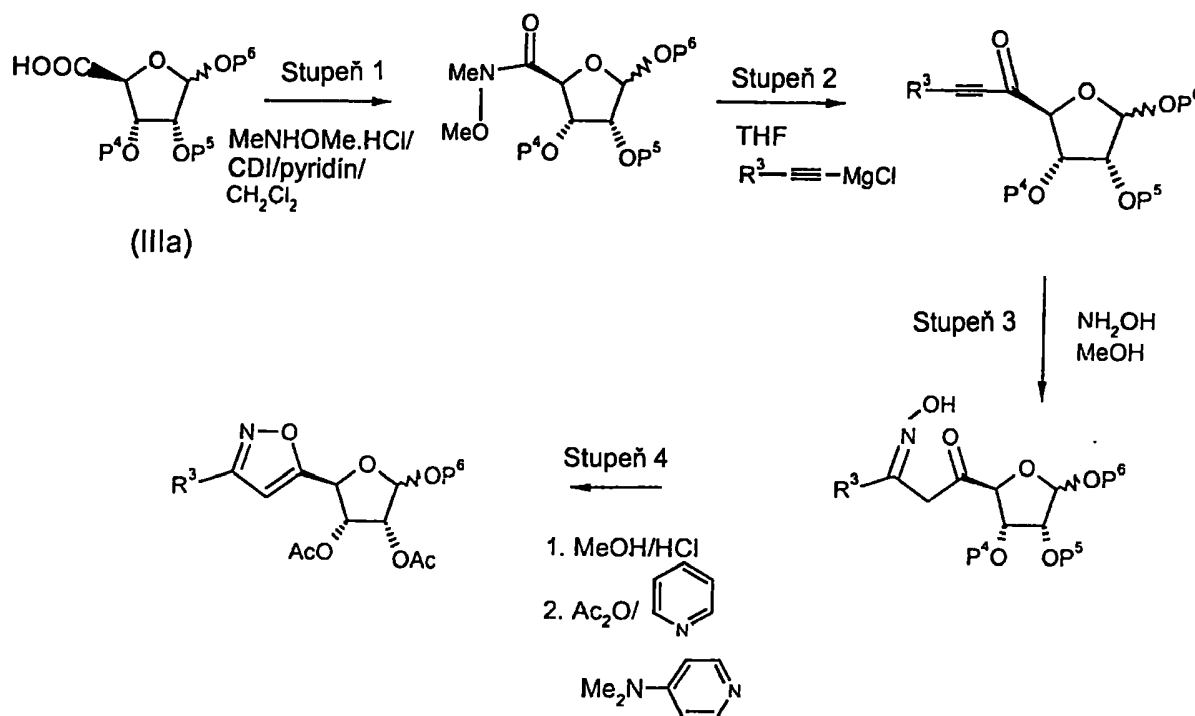
Zlúčeniny všeobecného vzorca IV sú buď v danej oblasti techniky známe alebo môžu byť pripravené zo známych zlúčenín použitím analogických metód ako sú metódy používané na výrobu známych zlúčenín vzorca IV.

Zlúčeniny všeobecného vzorca III môžu byť vyrobené z alternatívnych chránených zlúčenín náhradou ochranných skupín P^1 a P^2 inými skupinami P^1 a P^2 . Ide teda o výmenu jednej ochrannej skupiny za inú ochrannú skupinu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca III môžu byť vyrobené nasledujúcim spôsobom:

V prípade, že heterocyklickou skupinou, predstavovanou symbolmi W, Y a Z je izoxazol, prípadne substituovaný, je tieto látky možné získať podľa nasledujúcej schémy.

Schéma 1

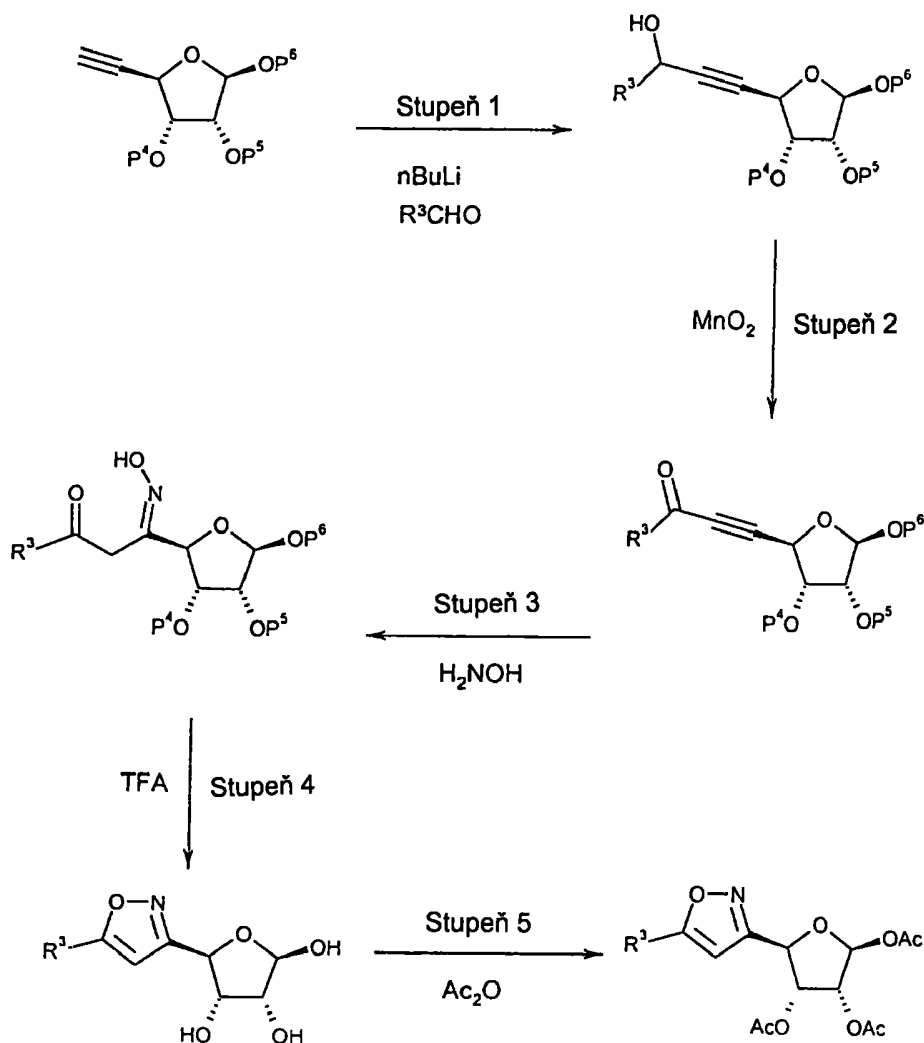


Všeobecné podmienky pre stupne 1 až 4 budú odborníkom známe. Je tiež zrejmé, že reakčné činidlá a reakčné podmienky sú v schéme uvedené len ako príklady a je rovnako dobré možné použiť aj iné reakčné činidlá a iné reakčné podmienky na dosiahnutie tej istej chemickej transformácie. Symboly P^4 a P^5 spoločne tvoria alkylidénové ochranné skupiny. P^6 znamená C_{1-4} alkyl a R^3 má vyššie uvedený význam.

Aj napriek tomu, že v schéme 1 je znázornená príprava zlúčenín všeobecného vzorca III, v ktorom heterocyklickou skupinou je izoxazolová skupina, je zrejmé, že týmto spôsobom bude možné pripraviť aj zlúčeniny vzorca III, obsahujúce iné heterocyklické skupiny a to z východiskových karboxylových kyselín, ako bude ďalej opísané napríklad pre zlúčeniny vzorca IIIa.

Ďalší postup na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca III je znázornený v schéme 1a.

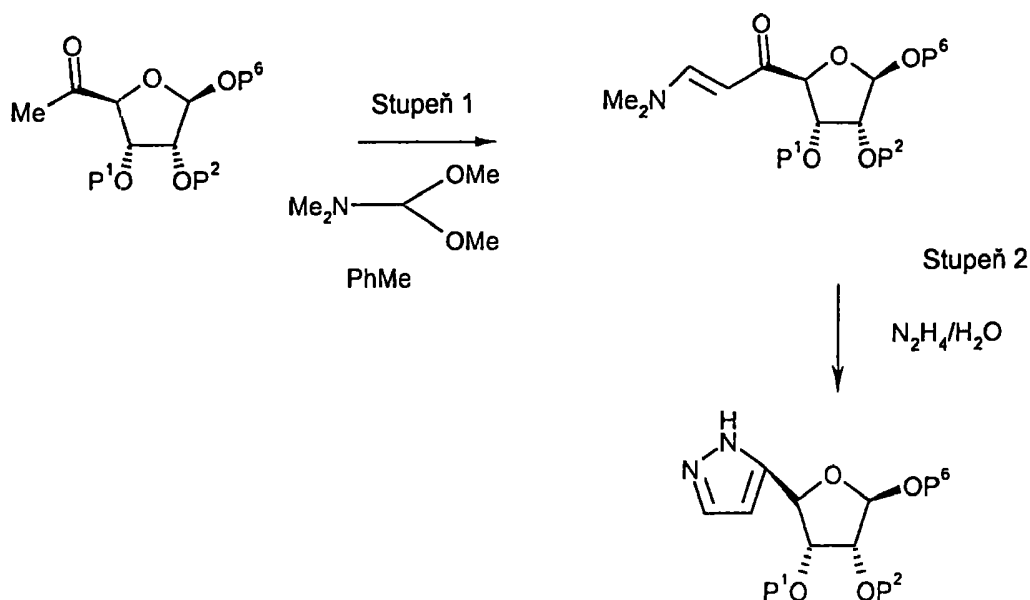
Schéma 1a



Všeobecné podmienky pre stupne 1 až 5 v schéme 1a budú odborníkom známe. Všeobecné symboly R^3 , P^4 , P^5 a P^6 majú vyššie uvedený význam.

V schéme 2 je znázornený spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca III, v ktorom Y znamená atóm dusíka, Z skupinu NH, W skupinu CH a R^3 atóm vodíka alebo tautoméry týchto látok. P^1 , P^2 a P^6 majú vyššie uvedený význam.

Schéma 2



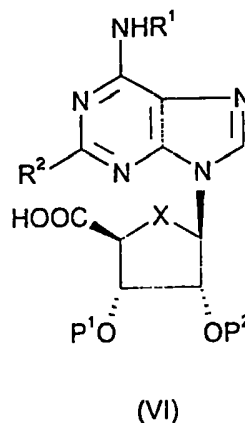
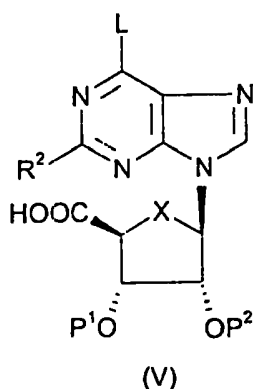
Podľa ďalšieho spôsobu B je možné premeniť zlúčeniny všeobecného vzorca I na iné zlúčeniny všeobecného vzorca I modifikáciou skupín R^1 , R^2 a/alebo R^3 .

Všetky zlúčeniny všeobecného vzorca III sú nové medziprodukty, ktoré taktiež tvoria súčasť podstaty vynálezu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca R^1NH_2 sú známe látky alebo je možné ich pripraviť zo známych látok pomocou bežných postupov.

Špecifické optické izoméry zlúčenín všeobecného vzorca I je možné pripraviť zvyčajnými postupmi, napríklad syntézou z príslušných asymetrických východiskových látok pri použití postupov, opísaných v priebehu prihlášky, alebo je možné rozdeliť zmes izomérov zlúčenín všeobecného vzorca I zvyčajným spôsobom, napríklad frakčnou kryštalizáciou alebo chromatografiou.

Podľa tretieho postupu C je možné zlúčeniny všeobecného vzorca I pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca V alebo VI.



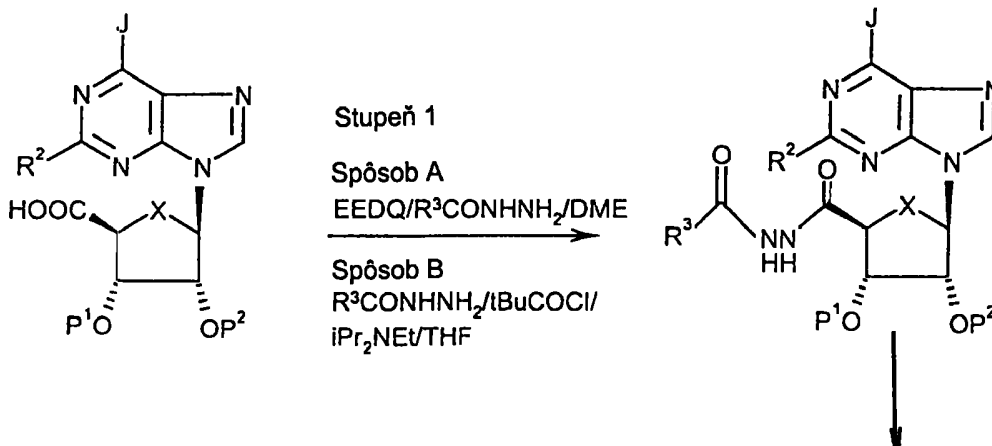
kde R^1 , R^2 , X, L, P^1 a P^2 majú vyššie uvedený význam.

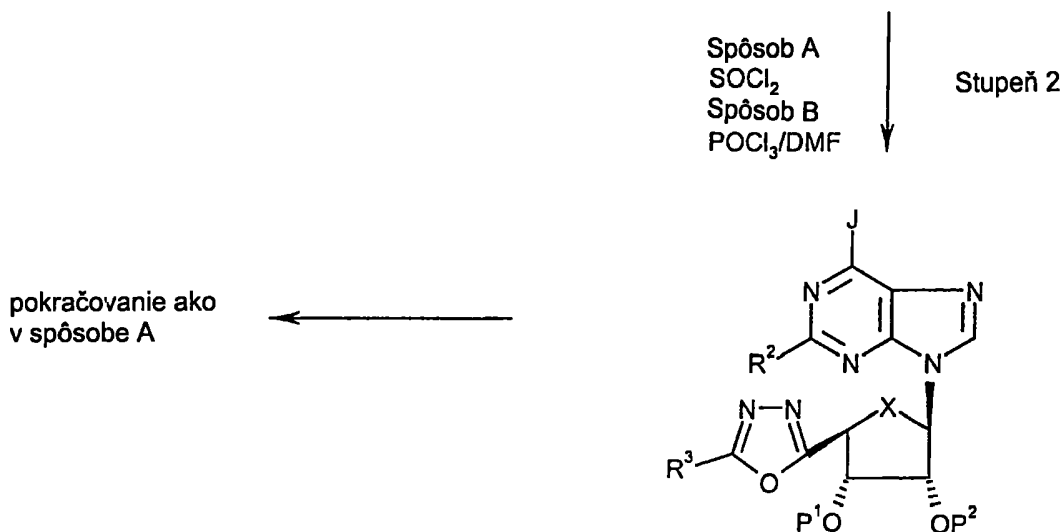
Zlúčeniny všeobecného vzorca VI je možné pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca V postupmi, ktoré boli opísané vyššie v spôsobe A.

Syntéza zlúčenín všeobecného vzorca I zo zodpovedajúcich kyselín všeobecného vzorca V a VI sa uskutoční známymi postupmi.

Ako príklade je možné uviesť, že v prípade, že W znamená atóm kyslíka, Y atóm dusíka a Z taktiež atóm dusíka, takže vzniká 1,3,4-oxadiazol, je možné syntézu uskutočniť podľa nasledujúcej schémy 3. V tejto schéme znamená symbol J odštiepiteľnú skupinu L vo vyššie uvedenom význame alebo skupinu NHR^1 . R^2 , X, P^1 a P^2 majú vyššie uvedený význam.

Schéma 3

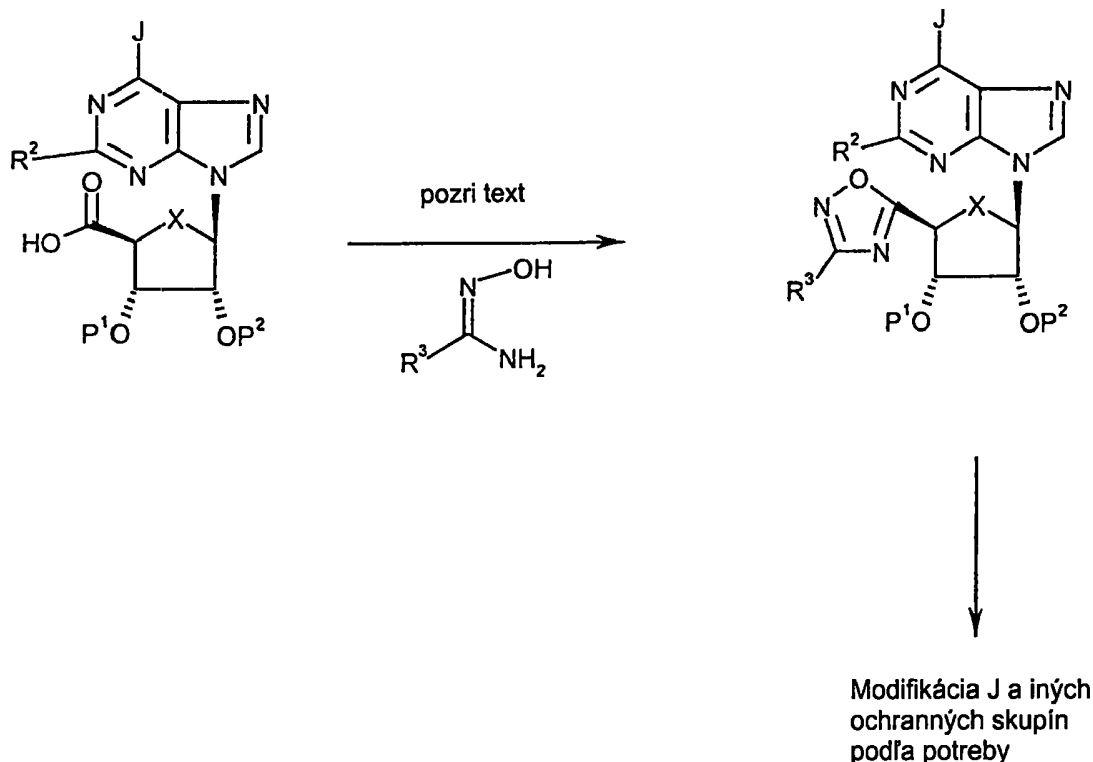




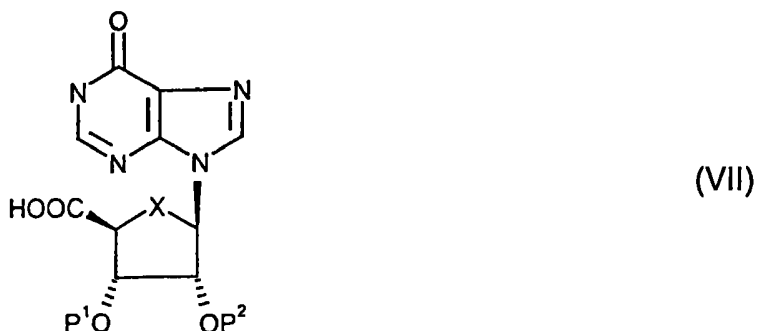
Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom Z = O, Y = N a W = N, takže vzniká 1,2,4-oxadiazolová skupina je možné pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca V alebo VI tak, že sa najskôr aktivuje karboxylová skupina a potom sa uskutoční reakcia s amidoxímom vzorca HO-N=C(R³)NH₂ v rozpúšťadle, napríklad tetrahydrofuráne alebo chloroforme v prítomnosti bázy, ako je pyridín alebo diizopropyletylamín s následnou cyklizáciou pri teplote 20 až 150 °C v rozpúšťadle, napríklad toluéne, tetrahydrofuráne THF alebo chloroforme podľa schémy 4. Aktivácia karboxylovej skupiny zahŕňa reakciu s chloridom kyseliny, ako je pivaloylchlorid alebo anhydridom kyseliny v prítomnosti bázy, napríklad terciárneho amínu ako je diizopropyletylamín alebo s tonylchloridom v dimetylformamide (DMF). Je tiež možné použiť aktivačné činidlá, používané v chémii peptidov, ako je 2-etoxy-1-etoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolín EEDQ alebo 1-hydroxybenzotriazol a hydrochlorid 1-(3-dimetylamínopropyl)-3-etylkarbodiimidu. Ochrannú skupinu na hydroxylových skupinách je možné odstrániť zvyčajným spôsobom. Napríklad acetonidovú skupinu je možné odstrániť pôsobením kyseliny pri teplote 0 až 150 °C, napríklad pôsobením kyseliny trifluóroctovej pri teplote 0 až 20 °C alebo kyseliny octovej pri teplote 50 až 150 °C.

V schéme 4 majú všeobecné symboly R², R³, X, J, P¹ a P² vyššie uvedený význam.

Schéma 4



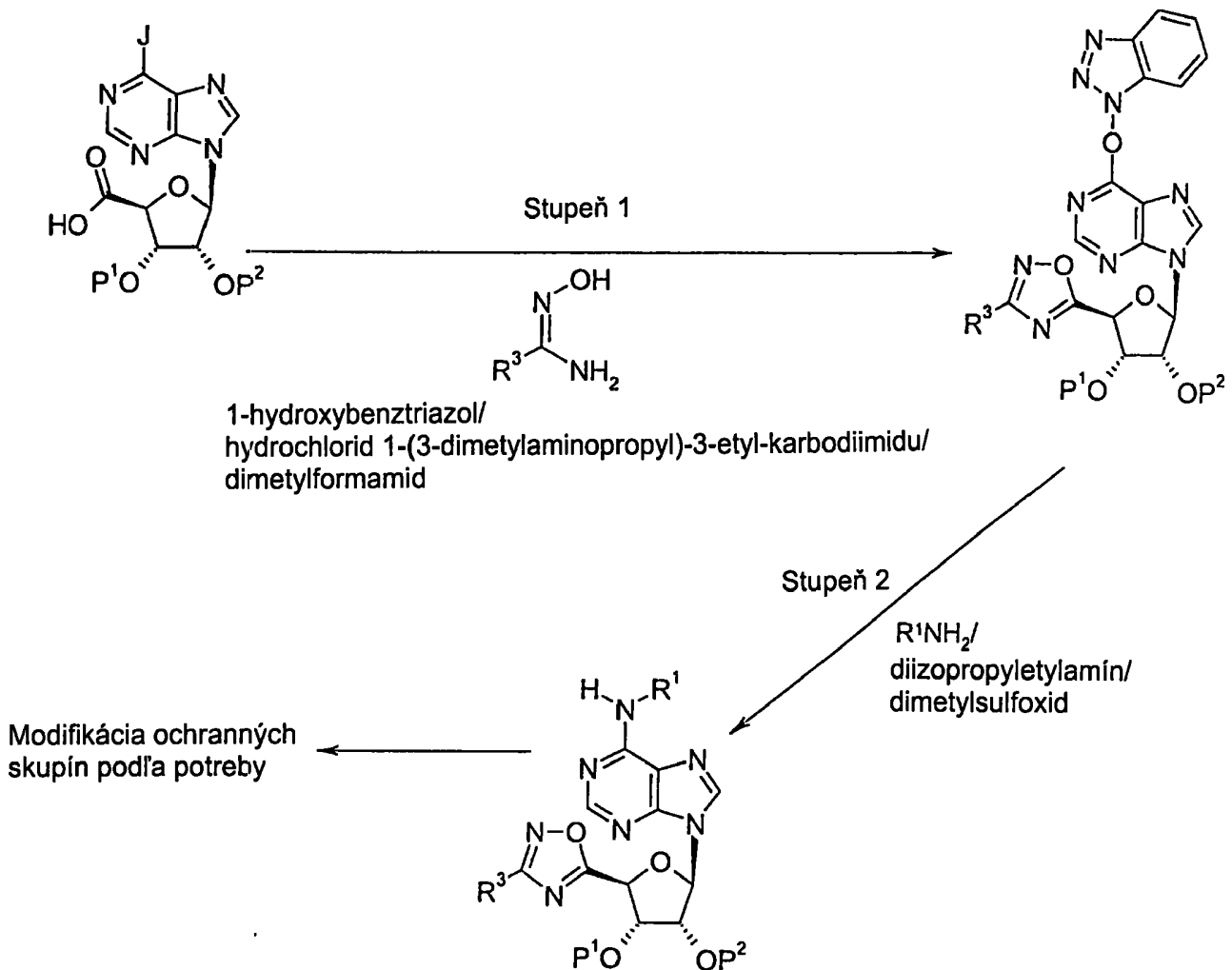
Zlúčeniny všeobecného vzorca II je tiež možné pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca VII, ako bude ďalej opísané v postupe U. Je zrejmé, že analogické postupy by bolo možné použiť aj na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I s obsahom iných heterocyklických skupín v polohe 4', ako je znázornené ďalej v postupe M.



Podľa všeobecného postupu D je možné pripraviť zlúčeniny všeobecného vzorca I zo zlúčenín všeobecného vzorca V spôsobom podľa schémy 5 s následným odstránením ochranných skupín P¹ a P² tak, ako bolo opísané v postupe A. Odborníkom bude zrejmé, že analogické postupy ako sú znázornené

v schéme 5 bude možné použiť na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I s inými heterocyklickými skupinami v polohe 4'. Všeobecné symboly R^1 , R^3 , J, P^1 a P^2 majú v schéme 5 vyššie uvedený význam.

Schéma 5



Vynález je ďalej ilustrovaný nasledujúcimi neobmedzujúcimi príkladmi a medziproduktami.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Všetky podrobné experimentálne údaje pre spôsoby A až Z, Bb a Cc sú uvedené nižšie; údaje pre ostatné príklady pripravené analogickými spôsobmi sú uvedené v Tabuľke 1.

Podmienky pre štandardnú vysokovýkonnú preparatívnu kvapalinovú chromatografiu - HPLC sú nasledujúce:

Stĺpcová štandardná automatizovaná preparatívna vysokovýkonná kvapalinová chromatografia - HPLC

Podmienky a elučné činidlá:

Automatizovaná preparatívna kvapalinová chromatografia s vysokou účinnosťou (autoprep. HPLC) sa uskutočnila na kolóne Supelco^R ABZ+5 μm 100 mm x 22 mm s elúciou zmesou rozpúšťadiel zloženou z nasledujúcich látok: i) 0,1% kyselina mravčia vo vode a ii) 0,05% kyselina mravčia v acetonitrile, kde eluent je vyjadrený ako percento ii) v zmesi rozpúšťadiel pri prietoku 4 ml za minútu. Pokiaľ nie je uvedené inak, eluent sa použil ako gradient 0 až 95 % zložky ii) v priebehu 18,5 minút.

Systém LC/MS, t.j. kombinovaný systém kvapalinovej chromatografie a hmotnostnej spektrometrie

Boli použité 4 alternatívne systémy kombinácie kvapalinovej chromatografie a hmotnostnej spektrometrie - LC/MS.

Systém A

Tento systém používal kolónu ABZ+PLUS, 3,3 cm x 3,6 mm (vnútorný priemer stĺpca) a elúciu rozpúšťadlami: A = 0,1% kyselina mravčia (objemové %) a 0,077% (hmotn./objem) octan amónny vo vode a B = 95:5 acetonitril:voda + 0,05% kyselina mravčia (objemové %) s prietokom 1,0 ml za minútu. Použil sa nasledujúci gradientový protokol: 100 % A 0,7 minút; A + B zmes, profil gradientu 0 až 100 % B v priebehu 3,5 minúty; zdržanie na 100 % B 3,5 minúty; návrat na 100 % A v priebehu 0,3 minút.

System B

Tento systém používal kolónu ABZ+PLUS, 3,3 cm x 2,0 mm (vnútorný priemer stĺpca) a elúciu rozpúšťadlami: A = 0,1% kyselina mravčia (objemové %) a 0,05% (hmotn./objem) octan amónny vo vode a B = 95% zmes acetonitril:voda + 0,05% kyselina mravčia (objemové %) s prietokom 0,8 ml za minútu. Použil sa nasledujúci gradientový protokol: A + B zmes, profil gradientu 0 až 100 % B v priebehu 3,5 minúty; zdržanie na 100 % B 1,5 minúty; návrat na 100 % A v priebehu 0,5 minút.

System C

Tento systém používal kolónu ABZ+PLUS, 3,3 cm x 4,6 mm a elúciu rozpúšťadlami: A = 0,1% kyselina mravčia (objemové %) a 0,077% (hmotn./objem) octan amónny vo vode a B = 95% zmes acetonitril:voda + 0,05% kyselina mravčia (objemové %) s prietokom 3,0 ml za minútu. Použil sa nasledujúci gradientový protokol: 100 % A 0,7 minút; A + B zmes, profil gradientu 0 až 100 % B v priebehu 3,7 minút; zdržanie na 100 % B 0,90 minút; návrat na 100 % A v priebehu 0,2 minút.

System D

Tento systém používal kolónu ABZ+PLUS, 3,3 cm x 4,6 mm a elúciu rozpúšťadlami: A = 0,1% kyselina mravčia (objemové %) vo vode a B = 95% zmes acetonitril:voda + 0,07% kyselina mravčia (objemové %) s prietokom 1,50 ml za minútu. Použil sa nasledujúci protokol: 100 % A 0,2 minút; A + B zmes, profil gradientu 0 až 100 % B v priebehu 3,3 minút; zdržanie na 100 % B 1,0 minúta; návrat na 100 % A v priebehu 0,2 minút.

V rámci všetkých LC/MS systémov bol používaný spektrometer (mikrohmotová „platforma“), pri aplikácii elektrospejového ionizačného spôsobu, pozitívneho a negatívneho prepínania iónov a hmotnostného rozmedzia 80 až 100 jednotiek atómovej hmotnosti.

Blesková chromatografia sa uskutočnila buď na silikagéli Merck (Merck 9385) alebo na vopred naplnených patrón silikagélom (Biotage).

Všetky teplotné údaje boli vyjadrené v °C.

Tabuľka 1 - Príklady

Pr.č.	Názov	Podrobné experim. údaje (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje
1	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[6-(2 <i>R</i> -hydroxycyklopent-(<i>R</i>)-yl)aminopurín-9-yl]-5-izopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu A	TLC, SiO ₂ , (CH ₂ Cl ₂ :MeOH:880 NH ₃), (90:10:1), R _f = 0,39 Anal. hodnotenie zlučieniny podľa sumárneho vzorca C ₁₉ H ₂₃ N ₇ O ₅ : Vypočítané: C 52,9, H 5,8, N 22,7; Nájdené: C 52,9, H 5,9, N 22,7;
2	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-(6-cyklopentylaminopurín-9-yl)-5-(5-fenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu A	TLC, SiO ₂ , (CH ₂ Cl ₂ :MeOH:880 NH ₃), (94:6:1), R _f = 0,10 Anal. hodnotenie zlučieniny podľa sumárneho vzorca C ₂₂ H ₂₃ N ₇ O ₄ : Vypočítané: C 57,2, H 5,3, N 21,2; Nájdené: C 57,1, H 5,3, N 21,0;

3	(2S,3S,4R,5R)-2-(5- <i>terc</i> -butyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-5-[6-(tetrahydropyrán-4-ylamino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Pozri nižšie postup A	Pozri nižšie postup A
4	etyléster kyseliny 4-{9-[5S-(5- <i>tetc</i> -butyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydrofurán-2R-yl]-9H-purín-6-yl-amino}-piperidín-1-karboxylovej	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS; (systém B), R _t = 2,55 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 517 (MH ⁺)
5	(2S,3S,4R,5R)-2-(5- <i>terc</i> -butyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-5-[6-(2S-hydroxy-cyklopent-(S)-yl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS; (systém B), R _t = 2,35 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 446 (MH ⁺)
6	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-izopropyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-5-[6-(tetrahydro-pyrán-4-yl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS; (systém B), R _t = 2,24 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 432 (MH ⁺)
7	(2S,3S,4R,5R)-2-(5- <i>terc</i> -butyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-5-(6-cyklopentylamino-purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS; (systém B), R _t = 2,61 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 430 (MH ⁺)
8	(2S,3S,4R,5R)-2-(5- <i>terc</i> -butyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-5-[2-chlór-6-(tetrahydro-pyrán-4-ylamino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol, formiát	Analogická metóda podľa postupu B	Pozri nižšie postup B
9	(2S,3S,4R,5R)-2-(5- <i>terc</i> -butyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-5-(2-chlór-6-cyklopentyl-amino-purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-	Analogická metóda podľa postupu B	LC/MS; (systém A), R _t = 4,35 minút Hmotnostné

	diol formiát		spektrum: (m/z) = 464 (MH ⁺)
10	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-cyklopropyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-5-[6-(2S-hydroxy-cyklopent-(S)-yl-amino)purín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS; (systém D), R _t = 2,32 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 430 (MH ⁺)
11	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-cyklopentylamino-purín-9-yl)-5-(5-cyklopropyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS; (systém D), R _t = 2,44 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 414 (MH ⁺)
12	etyléster kyseliny 4-{9-[5S-(5-cyklopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydro-furán-2R-yl]-9H-purín-6-yl-amino}-piperidín-1-karboxylovej	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS; (systém D), R _t = 2,57 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 501 (MH ⁺)
13	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-cyklopentylamino-purín-9-yl)-5-(5-cyklopentyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS; (systém D), R _t = 2,74 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 442 (MH ⁺)
14	(2S,3S,4R,5R)-2-(5- <i>terc</i> -butyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-5-[6-(4-chlór-2-fluór-fenylamino)-purín-9-yl]-trahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS; (systém B), R _t = 2,99 minút Hmotnostné spektrum: m/z = 490 [MH ⁺]
15	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-cyklopentylamino-purín-9-yl)-5-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl-tetrahydrofurán-3,4-diol	Pozri nižšie postup C	Pozri nižšie postup C

16	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-etyloxazol-2-yl)-5-[6-(tetrahydropyrán-4-yl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	pozri nižšie postup D	Pozri nižšie postup D
17	(2S,3S,4R,5R)-2-(6-cyklopentylamino-purín-9-yl)-5-(5-cyklopropyl-[1,3,4]-tiadiazol-2-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol	pozri nižšie postup E	Pozri nižšie postup E
18	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-izopropylamino-purín-9-yl)-5-(5-metyl-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol, trifluór-acetát	Pozri nižšie postup F	Pozri nižšie postup F
19	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-cyklopropyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-5-[6-(2S-hydroxycyklopent-(S)-yl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Pozri nižšie postup G	LC/MS; (systém B), R _t = 2,37 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 430 (MH ⁺)
20	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-fenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-[6-(tetrahydro-pyrán-4-yl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	TLC, SiO ₂ , (CH ₂ Cl ₂ :EtOH:880 NH ₃), (100:8:1), R _f = 0,50 Anal. hodnotenie zlučieniny: Vypočítané: C 55,3, H 5,3, N 19,6; Nájdené: C 54,8, H 4,9, N 20,0;
21	(2S,3S,4R,5R)-2-(3- <i>terc</i> -butyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-5-[6-(2S-hydroxy-cyklopent-(S)-yl-amino)purín-9-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS; (systém B), R _t = 2,57 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 446 (MH ⁺)

22	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-cyklopropyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-5-[6-(tetrahydro-pyrán-4-yl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS; (systém B), R _t = 2,39 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 430 (MH ⁺)
23	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(tetrahydro-pyrán-4-yl-amino)-purín-9-yl]-5-(3-tiazol-5-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS; (systém B), R _t = 2,29 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 473 (MH ⁺)
24	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-[6-(tetrahydro-pyrán-4-yl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	¹ H-NMR, δ, (DMSO): 8,42 (1H, s, CH), 8,2 (1H, šs, CH), 7,82 (1H, šd, NH), 6,18 (1H, d, CH), 6,02 (1H, šd, OH), 5,9 (1H, šd, OH), 5,22 (1H, d, CH), 4,38 (1H, šs, CH), 3,94 (2H, šd, 2xCH, ekvatorial.), 3,42 (2H, t, 2xCH, axiál.), 2,4 (3H, s, CH ₃), 1,9 - 1,6 (4H, 2x m, 2x CH ₂); Anal. hodnotenie zlučeniny: Vypočítané: C 50,6, H 5,25, N 24,3; Nájdene: C 50,6, H 5,2, N 24,3;

25	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(3-fluór-4-hydroxy-fenylamino)-purín-9-yl]-5-(3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS; (systém G), R _t = 2,53 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 430 (MH ⁺)
26	etyléster kyseliny 4-{9-[5R-(5- <i>terc</i> -butyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydro-furán-2R-yl]-9H-purín-6-yl-amino}-piperidín-1-karboxylovej	Pozri nižšie postup H	LC/MS; (systém B), R _t = 2,76 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 517 (MH ⁺)
27	(2S,3S,4R,5R)-2-(3- <i>terc</i> -butyl-izoxazol-5-yl)-5-[6-(2S-hydroxy-cyklopent-(S)-yl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydro-furán-3,4-diol	Pozri nižšie postup I	Pozri nižšie postup I
28	(2S,3S,4R,5R)-2-(3- <i>terc</i> -butyl-izoxazol-5-yl)-5-[6-(tetrahydro-pyrán-4-yl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydro-furán-3,4-diol	Pozri nižšie postup I	Pozri nižšie postup I
29	(2R,3R,4S,5R)-2-[2H-pyrazol-3-yl]-5-(6-tetrahydro-pyrán-4-yl-amino-purín-9-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Pozri nižšie postup J	Pozri nižšie postup J
30	(2R,3R,4S,5R)-2-(5- <i>terc</i> -butyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-(6-cyklopentylamino-purín-9-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Pozri nižšie postup K	Pozri nižšie postup K
31	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1S-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-2-metoxy-purín-9-yl]-5-(3-etyl-izoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol	Pozri nižšie postup L	Pozri nižšie postup L
32	(1S,2R,3S,5R)-3-(3-cyklopropyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-5-[2S-hydroxy-cyklopent-(S)-yl-amino-purín-9-yl]-cyklopentán-1,2-diol	Pozri nižšie postup M	Pozri nižšie postup M

33	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[6-(<i>terc</i> -butylamino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS; (systém C), R _t = 2,91 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 402 (MH ⁺)
34	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-[6-(izopropylamino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS; (systém C), R _t = 2,54 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 388 (MH ⁺)
35	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-(6-([(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxycyklopentyl]amino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl)-5-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS; (systém C), R _t = 2,32 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 404 (MH ⁺)
36	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-[6-(tetrahydro-2 <i>H</i> -tiopyrán-4-yl-amino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS; (systém C), R _t = 2,54 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 420 (MH ⁺)
37	etyl-4-({9-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3,4-dihydroxy-5-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furán-2-yl]-9 <i>H</i> -purín-6-yl}-amino)-piperidín-1-karboxylát	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS; (systém C), R _t = 2,56 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 475 (MH ⁺)
38	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[6-(izobutylamino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS; (systém C), R _t = 2,51 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 376 (MH ⁺)

39	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(cyklopentylamino)-9H-purín-9-yl]-5-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS; (systém C), R _t = 2,47 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 388 (MH ⁺)
40	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-[(cyklopropylmetyl)-amino]-9H-purín-9-yl]-5-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS; (systém C), R _t = 2,41 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 374 (MH ⁺)
41	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(cyklopropylamino)-9H-purín-9-yl]-5-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS; (systém C), R _t = 2,17 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 360 (MH ⁺)
42	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-fluóranilín)-9H-purín-9-yl]-5-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS; (systém C), R _t = 2,71 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 414 (MH ⁺)
43	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,4-difluóranilín)-9H-purín-9-yl]-5-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS; (systém C), R _t = 2,75 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 432 (MH ⁺)
44	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(<i>terc</i> -butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[6-[(cyklopropylmetyl)-amino]-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu N	LC/MS; (systém C), R _t = 2,77 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 416 (MH ⁺)

45	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(<i>tert</i> -butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[6-(izobutylamino)-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Pozri nižšie postup N	LC/MS; (systém C), R _t = 2,88 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 418 (MH ⁺)
46	2-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(<i>tert</i> -butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-3,4-dihydroxy-tetrahydrofurán-2-yl)-9H-purín-6-yl)-amino]-N-metyletánsulfónamid	Analogická metóda podľa postupu N	LC/MS; (systém C), R _t = 2,54 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 483 (MH ⁺)
47	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(<i>tert</i> -butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-{6-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopyrán-4-yl)amino]-9H-purín-9-yl}-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu N	LC/MS; (systém C), R _t = 2,51 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 494 (MH ⁺)
48	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(<i>tert</i> -butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[6-(2-chlór-4-fluór-anilín)-9H-purín-9-yl]-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu O	LC/MS; (systém C), R _t = 3,2 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 490 (MH ⁺)
49	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(<i>tert</i> -butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[6-(2,4-difluór-anilín)-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Pozri nižšie postup O	LC/MS; (systém C), R _t = 3,03 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 474 (MH ⁺)
50	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(<i>tert</i> -butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[6-(3,4-difluór-anilín)-9H-purín-9-yl]-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu O	LC/MS; (systém C), R _t = 3,32 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 474 (MH ⁺)

51	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[6-(cyklopropylamino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-(3-izopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu N	LC/MS; (systém C), R _t = 2,39 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 388 (MH ⁺)
52	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[6-(izobutylamino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-(3-izopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu N	LC/MS; (systém C), R _t = 2,74 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 404 (MH ⁺)
53	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-{6-[(cyklopropylmetyl)-amino]-9 <i>H</i> -purín-9-yl}-5-(3-izopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu N	LC/MS; (systém C), R _t = 2,65 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 402 (MH ⁺)
54	2-({9-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3,4-dihydroxy-5-(3-izopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-2-yl]-9 <i>H</i> -purín-6-yl}amino)- <i>N</i> -metyletánsulfónamid	Analogická metóda podľa postupu N	LC/MS; (systém C), R _t = 2,58 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 469 (MH ⁺)
55	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[6-(2,4-difluóranilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-(3-izopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu O	LC/MS; (systém C), R _t = 2,96 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 460 (MH ⁺)
56	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[6-(3,4-difluóranilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-(3-izopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu O	LC/MS; (systém C), R _t = 3,2 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 460 (MH ⁺)

57	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[6-(4-fluór-2-metyl-anilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-(3-izopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu O	LC/MS; (systém C), R _t = 3,05 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 456 (MH ⁺)
58	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-[3-(dimethylamino)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[6-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyrán-4-yl-amino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	TLC, SiO ₂ , (Cl ₂ CH ₂ :EtOH:880 NH ₃), (95:5:0,5), R _f = 0,20 Anal. hodnotenie zlúčeniny podľa sumárneho vzorca C ₁₈ H ₂₄ N ₈ O ₅ : Vypočítané: C 49,5, H 5,65, N 25,6; Nájdené: C 49,75, H 5,9, N 25,2;
59	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-{6-[rel-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl-amino]-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS; (systém B), R _t = 2,81 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 440 (MH ⁺)
60	etyl-4-({9-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3,4-dihydroxy-tetrahydro-furán-2-yl]-9 <i>H</i> -purín-6-yl}-amino)-piperidín-1-karboxylát	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS; (systém B), R _t = 2,57 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 501 (MH ⁺)
61	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-[3-(<i>tert</i> -butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[6-(izopropylamino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS; (systém B), R _t = 2,69 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) =

			404 (MH ⁺)
62	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chlór-2-fluór-anilín)-9H-purín-9-yl]-5-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS; (systém B), R _t = 3,05 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 474 (MH ⁺)
63	etyl-4-({9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-dihydroxy-5-(3-izopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furán-2-yl]-9H-purín-6-yl}-amino)-piperidín-1-karboxylát	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS; (systém B), R _t = 2,73 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 503 (MH ⁺)
64	(2R,3R,4S,5S)-2-{6-[rel-(1S,2R,4R)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl-amino]-9H-purín-9-yl]-5-(3-izopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS; (systém A), R _t = 4,27 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 442 (MH ⁺)
65	2-({9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3,4-dihydroxy-tetrahydrofurán-2-yl]-9H-purín-6-yl}-amino)-N-metyletánsulfónamid	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS; (systém B), R _t = 2,33 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 467 (MH ⁺)
66	(2R,3R,4S,5S)-2-[2-chlór-6-(1-etyl-propylamino)-purín-9-yl]-5-(3-propyl-izoxazol-5-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu L	LC/MS; (systém A), R _t = 4,68 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 451 (MH ⁺)
67	(2R,3S,4R,5R)-2-[5-(<i>terc</i> -butyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-5-[6-(4-chlór-2-fluór-anilín)-9H-purín-9-yl]-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu F	LC/MS; (systém C), R _t = 3,01 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 489 (MH ⁺)

68	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-chlór-4-fluór-anilín)-9H-purín-9-yl]-5-(5-izopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu F	LC/MS; (systém C), R _t = 2,89 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 475 (MH ⁺)
69	2-({9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-dihydroxy-5-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)tetrahydrofurán-2-yl]-9H-purín-6-yl}-amino)-N-metyletánsulfónamid	Analogická metóda podľa postupu G	Anal. hodnotenie zlučieniny podľa sumárneho vzorca C ₁₅ H ₂₀ N ₈ O ₆ S: Vypočítané: (%) C 40,9, H 4,63, N 25,24; Nájdene: (%) C 40,93, H 4,72, N 24,89; Hmotnostné spektrum: (m/z) = 441,0 (MH ⁺);
70	(2R,3R,4S,5S)-2-{6-[(trans-4-hydroxycyklohexyl)amino]-9H-purín-9-yl}-5-(5-metyl-1,3-oxazol-2-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu D	Hmotnostné spektrum: (m/z) = 417 (M+H)
71	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-(6-[[1R]-1-metyl-2-fenyletyl]amino)-9H-purín-9-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	Anal. hodnotenie zlučieniny podľa vzorca C ₂₁ H ₂₃ N ₇ O ₄ : Vypočítané: (%) C 56,49, H 5,42, N 21,96; Nájdene: (%) C 56,41, H 5,32, N 21,78;

72	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-etyl-1,3-oxazol-2-yl)-5-[6-[(<i>trans</i> -4-hydroxycyklohexyl)-amino]-9H-purín-9-yl]-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu D	Anal. hodnotenie zlúčeniny podľa sumárneho vzorca C ₂₀ H ₂₆ N ₆ O ₅ : Vypočítané: (%) C 55,8, H 6,1, N 19,5; Nájdené: (%) C 54,5, H 6,0, N 18,8; Hmotnostné spektrum: (m/z) = 432,0 (M+H);
73	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-etyl-1,3-oxazol-2-yl)-5-[6-(3-fluór-4-hydroxyanilín)-9H-purín-9-yl]-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu D	Anal. hodnotenie zlúčeniny podľa sumárneho vzorca C ₂₀ H ₁₉ FN ₆ O ₅ : Vypočítané: (%) C 53,2, H 4,5, N 18,6; Nájdené: (%) C 53,6, H 4,65, N 4,65; Hmotnostné spektrum: (m/z) = 443,0 (M+H);
74	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(3-fluór-anilín)-9H-purín-9-yl]-5-(5-metyl-1,3-oxazol-2-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu D	Hmotnostné spektrum: (m/z) = 413 (M+H)
75	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-etyl-1,3-oxazol-2-yl)-5-(6-[[1S,2R]-2-fluórcyklopentyl]-amino)-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu D	Hmotnostné spektrum: (m/z) = 419 (M+H)
76	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-fluór-anilín)-9H-purín-9-yl]-5-(5-metyl-1,3-oxazol-2-yl)-	Analogická metóda podľa	R _f = 0,18, (dichlórmetán:etanol)

	tetrahydro-furán-3,4-diol	postupu D, pozri nižšie postup P na syntézu me- dziproduktu	:880 amoniak) (100:10:1) Hmotnostné spektrum: (m/z) = 413 (M+H)
77	(2S,3S,4R,5R)-2-(<i>tert</i> -butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[6-(tetrahydro-2H-pyrán-4-yl-amino)-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS, (systém A), R _t = 2,53 minút Min. hmotnostné spektrum: (m/z) = 446 (MH ⁺)
78	(2R,3R,4S,5S)-2-{6-[rel-(1S,2R,4R)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl-amino]-9H-purín-9-yl]-5-[3-(<i>tert</i> -butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS, (systém A), R _t = 3,03 minút Min. hmotnostné spektrum: (m/z) = 456 (MH ⁺)
79	etyl-4-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[3-(<i>tert</i> -butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-9H-purín-6-yl)-amino]-piperidín-1-karboxylát	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS, (systém A), R _t = 2,77 minút Min. hmotnostné spektrum: (m/z) = 451,7 (MH ⁺)
80	2-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[3-(<i>tert</i> -butyl)izoxazol-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-9H-purín-6-yl)-amino]-N-metyletánsulfónamid	Analogická metóda podľa postupu I	LC/MS, (systém B), R _t = 3,76 minút Min. hmotnostné spektrum: (m/z) = 482 (MH ⁺)
81	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(<i>tert</i> -butyl)izoxazol-5-yl]-5-(6-[(1S,2S)-2-fluórcyklopentyl]-amino)-9H-purín-9-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu I	LC/MS, (systém B), R _t = 4,2 minút Min. hmotnostné spektrum: (m/z) = 447 (MH ⁺)

82	etyl-4-[(9-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-[3-(<i>tert</i> -butyl)izoxazol-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl)-9 <i>H</i> -purín-6-yl)-amino]-piperidín-1-karboxylát	Analogická metóda podľa postupu I	LC/MS, (systém B), R _t = 4,06 minút Min. hmotnostné spektrum: (m/z) = 516 (MH ⁺)
83	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-[3-(<i>tert</i> -butyl)izoxazol-5-yl]-5-[6-(cyklopentylamino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu I	LC/MS, (systém B), R _t = 4,18 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 429 (MH ⁺)
84	2-({9-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-(5-etyl-1,3-oxazol-2-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-9 <i>H</i> -purín-6-yl}-amino)- <i>N,N</i> -dimetyletánsulfónamid	Pozri nižšie postup Q	Hmotnostné spektrum: (m/z) = 468 (MH ⁺)
85	2-({9-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-(5-etyl-1,3-oxazol-2-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-9 <i>H</i> -purín-6-yl}-amino)- <i>N</i> -metyletánsulfónamid	Analogická metóda podľa postupu Q	Hmotnostné spektrum: (m/z) = 454 (MH ⁺)
86	etyl-4-({9-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-(5-etyl-1,3-oxazol-2-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-9 <i>H</i> -purín-6-yl}-amino)-piperidín-1-karboxylát	Analogická metóda podľa postupu Q	Hmotnostné spektrum: (m/z) = 488 (MH ⁺)
87	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-{6-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-(5-etyl-1,3-oxazol-2-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu Q	Hmotnostné spektrum: (m/z) = 407 (MH ⁺)
88	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[6-(2,4-difluóranilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-(5-etyl-1,3-oxazol-2-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu Q	Hmotnostné spektrum: (m/z) = 445 (MH ⁺)

89	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-etyl-1,3-oxazol-2-yl)-5-(6-[[1S,2S]-2-hydroxycyklopentyl]-amino)-9H-purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu Q	Hmotnostné spektrum: (m/z) = 417 (MH ⁺)
90	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-etyl-1,3-oxazol-2-yl)-5-(6-[(3R)-tetrahydrofurán-3-yl-amino]-9H-purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu Q	Hmotnostné spektrum: (m/z) = 403 (MH ⁺)
91	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-[[1R)-2-metoxy-1-metyletyl]amino]-9H-purín-9-yl)-5-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu C	Anal. hodnotenie zlúčeniny podľa sumárneho vzorca C ₁₆ H ₂₁ N ₇ O ₅ : Vypočítané: (%) C 46,9, H 5,7, N 23,95; Nájdene: (%) C 46,7, H 5,3, N 23,6;
92	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(cyklopentylamino)-9H-purín-9-yl]-5-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol	Pozri nižšie, (postup R)	TLC, SiO ₂ (etylacetát:metanol, (19:1)), R _f = 0,3; ¹ H-NMR, (DMSO): 8,43 (1H, s, CH), 8,2 (1H, šs, CH), 7,79 (1H, šd, NH), 6,45 (2H, všs, 2xOH), 6,16 (1H, d, CH), 5,24 (1H, d, CH), 4,89 (1H, t, CH), 4,73 (1H, t, CH), 4,58 (1H, šm, CH), 2,42 (3H, s, Me), 2,1 -1,5 (8H, m, 4xCH ₂);

93	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-(6-([(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxycyklopentyl]amino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl)-5-(5-fenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu A	TLC, SiO ₂ , (CH ₂ Cl ₂ = MeOH:880 NH ₃), (92:8:0,3), R _f = 0,14; Anal. hodnotenie zlučieniny podľa sumárneho vzorca C ₂₂ H ₂₃ N ₇ O ₅ : Vypočítané: (%) C 55,7, H 5,1, N 20,7; Nájdené: (%) C 55,7, H 5,1, N 20,5;
94	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-(6-[rel-(1 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-bicyklo[3,2,0]hept-6-yl-amino]-9 <i>H</i> -purín-9-yl)-5-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	Anal. hodnotenie zlučieniny podľa sumárneho vzorca C ₁₉ H ₂₃ N ₇ O ₄ . 0,5 MeOH Vypočítané: (%) C 54,5, H 5,9, N 22,8; Nájdené: (%) C 54,2, H 5,7, N 22,65;
95	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-(6-[rel-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl-amino]-9 <i>H</i> -purín-9-yl)-5-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	Anal. hodnotenie zlučieniny podľa sumárneho vzorca C ₁₉ H ₂₃ N ₇ O ₄ . 0,4 H ₂ O: Vypočítané: (%) C 54,25, H 5,7, N 23,3; Nájdené: (%) C 54,4, H 5,7, N 23,1;
96	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-(6-[rel-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl-amino]-9 <i>H</i> -	Analogická metóda podľa	LC/MS, (systém B), R _t = 3,18 minút

	purín-9-yl]-5-[5-(<i>terc</i> -butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]tetrahydro-furán-3,4-diol	postupu A	Hmotnostné spektrum: (m/z) = 544 (MH ⁺)
97	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-{6-[rel-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl-amino]-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-(5-izopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS, (systém B), R _t = 2,66 minút Hmotnostné spektrum: (m/z) = 442 (MH ⁺)
98	etyl-4-({9-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3,4-dihydroxy-5-(5-izopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-tetrahydrofurán-2-yl]-9 <i>H</i> -purín-6-yl}-amino)-piperidín-1-karboxylát	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS (systém B), R _t = 2,47 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 503 [MH ⁺]
99	2-[(9-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-[5-(<i>terc</i> -butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3,4-dihydroxy-tetrahydrofurán-2-yl]-9 <i>H</i> -purín-6-yl)-amino]- <i>N</i> -metyletánsulfónamid	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS (systém B), R _t = 2,32 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 483 [MH ⁺]
100	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-[5-(<i>terc</i> -butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(6-[[1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-fluór-cyklopentyl]amino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS (systém B), R _t = 2,63 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 448 [MH ⁺]
101	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-[3-(<i>terc</i> -butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[6-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyrán-4-ylamino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS (systém B), R _t = 2,53 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 446 [MH ⁺]
102	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-{6-[rel-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-bicyklo[2.2.1]-hept-2-ylamino]-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-[3-(<i>terc</i> -butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS (systém B), R _t = 3,03 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 456 [MH ⁺]
103	etyl-4-[(9-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-[3-(<i>terc</i> -butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-3,4-di-	Analogická metóda podľa	LC/MS (systém B), R _t = 2,77 minút

	hydroxytetrahydrofurán-2-yl}-9 <i>H</i> -purín-6-yl)amino]-piperidín-1-karboxylát	postupu G	Hmotnostné spektrá: (<i>m/z</i>) = 517 [MH ⁺]
104	2-[(9-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-[3-(<i>tert</i> -butyl)-izoxazol-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-9 <i>H</i> -purín-6-yl)amino]- <i>N</i> -metyletánsulfónamid	Analogická metóda podľa postupu I	LC/MS (systém A), <i>R</i> _t = 3,76 minút Hmotnostné spektrá: (<i>m/z</i>) = 482 [MH ⁺]
105	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-[3-(<i>tert</i> -butyl)-izoxazol-5-yl]-5-(6-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-fluórcyklopentyl]amino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu I	LC/MS (systém A), <i>R</i> _t = 4,20 minút Hmotnostné spektrá: (<i>m/z</i>) = 447 [MH ⁺]
106	etyl-4-[(9-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-[3-(<i>tert</i> -butyl)-izoxazol-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-9 <i>H</i> -purín-6-yl)amino]-piperidín-1-karboxylát	Analogická metóda podľa postupu I	LC/MS (systém A), <i>R</i> _t = 4,06 minút Hmotnostné spektrá: (<i>m/z</i>) = 516 [MH ⁺]
107	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-[3-(<i>tert</i> -butyl)-izoxazol-5-yl]-5-[6-(cyklopentylamino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu I	LC/MS (systém A), <i>R</i> _t = 4,18 minút Hmotnostné spektrá: (<i>m/z</i>) = 429 [MH ⁺]
108	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-(5-cyklopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-[6-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyrán-4-ylamino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS (systém D), <i>R</i> _t = 2,28 minút Hmotnostné spektrá: (<i>m/z</i>) = 430 [MH ⁺]
109	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-(5-cyklopentyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(6-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-hydroxycyklopentyl]amino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS (systém D), <i>R</i> _t = 2,59 minút Hmotnostné spektrá: (<i>m/z</i>) = 458 [MH ⁺]
110	etyl-4-[(9-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-(5-cyklopentyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-9 <i>H</i> -purín-6-yl)-amino]-piperidín-1-karboxylát	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS (systém D), <i>R</i> _t = 2,82 minút Hmotnostné spektrá: (<i>m/z</i>) = 529 [MH ⁺]

111	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-cyklopentyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(6-[(1R,2R)-2-fluór-cyklopentyl]amino}-9H-purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS (systém D), R _t = 2,93 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 460 [MH ⁺]
112	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chlór-2-fluór-anilín)-9H-purín-9-yl]-5-(5-cyklopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS (systém B), R _t = 2,84 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 474 [MH ⁺]
113	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chlór-2-fluór-anilín)-9H-purín-9-yl]-5-(5-cyklopentyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS (systém B), R _t = 3,05 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 502 [MH ⁺]
114	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(<i>terc</i> -butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-[6-(2-fluór-anilín)-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS (systém D), R _t = 2,88 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 456 [MH ⁺]
115	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(<i>terc</i> -butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-[6-(2,3-difluór-anilín)-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS (systém D), R _t = 2,96 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 474 [MH ⁺]
116	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(<i>terc</i> -butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-[6-(2-chlór-4-fluór-anilín)-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS (systém D), R _t = 3,05 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 490 [MH ⁺]
117	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(<i>terc</i> -butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-[6-(4-fluór-2-metyl-anilín)-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS (systém D), R _t = 2,86 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 470 [MH ⁺]
118	(2R,3R,4S,5R)-2-{2-chlór-6-[(1-etyl-propyl)amino]-9H-purín-9-yl}-5-(5-etyl-	Pozri nižšie (metóda S)	LC/MS (systém C), R _t = 3,41 minút

	izoxazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol		Hmotnostné spektrá: (m/z) = 437 [MH ⁺]
119	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(<i>terc</i> -butyl)-izoxazol-5-yl]-5-{6-[(1,1-dioxidotetrahydro-2 <i>H</i> -tiopyrán-4-yl)amino]-9 <i>H</i> -purín-9-yl}-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu I (posledné 2 kroky v obrátenom poradí)	LC/MS (systém C), R _t = 2,61 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 493 [MH ⁺]
120	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(<i>terc</i> -butyl)-izoxazol-5-yl]-5-[6-(2-chlór-4-fluóranilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu I (posledné 2 kroky v obrátenom poradí)	LC/MS (systém C), R _t = 3,29 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)= 489/491 [MH ⁺]
121	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(<i>terc</i> -butyl)-izoxazol-5-yl]-5-[6-(4-chlór-2-metylanilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu I (posledné 2 kroky v obrátenom poradí)	LC/MS (systém C), R _t = 3,09 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)= 469 [MH ⁺]
122	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(<i>terc</i> -butyl)-izoxazol-5-yl]-5-[6-(2-chlóranilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu I (posledné 2 kroky v obrátenom poradí)	LC/MS (systém C), R _t = 3,25 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)= 471/473 [MH ⁺]
123	2-[(9-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-[5-(<i>terc</i> -butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl)-9 <i>H</i> -purín-6-yl)-amino]- <i>N</i> -etyletánsulfónamid	Analogická metóda podľa postupu T	LC/MS (systém C), R _t = 2,52 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)= 497 [MH ⁺]

124	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(<i>terc</i> -butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(6-{[2-(ethylsulfonyl)-ethyl]amino}-9 <i>H</i> -purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS (systém C), R _t = 2,45 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)= 482 [MH ⁺]
125	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(<i>terc</i> -butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(6-{[2-(butylsulfonyl)-ethyl]amino}-9 <i>H</i> -purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS (systém C), R _t = 2,6 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)= 510 [MH ⁺]
126	2-[(9-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-[5-(<i>terc</i> -butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3,4-dihydroxy-tetrahydrofurán-2-yl}-9 <i>H</i> -purín-6-yl)amino]- <i>N</i> -(3-metylfenyl)-etyletán-sulfónamid	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS (systém C), R _t = 2,79 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)= 559 [MH ⁺]
127	2-[(9-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3,4-dihydroxy-5-(5-metyl-1,3-oxazol-2-yl)-tetrahydrofurán-2-yl)-9 <i>H</i> -purín-6-yl)amino]- <i>N</i> -metyletánsulfónamid	Postup V	Hmotnostné spektrá: (m/z)= 440 [MH ⁺] TLC SiO ₂ (dichlórmetán/etanol/amoniak 50:8:1) R _f =0,21
128	2-[(9-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-[5-(<i>terc</i> -butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3,4-dihydroxy-tetrahydrofurán-2-yl}-9 <i>H</i> -purín-6-yl)amino]- <i>N</i> -fenyletánsulfónamid	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS (systém C), R _t = 2,7 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)= 545 [MH ⁺]
129	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[6-(cyklopentyl-amino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-[3-(metoxymetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	Analýza zlučieniny podľa sumárneho vzorca C ₁₈ H ₂₃ N ₇ O ₅ ·1,2H ₂ O Vypočítané (%): C 49,3, H 5,8, N 22,3, Nájdené (%):

			C 49,5, H 5,4, N 21,9
130	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-[6-(cyklopentylamino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-(1,5-dimetyl-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolm, trifluóracetát	Analogická metóda podľa postupu X	Analýza zlučieniny podľa sumárneho vzorca C ₁₈ H ₂₄ N ₈ O ₃ .CF ₃ CO ₂ H .1,5H ₂ O Vypočítané (%): C 44,4, H 5,2, N 20,7, Nájdené (%): C 44,4, H 4,8, N 20,4
131	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-(5-etyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-[6-(izopropylamino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu C z medziproduktu 17	Analýza zlučieniny podľa sumárneho vzorca C ₁₆ H ₂₁ N ₇ O ₄ .0,1CH ₂ Cl ₂ .0,1H ₂ O Vypočítané (%): C 50,1, H 5,6, N 25,4, Nájdené (%): C 50,0, H 5,7, N 24,7, TLC SiO ₂ (dichlórmetán/metanol/amoniak, 94/6/1) R _f = 0,21.
132	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-(6-[[1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>]-2-hydroxycyklopentyl]amino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl)-5-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-tetra-	Analogická metóda podľa postupu A	Analýza zlučieniny podľa sumárneho vzorca C ₁₇ H ₂₁ N ₇ O ₅ .0,9H ₂ O

	hydrofurán-3,4-diol		.0,4EtOAc Vypočítané (%): C 49,1, H 5,8, N 21,6, Nájdeneé (%): C 48,9, H 5,4, N 21,8, TLC SiO ₂ (etylacetát/metanol, 7/1) R _f = 0,45.
133	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-[3-(metyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[6-(2-chlór-4-fluóranilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu G	LC/MS (systém C), R _t = 2,91 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)= 448 [MH ⁺]
134	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-{2-chlór-6-[(etylpropyl)amino]-9 <i>H</i> -purín-9-yl}-5-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol, formiát (1:2)	Analogická metóda podľa postupu B a R	LC/MS (systém C), R _t = 3,22 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)= 450 [MH ⁺]
135	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-(3-etyl-izoxazol-5-yl)-5-[6-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyrán-4-ylamino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu L	LC/MS (systém C), R _t = 2,46 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)= 417 [MH ⁺]
136	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-(3-etylizoxazol-5-yl)-5-(6-[[1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>]-hydroxycyklopentyl]-amino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu L	LC/MS (systém C), R _t = 2,51 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)= 417 [MH ⁺]
137	<i>N</i> -etyl-4-({9-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-(3-etyl-izoxazol-5-yl)-3,4-di-hydroxytetrahydrofurán-2-yl]-9 <i>H</i> -purín-6-yl}-amino)-etán-sulfonamid	Analogická metóda podľa postupu L	LC/MS (systém C), R _t = 2,53 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 468 [MH ⁺]

138	etyl-4-({9-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-(3-etyl-izoxazol-5-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-9 <i>H</i> -purín-6-yl}-amino)-piperidín-1-karboxylát	Analogická metóda podľa postupu L	LC/MS (systém C), $R_t = 2,74$ minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 488 [MH^+]
139	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-[5-(<i>terc</i> -butyl)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl]-5-[6-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyrán-4-ylamino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu F	LC/MS (systém C), $R_t = 2,3$ minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 445 [MH^+]
140	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-[6-(4-chlór-2-fluór-anilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-(4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu F	LC/MS (systém B), $R_t = 2,47$ minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 433 [MH^+]
141	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-(5-izopropyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)-5-[6-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyrán-4-ylamino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu F	LC/MS (systém C), $R_t = 2,21$ minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 431 [MH^+]
142	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-(6-amino-2-chlór-9 <i>H</i> -purín-9-yl)-5-(5-metyl-1,3-oxazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu Q	Analýza zlučiny podľa sumárneho vzorca $C_{13}H_{13}N_6O_4Cl \cdot 0,1$ CF_3CO_2H Vypočítané (%): C 43,54, H 3,63, N 23,08, Nájdene (%): C 43,73, H 3,32, N 23,04, Hmotnostné spektrá: $m/z = 353,0$ [MH^+]
143	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[2-chlór-6-(2-chlór-4-fluór-anilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-(5-metyl-	Analogická metóda podľa	LC/MS (systém C), $R_t = 3,19$ minút

	1,3-oxazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol	postupu Q	Hmotnostné spektrá: (m/z) = 482 [MH ⁺]
144	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[6-(4-chlór-2-fluór-anilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-(3-metylizoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu Wb	LC/MS (systém C), R _t = 2,95 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 447 [MH ⁺]
145	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[6-(4-chlór-2-fluór-anilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-(3-propylizoxazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu Wb	LC/MS (systém C), R _t = 3,23 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 475 [MH ⁺]
146	2-[(9-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-[3-(<i>tert</i> -butyl)-izoxazol-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-9 <i>H</i> -purín-6-yl)amino]- <i>N</i> -izopropyletánsulfónamid	Analogická metóda podľa postupu I	LC/MS (systém C), R _t = 32,75 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 510 [MH ⁺]
147	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[2-chlór-6-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyrán-4-ylamino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu L	LC/MS (systém C), R _t = 2,83 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)=451/453 [MH ⁺]
148	etyl-4-[(2-chlór-9-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-(3-etylizoxazol-5-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-9 <i>H</i> -purín-6-yl)amino]-piperidín-1-karboxylát	Analogická metóda podľa postupu L	LC/MS (systém C), R _t = 3,10 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)= 522/524 [MH ⁺]
149	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-(2-chlór-6-[[1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-hydroxycyklopentyl]amino}-9 <i>H</i> -purín-9-yl)-5-(3-etylizoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu L	LC/MS (systém C), R _t = 2,81 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)= 451/453 [MH ⁺]
150	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-(2-chlór-6-[[2-(etyl-	Analogická metóda podľa	LC/MS (systém C), R _t = 2,75 minút

	sulfonyl)etyl]amino}-9 <i>H</i> -purín-9-yl)-5-(3-etylizoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol	postupu L	Hmotnostné spektrá: (<i>m/z</i>)= 487/489 [MH ⁺]
151	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[2-chlór-6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu L	LC/MS (systém C), <i>R</i> _t = 3,33 minút Hmotnostné spektrá: (<i>m/z</i>)= 495/497 [MH ⁺]
152	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[2-chlór-6-(2-chlór-4-fluóranilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu L	LC/MS (systém C), <i>R</i> _t = 3,23 minút Hmotnostné spektrá: (<i>m/z</i>)= 495 [MH ⁺]
153	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[2-chlór-6-(2-fluóranilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu L	LC/MS (systém C), <i>R</i> _t = 3,08 minút Hmotnostné spektrá: (<i>m/z</i>)= 461/463 [MH ⁺]
154	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[2-chlór-6-(2-chlór-anilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu L	LC/MS (systém C), <i>R</i> _t = 3,22 minút Hmotnostné spektrá: (<i>m/z</i>) = 477 [MH ⁺]
155	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-(6-([(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-hydroxycyklopentyl]-amino}-9 <i>H</i> -purín-9-yl)-5-[3-(hydroxymetyl)-izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu V	LC/MS (systém C), <i>R</i> _t = 2,25 minút Hmotnostné spektrá: (<i>m/z</i>) = 419 [MH ⁺]
156	etyl-4-[(9-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3,4-dihydroxy-5-[3-(hydroxymetyl)izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-2-yl)-9 <i>H</i> -purín-6-yl)-amino]-piperidín-1-karboxylát	Analogická metóda podľa postupu V	LC/MS (systém C), <i>R</i> _t = 2,46 minút Hmotnostné spektrá: (<i>m/z</i>) = 490 [MH ⁺]

157	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(hydroxymetyl)-izoxazol-5-yl]-5-[6-(tetrahydro-2H-pyrán-4-ylamino)-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu V	LC/MS (systém C), R _t = 2,20 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 419 [MH ⁺]
158	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chlór-2-fluór-anilín)-9H-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu L	LC/MS (systém C), R _t = 3,10 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 461 [MH ⁺]
159	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-chlór-4-fluór-anilín)-9H-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu L	LC/MS (systém C), R _t = 2,99 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 461 [MH ⁺]
160	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-etylizoxazol-5-yl)-5-[6-(2-fluór-anilín)-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu L	LC/MS (systém C), R _t = 2,81 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 427 [MH ⁺]
161	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-chlór-anilín)-9H-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu L	LC/MS (systém C), R _t = 2,98 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 443 [MH ⁺]
162	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(<i>tert</i> -butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-[6-(piperidín-4-yl-amino)-9H-purín-9-yl]-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu Y	LC/MS (systém C), R _t = 2,11 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 445 [MH ⁺]
163	(2R,3R,4S,5R)-2-{2-chlór-6-[(1-etyl-propyl)-amino]-9H-purín-9-yl}-5-(5-etyl-izoxazol-3-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol, formiát	Analogická metóda podľa postupu S	LC/MS (systém C), R _t = 3,41 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 437 [MH ⁺]
164	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-brómizoxazol)-5-yl)-5-[6-(4-chlór-2-fluór-anilín)-9H-purín-	Analogická metóda podľa	LC/MS (systém C), R _t = 3,22 minút

	9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	postupu W	Hmotnostné spektrá: (m/z) = 511 [MH ⁺]
165	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chlór-2-fluór-anilín)-9H-purín-9-yl]-5-[3-(3,5-difluór-fenyl)izoxazol-5-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu W	LC/MS (systém C), R _t = 3,55 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 545 [MH ⁺]
166	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(<i>terc</i> -butyl)-izoxazol-5-yl]-5-(6-[[1-(metylsulfonyl)-piperidín-4-yl-amino]-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu Y	LC/MS (systém C), R _t = 2,69 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 522 [MH ⁺]
167	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(<i>terc</i> -butyl)-izoxazol-5-yl]-5-[6-[[1-(propylsulfonyl)-piperidín-4-yl)-amino]-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu Y	LC/MS (systém C), R _t = 2,90 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 550 [MH ⁺]
168	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(<i>terc</i> -butyl)-izoxazol-5-yl]-5-(6-[[1-(izopropylsulfonyl)-piperidín-4-yl-amino]-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu Y	LC/MS (systém C), R _t = 2,87 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 550 [MH ⁺]
169	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(<i>terc</i> -butyl)-izoxazol-5-yl]-5-(6-[[1-(etylulfonyl)-piperidín-4-yl-amino]-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu Y	LC/MS (systém C), R _t = 2,77 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 536 [MH ⁺]
170	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(<i>terc</i> -butyl)-izoxazol-5-yl]-5-[2-chlór-6-(4-chlór-2-fluór-anilín)-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu I	LC/MS (systém C), R _t = 3,60 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 524 [MH ⁺]
171	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(<i>terc</i> -butyl)-izoxazol-5-yl]-5-[2-chlór-6-(2-chlór-4-fluór-anilín)-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu I	LC/MS (systém C), R _t = 3,50 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 524 [MH ⁺]

172	2-[(9-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-[3-(<i>tert</i> -butyl)-izoxazol-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl)-2-chlór-9 <i>H</i> -purín-6-yl)-amino]- <i>N</i> -etyletánsulfónamid	Analogická metóda podľa postupu I	LC/MS (systém C), R _t = 2,94 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 530 [MH ⁺]
173	2-[(9-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-[3-(<i>tert</i> -butyl)-izoxazol-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl)-2-chlór-9 <i>H</i> -purín-6-yl)amino]- <i>N</i> -izopropyletánsulfónamid	Analogická metóda podľa postupu I	LC/MS (systém C), R _t = 3,04 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 544 [MH ⁺]
174	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-[3-(<i>tert</i> -butyl)-izoxazol-5-yl]-5-[2-chlór-6-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyrán-4-ylamino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu I	LC/MS (systém C), R _t = 2,96 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 479 [MH ⁺]
175	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[6-(4-chlór-2-fluór-anilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-(3-pyridín-3-yl-izoxazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu W	LC/MS (systém C), R _t = 3,02 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 510 [MH ⁺]
176	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[6-(4-chlór-2-fluór-anilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-[3-(4-hydroxybutyl)izoxazol-5-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu W	LC/MS (systém C), R _t = 3,35 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 505 [MH ⁺]
177	2-[(9-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-[3-(<i>tert</i> -butyl)-izoxazol-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl)-9 <i>H</i> -purín-6-yl)amino]- <i>N</i> -etyletánsulfónamid	Analogická metóda podľa postupu I	LC/MS (systém C), R _t = 2,65 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 496 [MH ⁺]
178	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[6-(cyklopentyl-amino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-[5-(trifluór-metyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS (systém C), R _t = 2,80 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 442 [MH ⁺]
179	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-(6-(((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-hydroxycyklopentyl)amino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl)-5-	Analogická metóda podľa	LC/MS (systém C), R _t = 2,48 minút

	[5-(trifluórmetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	postupu A	Hmotnostné spektrá: (m/z) = 458 [MH ⁺]
180	etyl-4-[(9-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3,4-dihydroxy-5-[5-(trifluórmetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-tetrahydrofurán-2-yl)-9 <i>H</i> -purín-6-yl)-amino]-piperidín-1-karboxylát	Analogická metóda podľa postupu A	LC/MS (systém C), R _t = 2,74 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 529 [MH ⁺]
181	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[6-(4-chlór-2-fluór-anilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu Cc	LC/MS (systém C), R _t = 2,77 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 448 [MH ⁺]
182	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[6-(4-chlór-2-fluór-anilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-(3-cyklopropyl-izoxazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu W	LC/MS (systém C), R _t = 3,15 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 473 [MH ⁺]
183	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[3-(<i>tert</i> -butyl)izoxazol-5-yl]-5-{6-[(1-butyrylpiperidín-4-yl)amino]-9 <i>H</i> -purín-9-yl}-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu Y	LC/MS (systém C), R _t = 2,74 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 514 [MH ⁺]
184	izopropyl-4-[(9-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-[3-(<i>tert</i> -butyl)izoxazol-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl)-9 <i>H</i> -purín-6-yl)amino]-piperidín-1-karboxylát	Analogická metóda podľa postupu Y	LC/MS (systém C), R _t = 3,10 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 530 [MH ⁺]
185	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-[3-(<i>tert</i> -butyl)izoxazol-5-yl]-5-(6-[[1-(2,2,2-trifluór-acetyl)-piperidín-4-yl]amino]-9 <i>H</i> -purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu Y	LC/MS (systém C), R _t = 3,05 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 540 [MH ⁺]
186	metyl-4-[(9-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-[3-(<i>tert</i> -butyl)izoxazol-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl)-9 <i>H</i> -purín-6-yl)amino]-piperidín-1-karboxylát	Analogická metóda podľa postupu Y	LC/MS (systém C), R _t = 2,73 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 502 [MH ⁺]

187	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[6-(4-chlór-2-fluór-anilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)-izoxazol-5-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu V	LC/MS (systém C), R _t = 2,67 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 463 [MH ⁺]
188	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[6-(2-chlór-4-fluór-anilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)-izoxazol-5-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu V	LC/MS (systém C), R _t = 2,56 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 463 [MH ⁺]
189	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[6-(2-fluór-anilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)-izoxazol-5-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu V	LC/MS (systém C), R _t = 2,40 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 429 [MH ⁺]
190	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[6-(2-chlór-anilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)-izoxazol-5-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu V	LC/MS (systém C), R _t = 2,54 minút Hmotnostné spektrá: (m/z) = 445 [MH ⁺]
191	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-(2-chlór-6-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-hydroxycyklopentyl]amino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)-izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu Bb	LC/MS (systém C), R _t = 2,32 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)=453/455 [MH ⁺]
192	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[2-chlór-6-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyrán-4-ylamino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)-izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu Bb	LC/MS (systém C), R _t = 2,32 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)=453/455 [MH ⁺]
193	2-[(2-chlór-9-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3,4-dihydroxy-5-[3-(hydroxymetyl)-izoxazol-5-yl]tetrahydrofurán-2-yl)-9 <i>H</i> -purín-6-yl)-amino]- <i>N</i> -etyletánsulfónamid	Analogická metóda podľa postupu Bb	LC/MS (systém C), R _t = 2,32 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)=504/506 [MH ⁺]

194	etyl-4-[(2-chlór-9-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3,4-dihydroxy-5-[3-(hydroxymetyl)-izoxazol-5-yl]tetrahydrofurán-2-yl)-9 <i>H</i> -purín-6-yl)amino]piperidín-1-karboxylát	Analogická metóda podľa postupu Bb	LC/MS (systém C), R _t = 2,60 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)=524 [MH ⁺]
195	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[2-chlór-6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)-izoxazol-5-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu Bb	LC/MS (systém C), R _t = 3,10 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)=497 [MH ⁺]
196	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[2-chlór-6-(2-chlór-4-fluóranilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)-izoxazol-5-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu Bb	LC/MS (systém C), R _t = 3,02 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)=497/499 [MH ⁺]
197	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[2-chlór-6-(2-fluóranilín)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)-izoxazol-5-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu Bb	LC/MS (systém C), R _t = 2,72 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)=463 [MH ⁺]
198	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-(3-etylizoxazol-5-yl)-5-[2-metoxy-6-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyrán-4-ylamino)-9 <i>H</i> -purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu L	LC/MS (systém C), R _t = 2,57 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)=447 [MH ⁺]
199	etyl-4-((9-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-(etylizoxazol-5-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-2-metoxy-9 <i>H</i> -purín-6-yl)amino)piperidín-1-karboxylát	Analogická metóda podľa postupu L	LC/MS (systém C), R _t = 2,75 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)=518 [MH ⁺]
200	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-(3-etylizoxazol-5-yl)-5-(6-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-hydroxycyklopentyl]-amino)-2-metoxy-9 <i>H</i> -purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu L	LC/MS (systém C), R _t = 2,66 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)=447 [MH ⁺]

201	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-etylizoxazol-5-yl)-5-(6-{[2-(etylsulfonyl)etyl]-amino}-2-metoxy-9H-purín-9-yl)-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu L	LC/MS (systém C), R _t = 2,42 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)=483 [MH ⁺]
202	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-chlór-4-fluór-anilín)-2-metoxy-9H-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu L	LC/MS (systém C), R _t = 3,12 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)=491 [MH ⁺]
203	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-etylizoxazol-5-yl)-5-[6-(2-fluór-anilín)-2-metoxy-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu L	LC/MS (systém C), R _t = 2,95 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)=457 [MH ⁺]
204	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chlór-2-fluór-anilín)-2-metoxy-9H-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu L	LC/MS (systém C), R _t = 3,20 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)=491 [MH ⁺]
205	(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(<i>tert</i> -butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[6-(cyklopropyl-amino)-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu N	LC/MS (systém C), R _t = 2,53 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)=402 [MH ⁺]
206	(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(<i>tert</i> -butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-[2-chlór-6-(4-chlór-2-fluór-anilín)-9H-purín-9-yl]-tetrahydro-furán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu Cc	LC/MS (systém C), R _t = 3,32 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)=524 [MH ⁺]
207	(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chlór-2-fluór-anilín)-2-metoxy-9H-purín-9-yl]-5-(5-izopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)tetrahydrofurán-3,4-diol	Analogická metóda podľa postupu Z	LC/MS (systém C), R _t = 2,96 minút Hmotnostné spektrá: (m/z)=476 [MH ⁺]

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu A:

Medziprodukt 1

Príprava *N*-(2,2-dimetylpropionyl)-hydrazidu kyseliny (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-(6-chlór-purín-9-yl)-2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4-karboxylovej

Suspenzia, pripravená nasuspendovaním 2,50 g kyseliny (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-(6-chlórpurín-9-yl)-2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4-karboxylovej do 100 ml 1,2-dimetoxymetánu, sa zmiešala s 1,1 g hydrazidu kyseliny 2,2-dimetylpropiónovej a s 2-etoxy-1-etoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolínom (EEDQ) a vzniklá reakčná zmes sa zahrievala za refluxu pod spätným chladičom počas 16 hodín.

Potom sa zmes naliala do 250 ml vodného roztoku kyseliny citrónovej (kyselina citrónová = kyselina 2-hydroxypropán-1,2,3-trikarboxylová) a následne sa extrahovala s etylacetátom. Po oddelení organickej a vodnej fázy sa organická vrstva postupne premyla s kyselinou citrónovou a so soľankou a po vysušení so síranom horečnatým sa za vákua odparila.

Zvyšok vo forme surového produktu sa prečistil urýchlenou chromatografiou s použitím silikagélu (patróny Biotage) a zmesou etylacetát:cyklohexán (65:35) ako elučného činidla.

Získalo sa 1,92 žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme bielo sfarbenej, tuhej látky.

Kombinovaný systém kvapalinovej chromatografie a hmotnostnej spektrometrie LC/MS, (Systém B): $R_t = 2,49$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 439 (MH^+).

Medziprodukt 2

Príprava 2-[6*S*-(5-*terc*-butyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aS*)-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4*R*-yl]-6-chlór-9*H*-purínu

Roztok, pripravený rozpustením 1,30 g *N*-(2,2-dimetylpropionyl)-hydrazidu kyseliny (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-(6-chlórpurín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4-karboxylovej, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného

postupu prípravy medziproduktu 1, v 15 ml tionylchloridu, sa ožaroval v mikrovlnnej sušiarňi pri výkone 150 W počas 7 minút.

Potom sa prebytok tionylchloridu reakčnej zmesi za vákua odparil a zvyšok, vo forme surového medziproduktu sa rozpustil v 6 ml vysušeného acetonitrilu a získaný roztok sa zahrieval za refluxu pod spätným chladičom 3 hodiny.

Po odparení rozpúšťadla sa vzniklý zvyšok prečistil urýchlenou chromatografiou na silikagéli s použitím zmesi etylacetát:cyklohexán (35:65 až 40:60) ako elučného činidla.

Získalo sa 0,645 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielo sfarbenej tuhej látky.

LC/MS, (Systém B): $R_t = 2,86$ minút

Hmotnostná spektrometria (m/z): 421 (MH^+).

Medziprodukt 3

Príprava (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(5-*terc*-butyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-5-(6-chlórpurín-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diolu

Celkom 0,64 g 9-[6*S*-(5-*terc*-butyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aS*)-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4*R*-yl]-6-chlór-9*H*-purínu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 2, reagovalo pri teplote 0 °C so zmesou kyseliny trifluóroctovej a vody (10:1) počas 5 hodín (objem zmesi 9 ml) a potom sa reakčná zmes nechala v pokoji v chladničke pri teplote 2 °C cez noc.

Potom sa reakčná zmes za vákua odparila až na objem asi 1 ml a následne sa naliala do ľadom vychladeného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahovala sa 3 x vždy s 50 ml etylacetátu. Po oddelení organickej a vodnej fázy sa organická vrstva premyla soľankou a po vysušení so síranom horečnatým sa za vákua odparila.

Získalo sa 371 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme surového produktu.

LC/MS, (Systém B): $R_t = 2,42$ minút

Hmotnostná spektrometria (m/z): 381 (MH^+).

Príklad 3

Príprava (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(5-*tert*-butyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-5-[6-(tetrahydro-pyrán-4-ylamino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diolu

Zmes, pripravená zmiešaním 41 mg (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(5-*tert*-butyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-5-(6-chlórpurín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 3, s 59 mg hydrochloridu 4-aminotetrahydropyránu, ďalej s 0,11 ml diizopropyletylamínu a s 5 ml izopropanolu, sa zahrieva za refluxu pod spätným chladičom počas 15 hodín.

Potom sa rozpúšťadlo z reakčnej zmesi za vákua odparilo a zvyšok sa prečistil chromatografiou na silikagéli, s použitím zmesi etylacetát:metanol (100:0 až 90:10) ako elučného činidla.

Získalo sa 37 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny.

LC/MS, (Systém B): $R_t = 2,31$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 446 (MH⁺).

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu B:

Medziprodukt 4

Príprava 2-chlór -*N*-(tetrahydropyrán-4-yl)-adenozínu

Zmes, pripravená zmiešaním 10 g 4*R*-acetoxy-5*R*-acetoxymetyl-2*R*-(2,6-dichlórpurín-9-yl)-tetrahydrofurán-3*R*-yl-esteru kyseliny octovej, ďalej 5,7 ml diizopropyletylamínu a 2,02 g hydrochloridu 4-aminotetrahydropyránu v 200 ml izopropanolu, sa zahrieva pri teplote 50 °C počas 4 hodín.

Po ochladení sa reakčná zmes za vákua odparila a vzniklý zvyšok sa rozpustil v 200 ml metanolu a získaný roztok sa nechal prebublávať plynným amoniakom počas 2 hodín.

Reakčná zmes sa potom miešala pri teplote 22 ° cez noc a po následnom odparení za vákua sa získala hnedo sfarbená, tuhá látka olejovitej konzistencie, ktorá sa prečistila urýchlenou chromatografiou na silikagéli (Merck 9385) s použitím zmesi dichlórmetán:etanol:880 amoniak (v pomere 75:8:1) ako elučného činidla.

Získalo sa 7,81 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme svetlohnedej látky olejovitej konzistencie.

LC/MS, (Systém B): $R_t = 2,24$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 3,86 (MH^+).

Medziprodukt 5

Príprava {6*R*-[2-chlór-6-(tetrahydropyrán-4-yl-amino)-purín-9-yl]-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4*R*-yl]-metanolu

Roztok, pripravený rozpustením 7,81 g 2-chlór-*N*-(tetrahydropyrán-4-yl)-adenozínu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 4, v 500 ml acetónu, sa zmiešal so 14,7 ml 2,2-dimetoxypropánu a s 3,8 g kyseliny *p*-toluénsulfónovej a vzniklá reakčná zmes sa miešala pri teplote 22 ° cez noc.

Vznikla bielo sfarbená zrazenina. Zmes sa potom odparila za vákua a zvyšok sa vytrepal medzi 700 ml etylacetátu a 500 ml vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po oddelení organickej a vodnej fázy sa organická vrstva premyla 2x vždy s 250 ml vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a po vysušení so síranom sodným sa za vákua odparila.

Získalo sa 7 g svetlohnedej látky penovitého charakteru, ktorá sa prečistila urýchlenou chromatografiou na silikagéli (Merck 9385) s použitím zmesi etylacetát:cyklohexán (4:1) ako elučného činidla.

Získalo sa 5,7 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme žltó sfarbenej látky penovitého charakteru.

LC/MS, (Systém B): $R_t = 2,68$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 426 (MH^+).

Medziprodukt 6

Príprava kyseliny (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-[2-chlór-6-(tetrahydropyrán-4-yl-amino)-purín-9-yl]-2,3-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4*R*-yl]-4-karboxylovej

Roztok, pripravený rozpustením 2,5 g {6*R*-[2-chlór-6-(tetrahydropyrán-4-yl-amino)purín-9-yl]-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4*R*-yl}metanolu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 5, v 90 ml etylacetátu, sa zmiešal so 60 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vzniklá dvojfázová zmes sa rýchle miešala pri teplote 0 °C. Po skončení 5-minutového miešania zmesi pri teplote 0 °C sa pridalo 70 mg bromidu draselného a potom 4,6 mg 2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxylového voľného radikálu.

Potom sa k vychladenej a miešanej zmesi pridal počas 15 minút po kvapkách čerstvo pripravený roztok, získaný rozpustením 185 mg hydrogenuhličitanu sodného v 3,2 ml chlórnanu sodného a vody. Vzniklá reakčná zmes sa potom ďalej miešala pri teplote 0 °C počas 20 minút a potom nasledovalo opäť dvojnásobné pridanie bromidu draselného, 2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxylového voľného radikálu a čerstvo pripraveného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vodného roztoku chlórnanu sodného v rovnakých množstvách, ako bolo uvedené vyššie.

Po každom pridaní uvedených zložiek sa reakčná zmes ešte miešala pri teplote miestnosti počas 15 až 20 minút. Následne sa reakčná zmes naliala do 400 ml etylacetátu a potom, čo sa trepala s 10 g siričitanu sodného, sa zriedila s 300 ml vody a po oddelení vodnej a organickej fázy sa vodná vrstva okysliila 2N roztokom kyseliny chlorovodíkovej na pH 1 až 2 a extrahovala vždy s 300 ml etylacetátu. Po oddelení organickej a vodnej fázy sa organické vrstvy spojili s extraktmi z druhej, identickej reakcie a potom sa za vákua odparili.

Získalo sa 4,47 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme krémovo sfarbenej látky penovitého charakteru.

LC/MS, (Systém B): $R_t = 2,81$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 440 (MH^+).

Medziprodukt 7

Príprava *N*-(2,2-dimetylpropionyl)hydrazidu kyseliny (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-[2-chlór-6-(tetrahydropyrán-4-yl-amino)purín-9-yl]-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej

K roztoku, pripravenému rozpustením 350 mg kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-[2-chlór-6-(tetrahydropyrán-4-yl-amino)-purín-9-yl]-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej, získanej v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 6, v 8 ml vysušeného tetrahydrofuránu, sa pridalo za stáleho miešania v atmosfére dusíka a pri teplote 0 °C 0,487 ml diizopropyletyl-amínu.

Po uplynutí 5 minút sa k vzniklej reakčnej zmesi pridalo 0,098 ml pivaloyl-chloridu (chlorid kyseliny 2,2-dimetylpropánovej) a táto zmes sa potom miešala pri teplote 0 °C počas 2,5 hodiny. Po následnom pridaní hydrazidu kyseliny 2,2-dimetyl-propiónovej v 2 ml tetrahydrofuránu sa reakčná zmes nepretržite miešala pri teplote 0 až 22 °C cez noc.

Potom sa zmes za vákua zahustila a vytrepala medzi etylacetát (2 x 30 ml) a 30 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po oddelení organickej a vodnej fázy sa organická vrstva premyla 50 ml soľanky a po vysušení so síranom horečnatým sa za vákua odparila. Vzniklý zvyšok sa azeotropicky spracoval s 10 ml dichlórmetánu.

Získalo sa 357 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme krémovo sfarbenej tuhej látky.

LC/MS, (Systém B): $R_t = 2,76$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 538 (MH^+).

Medziprodukt 8

Príprava {9-[6*S*-(5-*terc*-butyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-(3a*R*,6a*S*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*R*-yl]-2-chlór-9*H*-purín-6-yl}-(tetrahydropyrán-4-yl)-amínu

K roztoku, pripravenému rozpustením 150 mg *N*'-(2,2-dimetylpropionyl)-hydrazidu kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-[2-chlór-6-(tetrahydropyrán-4-yl-amino)-purín-9-yl]-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 7, v 1,20 ml *N,N*-dimetylformamidu a vychladeného na teplotu 0 °C sa v atmosfére dusíka pridalo za stáleho miešania 0,039 ml oxychloridu fosforečného a vzniklá

reakčná zmes sa miešala pri teplote 0 °C počas 1 hodiny a potom ešte pri teplote 22 °C počas 16 hodín.

Po ochladení reakčnej zmesi na teplotu 0 °C sa k nej pridalo ešte 0,026 ml oxychloridu fosforečného a zmes sa miešala pri teplote 0 °C počas 1 hodiny a potom ešte 20 hodín pri teplote 22 °C.

Po následnom odparení zmesi za vákua sa zvyšok vytrepal 2x vždy s 30 ml etylacetátu a s 30 ml vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po oddelení organickej a vodnej fázy sa organická vrstva vysušila so síranom horečnatým a za vákua zahustila až na žltu sfarbenú látku olejovitej konzistencie, z ktorej sa po prečistení urýchlenu chromatografiou na silikagéli, s použitím zmesi 30 až 100 % etylacetátu v cyklohexáne, ako elučného činidla, získalo 60 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny.

LC/MS, (Systém A): $R_t = 4,41$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 520 (MH⁺).

Príklad 8

Príprava (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(5-*terc*-butyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-5-[2-chlór-6-(tetrahydropyrán-4-yl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol, formiátu

Rožtok, pripravený rozpustením 60 mg {9-[6*S*-(5-*terc*-butyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aS*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*R*-yl]-2-chlór-9*H*-purín-6-yl}-tetrahydropyrán-4-yl)-amínu, získaného v rámci predchádzajúceho postupu prípravy medziproduktu 8, v 2 ml zmesi, získaného zmiešaním kyseliny trifluór-octovej a vody (10:1), sa miešal pri teplote 0 °C počas 1 hodiny a potom pri teplote 22 °C počas 4 hodín.

Potom sa reakčná zmes za vákua odparila a vzniklý zvyšok sa azeotropicky spracoval vždy so 6 ml toluénu. Potom sa zvyšok prečistil preparatívnu vysoko výkonnou kvapalinovou chromatografiou (gradientový profil 5 až 90 % (II), počas 18,5 minúty.

Získalo sa 37 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme bielo sfarbenej tuhej látky.

LC/MS, (Systém A): $R_t = 3,86$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 480 (MH^+).

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu C:

Medziprodukt 9

Príprava metylesteru kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-(6-cyklopentylaminopurín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej

Roztok, pripravený rozpustením 3,018 g kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-(6-cyklopentylaminopurín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej a 2,66 g 2-etoxy-1-etoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolínu v 120 ml metanolu sa zahrieval za refluxu pod spätným chladičom počas 17 hodín.

Potom sa výsledná reakčná zmes za vákua zahustila a zvyšok sa rozpustil v 150 ml etylacetátu a získaný roztok sa premyl 3x vždy s 250 ml 0,5M vodného roztoku kyseliny citrónovej (kyselina citrónová = kyselina 2-hydroxypropán-1,2,3-karboxylová) a potom 50 ml soľanky a po vysušení so síranom horečnatým sa za vákua odparil.

Zvyšok vo forme bielo sfarbenej tuhej látky penovitého charakteru sa prečistil stĺpcovou chromatografiou na silikagéli s použitím zmesi etylacetát:cyklohexán (1:1) ako elučného činidla.

Získalo sa 2,32 žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielo sfarbenej tuhej látky.

Chromatografia na tenkej vrstve (TLC, SiO_2), zmes dichlórmétán:metanol:880 amoniak (v pomere 94:6:1): $R_t = 0,62$.

Medziprodukt 10

Príprava hydrazidu kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-(6-cyklopentylaminopurín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej

Zmes, pripravená rozpustením metylesteru kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-(6-cyklopentylaminopurín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxy-

lovej, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 9, a 0,29 ml hydrátu hydrazínu v 10 ml metanolu sa zahrieva za refluxu pod spätným chladičom počas 28 hodín.

Po ochladení na teplotu miestnosti, sa reakčná zmes za vákua zahustila a vzniklý zvyšok sa dvakrát odparil s dichlórmetánom (2 x 20 ml) a získalo sa 0,49 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme bielo sfarbenej tuhej látky.

NMR (DMSO): (spektrá nukleárnej magnetickej rezonancie):

9,40 (1H, šs, NH), 8,32 (1H, s, CH), 8,20 (1H, s, CH), 7,90 (1H, šd, NH), 6,35 (1H, šs, CH), 5,28 (2H, šm, 2 x CH), 4,65 (1H, šs, CH), 4,50 (1H, šm, CH), 4,20 (2H, šs, NH₂), 2,00 – 1,50 (11H, 2xm + s, 4 x CH₂ + CH₃).

Medziprodukt 11

Príprava cyklopentyl-[9-(2,2-dimetyl-6S-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-tetrahydro-(3aR,6aS)-furo[3,4-d][1,3]-dioxol-4R-yl)-9H-purín-6-yl]-amínu

Zmes, pripravená zmiešaním 0,5 g hydrazidu kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-cyklopentylaminopurín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-karboxylovej, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 10, a 5 ml (4,45 g) trietylorthoformiátu, sa zahrieva za refluxu pod spätným chladičom počas 48 hodín. Po ochladení sa reakčná zmes odparila a získala sa hnedo sfarbená látka olejovitej konzistencie, ktorá sa prečistila urýchlenou chromatografiou, s použitím silikagélu a zmesi etylacetát:cyklohexán (3:1) ako elučného činidla.

Získalo sa 0,157 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme krémovo sfarbenej látky penovitého charakteru.

TLC(SiO₂, zmes etylacetát:cyklohexán) (3:1): R_f = 0,17.

Príklad 15

Príprava (2R,3R,4S,5S)-2-(6-cyklopentylaminopurín-9-yl)-5-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl-tetrahydrofurán-3,4-diolu

K 0,157 g cyklopentyl-[9-(2,2-dimetyl-6S-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl-tetrahydro-(3aR,6aS)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl)-9H-purín-6-yl]amínu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 11, sa pridalo pri teplote 0 °C 1,5 ml kyseliny trifluóroctovej a 0,15 ml vody a vzniklá reakčná zmes sa miešala počas 2 hodín.

Potom sa reakčná zmes naliala do 10 ml 8%-ného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a táto zmes sa extrahovala 4x vždy s 20 ml etylacetátu. Po ochladení organickej a vodnej fázy sa organická vrstva vysušila so síranom horečnatým a po odfiltrovaní sa odparila do sucha a získalo sa 0,148 g slabo krémovo sfarbenej látky penovitého charakteru, ku ktorej sa pridalo 20 ml metanolu a tuhá látka sa odfiltrovala.

Získalo sa 0,46 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielo sfarbenej tuhej látky.

TLC(SiO₂, zmes etylacetát): R_f = 0,13.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa sumárneho vzorca

C₁₆H₁₉N₇O₄.0,2 MeOH.0,10 H₂O

Vypočítané : C 50,99 H 5,30 N 25,70 %

Nájdené: C 50,77 H 5,14 N 25,53 %

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu D.

Medziprodukt 12

Príprava (2-oxo-butyl)amidu kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-chlórpurín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-karboxylovej

K roztoku, pripravenému rozpustením 1,30 g kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-chlórpurín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-d][1,3]-dioxol-4-karboxylovej v 30 ml vysušeného tetrahydrofuránu sa po ochladení na teplotu 3 °C pridalo 1,07 ml trietylaminu. Potom, čo sa vzniklá reakčná zmes miešala pri teplote 3 °C počas 15 minút, sa k nej pridalo 0,56 ml trimetylacetylchloridu a vzniklá suspenzia sa miešala pri teplote 3 °C počas 40 minút. Potom sa spomenutá suspenzia pridala za stáleho

miešania ku zmesi, pripravenej zmiešaním hydrochloridu 2-oxobutylamínu v 50 ml acetonitrilu, obsahujúceho 2,30 ml trietylamiínu.

Táto zmes sa vytemperovala na teplotu miestnosti a po miešaní počas celej noci sa vytrepala medzi 150 ml etylacetátu a 100 ml 10%-ného vodného roztoku chloridu sodného. Po oddelení vodnej a organickej fázy sa vodná vrstva ďalej extrahovala 2x vždy s 100 ml etylacetátu a potom sa spojené organické extrakty premyli 70 ml soľanky a po vysušení sa za vákuu zahustili.

Získalo sa 1,83 g tmavočerveno sfarbenej látky gumovitého charakteru, z ktorej sa po prečistení chromatografiou na silikagéli (Merck 7734) s použitím elúcie so zmesou dichlórmetán:etanol:880 amoniak (v pomere 250:8:1), ako elučného činidla, získalo 1,11 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme žltohnedo sfarbenej látky penovitého charakteru.

NMR, δ , (CDCl_3): 8,68 (1H, s, CH), 8,27 (1H, s, CH), 6,73 (1H, št, NH), 6,30 (1H, d, CH), 5,64 (1H, dd, CH), 5,46 (1H, dd, CH), 4,80 (1H, d, CH), 3,76 (2H, ABX, CH_2), 2,26 (2H, k, CH_2), 1,65 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 1,42 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 0,99 (3H, t, CH_3).

Medziprodukt 13

Príprava 6-chlór-9-[6S-(5-etyloxazol-2-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-(3aR,5aS)-furo[3,4-d]-[1,3]dioxol-9H-purínu

K roztoku, pripravenému rozpustením 1,05 g (2-oxobutyl)-amidu kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-chlórpurín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-karboxylovej, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 12, v 60 ml acetonitrilu, sa pridalo za stáleho miešania 1,43 g oxychloridu fosforečného a výsledná reakčná zmes sa za stáleho miešania zahrievala za refluxu pod spätným chladičom počas 5,5 hodiny.

Potom, čo sa reakčná zmes nechala stáť v klude pri teplote miestnosti cez noc, ďalej sa miešala a zahrievala za refluxu pod spätným chladičom ešte ďalších 4,5 hodiny. Potom, po ochladení, sa reakčná zmes vytrepala medzi 150 ml etylacetátu a 100 ml 8%-ného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po oddelení vodnej a organickej fázy, sa vodná vrstva ďalej extrahovala s etylacetátom (1 x 100 ml) a potom sa spojené extrakty vysušili a za vákuu sa zahustili a získalo sa 1,80 g

červeno sfarbenej látky gumovitého charakteru, ktorá sa prečistila chromatografiou na silikagéli (Merck 7734) s použitím zmesi dichlórmetán:etanol:amoniak (250:8:1) ako elučného činidla.

Získalo sa 0,86 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme žltó sfarbenej látky gumovitého charakteru.

TLC, SiO₂, (CH₂Cl₂:EtOH:880 NH₃,100:8:1): R_f = 0,50.

Medziprodukt 14

Príprava kyseliny (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(6-chlórpurín-9-yl)-5-(5-etyloxazol-2-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolu

K vychladenému (0 °C) 6-chlór-9-[6*S*-(5-etyloxazol-2-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aS*)-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4*R*-yl]-9*H*-purínu (0,85 g), získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 13, sa pridala vychladená (0 °C) zmes, získaná zmiešaním 8,2 ml kyseliny trifluóroctovej a 0,80 ml vody a vzniklá reakčná zmes sa miešala pri teplote 0 °C počas 5 hodín.

Potom sa reakčná zmes skladovala v chladničke cez noc a následne, po zahustení za vákuu, sa získal žltó sfarbený roztok, ktorý sa azeotropicky spracoval so zmesou dichlórmetán:etanol:amoniak (75:8:1) (3 x 40 ml) a získala sa žltó sfarbená kvapalina (4 ml), ktorá sa zriedila s 5 ml etanolu a potom sa prečistila chromatografiou na silikagéli (Merck 7734) s použitím zmesi dichlórmetán:etanol:amoniak (100:8:1) ako elučného činidla a získalo sa 0,355 g žiadanej, v nadpise uvedeného diolu vo forme svetložltej tuhej látky.

NMR, δ, (DMSO): 9,00 (1H, s, CH), 8,85 (1H, s, CH), 6,99 (1H, čistý, 1 CH), 6,10 - 5,90 (2H, 2 x šs, 2 x OH), 5,05 (1H, d, CH), 4,89 (1H, t, CH), 4,70 (1H, t, CH), 2,70 (2H, dk, CH₂), 1,20 (3H, t, CH₃).

Príklad 16

Príprava (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(5-etyloxazol-2-yl)-5-[6-(tetrahydropyrán-4-yl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diolu

K roztoku, pripravenému rozpustením 0,19 g (2*R*,3*R* 4*S*,5*S*)-2-(6-chlórpurín-9-yl)-5-(5-etyloxazol-2-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diolu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 14, v 15 ml izopropanolu sa pridalo 0,30 ml diizopropyletylamínu a 0,135 g hydrochloridu 4-aminotetrahydropyránu.

Potom, čo sa vzniklá reakčná zmes zahrieva za refluxu pod spätným chladičom počas 16 hodín, pridalo sa ďalších 0,20 ml diizopropyletylamínu a 60 mg hydrochloridu 4-aminotetrahydropyránu a táto zmes sa zahrieva za stáleho miešania za refluxu pod spätným chladičom ďalších 20 hodín.

Potom sa reakčná zmes ochladila a po zahustení za vákua sa získalo 0,80 g žltu sfarbenej látky gumovitého charakteru, ktorá sa prečistila chromatografiou na silikagéli (Merck 7734) s použitím zmesi dichlórmetán:etanol:amoniak (250:8:1) až (100:8:1) ako elučného činidla a získalo sa 0,182 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme bielo sfarbenej látky penovitého charakteru.

Hmotnostná spektrometria (*m/z*): 417 (*MH*⁺).

NMR, δ , (CDCl_3): 8,27 (1H, s, CH), 8,13 (1H, s, CH), 6,72 (1H, s, CH), 6,60 - 6,20 (1H, v \ddot{s} s, -OH), 6,21 (1H, d, CH), 5,98 (1H, \ddot{s} d, NH), 5,31 (1H, d, CH), 4,79 (2H, m, 2 x CH), 4,40 (1H, \ddot{s} s, CH), 4,02 (2H, \ddot{s} d, 2 x CH ekvatoriál), 3,57 (2H, t, 2 x CH, axiál), 2,66 (2H, k, CH₂), 2,07 (2H, \ddot{s} d, 2 x CH, ekvatoriál), 1,63 (2H, \ddot{s} k, 2 x CH axiál), 1,23 (3H, t, CH₃).

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu E:

Príklad 17

Príprava (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(6-cyklopentylaminopurín-9-yl)-5-(5-cyklopropyl-[1,3,4]-tiadiazol-2-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diolu

Zmes, pripravená zmiešaním 12 mg *N*-[6*R*-(6-cyklopentylaminopurín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aS*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4*S*-karbonyl]hydrazidu kyseliny cyklopropánkarboxylovej a 19 mg Lawessonovho činidla, t.j. [2,4-bis-(4-metox-

fenyl)-1,3-ditia-2,4-difosfetán-2,4-disulfidu] sa zahrievala v 2 ml acetonitrilu pri teplote 80 °C počas 8 hodín.

Potom sa k reakčnej zmesi pridalo ďalších 40 mg Lawessonovho činidla a táto zmes sa zahrievala pri teplote 70 °C počas 16 hodín. Po odparení rozpúšťadla zo zmesi sa zvyšok prečistil chromatografiou na silikagéli (patróna Varian Bondelut) s použitím zmesi etylacetát:cyklohexán (20:80 až 100 a etylacetát:metanol 98,2 až 95,5) a získal sa chránený produkt (31 mg).

Tento materiál sa spracoval s 1 ml kyseliny trifluóroctovej a s 0,10 ml vody a vzniklý roztok sa ponechal stáť v pokoji pri teplote 4 °C cez noc (19 hodín). Potom sa reakčná zmes naliala do ľadom vychladeného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného (15 ml) a táto zmes sa extrahovala 3x vždy s 15 ml etylacetátu. Po oddelení organickej a vodnej fázy sa organické vrstvy premyli so soľankou a po vysušení so síranom horečnatým sa za vákua odparili.

Získala sa bezfarebná látka gumovitého charakteru, ktorá sa prečistila pomocou automatizovanej vysokovýkonnej kvapalinovej chromatografie (HPCL) (Gradientový profil 30 až 60 %, II) v priebehu 20 minút.

Získalo sa 1,33 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny.

LC/MS (Systém A): $R_t = 4$ minúty.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 430 (MH^+).

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu F:

Medziprodukt 15

Príprava kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-(6-izopropylaminopurín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej

Zmes, pripravená zmiešaním 5,82 g kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-(6-chlór-purín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej a 7,27 ml izopropylamínu v 20 ml izopropanolu sa zahrievala za refluxu pod spätným chladičom počas 40 hodín.

Po ochladení na teplotu miestnosti sa zmes za vákua zahustila a výsledný zvyšok sa vytrepal medzi 75 ml etylacetátu a 75 ml 0,5M roztoku kyseliny citrónovej (kyselina citrónová = kyseliny 2-hydroxypropán-1,2,3-trikarboxylová). Po oddelení organickej a vodnej fázy sa organická vrstva premyla s roztokom kyseliny citrónovej (2 x 50 ml) a spojené organické extrakty sa postupne premyli s 50 ml vody a s 80 ml soľanky a po vysušení so síranom horečnatým sa odfiltrovali a za vákua zahustili.

Získalo sa 4,49 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme svetlohnedej látky penovitého charakteru.

TLC, SiO₂ (etylacetát): R_f = 0,35.

Medziprodukt 16

Príprava metylesteru kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-(6-izopropylaminopurín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej

Zmes, pripravená zmiešaním 4,82 g kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-izopropylaminopurín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej, získanej v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 15, a 3,36 g 2-etoxy-*N*-etoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolínu (EEDQ) v 150 ml metanolu sa zahrievala za refluxu pod spätným chladičom počas 60 hodín.

Po ochladení na teplotu miestnosti sa reakčná zmes za vákua zahustila a výsledný zvyšok sa vytrepal medzi 100 ml etylacetátu a 75 ml 0,5 M roztoku kyseliny citrónovej (kyselina citrónová = kyseliny 2-hydroxypropán-1,2,3-trikarboxylová). Po oddelení organickej a vodnej fázy sa vodná vrstva 4x extrahovala vždy s 25 ml etylacetátu a spojené organické extrakty sa potom premyli s 50 ml vody a 75 ml soľanky a po vysušení so síranom horečnatým sa odfiltrovali a za vákua zahustili.

Výsledný produkt sa prečistil urýchlenou chromatografiou na silikagéli s použitím zmesi etylacetát:cyklohexán (1:1) ako elučného činidla.

Získalo sa 3,76 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielo sfarbenej tuhej látky.

TLC, SiO₂ (etylacetát:cyklohexán, 1:1): R_f = 0,20.

Medziprodukt 17

Príprava hydrazidu kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-(6-izopropylaminopurín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej

Zmes, pripravená zmiešaním 3,76 g metylesteru kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-(6-izopropylaminopurín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 16, s 1,26 ml hydrátu hydrazínu v 140 ml metanolu sa zahrievala za refluxu pod spätným chladičom počas 48 hodín.

Potom sa reakčná zmes ochladila na teplotu miestnosti, za vákuu sa zahustila a vzniklý zvyšok sa mechanicky spracoval a vyňal s etylacetátom.

Získalo sa 3,30 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielo sfarbenej tuhej látky.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa sumárneho vzorca C₁₆H₂₃O₄·0.4 EtOC

Vypočítané : C 51,0 H 6,40 N 23,80 %

Nájdené: C 51,5 H 6,50 N 23,60 %.

Príklad 18

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,)-2-(6-izopropylaminopurín-9-yl)-5-(5-metyl-4*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol, trifluóracetátu

Zmes, pripravená zmiešaním 0,50 g hydrazidu kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-(6-izopropylaminopurín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 17, ďalej 0,245 g hydrochloridu etylacetimidátu a 0,55 ml trietylaminu v 10 ml etanolu, sa zahrievala za refluxu pod spätným chladičom počas 72 hodín.

Po ochladení na teplotu miestnosti, sa rozpúšťadlo z reakčnej zmesi za vákuu odparilo a vzniklý zvyšok sa prečistil urýchlenou chromatografiou na silikagéli (Merck 9385) s použitím zmesi etylacetát:metanol (9:1) ako elučného činidla a získalo sa 0,37 g bielo sfarbenej látky, ktorá sa zmiešala s 3,60 ml kyseliny trifluóroctovej a s 0,36 ml vody a táto zmes sa miešala pri teplote 0 °C počas 6 hodín.

Výsledný roztok sa odparil do sucha a po pridaní toluénu sa zmes znovu odparila do sucha. Výsledný zvyšok sa mechanicky spracoval a vyňal s etylacetátom a získalo sa 0,41 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme bielo sfarbenej, tuhej látky.

NMR (δ , DMSO): 8,71 (1H, šs, NH), 8,40 - 8,20 (2H, s+šs, 2 x CH), 6,11 (1H, d, CH), 5,00 (1H, d, CH), 4,73 (1H, t, CH), 4,44 (2H, t + šm, 2 x CH), 2,42 (3H, s, CH₃), 1,27 (6H, d, 2 x CH₃).

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa sumárneho vzorca C₁₅H₂₀N₈O₃:

Vypočítané: C 43,0 H 4,40 N 23,60 %

Nájdene: C 42,9 H 4,45 N 23,50 %.

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu G:

Medziprodukt 18

Príprava 6-chlór-9-[6S-(3-cyklopropyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-(3aR,6aS)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl-9H-purínu

K suspenzii, pripravenej nasuspendovaním 4,17 g kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-chlórpurín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-karboxylovej do 80 ml bezvodého tetrahydrofuránu a vychladenej v atmosfére dusíka na teplotu 5 °C, sa pridalo 4,68 ml diizopropyletylamínu.

Po uplynutí 10 minút sa k vzniklej reakčnej zmesi pridalo 1,65 ml pivaloylchloridu a táto zmes sa miešala pri teplote 0 °C počas 1 hodiny a potom sa počas 1 hodiny vytemperovala na teplotu miestnosti. Po opätovnom vychladení zmesi na teplotu 5 °C sa k zmesi pridalo po kvapkách 1,47 g cyklopropylamidoxímu a po odstavení chladiaceho kúpeľa sa zmes miešala pri teplote 22 °C počas 18 hodín.

Potom sa hydrochlorid diizopropyletylamínu odfiltroval a premyl 100 ml tetrahydrofuránu. Získaný filtrát sa zahrieval za refluxu pod spätným chladičom počas 10 hodín a potom, po ochladení sa za vákua zahustil a získal sa zvyšok, ktorý sa prečistil chromatografiou na silikagéli (patróna Varian Mega Bondelut) s použitím zmesi etylacetát:cyklohexán (3:1) ako elučného činidla.

LC/MS (Systém B): $R_t = 2,91$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 405 (MH^+).

Medziprodukt 19

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(6-chlórpurín-9-yl)-5-(3-cyklopropyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolu

Roztok, pripravený rozpustením 1,99 g 6-chlór-9-[6*S*-3-cyklopropyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aS*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*R*-yl]-9*H*-purínu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 18, vo vychladenej zmesi, získanej zmiešaním kyseliny trifluóroctovej a vody (9:1) (celkom 25 ml) sa udržiaval v pokoji pri teplote 4 °C počas 20 hodín. Potom sa výsledný roztok v ľadom ochladenom kúpeli zalkalizoval s 200 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a potom sa extrahoval 3x vždy so 70 ml etylacetátu a získaný extrakt sa vysušil so síranom horečnatým a za vákua sa zahustil.

Zvyšok, vo forme hnedo sfarbenej látky olejovitej konzistencie sa prečistil chromatografiou na silikagéli (patróna Varian Mega Bondelut) s použitím zmesi dichlórmetán:metanol ako elučného činidla (10:1).

Získalo sa 1,29 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielo sfarbenej tuhej látky.

LC/MS (Systém B): $R_t = 2,42$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 365 (MH^+).

Príklad 19

Príprava (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(3-cyklopropyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-5-[6-(2*S*-hydroxycyklopent-(*S*)-yl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diolu

K roztoku, pripravenému rozpustením 50 mg (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(6-chlórpurín-9-yl)-5-(3-cyklopropyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 19, v

5 ml izopropanolu, sa pridalo 0,072 ml diizopropyletylamínu a 37,8 mg hydrochloridu *trans*-(1*S*,2*S*)-2-aminocyklopentanolu a vzniklá reakčná zmes sa zahrievala za refluxu pod spätným chladičom počas 48 hodín.

Po ochladení na teplotu miestnosti sa reakčná zmes zahustila za vákua do sucha a vzniklý zvyšok sa prečistil cez tuhú fázu (5 g) (Varian Mega Bondelut patróna, viazaná aminopropylová báza a elúcia s (I) chloroform, (II) zmes etylacetát:cyklohexán (1:1), (III) etylacetát, (IV) dichlórmetán, (V) zmes dichlórmetán:metanol (20:1), (VI) dichlórmetán:metanol (10:1) a (VII) metanol), ako extrakčných činidiel.

Získalo sa 47,3 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny.

LC/MS (Systém B): $R_t = 2,37$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 430 (MH^+).

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu H:

Medziprodukt 20

Príprava etylesteru kyseliny 4-[9-(6*S*-karboxy-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aS*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*R*-yl)-9*H*-purín-6-yl-amino]-piperidín-1-karboxylovej

Zmes, pripravená zmiešaním 1,8 ml etyl-4-aminopiperidínkarboxylátu, ďalej 2 g (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-(6-chlórpurín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4-karboxylovej kyseliny a 2,74 ml diizopropyletylamínu sa zahrievala za refluxu pod spätným chladičom v 100 ml izopropanolu počas 70 hodín.

Po ochladení na teplotu miestnosti sa reakčná zmes za vákua zahustila a k vzniklému zvyšku sa pridalo 100 ml vody a táto zmes sa okyslila na pH 4 kyselinou citrónovou (kyselina citrónová = kyselina 2-hydroxypropán-1,2,3-trikarboxylová). Potom sa zmes rýchlo extrahovala 3x vždy s 50 ml dichlórmetánu a spojené extrakty sa vysušili so síranom horečnatým a za vákua zahustili.

Získalo sa 2,56 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme žltosfarbenej tuhej látky.

LC/MS (Systém B): $R_t = 2,62$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 477 (MH^+).

Medziprodukt 21

Príprava etylesteru kyseliny 4-[9-(6*S*-karbamoyl-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aS*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*R*-yl)-9*H*-purín-6-yl-amino]-piperidín-1-karboxylovej

Roztok, pripravený rozpustením 2,56 g etylesteru kyseliny 4-[9-(6*S*-karboxy-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aS*)-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4*R*-yl)-9*H*-purín-6-yl-amino]-piperidín-1-karboxylovej, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 20, v 50 ml bezvodého dichlórmetánu sa zmiešal po vychladnutí na teplotu 0 °C s 0,82 ml trietylamínu a s 0,73 ml pivaloychloridu.

Touto reakčnou zmesou sa nechal prebublávať počas 70 minút amoniak a potom sa reakčná zmes za vákua odparila do sucha a zvyšok, vo forme surového produktu sa rozpustil v etylacetáte a premyl 3x so 70 ml vody. Potom sa spomínaný roztok vysušil so síranom horečnatým a za vákua sa zahustil.

Získalo sa 1,97 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme oranžovo sfarbenej tuhej látky.

LC/MS (Systém B): $R_t = 2,54$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 476 (MH^+).

Medziprodukt 22

Príprava etylesteru kyseliny 4-[9-(6*R*-(kyano-2,2-dimetyl-(3*aR*,6*aR*)-tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4*R*-yl)-9*H*-purín-6-yl-amino]-piperidín-1-karboxylovej

Roztok, pripravený rozpustením 1,97 g etylesteru kyseliny 4-[9-(6*S*-(karbamoyl-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aS*)-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4*R*-yl)-9*H*-purín-6-yl-amino]-piperidín-1-karboxylovej, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 21, v 40 ml bezvodého acetonitrilu sa zmiešal s 1,01 g 4-dimetylamínopyridínu a k vzniklej reakčnej zmesi, vychladenej na teplotu 0 °C sa pridalo 1,93 ml oxychloridu fosforečného tak, že pridávanie sa robilo po kvapkách.

Potom sa reakčná zmes odparila za vákua do sucha a zvyšok, vo forme surového produktu, sa rozpustil v 50 ml vody.

Získaný roztok sa extrahoval 3x vždy so 70 ml etylacetátu a spojené extrakty sa za vákua zahustili.

Získala sa žiadaná, v nadpise uvedená zlúčenina, vo forme slabo oranžovej sfarbenej tuhej látky (1,91 g).

LC/MS (Systém A): $R_t = 4,09$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 458 (MH⁺).

Medziprodukt 23

Príprava etylesteru kyseliny 4-{9-[6*R*-(*N*-hydroxykarbamimidoyl)-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4*R*-yl)-9*H*-purín-6-yl-amino]-piperidín-1-karboxylovej

Zmes, pripravená zmiešaním etylesteru 4-[9-(6*R*-(kyano-2,2-dimetyl-(3*aR*,6*aR*)-tetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4*R*-yl)-9*H*-purín-6-yl-amino]piperidín-1-karboxylovej, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 22, a 0,29 ml 50%-ného hydroxylamínu sa zahrievala za refluxu pod spätným chladičom za prítomnosti 25 ml etanolu počas 9 hodín.

Potom, po ochladení, sa reakčná zmes za vákua zahustila a vzniklý zvyšok sa odparil spolu s 50 ml toluénu a získalo sa 1,25 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme žltu sfarbenej tuhej látky.

LC/MS (Systém A): $R_t = 3,82$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 490 (MH⁺).

Medziprodukt 24

Príprava etylesteru kyseliny 4-{9-[6*R*-(5-*terc*-butyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*R*-yl)-9*H*-purín-6-yl-amino]-piperidín-1-karboxylovej

Zmes, pripravená zmiešaním 1 g etylesteru kyseliny 4-{9-[6*R*-(*N*-hydroxykarbamimidoyl)-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*R*-yl)-9*H*-purín-6-yl-amino]-piperidín-1-karboxylovej, získaného v rámci predchádzajúceho,

vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 23, ďalej 150 ml kyseliny pivalovej (kyselina pivalová = kyselina 2,2-dimetylpropánová) a 0,49 ml anhydridu kyseliny pivalovej sa miešala najskôr pri teplote miestnosti 2 hodiny a potom sa zahrievala za refluxu pod spätným chladičom počas 9 hodín.

Po následnom ochladení reakčnej zmesi sa zvyšok zmiešal so 100 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a táto zmes sa 4x extrahovala so 100 ml etylacetátu. Spojené extrakty sa vysušili so síranom horečnatým a za vákua sa zahustili. K vzniklému zvyšku sa pridalo 100 ml dietyléteru a hnedo sfarbená zrazenina, ktorá sa vytvorila, sa odfiltrovala a filtrát sa za vákua zahustil a získal sa surový produkt, ktorý sa prečistil chromatografiou na silikagéli, s použitím patróny Varian Mega Bondelut a elúcie s etylacetátom.

Získalo sa 0,360 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme svetlo-oranžovej látky olejovitej konzistencie.

LC/MS (Systém B): $R_t = 3,13$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 557 (MH^+).

Príklad 26

Príprava etylesteru kyseliny 4-{9-[5*R*-(5-*terc*-butyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-3*R*,4*S*-dihydroxytetrahydrofuran-2*R*-yl]-9*H*-purín-6-yl-amino}-piperidín-1-karboxylovej

Roztok, pripravený rozpustením 360 mg etylesteru kyseliny 4-{9-[6*R*-(5-*terc*-butyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d'*][1,3]-dioxol-4*R*-yl)-9*H*-purín-6-yl-amino}-piperidín-1-karboxylovej, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 24, vo vychladenej zmesi (5 ml) kyseliny trifluóroctovej a vody (9:1) sa vychladil na teplotu 0 °C a pri tejto teplote sa ponechal v pokoji počas 20 hodín.

Potom sa výsledná reakčná zmes zneutralizovala so 70 ml s ľadom vychladeným, nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a potom sa 3x extrahovala vždy s 50 ml etylacetátu. Spojené extrakty sa vysušili so síranom horečnatým a za vákua sa zahustili.

Preparatívna vysokovýkonná kvapalinová chromatografia (HPLC) sa uskutočnila na stĺpci Supelcosil LC-ABZ (veľkosť 21,2 mm x 10 cm) s použitím

prietoku 8 ml/minútu. (Elučné činidlá boli: A) 0,1%-ná kyselina trifluóroctová/voda, B) 0,01%-ná kyselina trifluóroctová v zmesi acetonitril:voda (95:5) (gradientový profil 15 až 95 % B počas 25 minút).

Získalo sa 6,90 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme bielo sfarbenej tuhej látky.

LC/MS (Systém B): $R_t = 2,76$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 517 (MH^+).

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu I:

Medziprodukt 25

Príprava metoxymetylamidu kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej

K roztoku, pripravenému rozpustením 11 g kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej v 100 ml dichlórmetánu, sa pridalo po častiach pri teplote 22 °C počas 10 minút 8,47 karbonyldiimidazolu a vzniklá reakčná zmes sa miešala pri teplote 22 °C počas 0,5 hodiny.

Potom sa k zmesi pridala *N,O*-dimetylhydroxylamín (12,5 g) rozpustený v 50 ml vody a ďalej 20 ml 10N roztoku hydroxidu sodného a táto zmes sa extrahovala 3x vždy s 50 ml dichlórmetánu. Spojené extrakty sa vysušili so síranom sodným a odfiltrovali a získaný roztok sa pridala k roztoku, pripravenému vyššie. Po následnom miešaní počas 3 dní sa reakčná zmes premyla 200 ml kyseliny citrónovej (kyselina citrónová = kyselina 2-hydroxypropán-1,2,3-trikarboxylová) a ďalej 8%-ným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného (200 ml) a po vysušení so síranom horečnatým sa za vákua vysušila. Získalo sa 14,2 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme bezfarebnej látky olejovitej konzistencie.

Chromatografia na tenkej vrstve (TLC), SiO_2 , éter: $R_f = 0,33$.

Medziprodukt 26

Príprava 1-(6*R*-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-(3a*S*,6a*R*)-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4*S*-yl)-4,4-dimetylpen-2-ín-1-ónu

K roztoku, pripravenému rozpustením 3,3-dimetyl-1-butínu v 90 ml tetrahydrofuránu sa pridal v atmosfére dusíka a pri teplote 0 až 5 °C 3M roztok metylmagnéziumchloridu v 50 ml tetrahydrofuránu a táto zmes sa miešala pri teplote 0 až 5 °C počas 5 hodín.

K vyššie pripravenej zmesi sa potom pridal počas 20 minút a pri teplote 0 až 5 °C roztok, získaný rozpustením 14,17 g metoxymetylamidu kyseliny (3*aS*,4*S*,6*aR*)-6-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4-karboxylovej v 20 ml tetrahydrofuránu a táto zmes sa miešala pri teplote 0 až 5 °C počas 2 hodín.

Potom, po zmiešaní reakčnej zmesi so 150 ml 30%-ného roztoku chloridu amónneho a s 15 ml 2M roztoku kyseliny chlorovodíkovej, sa zmes extrahovala s 50 ml etylacetátu. Spojené organické extrakty sa potom vysušili so síranom sodným a za vákua odparili a vzniklý zvyšok sa prečistil urýchlenou chromatografiou na oxide kremičitom (150 g) a použitím zmesi cyklohexán:dietyléter (2:1) ako elučného činidla.

Získalo sa 4,01 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme bezfarebnej tuhej látky.

(TLC), SiO₂,éter: R_f = 0,55.

Medziprodukt 27

Príprava 1-(6*R*-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aS*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4*S*-yl)-4,4-dimetyl-pentán-1,3-dión-3-oxímu

K roztoku, pripravenému rozpustením 573 mg 1-(6*R*-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aS*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4*S*-yl)-4,4-dimetyl-pent-2-ín-1-ónu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 26, v 6 ml metanolu, sa pridal 0,19 ml 50%-ného vodného roztoku hydroxylamínu.

Potom, čo sa vzniklá reakčná zmes ponechala stáť pri teplote 23 °C počas 5 hodín, sa za vákua zahustila a po zriedení s 10 ml vody sa 2x extrahovala vždy s 15 ml vody. Spojené extrakty sa vysušili so síranom sodným a za vákua sa odparili.

Získalo sa 0,635 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme bezfarebnej látky olejovitej konzistencie.

(TLC), SiO₂, (cyklohexán:dietyléter, 3:2): R_f = 0,16.

: Medziprodukt 28

- Príprava 4*R*-acetoxy-2*S*-(3-*terc*-butylizoxazol-5-yl)-5-metoxytetra-hydrofurán-3*R*-yl-esteru kyseliny octovej

K roztoku, pripravenému rozpustením 632 mg 1-(6*R*-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aS*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*S*-yl)-4,4-dimetylpentán-1,3-di-ón-3-oxímu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 27, v 15 ml metanolu, sa pridal 1 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a vzniklá reakčná zmes sa zahrievala za refluxu pod spätným chladičom v 10 ml pyridínu, ku ktorému sa pridal 1 mg 4-dimetylaminopyridínu a 2 ml acetanhydridu.

Vzniklá reakčná zmes sa ponechala potom stáť v pokoji pri teplote 22 °C počas 3 hodín a potom sa rozpúšťadlá za vákua odstránili. Zvyšok sa rozpustil v 100 ml etylacetátu a po premytí vzniklého roztoku s 50 ml 8%-ného roztoku hydrogenuhličitanu sodného sa roztok vysušil so síranom sodným a za vákua sa odparil.

Získalo sa 575 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme slabo žlto sfarbenej látky gumovitého charakteru.

∴ Hmotnostná spektrometria (m/z): 342 (MH⁺).

∴ Medziprodukt 29

Príprava 4*R*-acetoxy-5*S*-(3-*terc*-butylizoxazol-5-yl)-2*R*-(6-chlórpurín-9-yl)tetrahydrofurán-3*R*-yl-esteru kyseliny octovej

Zmes, pripravená zmiešaním 1,36 g 6-chlórpurínu, ďalej 26 ml toluénu a 10 ml hexametyldisilazánu, sa zahrievala v atmosfére dusíka za refluxu pod spätným chladičom počas 2 hodín. Po odparení reakčnej zmesi za vákua, sa vzniklý zvyšok odparil spolu s 12 ml vysušeného toluénu a po vyňatí do vysušeného acetonitrilu

(20 ml) sa k získanému roztoku 1,01 g 4*R*-acetoxy-2*S*-(3-*tert*-butylizoxazol-5-yl)-5-metoxytetrahydrofurán-3*R*-yl-esteru kyseliny octovej, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 26, a 1,80 ml trimetylsilyltrifluórmétánsulfonátu a vzniklá reakčná zmes sa zahrieva za refluxu pod spätným chladičom v atmosfére dusíka počas 5 hodín.

Potom sa reakčná zmes ochladila a naliala do 150 ml 8%-ného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a potom sa táto 2x extrahovala so 100 ml etylacetátu. Spojené extrakty sa potom vysušili so síranom sodným a za vákua sa odparili. Zvyšok sa prečistil urýchlenou chromatografiou na oxide kremičitom a s použitím zmesi cyklohexán:éter (1:1 až 1:4) ako elučného činidla.

Získalo sa 0,935 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme bezfarebnej látky penovitého charakteru.

LC/MS, (Systém A): $R_t = 4,35$ minút.

Príklad 27

Príprava (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(3-*tert*-butylizoxazol-5-yl)-5-[6-(2*S*-hydroxycyklopent-(*S*)-yl-amín)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diolu

K roztoku, pripravenému rozpustením 70 mg 4*R*-acetoxy-5*S*-(3-*tert*-butylizoxazol-5-yl)-2*R*-(6-chlórpurín-9-yl)-tetrahydrofurán-3*R*-yl-esteru kyseliny octovej, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 26, a 62 mg hydrochloridu *trans*-(1*S*,2*S*)-2-aminocyklopentanolu v 10 ml izopropanolu, sa pridalo 0,16 ml diizopropyletylamínu a vzniklá reakčná zmes sa zahrieva za refluxu pod spätným chladičom počas 17 hodín.

Po odparení rozpúšťadla z reakčnej zmesi za vákua, sa vzniklý zvyšok rozpustil v 7 ml nasýteného metanolického roztoku amoniaku a táto zmes sa nechala stáť v pokoji počas 3 hodín. Potom po odstránení rozpúšťadla za vákua sa zvyšok prečistil chromatografiou na oxide kremičitom (5 g) s použitím zmesi etylacetát:metanol (10:1) ako elučného činidla.

Po následnom prečistení autopreparatívnou vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (HPLC) sa získalo 40 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme bezfarebnej látky gumovitého charakteru.

LC/MS, (Systém A): $R_t = 3,81$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 445 (MH^+).

Príklad 28

Príprava (2S,3S,4R,5R,-)2-(3-*terc*-butylizoxazol-5-yl)-5-[6-(tetrahydropyrán-4-yl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diolu

K roztoku, pripravenému rozpustením 70 mg 4*R*-acetoxy-5*S*-(3-*terc*-butylizoxazol-5-yl)-2*R*-(6-chlórpurín-9-yl)-tetrahydrofurán-3*R*-yl-esteru kyseliny octovej, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 26, a 62 mg hydrochloridu 4-aminotetrahydropyránu v 10 ml izopropanolu, sa pridalo 0,16 ml diizopropyletylamínu a vzniklá reakčná zmes sa zahrieva za refluxu pod spätným chladičom počas 17 hodín.

Po odstránení rozpúšťadla zo zmesi za vákua, sa vzniklý zvyšok rozpustil v 7 ml nasýteného metanolického roztoku čpavku a táto zmes sa nechala stáť v kľude počas 3 hodín. Potom sa rozpúšťadlo za vákua odstránilo a zvyšok prečistil cez tuhú fázu s použitím patróny Varian Bondelut s viazaným aminopropylom a zmesi etylacetát:metanol (10:1) ako elučného činidla.

Ďalším prečistením autopreparatívnou vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou sa získalo 31 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej látky gumovitého charakteru.

LC/MS, (Systém A): $R_t = 3,78$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 445 (MH^+).

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu J:

Medziprodukt 30

Príprava (*E*)-3-dimetylamino-1-(6*R*-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4*S*-yl)-propanónu

K roztoku, pripravenému rozpustením 0,62 g 1-(6*R*-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aS*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]-diox-4*S*-yl)etanónu v 25 ml etanónu sa pridalo 5

ml dimetylformamid-dimetylacetátu a vzniklá reakčná zmes sa zahrieva za refluxu pod spätným chladičom v atmosfére dusíka počas 17 hodín.

Po odstránení rozpúšťadla z reakčnej zmesi za vákua, sa vzniklý zvyšok prečistil urýchlenou chromatografiou s použitím 30 g oxidu kremičitého a etylacetátu, ako elučného činidla.

Získalo sa 0,102 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme žltosfarbenej látky gumovitého charakteru.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 272 (MH⁺).

Medziprodukt 31

Príprava 5-(6*R*-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4*R*-yl)-1*H*-pyrazolu

K roztoku, pripravenému rozpustením 102 g (*E*)-3-dimetylamino-1-(6*R*-metoxy-2,2-dimetyl)-tetrahydro-(3*aS*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4*S*-yl)-propenónu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 30, v 15 ml metanolu sa pridalo 0,50 ml hydrátu hydrazínu a vzniklá reakčná zmes sa zahrieva za refluxu pod spätným chladičom počas 1,5 hodiny.

Po odstránení rozpúšťadla z reakčnej zmesi za vákua sa vzniklý zvyšok prečistil urýchlenou chromatografiou na silikagéli s použitím dietyléteru ako elučného činidla.

Získalo sa 47 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme bezfarebnej látky gumovitého charakteru.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 241 (MH⁺).

Medziprodukt 32

Príprava 4*R*-acetoxy-2*R*-(1-acetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-5*R*-metoxy-tetrahydrofuran-3*R*-yl-esteru kyseliny octovej

Roztok, pripravený rozpustením 1,66 g 6-(6*R*-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4*R*-yl)-1*H*-pyrazolu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 31, v 120 ml

metanolu, a po zmiešaní s 1 ml kyseliny chlorovodíkovej (koncentrovanej) sa zahrieval za refluxu pod spätným chladičom počas 22 hodín.

Po následnom ochladení a odparení za vákua, sa vzniklý zvyšok rozpustil v 80 ml pyridínu a po pridaní 4 ml acetanhydridu k pripravenému roztoku, sa táto zmes ponechala stáť v pokoji 3 hodiny. Po odstránení rozpúšťadiel za vákua sa zvyšok vyňal do 200 ml etylacetátu a získaný roztok sa následne postupne premyl s 100 ml 0,5M roztoku kyseliny citrónovej (kyselina citrónová = kyselina 2-hydroxypropán-1,2,3-trikarboxylová), ďalej so 100 ml 8%-ného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a so 100 ml soľanky.

Po oddelení organickej a vodnej fázy sa organická vrstva vysušila so síranom sodným a po odparení za vákua sa zvyšok prečistil urýchlenu chromatografiou s použitím silikagélu a zmesi cyklohexán:dietyléter (2:1 až 1:1) ako elučného činidla.

Získalo sa 646 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme bezfarebnej látky gumovitého charakteru.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 327 (MH⁺), 344 (MH⁺).

Medziprodukt 33

Príprava 4*R*-acetoxi-5*R*-(1-acetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2*R*-(6-chlórpurín-9-yl)tetrahydrofurán-3*R*-yl-esteru kyseliny octovej

K suspenzii, pripravenej nasuspendovaním 1 g 6-chlórpurínu do 40 ml toluénu, sa pridalo 10 ml hexametyldisilazánu a vzniklá reakčná zmes sa zahrievala za refluxu pod spätným chladičom počas 1 hodiny.

Po následnom ochladení sa rozpúšťadlá z reakčnej zmesi za vákua odparili s následným spoluodparením zvyšku s 10 ml toluénu. Potom sa zvyšok rozpustil v 40 ml vysušeného acetonitrilu a po následnom pridaní 645 mg 4*R*-acetoxi-2*R*-(1-acetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-5*R*-metoxytetrahydrofurán-3*R*-yl-esteru kyseliny octovej, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 32, ďalej 1 ml 1,8-diazabicyklo-[5.4.0]-undek-7-énu (DBU) a 1 ml trimetylsilyltrifluórmétánsulfonátu sa vzniklá reakčná zmes zahrievala za refluxu pod spätným chladičom v atmosfére dusíka počas 3 hodín.

Potom sa reakčná zmes naliala do 150 ml 8%-ného roztoku hydrogen-uhličitanu sodného a následne sa extrahovala 2x so 100 ml etylacetátu. Spojené organické extrakty sa vysušili so síranom sodným a za vákua sa odparili. Získala sa zmes, ktorá sa prečistila urýchlenou chromatografiou s použitím silikagélu a zmesi dietyléter:cyklohexán (3:1) ako elučného činidla.

Získalo sa 42 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 449/451 (MH⁺).

Medziprodukt 34

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(6-chlórpurin-9-yl)-5-(2*H*-pyrazol-3-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diolu

K roztoku, pripraveného rozpustením 42 mg 4*R*-acetoxy-5*R*-(1-acetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-2*R*-(6-chlórpurin-9-yl)-tetrahydrofurán-3*R*-yl-esteru kyseliny octovej, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 33, v 3 ml metanolu, vychladeného na teplotu 0 °C sa pridalo 0,20 ml *tert*-butylamínu a vzniklá reakčná zmes sa ponechala stáť v klude pri teplote 0 °C počas 25 minút.

Potom sa rozpúšťadlá zo zmesi za vákua odstránili a získalo sa 35 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 323/325 (MH⁺).

Príklad 29

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(2*H*-pyrazol-3-yl]-5-(6-tetrahydropyrán-4-yl-aminopurin-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolu

K roztoku, pripraveného rozpustením 35 mg (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(6-chlórpurin-9-yl)-5-(2*H*-pyrazol-3-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diolu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 34, v 3 ml izopropanolu, sa pridalo 0,12 ml *N,N*-izopropyletylamínu a 46 mg hydrochloridu tetrahydropyrán-4-yl-amínu a vzniklá reakčná zmes sa zahrievala za refluxu pod spätným chladičom v atmosfére dusíka počas 17 hodín.

Po odstránení rozpúšťadla z reakčnej zmesi za vákua sa zvyšok rozpustil v 10 ml metanolu a k získanému roztoku sa pridali 3 ml 8%-ného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a potom ešte 3 g silikagélu. Po odstránení rozpúšťadiel za vákua sa zvyšok naniesol na stĺpec urýchlenej chromatografie s predloženou náplňou silikagélu v dichlórmetáne. Po následnej elúcii so zmesou dichlórmetán:metanol (4:1) sa získalo 5,2 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme čirej látky gumovitého charakteru.

LC/MS (Systém A): $R_t = 3,34$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 388 (MH^+).

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu K:

Medziprodukt 35

Príprava metoxymetylamidu kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-(6-chlórpurín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4-karboxylovej

Roztok, pripravený rozpustením 35,88 g kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-(6-chlórpurín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4-karboxylovej v 300 ml dichlórmetánu sa zmiešal s 20,5 g 1,1'-karbonyldiimidazolu za stáleho chladenia s ľadom.

Vzniklá reakčná zmes sa potom, čo sa miešala pri teplote 22 °C počas 1 hodiny, zmiešala s 12,3 g hydrochloridu *N,O*-dimetylhydroxylamínu a s 15 ml pyridínu a táto zmes sa ďalej miešala pri teplote 22 °C počas 24 hodín. Potom sa zmes premyla s 250 ml 0,5 roztoku kyseliny citrónovej (kyselina citrónová = kyselina 2-hydroxypropán-1,2,3-trikarboxylová) a s 200 ml 8%-ného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného.

Po následnom vysušení zmesi so síranom sodným a odparení za vákua sa vzniklý zvyšok prečistil urýchlenou chromatografiou s použitím silikagélu a etylacetátu ako elučného činidla. Získalo sa 26,4 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme bezfarebnej tuhej látky.

LC/MS (Systém A): $R_t = 3,77$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 384/386 (MH^+).

Medziprodukt 36

Príprava metoxymetylamidu kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-2,2-dimetyl-6-(6-tioxo-1,6-dihydropurín-9-yl)-tetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4-karboxylovej

K suspenzii, pripravenej nasuspendovaním 23,3 g metoxymetylamidu kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-(6-chlórpurín-9-yl)-2,2-dimetyl-tetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxid-4-karboxylovej, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 35, do 250 ml etanolu, sa pridalo 10 g hydrogen-sulfidu sodného a vzniklá reakčná zmes sa zahrieva za refluxu pod spätným chladičom v atmosfére dusíka počas 3 hodín.

Potom, po ochladení a odparení zmesi za vákua, sa vzniklý zvyšok rozpustil v 250 ml vody a získaný roztok sa okyslil s približne 40 ml 0,5M roztoku kyseliny citrónovej (kyselina citrónová = kyselina 2-hydroxypropán-1,2,3-karboxylová) a potom sa prefiltraval. Tuhá látka na filtri sa premyla s 250 ml vody a so 100 ml izopropanolu a potom sa za vákua vysušila.

Získalo sa 16,3 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme žltó sfarbenej tuhej látky.

LC/MS (Systém A): $R_t = 3,53$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 382 (MH^+).

Medziprodukt 37

Príprava {9-[6*R*-(5-*terc*-butyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-(3a*R*,6a*R*)-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4*R*-yl]-9*H*-purín-6-yl}-cyklopentylamínu

Roztok, pripravený za horúca rozpustením 1 g metoxymetylamidu kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-2,2-dimetyl-6-(6-tioxo-1,6-dihydro-purín-9-yl)tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4-karboxylovej, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 36, v 25 ml *N,N*-dimetylformamidu sa ešte za horúca odfiltraval a filtrát sa zmiešal s 0,50 ml diizopropyletylamínu a 2 g Merrifieldovej živice (chlórmetylová forma, 2 g, 0,8 mmol/g, 1% zosietený) a táto reakčná zmes sa trepala počas 24 hodín.

Potom sa zmes odfiltrovala a odfiltrovaná živica sa premyla 2x vždy so 150 ml *N,N*-dimetylformamidu a potom ešte 3x vždy s 15 ml éteru. Vyššie spomínaná živica sa pridala k roztoku 3,3-dimetyl-1-butylmagnéziumchloridu (pripraveného zmiešaním 2 ml 3,3-dimetyl-1-butínu so 4 ml 3M metylmagnéziumchloridu v tetrahydrofuráne v 25 ml tetrahydrofuránu pri teplote 22 °C počas 17 hodín), v tetrahydrofuráne pri teplote 0 až 5 °C a táto reakčná zmes sa miešala pri teplote 0 až 5 °C počas 6 hodín. Potom sa pridalo 6 ml 2M roztoku kyseliny chlorovodíkovej a 12 ml tetrahydrofuránu a po 10 minútovom trepaní sa živica odfiltrovala a premyla 2x vždy s 15 ml tetrahydrofuránu a potom 2x vždy s 15 ml éteru.

Potom sa živica znovu nasuspendovala do 25 ml *N,N*-dimetylformamidu a po pridání 2 ml hydrátu hydrazínu sa reakčná zmes trepala počas 17 hodín. Potom sa zmes odfiltrovala a postupne premyla 30 ml *N,N*-dimetylformamidu, potom 2x vždy s 10 ml dichlórmetánu a 3x vždy s 10 ml éteru a po následnom nasuspendovaní do 15 ml dichlórmetánu sa zmes zmiešala s 0,50 g kyseliny 3-chlórperbenzoovej (57 až 81%-ný produkt) a potom sa trepala pri teplote 22 °C počas 17 hodín.

Potom sa živica odfiltrovala a premyla 3x vždy s 10 ml dichlórmetánu a potom s 2x s 10 ml éteru a zvyšok v 10 ml tetrahydrofuránu, sa zmiešal s 88 ml cyklopentylamínu a 0,16 ml diizopropyletylamínu a táto zmes sa miešala pri teplote 22 °C počas 17 hodín. Potom sa zmes odfiltrovala a 2x premyla s 10 ml zmesi tetrahydrofuránu:metanol (3:1) a filtrát aj premývacie média sa za vákua odparili.

Po prečistení zvyšku s pomocou automatickej preparatívnej vysokovýkonnej kvapalinovej chromatografie sa získalo sa 20 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny.

LC/MS (Systém A): $R_t = 4,48$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 468 (MH^+).

Príklad 30

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(5-*terc*-butyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-5-(6-cyklopentylamino-purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolu

Roztok, pripravený rozpustením 20 mg {9-[6*R*-(5-*terc*-butyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo-[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4*R*-yl]-9*H*-purín-6-yl}-cyklopentylamínu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 37, v 4 ml zmesi kyseliny trifluóroctovej:vody (9:1) sa ponechal stáť v pokoji pri teplote 0 až 5 °C počas 17 hodín.

Potom sa roztok za vákua odparil (teplota kúpeľa < 30 °C) a zmiešal s 15 ml 2M roztoku uhličitanu sodného. Potom sa reakčná zmes extrahovala 2x vždy s 15 ml etylacetátu a spojené extrakty sa vysušili so síranom sodným a potom sa za vákua odparili. Vzniklý zvyšok sa prečistil chromatografiou cez silikagél (patróna Varian Bondelut) s použitím zmesi etylacetát:metanol (9:1) ako elučného činidla.

Získalo sa 19 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme čirej látky gumovitého charakteru.

LC/MS (Systém A): $R_t = 4$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 428 (MH^+).

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu L:

Medziprodukt 38

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

K zmesi, pripravenej zmiešaním 0,271 g 4*R*-etynyl-6*R*-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxolu (pozri odkaz na článok v odbornom časopise *Helv. Chim. Acta*, 63,1181 až 1189, (1980)) a 0,328 ml fenylozokyanátu v 1,50 ml vysušeného toluénu sa pridala v atmosfére dusíka počas 5 minút zmes, pripravená zmiešaním 0,134 ml 1-nitropropánu a 0,038 ml trietylaminu v 1 ml vysušeného toluénu. Počas tejto operácie sa v reakčnej zmesi vytvorila zrazenina.

Výsledná zmes sa zahrievala v tepelnom rozmedzí 73 až 82 °C počas 18 hodín a po ochladení, sa odfiltrovala cez silikagél a dôkladne premyla najprv s éterom a potom so zmesou 40%-ného etylacetátu v cyklohexáne. Po odstránení rozpúšťadla sa získala svetlohnedá tuhá látka (0,487 g), ktorá sa ďalej spracovala

urýchlenou chromatografiou na silikagéli s použitím zmesi etylacetát:cyklohexán (20:80 až 30:70) ako elučného činidla.

Získalo sa 0,329 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme čirej látky olejovitej konzistencie.

TLC (cyklohexán:etylacetát, 3:2): $R_f = 0,49$.

Medziprodukt 39a

Príprava 4*R*,5*S*-diacetoxy-2*S*-(3-etyl-izoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3*R*-yl-esteru kyseliny octovej

a

Medziprodukt 39b

Príprava 4*R*,5*R*-diacetoxy-2*S*-(3-etyl-izoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3*R*-yl-esteru kyseliny octovej

Roztok, pripravený rozpustením 0,355 g 3-etyl-5-(6*R*-metoxy-2,2-dimetyl-tetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*S*-yl)izoxazolu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 38, v zmesi, získanej zmiešaním 5 ml kyseliny trifluóroctovej a 0,05 ml vody, sa miešal pri teplote miestnosti počas 27 hodín a potom sa za vákua odparil.

Vzniklý zvyšok sa 3x azeotropicky spracoval s toluénom a potom sa v atmosfére dusíka rozpustil v 10 ml dichlórmetánu a vzniklý roztok sa ochladil na teplotu 0 °C. Potom sa k uvedenému roztoku pridalo postupne 0,048 g 4-(*N,N*-dimethylaminopyridínu, ďalej 8,30 ml trietylamínu a 2,49 ml acetanhydridu. Potom sa vzniklá reakčná zmes miešala pri teplote 0 °C až pri teplote miestnosti cez noc a potom sa za vákua odparila a získalo sa 1,34 g hnedo sfarbenej kvapaliny, ktorá sa prečistila urýchlenou chromatografiou na silikagéli s použitím zmesi etylacetát:cyklohexán (20:80 až 40:60) ako elučného činidla.

Získalo sa 0,192 g 4*R*,5*S*-diacetoxy-2*S*-(3-etyl-izoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3*R*-ylesteru kyseliny octovej, vo forme svetlohnedej látky olejovitej konzistencie, t.j. medziproduktu 39a, a

0,16 g 4*R*,5*R*-diacetoxy-2*S*-(3-etyl-izoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3*R*-yl-esteru kyseliny octovej vo forme svetlohnedej látky olejovitej konzistencie, t.j. medziproduktu 39b.

Medziprodukt 39a

TLC (SiO₂, cyklohexán:etylacetát, 3:2): R_f = 0,28 a

Medziprodukt 39b

TLC (SiO₂, cyklohexán:etylacetát, 3:2): R_f = 0,22.

Medziprodukt 40

Príprava 4*R*-acetoxy-2*R*-(2,6-dichlórpurín-9-yl)-5*S*-(3-etylizoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3*R*-yl-esteru kyseliny octovej

K zmesi, pripravenej zmiešaním 0,909 g 4*R*,5*S*-diacetoxy-2*S*-(3-etyl-izoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3*R*-yl-esteru kyseliny octovej a 4*R*,5*R*-diacetoxy-2*S*-(3-etyl-izoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3*R*-yl-esteru kyseliny octovej t.j. medziproduktu 39a a medziproduktu 39b (získaných v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy oboch spomenutých medziproduktov) v 5 ml vysušeného acetonitrilu, pri teplote miestnosti v atmosfére dusíka sa pridalo 0,779 g 2,8-dichlórpurínu a 0,692 ml 1,8-diazabicyklo-[5.4.0]-undek-7-énu (DBU) a vzniklá reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti počas 20 hodín.

Potom sa reakčná zmes zmiešala s 30 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a následne sa extrahovala 3x vždy s 40 ml etylacetátu a získalo sa 3,54 g hnedo sfarbenej kvapaliny, ktorá sa prečistila urýchlenou chromatografiou na silikagéli s použitím zmesi etylacetát:cyklohexán (40:60 až 50:50) vako elučného činidla.

Získalo sa 0,798 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme krémovo-bielo sfarbenej látky penovitého charakteru

TLC (SiO₂, cyklohexán:etylacetát, 2:3): R_f = 0,25

Medziprodukt 41

Príprava 4*R*-acetoxy-2*R*-(2-chlór-6-(1*S*-hydroxymetyl-2-fenyletylamino)-purín-9-yl)-5*S*-(3-etylizoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3*R*-yl-esteru kyseliny octovej

K zmesi, pripravenej rozpustením 151 mg 4*R*-acetoxy-2*R*-(2,6-dichlórpurín-9-yl)-5*S*-(3-etylizoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3*R*-yl-esteru kyseliny octovej, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 40, ďalej 53 mg (*S*)-fenylalaninolu a 67 ml diizopropyletylamínu v 2 ml izopropanolu, sa zahrieval pri teplote 50 °C počas 7,5 hodiny.

Potom sa vzniklá reakčná zmes spracovala tak, že rozpúšťadlo sa za vákua odstránilo a získalo sa 260 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny v surovej forme ako číra látka gumovitého charakteru.

LC/MS (Systém): $R_t = 4,63$ minúty.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 585/587 (MH^+).

Príklad 31

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(1*S*-hydroxymetyl-2-fenyl-etyl-amino)-2-metoxy-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolu

K 4 ml 25%-ného metoxidu sodného v metanole sa pridalo 259 mg 4*R*-acetoxy-2*R*-[2-chlór-6-(1*S*-hydroxymetyl-2-fenyl-etyl-amino)-purín-9-yl]-5*S*-(3-etylizoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3*R*-yl esteru kyseliny octovej, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 41, a vzniknutá reakčná zmes sa miešala pri teplote 22 °C počas 8 hodín.

Potom sa rozpúšťadlo z reakčnej zmesi za vákua odstránilo a vzniknutý zvyšok sa prečistil urýchlenou chromatografiou cez silikagél za použitia zmesi etylacetát:metanol (10:1) ako elučného činidla. Získalo sa 101 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme svetlo-žltej látky gumovitého charakteru.

LC/MS (systém A): $R_t = 4,04$ minút;

Hmotnostná spektrometria (m/z): 497 [MH^+].

Podrobné experimentálne údaje pri použitia postupu M:

Medziprodukt 42

Príprava (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-2,2-dimetyl-6-(6-oxo-1,6-dihydro-purín-9-yl)-cyklopenta-[1,3]-dioxol-4-karboxylovej kyseliny

Zmes pripravená zmiešaním 3 g manganistanu draselného a 1 g hydroxidu draselného v 60 ml vody sa zmiešala pri teplote miestnosti cez noc a potom sa vychladila na teplotu 0 °C.

Potom sa k vyššie spomenutému roztoku pridal [3aS-(3a,4,6,6a)-1,9-dihydro-9-[tetrahydro-6-(hydroxymetyl)-2,2-dimetyl-4*H*-cyklopenta-1,3-dioxol-4-yl]-6*H*-purín-6-ón (2,92 g) tak, že pridávanie prebiehalo pomaly, aby sa teplota reakčnej zmesi udržiavala pod teplotou 5 °C. Potom sa zmes miešala pri teplote miestnosti počas 5 hodín, a následne, po ochladení na teplotu 0 °C sa zmiešala so 4,2 g disiričitanu sodného. Následným, opatrným pridaním 5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa upravilo pH reakčnej zmesi na hodnotu približne 3,5.

Potom sa reakčná zmes skladovala pri teplote 4 °C cez noc a výsledná zrazenina sa izolovala, premyla vychladenou vodou, a potom sa za vákuu vysušila.

Získalo sa 1,82 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielo sfarbenej tuhej látky.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 321 [MH⁺].

Medzprodukt 43

Príprava 6-chlór-9-[2,2-dimetyl-6*S*-(3-cyklopropyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-(3a*S*,6a*R*)-cyklopenta-[1,3]-dioxol-4*R*-yl]-9*H*-purínu

Roztok, pripravený rozpustením 118 mg kyseliny (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-2,2-dimetyl-6-(6-oxo-1,6-dihydropurín-9-yl)cyklopenta-[1,3]dioxol-4-karboxylovej, získanej v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 42, v 4,5 ml bezvodného chloroformu sa zahrieval spolu s 29 ml *N,N*-dimetylformamidu a 108 ml tionylchloridu za refluxu pod spätným chladičom počas 4 hodín.

Potom, po ochladení na teplotu miestnosti sa prebytok rozpúšťadla a reagentu z reakčnej zmesi odstránil odparením a zvyšok sa vybral do 1,5 ml bezvodného chloroformu. Táto zmes sa pridala k vychladenému roztoku (0 °C), pripravenému rozpustením 110 mg cyklopropylamidoxímu a 41 ml pyridínu v 2,5 ml chloroformu. Vzniknutá reakčná zmes sa potom zahrievala za refluxu pod spätným chladičom počas 24 hodín, a potom po ochladení sa odparila do sucha a vzniknutý

zvyšok sa prečistil urýchlenou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetát:cyklohexán (40:60) ako elučného činidla.

Po odparení sa získalo 56 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej látky gumovitého charakteru.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 403 [MH⁺].

Medziprodukt 44

Príprava (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-(6-chlór-purín-9-yl)-5-(3-cyklopropyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-cyklopentán-1,2-diolu

Celkom 50 mg 6-chlór-9-[2,2-dimetyl-6*S*-(3-cyklopropyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-(3*aS*,6*aR*)-cyklopenta-[1,3]-dioxol-4*R*-yl]-9*H*-purínu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 43, sa zmiešalo s 20 ml na teplotu 0 °C vychladenej zmesi kyselina trifluóroctová:voda (9:1) a vzniknutá reakčná zmes sa skladovala pri teplote 4 °C cez noc a potom sa odparila do sucha.

Získalo sa 60 žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej látky gumovitého charakteru.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 363 [MH⁺].

Príklad 32

Príprava (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3-cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-[2*S*-hydroxycyklopent-(*S*)-yl-amino-purín-9-yl]-cyklopentán-1,2-diolu

Roztok, pripravený rozpustením 57 mg (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-(6-chlór-purín-9-yl)-5-(3-cyklopropyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-cyklopentán-1,2-diolu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 44, v 5 ml izopropanolu sa zmiešal s 34 mg hydrochloridu (1*S*,2*S*)-2-aminocyklopentanolu a s 85 µl diizopropyletylamínu a vzniknutá reakčná zmes sa zahrievala za refluxu pod spätným chladičom cez noc.

Potom sa prebytok rozpúšťadla zo zmesi odparil a zvyšok sa prečistil pomocou automatizovanej preparatívnej vysokovýkonnej kvapalinovej chromato-

grafie (HPCL) a získalo sa 15 mg žiadanej, v nadpise uvedene zlúčeniny vo forme takmer bezfarebnej látky sklovitého charakteru.

LC/MS (systém C): $R_t = 2,40$ minút;

Hmotnostná spektrometria (m/z): 428 $[MH^+]$.

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu N:

Medziprodukt 45

Príprava 9-{3*aR*,4*R*,6*S*,6*aR*}-6-[3-(*terc*-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimetyl-tetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4-yl]-6-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl-oxy)-9*H*-purínu

K roztoku, pripravenému rozpustením 10 g (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-(6-chlór-purín-9-yl)-2,2-dimetyl-tetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej kyseliny v 200 ml *N,N*-dimetylformamidu sa pridalo 3,96 g 1-hydroxybenzotriazolu a 5,62 g hydrochloridu 1-(3-dimetylamínopropyl)-3-etylkarbodiimidu a potom roztok, pripravený rozpustením 3,4 g *terc*-butylacetamidoxímu v 30 ml *N,N*-dimetylformamidu a vzniknutá reakčná zmes sa miešala pri teplote 20 °C počas 24 hodín v atmosfére dusíka. Potom sa zmes zahrievala pri teplote 70 °C ďalších 36 hodín a výsledná zmes sa následne ochladila na teplotu 20 °C a po zalkalizovaní s 200 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného sa extrahovala 2 x vždy so 150 ml etylacetátu.

Po oddelení organickej a vodnej fázy sa organické vrstvy premyli 300 ml soľanky a po vysušení so síranom horečnatým sa odparili do sucha (za vákua).

Po následnom mechanickom spracovaní a vybratí zvyšku s éterom sa získalo 11,08 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme žltá sfarbená tuhá látka, ktorá sa prečistila chromatografiou cez silikagél za použitia zmesi etylacetát:cyklohexán (3:7) ako elučného činidla.

Získalo sa 4,75 žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielej tuhej látky.

LC/MS (systém C): $R_t = 3,46$ minút;

Hmotnostná spektrometria (m/z): 520 $[MH^+]$.

Medziprodukt 46

Príprava 9-{3*aR*,4*R*,6*S*,6*aR*}-6-[3-(*tert*-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimetyl-tetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl}-*N*-izobutyl-9*H*-purín-6-amínu

K roztoku, pripravenému rozpustením 50 mg 9-{3*aR*,4*R*,6*S*,6*aR*}-6-[3-(*tert*-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl}-6-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl-oxy)-9*H*-purínu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 45, v 0,4 ml dimetylsulfoxidu sa pridalo 0,1 ml diizopropyletylamínu a 0,038 ml izobutylamínu a vzniknutá reakčná zmes sa miešala pri teplote 20 °C počas 16 hodín v atmosfére dusíka.

Potom sa reakčná zmes odparila za vákuu do sucha a vzniknutý zvyšok sa prečistil pomocou automatickej preparatívnej vysokovýkonnej kvapalinovej chromatografie (HPCL) a získalo sa 14,0 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielo sfarbenej zlúčeniny.

LC/MS (systém C): $R_t = 3,38$ minút;

Hmotnostná spektrometria (*m/z*): 458 [MH^+].

Príklad 45

Príprava (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[3-(*tert*-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[6-(izobutylamino)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diolu

Roztok, pripravený rozpustením 14 mg 9-{3*aR*,4*R*,6*S*,6*aR*}-6-[3-(*tert*-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl}-*N*-izobutyl-9*H*-purín-6-amínu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 46, v 1 ml, vychladenej zmesi kyselina trifluóroctová:voda (9:1) sa skladoval v pokoji pri teplote 4 °C počas 18 hodín.

Potom sa spomínaný roztok zalkalizoval v ľadom chladenom kúpeli prídavkom 20 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a potom sa extrahoval 2 x vždy s 20 ml etylacetátu. Spojené extrakty sa potom vysušili so síranom horečnatým a po odparení za vákuu do sucha sa získalo 7,66 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielo sfarbenej tuhej látky.

LC/MS (systém C): $R_t = 2,85$ minút;

Hmotnostná spektrometria (m/z): 418 [MH⁺].

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu O:

Medziprodukt 47

Príprava 9-{3*aR*,4*R*,6*S*,6*aR*}-6-[3-(*terc*-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimetyl-tetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl}-*N*-(2,4-difluórfenyl)-9*H*-purín-6-amínu

Roztok, pripravený rozpustením 50 mg 9-{3*aR*,4*R*,6*S*,6*aR*}-6-[3-(*terc*-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl}-6-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl-oxy)-9*H*-purínu v 40 ml 2,4-difluóranilínu sa zahrieval pri teplote 80 °C počas 96 hodín.

Potom sa reakčná zmes ochladila na teplotu 20 °C a vytrepala medzi 25 ml dichlórmetánu a 15 ml 1M roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Po oddelení vodnej a organickej fázy sa vodná vrstva ďalej extrahovala 1x 25 ml dichlórmetánu a spojené organické extrakty sa za vákua odparili do sucha.

Vzniknutý zvyšok sa prečistil automatickou preparatívnou vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (HPCL) a získalo sa 18,3 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme tmavo červeno sfarbenej látky gumovitého charakteru.

LC/MS (systém C): $R_t = 2,85$ minút;

Hmotnostná spektrometria (m/z): 418 [MH⁺].

Príklad 49

Príprava (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[3-(*terc*-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[6-(2,4-difluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diolu

Roztok, pripravený rozpustením 18,30 mg 9-((3*aR*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-[3-(*terc*-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl}-*N*-(2,4-difluórfenyl)-9*H*-purín-6-amínu, získaného v rámci predchádzajúceho vyššie opísaného stupňa prípravy medziproduktu 47, v 1 ml vychladenej zmesi kyselina

trifluóroctová:voda (9:1), sa zalkalizoval v ľadom chladenom kúpeli pridaním 20 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a táto zmes sa 2x extrahovala vždy 20 ml etylacetátu.

Spojené extrakty sa vysušili so síranom horečnatým a po odparení do sucha za vákua sa získalo 14,3 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme červenej tuhej látky.

LC/MS (systém C): $R_t = 3,03$ minút;

Hmotnostná spektrometria (m/z): 474 $[MH^+]$.

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu P:

Medziprodukt 48

Príprava (3a*R*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-(6-chlór-9*H*-purín-9-yl)-*N*-(2-hydroxypropyl)-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxamidu

K roztoku pripravenému rozpustením 10 g (3a*R*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-(6-chlór-purín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej kyseliny v 100 ml chloroformu sa pridalo za stáleho miešania 4,3 ml tionylchloridu a vzniknutá reakčná zmes sa zahrievala za refluxu pod spätným chladičom, v atmosfére dusíka, počas 60 minút.

Po ochladení zmesi na teplotu 20 °C sa rozpúšťadlo za vákua odstránilo a zvyšok sa azeotropicky spracoval 2x s 50 ml toluénu. Vzniknutý zvyšok sa nuspendoval do 50 ml chloroformu a získaná suspenzia sa pridala počas 10 minút po kvapkách k roztoku získanému rozpustením 2,3 ml 1-amino-2-propanolu a 5,1 ml diizopropyletylamínu v 50 ml chloroformu a táto zmes sa pridala pri teplote 0 °C ku 50 ml chloroformu. Potom sa reakčná zmes miešala pri teplote 20 °C počas 18 hodín a potom po pridaní 100 ml fosfátového pufru (pH 6,5) sa organická a vodná fáza oddelili.

Vodná vrstva sa extrahovala s 50 ml chloroformu a spojené chloroformové vrstvy sa vysušili so síranom sodným a rozpúšťadlo sa za vákua odstránilo.

Získalo sa 6,63 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielo sfarbenej látky penovitého charakteru.

Hmotnostná spektrometria, (m/z): 398 [MH⁺].

Medziprodukt 49

Príprava (3aR,4S,6R,6aR)-6-(6-chlór-9H-purín-9-yl)-2,2-dimetyl-N-(2-oxopropyl)-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-karboxamidu

Ku zmesi pripravenej zmiešaním 10 g (3aR,4S,6R,6aR)-6-(6-chlór-9H-purín-9-yl)-N-(2-hydroxypropyl)-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-karboxamidu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 48, a 10 g práškovitej formy 4Å molekulového sita v 165 ml dichlórmetánu, pri teplote 0 °C sa pridali 3 ml kyseliny octovej a potom po častiach 9,36 g pyridíniumdichlórnanu.

Vzniknutá reakčná zmes sa miešala najskôr pri teplote 0 °C počas 15 minút a potom ešte pri teplote 20 °C počas 2 hodín. Po nasledovnom pridaní 10 ml izopropanolu sa zmes miešala počas 15 minút a potom, po pridaní 9,9 g silikagélu (Merck 9385) a 165 ml etylacetátu sa reakčná zmes miešala ďalších 15 minút.

Potom sa reakčná zmes prefiltrovala cez oxid kremičitý, a filtračný koláč sa premyl s 300 ml etylacetátu. Získaný filtrát sa za vákua odparil a zvyšok, vo forme hnedo sfarbenej tuhej látky sa prečistil urýchlenou chromatografiou na silikagéli, za použitia zmesi dichlórmetán:metanol (100:3), ako elučného činidla a získala sa slabo hnedo sfarbená látka penovitého charakteru, ktorá sa ďalej čistila chromatografiou na silikagéli (Merck 9385) za použitia etylacetátu, a potom ešte zmesi etylacetát:metanol (100:2), ako elučných činidiel.

Získalo sa 4,6 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme bielo sfarbenej látky penovitého charakteru.

TLC (SiO₂, etylacetát:metanol, 100:20): R_f = 0,40.

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu Q:

Medziprodukt 50

Príprava (3aR,4S,6R,6aR)-N-(2-hydroxybutyl)-6-metoxy-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-karboxamidu

K roztoku pripravenému rozpustením 5 g kyseliny furo[3,4-d][1,3]-dioxol- β -D-ribofuranovej v 50 ml dichlórmetánu sa pridalo 4,83 g karbonyldiimidazolu a vzniknutá reakčná zmes sa miešala pri teplote 20 °C počas 20 minút. Potom, po pridaní 2,45 g 1-amino-2-butanolu sa reakčná zmes miešala v atmosfére dusíka, pri teplote 20 °C, počas 18 hodín a potom, po nariadení 50 ml éteru sa premyla 100 ml nasýteného vodného roztoku kyseliny citrónovej (kyselina citrónová = kyselina 2-hydroxypropén-1,2,3-trikarboxylová) a 100 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného.

Po oddelení organickej a vodnej fázy sa organická vrstva za vákua zahustila a vzniknutý zvyšok sa prečistil urýchlenou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetát:cyklohexán (1:1) ako elučného činidla.

Získalo sa 3,81 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme čírej látky gumovitého charakteru.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 290 [MH⁺].

Medziprodukt 51

Príprava (3aR,4S,6R,6aR)-6-metoxy-2,2-dimetyl-N-(2-oxobutyl)tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-karboxamidu

K roztoku pripravenému rozpustením 3,81 g (3aR,4S,6R,6aR)-N-(2-hydroxybutyl)-6-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-karboxamidu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 50, v 115 ml bezvodného dichlórmetánu, obsahujúceho 5,7 g práškovitej formy 4Å molekulového sita, pri teplote 0 °C a v atmosfére dusíku sa pridalo 2,59 ml kyseliny octovej a 7,93 g dichromanu draselného tak, že pridávanie sa uskutočňovalo po častiach.

Potom sa reakčná zmes miešala pri teplote 0 °C počas 15 minút a potom ešte pri teplote 20 °C počas 2 hodín. Potom sa reakčná zmes zmiešala s 40 ml izopropánu a potom, čo sa miešala počas 30 minút, pridalo sa k nej 40 g silikagélu (Merck 9385) a 100 ml etylacetátu a táto zmes sa miešala počas ďalších 30 minút.

Potom sa zmes prefiltrovala cez filter Harbolite® a získaný filtrát sa za vákua zahustil a bol tak pripravený surový produkt, ktorý sa prečistil urýchlenou

chromatografiou na stĺpci so silikagélom, za použitia zmesi etylacetát:cyklohexán (2:1) ako elučného činidla.

Získalo sa 1,91 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny.

$^1\text{H-NMR}$ δ : 7,405 (1H, št, -NH), 5,125 (1H, šs, CH), 5,095 (1H, dd, CH), 4,655 (1H, šs, CH), 4,565 (1H, d, CH), 4,155 (2H, m, CH₂), 3,555 (3H, s, OMe), 2,505 (2H, k, CH₂), 1,505 (3H, s, -Me), 1,355 (3H, s, -Me), 1,105 (3H, t, -CH₃).

Medziprodukt 52

Príprava 2-[(3a*R*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]-5-etyl-1,3-oxazolu

K roztoku, pripravenému rozpustením 740 mg (3a*R*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-metoxy-2,2-dimetyl-*N*-(2-oxobutyl)tetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxamidu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 51, v 10 ml vysušeného toluénu sa v atmosfére dusíka pridalo 1,44 ml oxychloridu fosforečného z vzniknutá reakčná zmes sa zahrievala za refluxu pod spätným chladičom počas 3,5 hodiny.

Potom sa reakčná zmes ochladila na teplotu 0 °C a po nasledovnom zmiešaní s 30 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného sa zmes miešala intenzívne počas 30 minút. Potom sa reakčná zmes extrahovala 4x vždy s 50 ml etylacetátu a po oddelení organickej a vodnej fázy sa organické vrstvy spojili a po premytí s 30 ml soľanky sa vysušili so síranom horečnatým a za vákua sa zahustili.

Získal sa surový produkt, ktorý sa prečistil urýchlenou chromatografiou na stĺpci so silikagélom za použitia zmesi cyklohexán:etylacetát, (5:1 až 7:2) ako elučného činidla. Získalo sa 0,83 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme žltu sfarbenej látky olejovitej konzistencie.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 270 [MH^+].

Medziprodukt 53

Príprava (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,4-bis-(acetyloxy)-5-(5-etyl-1,3-oxazol-2-yl)-tetrahydro-furán-3-yl-acetátu

K 0,83 g 2-[(3*aR*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-metoxo-2,2-dimetyltetrahydrofuro-[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4-yl]-5-etyl-1,3-oxazolu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 52, sa pridalo 3,56 ml zmesi kyselina trifluóroctová:voda (9:1) a vzniknutá reakčná zmes sa miešala pri teplote 20 °C počas 3,5 hodiny.

Potom, čo sa rozpúšťadlá z reakčnej zmesi za vákua odstránili, získala sa oranžovo-hnedo sfarbená látka olejovitej konzistencie, ktorá sa rozpustila v 7 ml pyridínu v atmosfére dusíka a po nasledovnom pridaní 2,76 ml acetanhydridu sa zmes miešala pri teplote 22 °C počas 18 hodín.

Potom sa reakčná zmes za vákua zahustila a po nariadení s 50 ml etyl-acetátu sa získal roztok premytý s 50 ml 1M roztoku kyseliny chlorovodíkovej, potom 3x vždy s 50 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a nakoniec s 50 ml soľanky a organická vrstva sa vysušila so síranom horečnatým.

Po odparení rozpúšťadla do sucha sa získalo 0,854 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme oranžovo-hnedo sfarbenej látky olejovitej konzistencie. Hmotnostná spektrometria (m/z): 342 [MH⁺].

Medziprodukt 54

Príprava (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetyloxy)-2-(6-chlór-9*H* purín-9-yl)-5-(5-etyl-1,3-oxazol-2-yl)-tetrahydrofurán-3-yl-acetátu

K 0,854 g 6-chlórpurínu sa pridali 4 ml 1,1,1,3,3,3-hexametyldisilazánu a 15 ml toluénu a vzniknutá reakčná zmes sa zahrievala za refluxu pod spätným chladičom počas 2 hodín. Potom, čo sa rozpúšťadlo z reakčnej zmesi za vákua odstránilo, sa zvyšok spracoval azeotropicky s 1 x 8 ml toluénu a zmes sa odparila do sucha.

K zvyšku sa potom pridalo 0,854 g (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,4-bis-(acetyloxy)-5-(5-etyl-1,3-oxazol-2-yl)-tetrahydrofurán-3-yl-acetátu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 53, v 20 ml acetonitrilu, ďalej 0,624 ml trimetylsilyltrifluórmétánsulfonátu (triflátu) a 0,374 ml, 1,8-diaza-bicyklo-[5,4,0]-undek-7-énu a táto reakčná zmes sa miešala najskôr pri teplote 20 °C počas 18 hodín, a potom ešte 3 hodiny pri teplote 80 °C a následne sa ochladila.

Potom sa reakčná zmes naliala do 40 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a následne sa extrahovala 4x vždy s 40 ml dichlórmetánu. Po oddelení organickej a vodnej fázy sa organické vrstvy spojili a po vysušení so síranom horečnatým sa rozpúšťadlo za vákua odstránilo a získal sa surový produkt, ktorý sa prečistil urýchlenu chromatografiou na silikagéli, za použitia zmesi cyklohexán:etylacetát (najskôr v pomere 4:1 a potom v pomere 3:2) ako elučného činidla.

Získalo sa 355,0 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme čírej látky gumovitého charakteru.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 436 [MH⁺].

Príklad 84

Príprava 2-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(5-etyl-1,3-oxazol-2-yl)-3,4-hydroxytetrahydrofurán-2-yl]-9*H*-purín-6-yl}-amino-*N,N*-dimetyletánsulfónamidu

K roztoku, pripravenému rozpustením 50 mg (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetyloxy)-2-(6-chlór-9*H*-purín-9-yl)-5-(5-etyl-1,3-oxazol-2-yl)-tetrahydrofurán-3-yl-acetátu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 54, v 5 ml izopropanolu sa pridalo 0,12 ml *N,N*-diizopropyletylamínu a 86 mg hydrochloridu *N,N*-dimetyl-2-aminoetánsulfónamidu a vzniknutá reakčná zmes sa miešala pri zahrievaní za refluxu pod spätným chladičom a atmosfére dusíka počas 48 hodín a potom sa ochladila.

Po následnom pridaní 4 ml roztoku metanol/amoniak sa zmes trepala a nechala stáť v pokoji počas 24 hodín. Potom, ako sa rozpúšťadlo zo zmesi odparilo sa vzniknutý zvyšok prečistil automatickou preparatívnou vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (HPCL) a získalo sa 8,6 mg žiadanej v nadpise uvedenej zlúčeniny.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 468 [MH⁺].

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu R:

Medziprodukt 55

Príprava *N*-{9-[(3*aR*,4*R*,6*S*,6*aR*)-2,2-dimetyl-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4-yl]-9*H*-purín-6-yl]-*N*-cyklopentylamínu

Zmes. pripravená zmiešaním 0,2 g kyseliny (3*aS*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-(6-cyklopentylaminopurín-9-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-karboxylovej, ďalej 146 mg 2-etoxy-1-etoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolínu, 76 mg acetaldoxímu a 25 ml dimetoxyetánu sa zahrievala za refluxu pod spätným chladičom počas 4 dní a potom sa ďalej ochladila na teplotu 22 °C.

Potom sa reakčná zmes za vákuu zahustila a k zvyšku sa pridalo 40 ml etylacetátu. Vzniknutá suspenzia sa potom premyla s 3 x 20 ml 0,5M roztoku kyseliny citrónovej (kyselina citrónová = kyselina 2-hydroxypropán-1,2,3-trikarboxylová) a vodné premývacie média sa extrahovali 3 x vždy s 20 ml etylacetátu. Spojené organické extrakty sa premyli s 20 ml vody a s 30 ml soľanky a po vysušení so síranom horečnatým sa zahustili za vákuu.

Zvyšok sa prečistil chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetát:cyklohexán (1:1) ako elučného činidla.

Získalo sa 63 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,03 (1H, šs, heterocyklický CH), 7,84 (1H, s, heterocyklický CH), 6,29 (1H, šs, CH), 5,84 (1H, dd, CH), 5,64 (1H, d, CH), 5,48 (1H, d, CH), 4,56 (1H, šs, CH), 2,19 (3H, s, Me), 1,85 až 1,50 (9H, m, +s, 6x 1/2 CH₂ + Me), 1,45, (3H, s, Me), 1,25 až 0,85 (2H, m, 2x 1/2 CH₂).

Príklad 39

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(cyklopentylamino)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolu

Zmes, pripravená zmiešaním 63 mg *N*-{9-[(3*aR*,4*R*,6*S*,6*aR*)-2,2-dimetyl-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]-9*H*-purín-6-yl]-*N*-cyklopentylamínu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu príkladu medziproduktu 55, ďalej 1 ml kyseliny trifluóroctovej a 0,1 ml vody sa miešala pri teplote 0 °C počas 6 hodín a potom sa nariedila s 20 ml etylacetátu.

Potom sa reakčná zmes zneutralizovala roztokom hydrogenuhličitanu sodného a po oddelení vodnej a organickej fázy sa vodná fáza extrahovala 2x vždy 10 ml etylacetátu. Spojené organické extrakty sa potom premyli 8 ml vody a 10 ml soľanky a potom sa vysušili so síranom horečnatým. Po zahustení za vákua sa zvyšok prečistil urýchlenou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetát:metanol (19:1) ako elučného činidla.

Získalo sa 42 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielo sfarbenej látky penovitého charakteru.

TLC (SiO₂, etylacetát:metanol, 19:1): R_f = 0,3.

¹H-NMR (DMSO) δ: 8,43 (1H, s, CH), 8,20 (1H, šs, CH), 7,79 (1H, šd, NH), 6,45 (2H, všs, 2x OH), 6,16 (1H, d, CH), 5,24 (1H, d, CH), 4,89 (1H, t, CH), 4,73 (1H, t, CH), 4,58 (1H, šm, CH), 2,42 (3H, s, Me), 2,10 až 1,50 (8H, m, 4x CH₂).

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu S:

Medziprodukt 56

Príprava 1-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]-pent-1-ín-3-olu

Roztok, pripravený rozpustením 4*R*-etynyl-6*R*-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxolu (1,5 g) v 20 ml tetrahydrofuránu sa ochladil pri teplote -78 °C v atmosfére dusíka počas 15 minút. Potom sa k uvedenému roztoku pridal pomocou injekčnej striekačky roztok získaný rozpustením 1,09 ml propiónaldehydu v 0,5 ml tetrahydrofuránu a reakčná zmes sa ďalej miešala počas 5 hodín.

Potom sa reakčná zmes vytemperovala na teplotu 22 °C a následne sa miešala ďalších 16 hodín. Po odstránení rozpúšťadiel za vákua sa výsledný, oranžovo sfarbený zvyšok olejovitej konzistencie vytrepal medzi éter a vodný chlorid amónny. Po oddelení organickej a vodnej fázy sa organické vrstvy ďalej premyli vodným roztokom chloridu amónneho a po vysušení so síranom horečnatým sa za vákua zahustili a získala sa žltá sfarbená látka olejovitej konzistencie, ktorá sa prečistila chromatografiou na silikagéli (patróna Varian Bondelut) za použitia (I) cyklohexánu, (II) dichlórmétánu, (III) éteru, (IV) etylacetátu ako elučných činidiel a

získalo sa 1,33 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej látky olejovitej konzistencie.

TLC (SiO₂, éter:cyklohexán, 1:1): R_f = 0,39.

Medziprodukt 57

Príprava 1-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]-pent-1-ín-3-ónu

Roztok, pripravený rozpustením 1,3 g 1-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]-pent-1-ín-3-olu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 56, v 100 ml dichlórmetánu sa za stáleho miešania pridal k suspenzii, pripravenej nasuspendovaním 60 g oxidu manganičitého pri teplote 0 °C do dichlórmetánu.

Vzniknutá reakčná zmes sa miešala pri teplote 0 °C počas 3 hodín a po prefiltrovaní cez síran horečnatý (50 g) sa rozpúšťadlo za vákua odstránilo a získalo sa 550 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej látky olejovitej konzistencie.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5,07 (1H, s, CH), 4,97 (1H, d, CH), 4,93 (1H, s, CH), 4,68 (1H, d, CH), 3,41 (3H, s, OMe), 2,58 (2H, k, CH₂), 1,47 (3H, s, Me), 1,31 (3H, s, Me), 1,14 (3H, t, Me).

Medziprodukt 58

Príprava 1-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-metoxy-2,2-dimetyltetrahydro-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]-pentán-1,3-dión-1-oxímu

Zmes, pripravená zmiešaním 550 mg 1-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-metoxy-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]pent-1-ín-3-ónu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 57, a 0,2 ml 50%-ného roztoku hydroxylamínu vo vode v 10 ml etanolu sa miešala pri teplote 22 °C cez noc.

Vzniknutá reakčná zmes sa zahustila za vákua a získalo sa 554 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme žltu sfarbenej látky olejovitej konzistencie.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,36, 5,31 (1H, 2x d, CH), 5,00 (1H, d, CH), 4,92 (1H, d, CH), 4,65 (1H, 2x d, CH), 3,40, 3,35 (3H, 2x s, OMe), 3,03 až 2,85 (2H, 2x AB, CH_2), 1,92 (2H, m, CH_2), 1,50, 1,34 (6H, 2x s, 2x Me), 1,03 (3H, 2x t, Me).

Medziprodukt 59

Príprava (3*R*,4*S*,5*R*)-5-(5-etylizoxazol-3-yl)-tetrahydrofurán-2,3,4-triolu

Roztok, pripravený rozpustením 0,5 g 1-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-metoxy-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]pentán-1,3-dión-1-oxímu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 58, v 18 mg vodnej kyseliny octovej a vzniknutá reakčná zmes sa zahrieva pri teplote 100 °C počas 2 hodín.

Potom, ako sa vzniknutá reakčná zmes ochladila a za vákua sa zahustila a získaná hnedo sfarbená látka olejovitej konzistencie sa azeotropicky spracovala s toluénom. Po prečistení zvyšku chromatografiou na silikagéli (patróna Varian Bondelut so silikagélom) za použitia (I) dichlórmetánu, (II) éteru, (III) etylacetátu, (IV) metanolu ako elučných činidiel.

Získalo sa 150,0 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny.

TTLc (SiO_2 , éter): $R_f = 0,17$.

Medziprodukt 60

Príprava (2*R*,3*R*,4*R*)-4,5-bis-(acetyloxy)-2-(5-etylizoxazol)-3-yl)tetrahydrofurán-3-yl-
acetátu

Roztok, pripravený rozpustením 150 mg izoméru (3*R*,4*S*,5*R*)-5-(5-etylizoxazol-3-yl)-tetrahydrofurán-2,3,4-triolu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 59, v 4 ml pyridínu sa miešal pri teplote 22 °C počas 18 hodín.

Potom sa reakčná zmes za vákua zahustila a získala sa hnedo sfarbená látka olejovitej konzistencie, ktorá sa prečistila chromatografiou na silikagéli (patróna Varian Bondelut s oxidom kremičitým) za použitia (I) dichlórmetánu, (II) éteru, (III) etylacetátu ako elučných činidiel.

Získala sa žiadaná, v nadpise uvedená zlúčenina vo forme žltu sfarbenej tuhej látky (142,0 mg).

TLC (SiO₂, éter): R_f = 0,53.

Medziprodukt 61

Príprava (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(acetyloxy)-2-(2,6-dichlór-9*H*-purín-9-yl)-5-(5-etylizoxazol-3-yl)-tetrahydrofurán-3-yl-acetátu

Roztok, pripravený rozpustením 193 mg izoméru (2*R*,3*R*,4*R*)-4,5-bis-(acetyloxy)-2-(5-etylizoxazol)-3-yl)tetrahydrofurán-3-yl-acetátu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 60, v 5 ml acetonitrilu sa zmiešal postupne počas 5 minút za použitia injekčnej striekačky s 213 mg 2,6-dichlórpurínu, ďalej s 0,186 ml 1,8-diazabicyklo-[5,4,0]-undek-7-énu (DBU) a s 0,225 ml trimetylsilyltrifluórmétánsulfonátu (TMSOTf) a vzniknutá číra, žltu sfarbená reakčná zmes sa miešala pri teplote 22 °C 40 hodín, ďalej pri teplote 60 °C 21 hodín a pri teplote 80 °C 6 hodín.

Potom sa reakčná zmes ochladila na teplotu miestnosti a pridalo sa k nej ďalších 0,186 ml 1,8-diazabicyklo-[5,4,0]-undek-7-énu (DBU) a 0,225 ml trimetylsilyltrifluórmétánsulfonátu (TMSOTf).

Potom, po ďalšom miešaní pri teplote 22 °C 36 hodín sa žltu sfarbená reakčná zmes zahrievala pri teplote 60 °C cez noc a potom ešte pri teplote 80 °C 6 hodín. Po odstránení rozpúšťadiel za vákua sa výsledný zvyšok vo forme hnedo sfarbenej látky olejovitej konzistencie vybral s etylacetátom a potom premyl 20 ml vody (3:1). Po oddelení organickej fázy sa vodná vrstva extrahovala s etylacetátom a spojené organické extrakty sa vysušili so síranom horečnatým a za vákua sa odparili. Zvyšok vo forme hnedo sfarbenej tuhej látky olejovitej konzistencie sa mechanicky spracoval a vybral s dichlórmetánom a bielo sfarbená tuhá látka sa izolovala filtráciou. Po odparení získaného filtrátu sa získala žltohnedo sfarbená tuhá látka, ktorá sa prečistila urýchlenou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi éter:cyklohexán (1:1) ako elučného činidla.

Získalo sa 161,0 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielo sfarbenej tuhej látky.

LC/MS (systém C): $R_f = 3,34$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 470, 472 $[MH^+]$, $[MH^{2+}]$.

Medziprodukt 62

Príprava (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(acetyloxy)-2-{2-chlór-6-[(1-etylpropyl)-amino]-9*H*-purín-9-yl}-5-(5-etylizoxazol-3-yl)-tetrahydrofurán-3-yl-acetátu

Roztok, pripravený rozpustením 125 mg (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(acetyloxy)-2-(2,6-dichlór-9*H*-purín-9-yl)-5-(5-etylizoxazol-3-yl)-tetrahydrofurán-3-yl-acetátu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 61, v 5 ml izopropanolu sa zmiešal najskôr s 0,06 ml diizopropyletylemínu a potom ešte s 0,044 ml 1-etylpropylamínu.

Vzniknutá reakčná zmes sa zahrieva v atmosfére dusíka pri teplote 50 °C počas 16 hodín. Potom sa rozpúšťadlo zo zmesi za vákua odstránilo a zmes sa vytrepala medzi etylacetát a 1M roztok kyseliny chlorovodíkovej. Po oddelení organickej a vodnej fázy sa organické vrstvy premyli s nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a so soľankou a po vysušení so síranom horečnatým sa za vákua odparili.

Zvyšok sa prečistil chromatografiou na silikagéli za použitia patróny Varian Bondelut a elúcia s (I) dichlórmétánom, (II) éterom a (III) etylacetátom.

Získalo sa 108 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej látky olejovitej konzistencie.

TLC (SiO₂, éter): $R_f = 0,26$.

Príklad 163

Príprava (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-{2-chlór-6-[(1-etylpropyl)-amino]-9*H*-purín-9-yl}-5-(5-etylizoxazol-3-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol, formiátu

Zmes, pripravená zmiešaním 30 mg (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(acetyloxy)-2-{2-chlór-6-[(1-etylpropyl)-amino]-9*H*-purín-9-yl}-5-(5-etylizoxazol-3-yl)-tetrahydrofurán-3-yl-acetátu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 62, s 0,037 ml 2-morfolínetylamínu sa zahrieva pri teplote 90 °C

počas 24 hodín v 0,5 ml dimetylsulfoxidu a reakčná zmes sa ešte ďalej zahrievala pri teplote 90 °C počas 60 hodín.

Po prečistení preparatívnu vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (HPCL) (gradientový profil 5 až 95 % (II) počas 18,25 minút) sa získalo 6,0 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielo sfarbenej tuhej látky.

LC/MS (systém C): $R_f = 3,41$ minúty.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 437 [MH⁺].

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu T:

Medziprodukt 63

Príprava 9- $\{(3aR,4R,6S,6aR)-6-[5-(\textit{terc-butyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl})-2,2\text{-dimetyltetrahydrofuro}[3,4\text{-d}][1,3\text{dioxol-4-yl}]\}-N-(4\text{-chlór-2-fluórfenyl})-9H\text{-purín-6-amínu}$

Zmes, pripravená zmiešaním 2,8 g 9-[6S-(5-*terc-butyl*-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-(3aR,6aS)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-6-chlór-9H-purínu so 4,48 ml 4-chlór-2-fluóranilínu, ďalej so 146 mg paládiumacetátu a 620 mg (R)-2,2'-bis-(difenyfosfín)-1,1'-binaftylu v 34 ml vysušeného toluénu sa miešala pri teplote miestnosti počas 5 minút (reakcia sa uskutočnila v 7 várkach).

Po pridání 3,08 g uhličitanu cézneho (v 7 podieloch) sa reakčná zmes zahrievala pri teplote 86 až 96 °C počas 16 hodín a potom, čo sa jednotlivé várky spojili sa vytrepali medzi 200 ml vody a 3x vždy so 120 ml dichlórmetánu. Po oddelení organickej a vodnej fázy sa organické vrstvy premyli so soľankou a po vysušení so síranom horečnatým sa za vákua odparili. Zvyšok vo forme hnedo sfarbenej látky olejovitej konzistencie (8,7 g) sa prečistil chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetát:cyklohexán (30:70) ako elučného činidla.

Získalo sa 2,35 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme bielo sfarbenej tuhej látky.

LC/MS (systém C): $R_f = 3,41$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 530 [MH⁺].

Príklad 14

Príprava (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(5-*tert*-butyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-5-[6-(4-chlór-2-fluór-fenylamino)-purín-9-yl]-trahydrofurán-3,4-diolu

Roztok, pripravený za použitia ľadom chladeného kúpeľa rozpustením 2,35 g 9-{(3*aR*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-[5-(*tert*-butyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,2-dimetyltetrahydrofuro-[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]}-*N*-(4-chlór-2-fluór-fenyl)-9*H*-purín-6-amínu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 63, v 20 ml kyseliny trifluóroctovej a 2 ml vody sa nechal stáť v pokoji pri teplote 4 °C počas 17 hodín. Potom sa reakčná zmes pomaly naliala do 400 ml ľadom chladeného nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a nasledovne sa extrahovala 3x vždy s 200 ml etylacetátu. Po oddelení organickej a vodnej fázy sa organické vrstvy premyli so soľankou a po vysušení so síranom horečnatým sa za vákuu odparili.

Získalo sa 2,30 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme žltého sfarbeného tuhého látky.

LC/MS (systém C): $R_f = 3,04$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 490 [MH^+].

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu U:

Medziprodukt 64

Príprava 9-[6*S*-(5-*tert*-butyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-(3*aR*,6*aS*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]-6-chlór-9*H*-purín

K roztoku, pripravenému rozpustením 0,4 kyseliny 1-deoxy-1-(1,6-dihydro-6-oxo-9*H*-purín-9-yl)-2,3-*O*-(1-metyletylidén)- β -D-ribofuránovej (pozri odkaz na odborný časopis J. Med. Chem., 29, 1683, (1986), autor R. A. Olsson a ďalší) v 10 ml tetrahydrofuránu sa pridalo 0,075 ml diizopropyletylamínu a vzniknutá reakčná zmes sa miešala pri teplote 0 °C počas 10 minút.

Potom sa k reakčnej zmesi pridalo 0,016 ml pivaloylchloridu a zmes sa potom miešala pri teplote 0 °C počas 3 hodín. Potom sa k reakčnej zmesi pridal roztok získaný rozpustením 0,36 g, *tert*-butylhydrazidu, trifluóracetátu v tetrahydrofuráne a

vychladený na teplotu 0 °C a zmiešaného následne s 0,24 ml diizopropyletylamínu a táto reakčná zmes sa vytemperovala na teplotu 20 °C, miešala počas 20 hodín.

Po odstránení rozpúšťadla za vákua sa výsledný zvyšok prečistil urýchlenou chromatografiou cez silikagél za použitia zmesi 5%-ného metanolu v dichlórmetáne ako elučného činidla a získalo sa 0,41 g príslušného diacylhydrazidu.

K roztoku, pripravenému rozpustením 30 mg vyššie uvedeného diacylhydrazidového medziproduktu v 3 ml *N,N*-dimetylformamidu a vychladeného na teplotu 0 °C sa pridalo 45 mg oxychloridu fosforečného a táto reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti najskôr počas 18 hodín a potom pri teplote 90 °C počas 2 hodín. Po odstránení rozpúšťadla za vákua sa vzniknutý zvyšok prečistil automatickou preparatívnou vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (HPCL) a získalo sa 20 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny.

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu V:

Medziprodukt 65

Príprava (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetyloxy)-5-{3-[(acetyloxy)metyl]izoxazol-5-yl}-2-(6-chlór-9*H*-purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3-yl-acetátu

Zmes, pripravená zmiešaním 1,08 g 6-chlórpurínu s 20 ml 1,1,1,3,3,3-hexametyldisilazánu sa zahrieva v atmosfére dusíka pri teplote 100 °C 2,5 hodiny.

Po ochladení sa rozpúšťadlo z reakčnej zmesi za vákua odstránilo a zvyšok sa azeotropicky spracoval s bezvodným toluénom (2 x 2,5 ml) a zmes sa potom odparila do sucha a získala sa belavo sfarbená tuhá látka, ku ktorej sa pridalo v atmosfére dusíka 450 mg 4*R*-acetoxy-2*S*-(3-acetoxymetyl-izoxazol-5-yl)-5*R*-metoxy-tetrahydrofurán-3*R*-yl-esteru kyseliny octovej v 15 ml bezvodného acetonitrilu a potom sa k tejto reakčnej zmesi vychladenej na teplotu 0 °C pridaný trimetylsilyl-trifluórmetánsulfonát (1,4 ml).

Potom, ako sa reakčná zmes vytemperovala počas 20 minút na teplotu 20 °C sa zahrieva pri teplote 80 °C počas 16 hodín. Po ochladení za zmes naliala do 40 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a následne sa extrahovala 3x vždy s 70 ml etylacetátu. Po oddelení organickej a vodnej fázy sa

organické vrstvy spojili a po premytí s 50 ml soľanky sa vysušili so síranom horečnatým a zahustili do sucha.

Získal sa surový produkt, ktorý sa prečistil urýchlenou stĺpcovou chromatografiou na silikagélu za použitia zmesi etylacetát:cyklohexán (1:1) ako elučného činidla.

Získalo sa 310 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme čirej látky olejovitej konzistencie.

LC/MS (systém C): $R_f = 2,76$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 480/482 $[MH^+][MH^{2+}]$.

Príklad 155

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(6-{{(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyklopentyl}amino}-9*H*-purín-9-yl)-5-[3-(hydroxymetyl)-izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diolu

K roztoku, pripravenému rozpustením 20 mg (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetyloxy)-5-{3-[(acetyloxy)-metyl]-izoxazol-5-yl}-2-(6-chlór-9*H*-purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3-yl-acetátu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 65, v 2 ml izopropylalkoholu sa pridalo 0,043 ml *N,N*-diizopropyletylamínu a 11,4 mg hydrochloridu 2-hydroxycyklopentylamínu a vzniknutá reakčná zmes sa miešala pri teplote 50 °C v atmosfére dusíka 18 hodín.

Po ochladení sa zmes za vákua odparila do sucha a výsledný zvyšok sa prečistil automatickou preparatívnou vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (HPCL) (gradientový profil 5% až 90% (II) počas 20 minút).

Získal sa medziprodukt vo forme triacetoxy chráneného produktu, ku ktorému sa pridalo 1 ml metanolu a 0,013 ml *tert*-butylamínu a táto zmes sa miešala pri teplote 0 °C 3 hodiny. Po odparení rozpúšťadla za vákua sa získalo 5 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielo sfarbenej tuhej látky.

LC/MS (systém C): $R_f = 2,25$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 419 $[MH^+]$.

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu W:

Medziprodukt 66

Príprava (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(acetyloxy)-2-etinyl-5-metoxytetrahydrofuran-3-yl-acetátu

Zmes, pripravená zmiešaním 0,965 g 4*R*-etinyl-6*R*-metoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxolu s 1 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej v 30 ml metanolu sa zahrievala za refluxu pod spätným chladičom 6 hodín.

Po odparení metanolu za vákua sa k reakčnej zmesi pridal ďalší metanol a zmes sa ďalej zahrievala za refluxu pod spätným chladičom počas 16 hodín. Po následnom pridaní 1,6 ml pyridínu sa metanol opäť zo zmesi za vákua odparil do sucha.

Vzniknutý zvyšok sa rozpustil vo vysušeným dichlórmetánu a k získanému roztoku sa pridalo 1,6 ml pyridínu ďalej 25 mg 4-dimetylamino-pyridínu a 1,37 ml acetanhydridu a táto zmes sa miešala pri teplote 22 °C v atmosfére dusíka 18 hodín. Potom sa zmes za vákua odparila do sucha a zvyšok sa vytrepal medzi 100 ml nasýteného vodného roztoku kyseliny citrónovej (kyselina citrónová = kyselina 2-hydroxypropán-1,2,3-trikarboxylová) a 2x so 75 ml dichlórmetánu.

Po oddelení organickej a vodnej fázy sa organické vrstvy premyli nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a po vysušení so síranom horečnatým sa za vákua odparili.

Získalo sa 1,19 g svetložltej látky olejovitej konzistencie, ktorá sa prečistila chromatografiou cez silikagél (patróna Varian Bondelut 10 g) za použitia zmesi etylacetát:cyklohexán (5:95 až 30:70) ako elučného činidla.

Získalo sa 724 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej látky olejovitej konzistencie.

TLC (SiO₂, etylacetát:cyklohexán, 25:75): R_f = 0,3.

Medziprodukt 67

Príprava (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(acetyloxy)-2-(6-chlór-9*H*-purín-9-yl)-5-etinyltetrahydrofuran-3-yl-acetátu

Zmes, pripravená zmiešaním 250 mg 6-chlórpurínu s 660 ml hexametyl-disilazánu sa zahrievala za stáleho miešania v atmosfére dusíka na olejovom kúpeli pri teplote 130 °C počas 2 hodín.

Potom sa prebytok reagentov z reakčnej zmesi za vákua odparil a zvyšok sa azeotropicky spracoval s vysušeným toluénom (3x 5 ml) a získala sa svetložitá tuhá látka. Potom sa 121 mg (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(acetyloxy)-2-etinyl-5-metoxytetrahydrofurán-3-yl-acetátu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 66, rozpustilo po azeotropickom spracovaní s vysušeným toluénom (2 x 5 ml) rozpustilo vo vysušenom acetonitrile a získaný roztok sa pridal ku silylovanému purínu, pripravenému v predchádzajúcej, vyššie opísanej operácii a potom, po pridaní 0,334 ml, trimetylsilyltrifluórmétánsulfonátu sa reakčná zmes zahrievala pri teplote 73 až 74 °C 2 hodiny.

Potom sa zmes naliala do nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a následne sa extrahovala 3 x so 60 ml etylacetátu. Po oddelení organickej a vodnej fázy sa organické vrstvy premyli so soľankou a po vysušení so síranom horečnatým sa za vákua odparili.

Získalo sa 203 mg žltá sfarbená látka olejovitej konzistencie, ktorá sa prečistila chromatografiou cez silikagél (patróna Varian Bondelut) za použitia zmesi etylacetát:cyklohexán (10:90 až 60:40) ako elučného činidla.

Získalo sa 84 mg žiadanej v nadpise uvedenej zlúčeniny, vo forme bezfarebnej látky gumovitého charakteru.

TLC (SiO₂, etylacetát:cyklohexán, 50:50): R_f = 0,25.

Medziprodukt 68

Príprava (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(acetyloxy)-2-[6-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl-oxy)-9*H*-purín-9-yl]5-etinyltetrahydrofurán-3-yl-acetátu

Zmes, pripravená zmiešaním 104 mg (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(acetyloxy)-2-(6-chlór-9*H*-purín-9-yl)-5-etinyltetrahydrofurán-3-yl-acetátu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 67, s 136 mg 1-hydroxybenzotriazolu v 3 ml vysušeného *N,N*-dimetylformamidu sa zahrievala pri teplote 22 °C počas 45 hodín.

Potom sa reakčná zmes naliala do 50 ml ľadom vychladeného, 1M roztoku kyseliny chlorovodíkovej, a potom sa extrahovala 3x vždy s 25 ml dichlórmetánu. Po oddelení organickej a vodnej fázy sa organické vrstvy premyli najskôr s 20 ml vody a potom s 20 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a po vysušení so síranom horečnatým sa za vákua odparili.

Získalo sa 148 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej látky gumovitého charakteru.

LC/MS (systém C): $R_f = 3,19$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 464 [MH⁺].

Medziprodukt 69

Príprava (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(acetyloxy)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-etinyltetrahydrofurán-3-yl-acetátu

Zmes, pripravená zmiešaním (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(acetyloxy)-2-[6-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl-oxy)-9*H*-purín-9-yl]-5-etinyltetrahydrofurán-3-yl-acetátu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 68, s 0,63 ml, 2-fluór-4-chlóranilínu sa zahrievala pri teplote 60 °C počas 22,5 hodiny.

Potom sa reakčná zmes prečistená chromatografiou cez silikagél (Varian Bondelut patróna) za použitia zmesi etylacetát:cyklohexán (10:90 až 60:40) ako elučného činidla.

Získalo sa 55 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny.

TLC (SiO₂, etylacetát:cyklohexán, 50:50): $R_f = 0,3$.

Medziprodukt 70

Príprava (2*R*,3*R*,4*R*,6*S*)-4-(acetyloxy)-5-(3-brómizoxazol-5-yl)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3-yl-acetátu

Zmes, pripravená zmiešaním 20 mg (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(acetyloxy)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-etinyltetrahydrofurán-3-yl-acetátu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 69,

ďalej 12,5 mg dibrómfomaldoxímu, 39 mg hydrogenuhličitanu sodného, 0,075 ml vody a 1,5 ml etylacetátu sa miešala pri teplote 22 °C počas 88 hodín.

Vzniknutá reakčná zmes sa vytrepala medzi 20 ml vody a 3x vždy s 10 ml etylacetátu a po oddelení organickej a vodnej fázy sa spojené organické vrstvy premyli so soľankou a potom sa za vákua odparili.

Zvyšok vo forme hnedo sfarbenej látky gumovitého charakteru sa prečistil chromatografiou na silikagéli (patróna Varian Bondelut) za použitia zmesi etylacetát:cyklohexán (20:80 až 80:20) ako elučného činidla.

Získalo sa 16,8 g žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej látky gumovitého charakteru.

LC/MS (systém C): $R_f = 3,6$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 595, 597 $[MH^+]$, $[MH^{2+}]$.

Príklad 164

Príprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-brómizoxazol)-5-yl)-5-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diolu

Zmes, pripravená zmiešaním 16,8 mg (2R,3R,4R,5S)-4-(acetyloxy)-5-(3-brómizoxazol-5-yl)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9H-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3-ylacetátu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 70, s 0,08 ml *tert*-butylamínu v 0,6 ml metanolu reagovala pri teplote 0 °C počas 1,5 hodiny a potom sa odparila do sucha a získalo sa 16,0 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny.

LC/MS (systém C): $R_f = 3,22$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 511 $[MH^+]$.

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu Wb:

Príklad 144

Príprava (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9H-purín-9-yl]-5-(3-metylizoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diolu

Zmes, pripravená zmiešaním 20 mg (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(acetyloxy)-2-(6-chlór-9*H*-purín-9-yl)-5-etinyltetrahydrofurán-3-yl-acetátu s 0,5 ml bezvodného toluénu sa ďalej zmiešala s 0,006 ml trietylamínu, ďalej 0,004 ml nitroetánu a 0,012 ml fenylizokyanátu a vzniknutá reakčná zmes sa zahrievala pri teplote 100 °C počas 24 hodín.

Po ochladení na teplotu miestnosti sa zmes za vákua zahustila a výsledný zvyšok sa prečistil pomocou automatickej preparatívnej vysokovýkonnej kvapalinovej chromatografie (HPCL) a získal sa medziprodukt, ktorý sa po rozpustení v bezvodnom metanole ochladil na teplotu 0 °C potom reagoval s 0,02 ml *tert*-butylamínu počas 1 hodiny.

Potom sa reakčná zmes za vákua zahustila a získalo sa 143,0 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielo sfarbenej tuhej látky.

LC/MS (systém C): $R_f = 2,95$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 447 [MH⁺].

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu X:

Príklad 130

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(cyklopentylamino)-9*H*-purín-9-yl]-5-(1,5-dimetyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol, trifluóracetátu

K roztoku, pripravenému rozpustením 250 mg {9-[2,2-dimetyl-6*R*-(5-metyl-4*H*-[1,2,4]-triazol-3-yl)-tetrahydro-(3*aR*,6*aR*)-furo[3,4-*d*][1,3]dioxol-4*R*-yl]-9*H*-purín-6-yl}-cyklopropylamínu v 10 ml bezvodného toluénu sa pridalo 0,47 ml dimetylformamid-dimetylacetátu a vzniknutá reakčná zmes sa zahrievala za refluxu pod spätným chladičom počas 7 hodín.

Potom sa reakčná zmes ochladená na teplotu 20 °C a za vákua sa zahustila. Výsledný zvyšok sa prečistil urýchlenou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetát:metanol (19:1) ako elučného činidla.

Výsledný medziprodukt sa zmiešal so zmesou kyselina trifluóroctová:voda, 9:1) a pri teplote 0 °C reagoval počas 6 hodín. Potom sa reakčná zmes za vákua zahustila a po nasledovnom mechanickom spracovaní a vybratí zvyšku s

etylacetátom sa získalo 143,0 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielo sfarbenej tuhej látky.

Analytické hodnotenie zlúčeniny podľa sumárneho vzorca

$C_{18}H_{24}N_8O_3 \cdot CF_3CO_2H \cdot 1,5 H_2O$:

Vypočítané: C 44,40, H 5,20, N 20,70 %

Nájdene: C 44,40, H 4,80, N 20,40 %.

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu Z:

Medziprodukt 71

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-(acetyloxy)-2-[(acetyloxy)-metyl]-5-[2-chlór-6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofuran-3-yl-acetátu

K roztoku, pripravenému rozpustením 1 g 2,6-dichlór-9-(2,3,5-tri-*O*-acetyl- β -*D*-ribofuranosyl)-9*H*-purínu (pozri odborný časopis *Canad. J. Chem.*, 59, (17), 2608, (1981), autori M. J. Robins a B. Uznanski) v 25 ml toluénu sa postupne pridalo 50 mg paládiumacetátu, ďalej 0,5 ml 4-chlór-2-fluóranilínu a 120 mg bis-[2-(difenylfosfín)fenyl]éteru (pozri odborný časopis *Tett. Lett.*, 5327 až 5330, (1998), autori P. J. Sadighi, M. C. Harris a Buchwald S. L.) a vzniknutá reakčná zmes sa miešala pri teplote 20 °C 15 minút.

Po následnom pridaní 872 mg uhličitanu cézneho sa reakčná zmes zahrievala pri teplote 90 °C počas 16 hodín. Potom sa reakčná zmes ochladila na teplotu 20 °C a vytrepala medzi 100 ml etylacetátu a 100 ml vody. Po oddelení organickej a vodnej fázy sa organická vrstva premyla so 100 ml soľanky a po vysušení so síranom horečnatým sa rozpúšťadlo za vákua odstránilo.

Po prečistení zvyšku urýchlenou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetát:cyklohexán (1:1) ako elučného činidla sa získalo 400 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny.

Hmotnostná spektrometria (*m/z*): 556 [MH^+].

Medziprodukt 72

Príprava (3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-[2-chlór-6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl)-metanolu

K suspenzii, pripravenej nasuspendovaním 400 mg (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(acetyloxy)-2-[(acetyloxy)metyl]-5-[2-chlór-6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3-yl-acetátu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 71, do 7 ml metanolu sa pridali 3 kvapky 25%-ného roztoku metoxidu sodného v metanole a vzniknutá reakčná zmes sa miešala pri teplote 20 °C počas 15 minút, kedy sa zmes vyčerila.

Po ďalšom miešaní reakčnej zmesi pri teplote 20 °C počas 90 minút sa vytvorila zrazenina, ktorá sa izolovala filtráciou a potom sa sušila za vákua počas 16 hodín. Vzniknutá zrazenina sa rozpustila v zmesi, pripravenej zmiešaním 15 ml acetónu a 3 ml 2,2-dimetoxypropánu a ku vzniknutému roztoku sa pridalo 193 ml kyseliny *para*-toluénsulfónovej, a táto zmes sa miešala pri teplote 20 °C počas 3 hodín.

Po odstránení rozpúšťadla zo zmesi za vákua sa zvyšok rozpustil v 50 ml etylacetátu a získaný roztok sa postupne premyl s 50 ml vody a s 30 ml soľanky a po vysušení so síranom horečnatým sa rozpúšťadlo za vákua odstránilo. Po prečistení zvyšku chromatografiou na silikagéli (patróna Varian Bondelut) za použitia zmesi cyklohexán:etylacetát (1:1) ako elučného činidla sa získalo 240 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielo sfarbenej látky penovitého charakteru.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 470 [MH⁺].

Podrobné údaje pri použití postupu Y:

Medziprodukt 73

Príprava *tert*-butyl-4-[(9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-bis-(acetyloxy)-5-[3-(*tert*-butyl)-izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-2-yl]-9*H*-purín-6-yl)-amino]-piperidín-1-karboxylátu

K roztoku, pripravenému rozpustením 455 mg 4*R*-acetoxy-5*S*-(3-*terc*-butyl-izoxazol-5-yl)-2*R*-(6-chlór-purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3*R*-yl-esteru kyseliny octovej v 20 ml izopropanolu sa pridalo 785 mg *terc*-butyl-4-amino-1-piperidín-karboxylátu a 1,03 ml diizopropyletylamínu a vzniknutá reakčná zmes sa zahrievala pri teplote 95 °C počas 60 hodín.

Potom sa reakčná zmes ochladila a odparila za vákua do sucha a výsledný zvyšok sa rozpustil v 20 ml pyridínu a ku získanému roztoku sa pridalo 19 ml acetanhydridu. Potom sa reakčná zmes miešala pri teplote miestnosti počas 16 hodín a po odparení za vákua sa zvyšok rozpustil v 50 ml etylacetátu. Tento roztok sa potom vytrepal 2 x s 50 ml kyseliny citrónovej (kyselina citrónová = kyseliny 2-hydroxypropán-1,2,3-trikarboxylová) a po oddelení organickej a vodnej fázy sa vodné vrstvy extrahovali so 100 ml etylacetátu.

Spojené etylacetátové extrakty sa vysušili so síranom horečnatým, prefiltrovali a za vákua sa odparili.

Získalo sa 500 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme žltosfarbenej tuhej látky.

LC/MS (systém C): $R_f = 3,59$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 628 [MH⁺].

Medziprodukt 74

Príprava (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetyloxy)-5-[3-(*terc*-butyl)-izoxazol-5-yl]-2-[6-(piperidín-4-yl-amino)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3-yl-acetátu

Roztok, pripravený rozpustením 500 mg *terc*-butyl-4-[(9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-bis(acetyloxy)-5-[3-(*terc*-butyl)izoxazol-5-tetrahydrofurán-2-yl]-9*H*-purín-6-yl)-amino]-piperidín-1-karboxylátu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 73, v 20 ml zmesi kyselina trifluóroctová:-dichlórmetán (1:9) sa skladoval v pokoji pri teplote 3 °C počas 16 hodín.

Potom, po zmiešaní so 100 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného sa zmes extrahovala so 100 ml dichlórmetánu. Po oddelení organickej a vodnej fázy sa organická vrstva premyla so 100 ml nasýteného

vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a potom sa za vákua odparila do sucha.

Získalo sa 407 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme žltosfarbenej tuhej látky sklovitého charakteru.

LC/MS (systém C): $R_f = 2,45$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 528 [MH⁺].

Medziprodukt 75

Príprava (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetyloxy)-5-[3-(*tert*-butyl)izoxazol-5-yl]-2-[6-{[1-(metylsufonyl)-piperidín-4-yl]-amino}-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3-yl-acetátu

K roztoku, pripravenému rozpustením 40 mg (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetyloxy)-5-[3-(*tert*-butyl)izoxazol-5-yl]-2-[6-(piperidín-4-ylamino)-9*H*-purín-9-yl]tetrahydrofurán-3-yl-acetátu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 74, v 4 ml tetrahydrofuránu sa pridalo 0,0088 ml metánsulfonylchloridu a 0,0212 ml trietylmínu a vzniknutá reakčná zmes sa miešala pri teplote 20 °C, počas 16 hodín.

Potom sa zmes vytrepala medzi etylacetát (2 x 100 ml) a 100 ml vody a po oddelení organickej a vodnej fázy sa organické vrstvy premyli so 100 ml vody a po vysušení so síranom horečnatým sa za vákua odparili.

Získalo sa 36,7 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej látky gumovitého charakteru.

LC/MS (systém C): $R_f = 3,2$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 606 [MH⁺].

Príklad 167

Príprava (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[3-(*tert*-butyl)izoxazol-5-yl]-5-[6-{[1-(metylsufonyl)piperidín-4-yl]-amino}-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diolu

K roztoku, pripravenému rozpustením 36,7 mg (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetyloxy)-5-[3-(*tert*-butyl)izoxazol-5-yl]-2-[6-{[1-(metylsufonyl)piperidín-4-yl]-amino}-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3-yl-acetátu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie

opísaného postupu prípravy medziproduktu 75, v 2 ml vychladeného metanolu sa pridalo 0,038 ml *tert*-butylamínu pri teplote 0 °C a vzniknutá reakčná zmes sa skladovala v pokoji pri teplote 3 °C 1,5 hodiny.

Po následnom odparení zmesi sa získalo 30,8 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielo sfarbenej tuhej látky.

LC/MS (systém C): $R_f = 2,69$ minúty.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 522 [MH⁺].

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu Bb:

Mezdiprodukt 76

Príprava (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetyloxy)-5-{3-[(acetyloxy)metyl]izoxazol-5-yl}-2-[2-chlór-6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3-yl-acetátu

K roztoku, pripravenému rozpustením 50 mg 4*R*-acetoxy-5*S*-(3-acetoxymetyl-izoxazol-5-yl)-2*R*-(2,6-dichlór-purín-9-yl)-tetrahydrofurán-3*R*-yl-esteru kyseliny octovej v 2 ml toluénu sa pridalo 2,2 mg octanu paladnatého, ďalej 6 mg 2,2'-bis-(difenylfosfín)-1,1'-binaftylu a 28,5 mg 4-chlór-2-fluóranilínu a vzniknutá reakčná zmes sa miešala v atmosfére dusíku počas 20 minút. Potom, po pridaní 38 mg uhličitanu cézneho sa reakčná zmes miešala ďalej pri teplote 80 °C počas 24 hodín. Po nasledovnom ochladení sa zmes nariedila s 25 ml etylacetátu a po postupnom premytí s 25 ml vody a 25 ml soľanky sa za vákua odparila.

Zvyšok sa prečistil automatickou preparatívnou vysokovýkonnou kvapalínovou chromatografiou (HPCL) (gradientový profil 5 až 90 %) (II) počas 18,5 minúty) a získalo sa 3,02 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme bielo sfarbenej tuhej látky.

LC/MS (systém C): $R_f = 3,52$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 623 [MH⁺].

Mezdiprodukt 77

Príprava (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-chlór-6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)-izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diolu

K roztoku, pripravenému rozpustením 4,02 mg (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetyloxy)-5-{3-[(acetyloxy)-metyl]-izoxazol-5-yl}-2-[2-chlór-6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofuran-3-yl-acetátu, získaného v rámci predchádzajúceho, vyššie opísaného postupu prípravy medziproduktu 76, pri teplote 0 °C v 2 ml metanolu sa pridalo 0,012 ml, *tert*-butylamínu a vzniknutá reakčná zmes sa nechala stáť v pokoji pri teplote 0 °C počas 3 hodín.

Po následnom odparení rozpúšťadla zo zmesi za vákua sa získalo 2,48 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny vo forme žltá sfarbená gumovitá charakteru.

LC/MS (systém C): $R_f = 3,1$ minút.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 497 [MH⁺].

Podrobné experimentálne údaje pri použití postupu Cc:

Mezdiprodukt 78

Príprava (3*aR*,4*S*,6*R*,6*aR*)-*N*-acetyl-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-2,2-dimetyltetrahydrofuro-[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4-karbohydrazidu

K roztoku, pripravenému za stáleho miešania a pri teplote 0 °C, rozpustením 50 mg (3*aR*,4*S*,6*R*,6*aR*)-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-2,2-dimetyltetrahydrofuro-[3,4-*d*][1,3]-dioxol-4-karbohydrazidu v 2 ml *N,N*-dimetylformamidu sa pridalo 28 µl diizopropyletylamínu a 9 mg acetylchloridu a vzniknutá reakčná zmes sa miešala pri teplote 0 °C 5 hodín.

Potom sa reakčná zmes vytrepala medzi 20 ml etylacetátu a 20 ml vody a po oddelení organickej a vodnej fázy sa organická vrstva premyla 20 ml soľanky a po vysušení so síranom horečnatým sa rozpúšťadlo za vákua odstránilo.

Vzniknutý zvyšok sa prečistil automatickou preparatívnou vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou (HPCL) (gradientový profil 5 až 90 %) (II) počas 18,5 minúty a získalo sa 25 mg žiadanej, v nadpise uvedenej zlúčeniny.

LC/MS: $R_f = 2,87$ minúty.

Hmotnostná spektrometria (m/z): 506 [MH⁺].

Následujúce stupne sú analogické s postupom A.

Pokusy s reportérovým génom

Agonistická aktivita sa merala na bunkách vaječníkov čínskych škrečkov (CHO) obsahujúcich prvky reportérového génu CRE/SPAP/HYG (CRE = prvok odpovede na cyklický AMP; HYG = rezistencia na hygromycín; SPAP = sekrenovaná placentárna alkalická fosfatáza), ktoré po stimulácii cAMP produkovali SPAP. Použila sa bunková línia, ktorá bola navyše k vyššie uvedeným prvkom stabilne transfekovaná buď ľudským receptorom A1 pre adenosín alebo ľudským receptorom A3 pre adenosín. Bunky sa vysiali do 96-jamkových doštičiek v kultivačnom médiu a kultivovali sa pri 37 °C 1 hodinu. Na meranie účinnosti boli do príslušných jamiek pridávané látky s agonistickým účinkom v rozmedzí koncentrácií približne 10^{-10} až 10^{-5} M. Po 15 minútach sa maximálne hladiny cAMP stimulovali prídavkom maximálnej koncentrácie forskolínu. Všetky bunky sa potom inkubovali ďalších 5 hodín pri 37 °C a ochladili sa na teplotu miestnosti a potom sa pridal substrát pre fosfatázu (paranitrofenolfosfát, (pNPP), ktorý sa premení prostredníctvom SPAP na sfarbenú látku) a 96 jamkové doštičky sa odčítali na čítacom zariadení. Z týchto výsledkov sa môže vypočítať závislosť inhibície agonistu produkcie SPAP stimulovanej forskolínom na koncentrácii. Jedným z agonistov testovaných na každej 96-jamkovej doštičke bol štandardný neselektívny agonista, *N*-etylkarboxamido-adenosín (NECA), pričom účinnosť všetkých testovaných zlúčenín s agonistickým účinkom sa vyjadruje vzhľadom na účinnosť štandardu NECA. (ECR = pomer koncentrácie s rovnakou účinnosťou vzhľadom na NECA = 1)

Tabuľka 2

Účinnosť pri skúške s reportérovým génom

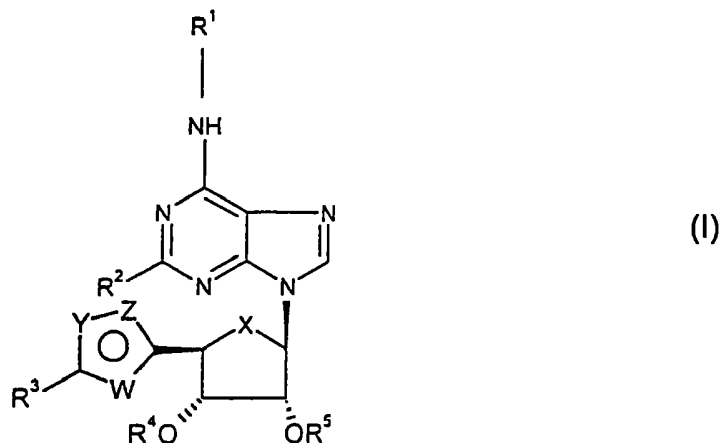
Príklad	Receptor A1 adenosínu ECR*	Receptor A3 adenosínu ECR*
3	4,16	152
4	5,65	152
6	1,71	134
12	2,28	254
14	5,8	1066,71
16	9,6	201

19	5,15	172
21	23,26	321
22	8,75	423
28	0,42	44,7
37	4,19	507
44	7,68	165,54
45	7,36	165,54
51	7,56	587,75
54	20,78	715,31
56	15,96	717,99
62	29,47	327
67	9,8	827,66
68	4,09	417,37
108	1,52	254
116	27,26	955
119	2,83	154
123	4,19	325,44
126	13,9	
127	0,21	21,62
129	15,5	>199
131	0,15	199,01
132	0,53	>22,4
133	25,47	466,92
134	3,28	>245,4
135	0,48	
136	1,95	
138	1,31	
139	10,64	228
141	12,08	228
143	19,6	>74,1
144	2,8	
145	24,9	
163	1,34	232
164	4,3	
177	2,01	122
178	7,42	>471
179	12,6	
180	18,1	>471
181	8,57	
182	3,48	

*ECR = pomer koncentrácie s rovnakou účinnosťou vzhľadom na NECA = 1 (pozri opis u pokusu s reportérovým génom).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Adenozínové deriváty všeobecného vzorca I



kde

X znamená O alebo CH₂,

R² znamená C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxyskupinu, atóm halogénu alebo atóm vodíka;

R³ znamená atóm vodíka, fenyl, prípadne substituovaný atómom halogénu, 5- alebo 6-člennú heteroarylovú skupinu, C₁₋₆alkoxyskupinu, C₁₋₆alkyl-O(CH₂)_n, kde n znamená 0 až 6, C₃₋₇cykloalkyl, C₁₋₆hydroxyalkyl, atóm halogénu, C₁₋₆alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, C₁₋₆alkenyl alebo C₁₋₆alkinyl, prípadne substituovaný aspoň jedným atómom halogénu,

Y a Z znamenajú O, N, CH alebo N(C₁₋₆alkyl),

W znamená CH, O, N, S alebo N(C₁₋₆alkyl),

príčom aspoň jeden zo symbolov W a Z znamená heteroatóm a v prípade, že Y, Z a/alebo W znamená atóm dusíka, je zrejma neprítomnosť ďalšieho atómu vodíka, za predpokladu, že v prípade, že W znamená skupinu CH, Z znamená atóm dusíka a Y atóm kyslíka, má R³ význam, odlišný od atómu vodíka,

R⁴ a R⁵ nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo C₁₋₆alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom,

R¹ znamená atóm vodíka alebo niektorú zo skupín:

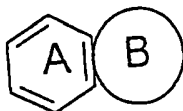
1) -(alk)_n-(C₃₋₇)cykloalkyl vrátane premosteného cykloalkylu, pričom cykloalkylová skupina môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami

zo skupiny OH, halogén, $-(C_{1-3})$ alkoxy, kde (alk) znamená C_{1-3} alkylén a n znamená 0 alebo 1,

2) alifatická heterocyklická skupina so 4 až 6 atómami v kruhu obsahujúca aspoň jeden heteroatóm zvolený z O, N a S, prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny $-(C_{1-3})$ alkyl, $-\text{CO}_2-(C_{1-4})$ alkyl, $-\text{CO}-(C_{1-3})$ alkyl, $-\text{S}(=\text{O})_n-(C_{1-3})$ alkyl, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$, kde skupiny R^a a R^b nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo skupinu C_{1-3} alkyl, alebo $=\text{O}$, a v prípade, že heterocyklický kruh obsahuje atóm síry, je tento atóm síry prípadne substituovaný skupinou $(=\text{O})_n$, kde n je 1 alebo 2,

3) priamy alebo rozvetvený C_{1-12} alkyl, ktorý prípadne obsahuje jeden alebo viacej atómov kyslíka, skupín $\text{S}(=\text{O})_n$, kde n je 0, 1 alebo 2, alebo atómov dusíka, a ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny: fenylyl, halogén, hydroxyskupina, C_{3-7} cykloalkyl alebo NR^aR^b , kde R^a a R^b nezávisle znamenajú atóm vodíka, C_{3-7} cykloalkyl alebo C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne substituovaný C_{3-7} cykloalkylovým zvyškom,

4) kondenzovaný bicyklický aromatický kruh vzorca



kde B znamená 5- alebo 6-člennú heterocyklickú aromatickú skupinu obsahujúcu jeden alebo viacej atómov O, N alebo S, kde bicyklický kruh je naviazaný na atóm dusíka všeobecného vzorca I cez atóm kruhu A a kruh B je prípadne substituovaný skupinou $-\text{CO}_2-(C_{1-3})$ alkyl),

5) fenylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny: halogén, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{alk})_n\text{OH}$, $-(\text{alk})_n\text{kyano}$, $-(\text{O})_n-(C_{1-6})$ alkyl, prípadne substituovaný jedným alebo viacerými atómami halogénu, $-(\text{alk})_n\text{nitro}$, $-(\text{O})_m-(\text{alk})_n-\text{CO}_2\text{R}^c$, $-(\text{alk})_n-\text{CONR}^c\text{R}^d$, $-(\text{alk})_n-\text{COR}^c$, $-(\text{alk})_n-\text{SOR}^e$, $-(\text{alk})_n-\text{SO}_2\text{R}^e$, $-(\text{alk})_n\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-(\text{alk})_n\text{OR}^c$, $-(\text{alk})_n-(\text{CO})_m-\text{NHSO}_2\text{R}^e$, $-(\text{alk})_n-\text{NHCOR}^c$, $-(\text{alk})_n\text{NR}^c\text{R}^d$, kde m a n znamenajú 0 alebo 1 a alk znamená C_{1-6} alkylénovú skupinu alebo C_{2-6} alkenylovú skupinu,

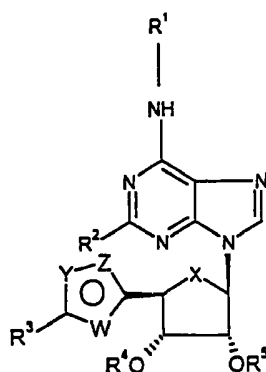
6) fenylová skupina substituovaná 5- alebo 6-člennou heterocyklickou aromatickou skupinou, kde heterocyklická aromatická skupina je prípadne substituovaná skupinou C_{1-3} alkyl alebo NR^cR^d ,

pričom skupiny R^c a R^d môžu každá nezávisle znamenať atóm vodíka alebo skupinu C_{1-3} alkyl, alebo ak v skupine NR^cR^d , R^c a R^d spolu s atómom dusíka tvoria 5- alebo 6-členný heterocyklický kruh, prípadne obsahujúci ďalšie heteroatómy, pričom tento heterocyklický kruh môže byť prípadne substituovaný jednou alebo viacerými C_{1-3} alkylovými skupinami,

R^e znamená C_{1-3} alkyl,

ako aj soli a solváty týchto zlúčenín, najmä fyziologicky prijateľné soli a solváty na použitie na liečebné účely ako agonisty na adenzínovom receptore A1.

2. Adenzínové deriváty všeobecného vzorca Ia



(Ia)

kde

X znamená O alebo CH_2 ,

R^2 znamená C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy skupinu, atóm halogénu alebo atóm vodíka;

R^3 znamená atóm vodíka, fenyl, prípadne substituovaný atómom halogénu, 5- alebo 6-člennú heteroarylovú skupinu, C_{1-6} alkoxy skupinu, C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne substituovaný aspoň jedným atómom halogénu, C_{3-7} cykloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl alebo atóm halogénu,

Y a Z znamenajú O, N alebo CH,

W znamená CH, O, N alebo S,

pričom aspoň jeden zo symbolov W a Z znamená heteroatóm a v prípade, že Y, Z a/alebo W znamená atóm dusíka, je zrejmá prítomnosť alebo neprítomnosť ďalšieho atómu vodíka,

za predpokladu, že v prípade, že W znamená skupinu CH, Z znamená atóm dusíka a Y atóm kyslíka, má R^3 význam, odlišný od atómu vodíka,

R^4 a R^5 nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom,

R^1 znamená atóm vodíka alebo niektorú zo skupín:

1) $-(alk)_n-(C_{3-7})$ cykloalkyl vrátane premosteného cykloalkylu, pričom cykloalkylová skupina môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zo skupiny OH, halogén, $-(C_{1-3})$ alkoxy, kde (alk) znamená C_{1-3} alkylén a n znamená 0 alebo 1,

2) alifatická heterocyklická skupina so 4 až 6 atómami v kruhu obsahujúca aspoň jeden heteroatóm zvolený z O, N a S, prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny $-(C_{1-3})$ alkyl, $-CO_2-(C_{1-4})$ alkyl, $-CO-(C_{1-3})$ alkyl, $-S(=O)_n-(C_{1-3})$ alkyl, $-CONR^aR^b$, kde skupiny R^a a R^b nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo skupinu C_{1-3} alkyl, alebo =O, a v prípade, že heterocyklický kruh obsahuje atóm síry, je tento atóm síry prípadne substituovaný skupinou $(=O)_n$, kde n je 1 alebo 2,

3) priamy alebo rozvetvený C_{1-12} alkyl, ktorý prípadne obsahuje jeden alebo viacej atómov kyslíka, skupín $S(=O)_n$, kde n je 0, 1 alebo 2, alebo atómov dusíka, a ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny: fenylyl, halogén, hydroxyskupina, C_{3-7} cykloalkyl alebo NR^aR^b , kde R^a a R^b nezávisle znamenajú atóm vodíka, C_{3-7} cykloalkyl alebo C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne substituovaný C_{3-7} cykloalkylovým zvyškom,

4) kondenzovaný bicyklický aromatický kruh vzorca



kde B znamená 5- alebo 6-člennú heterocyklickú aromatickú skupinu obsahujúcu jeden alebo viacej atómov O, N alebo S, kde bicyklický kruh je naviazaný na atóm

dusíka všeobecného vzorca I cez atóm kruhu A a kruh B je prípadne substituovaný skupinou $-\text{CO}_2-(\text{C}_{1-3}\text{alkyl})$,

5) fenylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny: halogén, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{alk})_n\text{OH}$, $-(\text{alk})_n\text{kyano}$, $-(\text{O})_n-(\text{C}_{1-6})\text{alkyl}$, prípadne substituovaný jedným alebo viacerými atómami halogénu, $-(\text{alk})_n\text{nitro}$, $-(\text{O})_m-(\text{alk})_n-\text{CO}_2\text{R}^c$, $-(\text{alk})_n-\text{CONR}^c\text{R}^d$, $-(\text{alk})_n-\text{COR}^c$, $-(\text{alk})_n-\text{SOR}^e$, $-(\text{alk})_n-\text{SO}_2\text{R}^e$, $-(\text{alk})_n\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-(\text{alk})_n\text{OR}^c$, $-(\text{alk})_n-(\text{CO})_m-\text{NHSO}_2\text{R}^e$, $-(\text{alk})_n-\text{NHCOR}^c$, $-(\text{alk})_n\text{NR}^c\text{R}^d$, kde m a n znamenajú 0 alebo 1 a alk znamená C_{1-6} alkylénovú skupinu alebo C_{2-6} alkenylovú skupinu,

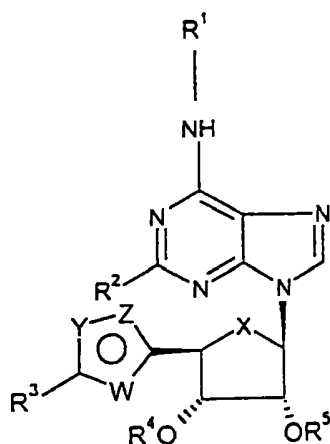
6) fenylová skupina substituovaná 5- alebo 6-člennou heterocyklickou aromatickou skupinou, kde heterocyklická aromatická skupina je prípadne substituovaná skupinou $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$ alebo NR^cR^d ,

pričom skupiny R^c a R^d môžu každá nezávisle znamenať atóm vodíka alebo skupinu $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, alebo ak v skupine NR^cR^d , R^c a R^d spolu s atómom dusíka tvoria 5- alebo 6-členný heterocyklický kruh, prípadne obsahujúci ďalšie heteroatómy, tento heterocyklický kruh môže byť prípadne substituovaný jednou alebo viacerými $\text{C}_{1-3}\text{alkylovými}$ skupinami,

R^e znamená $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$,

ako aj soli a solváty týchto zlúčenín, najmä fyziologicky prijateľné soli a solváty na použitie na liečebné účely ako agonisty na adenzínovom receptore A1.

3. Adenzínové deriváty všeobecného vzorca Ib



(Ib)

kde

X znamená O alebo CH₂,

R² znamená C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxyskupinu, atóm halogénu alebo atóm vodíka;

R³ znamená atóm vodíka, fenylyl, prípadne substituovaný atómom halogénu, 5- alebo 6-člennú heteroarylovú skupinu, C₁₋₆alkoxyskupinu, C₁₋₆alkyl-O(CH₂)_n, kde n znamená 0 až 6, C₃₋₇cykloalkyl, C₁₋₆hydroxyalkyl, atóm halogénu, C₁₋₆alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, C₁₋₆alkenyl alebo C₁₋₆alkinyl, prípadne substituovaný aspoň jedným atómom halogénu,

Y a Z znamenajú O, N, CH alebo N(C₁₋₆alkyl),

W znamená CH, O, N, S alebo N(C₁₋₆alkyl),

pričom aspoň jeden zo symbolov W a Z znamená heteroatóm a v prípade, že Y, Z a/alebo W znamená atóm dusíka, je zrejmá prítomnosť alebo neprítomnosť ďalšieho atómu vodíka,

za predpokladu, že v prípade, že W znamená skupinu CH, Z znamená atóm dusíka a Y atóm kyslíka, má R³ význam, odlišný od atómu vodíka,

R⁴ a R⁵ nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo C₁₋₆alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom,

R¹ znamená atóm vodíka alebo niektorú zo skupín:

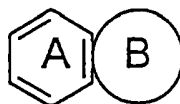
1) -(alk)_n-(C₃₋₇)cykloalkyl vrátane premosteného cykloalkylu, pričom cykloalkylová skupina môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zo skupiny OH, halogén, -(C₁₋₃)alkoxy, kde (alk) znamená C₁₋₃alkylén a n znamená 0 alebo 1,

2) alifatická heterocyklická skupina so 4 až 6 atómami v kruhu obsahujúca aspoň jeden heteroatóm zvolený z O, N a S, prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny -(C₁₋₃)alkyl, -CO₂-(C₁₋₄)alkyl, -CO-(C₁₋₃alkyl), -S(=O)_n-(C₁₋₃alkyl), -CONR^aR^b, kde skupiny R^a a R^b nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo skupinu C₁₋₃alkyl, alebo =O, a v prípade, že heterocyklický kruh obsahuje atóm síry, je tento atóm síry prípadne substituovaný skupinou (=O)_n, kde n je 1 alebo 2,

3) priamy alebo rozvetvený C₁₋₁₂alkyl, ktorý prípadne obsahuje jeden alebo viacej atómov kyslíka, skupín S(=O)_n, kde n je 0, 1 alebo 2, alebo atómov dusíka, a ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny:

fenyl, halogén, hydroxyskupina, C₃₋₇cykloalkyl alebo NR^aR^b, kde R^a a R^b nezávisle znamenajú atóm vodíka, C₃₋₇cykloalkyl alebo C₁₋₆alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne substituovaný C₃₋₇cykloalkylovým zvyškom,

4) kondenzovaný bicyklický aromatický kruh vzorca



kde B znamená 5- alebo 6-člennú heterocyklickú aromatickú skupinu obsahujúcu jeden alebo viacej atómov O, N alebo S, kde bicyklický kruh je naviazaný na atóm dusíka všeobecného vzorca I cez atóm kruhu A a kruh B je prípadne substituovaný skupinou -CO₂-(C₁₋₃alkyl),

5) fenylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny: halogén, -SO₃H, -(alk)_nOH, -(alk)_nkyano, -(O)_n-(C₁₋₆)alkyl, prípadne substituovaný jedným alebo viacerými atómami halogénu, -(alk)_nnitro, -(O)_m-(alk)_n-CO₂R^c, -(alk)_n-CONR^cR^d, -(alk)_n-COR^c, -(alk)_n-SOR^e, -(alk)_n-SO₂R^e, -(alk)_nSO₂NR^cR^d, -(alk)_nOR^c, -(alk)_n-(CO)_m-NHSO₂R^e, -(alk)_n-NHCOR^c, -(alk)_nNR^cR^d, kde m a n znamenajú 0 alebo 1 a alk znamená C₁₋₆alkylénovú skupinu alebo C₂₋₆alkenylovú skupinu,

6) fenylová skupina substituovaná 5- alebo 6-člennou heterocyklickou aromatickou skupinou, kde heterocyklická aromatická skupina je prípadne substituovaná skupinou C₁₋₃alkyl alebo NR^cR^d,

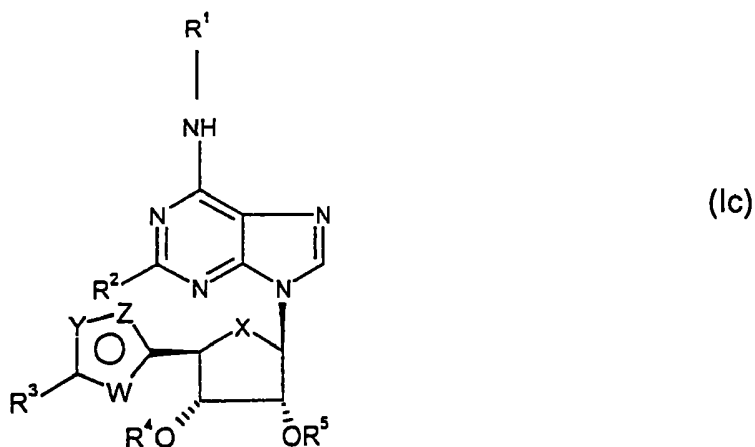
príčom skupiny R^c a R^d môžu každá nezávisle znamenať atóm vodíka alebo skupinu C₁₋₃alkyl, alebo ak v skupine NR^cR^d, R^c a R^d spolu s atómom dusíka tvoria 5- alebo 6-členný heterocyklický kruh, prípadne obsahujúci ďalšie heteroatómy, tento heterocyklický kruh môže byť prípadne substituovaný jednou alebo viacerými C₁₋₃alkylovými skupinami,

R^e znamená C₁₋₃alkyl,

za predpokladu, že v prípade, že R⁴ a R⁵ znamenajú atómy vodíka a R² znamená atóm halogénu, má R³ význam, odlišný od metylovej, etylovej *n*-propylovej, izopropylovej alebo cyklopropylovej skupiny, od skupiny CH(OH)CH₃ a od C₁₋₃-alkoxyskupiny,

ako aj soli a solváty týchto zlúčenín, najmä ich fyziologicky prijateľné solváty a soli.

4. Adenozínové deriváty všeobecného vzorca Ic



kde

X znamená O alebo CH₂,

R² znamená C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxyskupinu, atóm halogénu alebo atóm vodíka;

R³ znamená atóm vodíka, fenyľ, prípadne substituovaný atómom halogénu, 5- alebo 6-člennou heteroarylovú skupinu, C₁₋₆alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne substituovaný aspoň jedným atómom halogénu, C₃₋₇cykloalkyl, C₁₋₆-hydroxyalkyl alebo atóm halogénu,

Y a Z znamenajú O, N alebo CH,

W znamená CH, O, N alebo S,

pričom aspoň jeden zo symbolov W a Z znamená heteroatóm a v prípade, že Y, Z a/alebo W znamená atóm dusíka, je zrejmá prítomnosť alebo neprítomnosť ďalšieho atómu vodíka,

za predpokladu, že v prípade, že W znamená skupinu CH, Z znamená atóm dusíka a Y atóm kyslíka, má R³ význam, odlišný od atómu vodíka,

R⁴ a R⁵ nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo C₁₋₆alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom,

R¹ znamená atóm vodíka alebo niektorú zo skupín:

1) -(alk)_n-(C₃₋₇)cykloalkyl vrátane premosteného cykloalkylu, pričom cykloalkylová skupina môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zo skupiny OH, halogén, -(C₁₋₃)alkoxy, kde (alk) znamená C₁₋₃alkylén a n znamená 0 alebo 1,

2) alifatická heterocyklická skupina so 4 až 6 atómami v kruhu obsahujúca aspoň jeden heteroatóm zvolený z O, N a S, prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny $-(C_{1-3})\text{alkyl}$, $-\text{CO}_2-(C_{1-4})\text{alkyl}$, $-\text{CO}-(C_{1-3})\text{alkyl}$, $-\text{S}(=\text{O})_n-(C_{1-3})\text{alkyl}$, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$, kde skupiny R^a a R^b nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo skupinu $C_{1-3}\text{alkyl}$, alebo $=\text{O}$, a v prípade, že heterocyklický kruh obsahuje atóm síry, je tento atóm síry prípadne substituovaný skupinou $(=\text{O})_n$, kde n je 1 alebo 2,

3) priamy alebo rozvetvený $C_{1-12}\text{alkyl}$, ktorý prípadne obsahuje jeden alebo viacej atómov kyslíka, skupín $\text{S}(=\text{O})_n$, kde n je 0, 1 alebo 2, alebo atómov dusíka, a ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo väčším počtom substituentov zo skupiny: fenyľ, halogén, hydroxyskupina, $C_{3-7}\text{cykloalkyl}$ alebo NR^aR^b , kde R^a a R^b nezávisle znamenajú atóm vodíka, $C_{3-7}\text{cykloalkyl}$ alebo $C_{1-6}\text{alkyl}$ s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne substituovaný $C_{3-7}\text{cykloalkyl}$ ovým zvyškom,

4) kondenzovaný bicyklický aromatický kruh vzorca



kde B znamená 5- alebo 6-člennú heterocyklickú aromatickú skupinu obsahujúcu jeden alebo viacej atómov O, N alebo S, kde bicyklický kruh je naviazaný na atóm dusíka všeobecného vzorca I cez atóm kruhu A a kruh B je prípadne substituovaný skupinou $-\text{CO}_2-(C_{1-3})\text{alkyl}$,

5) fenylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zvolenými zo skupiny: halogén, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{alk})_n\text{OH}$, $-(\text{alk})_n\text{kyano}$, $-(\text{O})_n-(C_{1-6})\text{alkyl}$, prípadne substituovaný jedným alebo viacerými atómami halogénu, $-(\text{alk})_n\text{nitro}$, $-(\text{O})_m-(\text{alk})_n-\text{CO}_2\text{R}^c$, $-(\text{alk})_n-\text{CONR}^c\text{R}^d$, $-(\text{alk})_n-\text{COR}^c$, $-(\text{alk})_n-\text{SOR}^e$, $-(\text{alk})_n-\text{SO}_2\text{R}^e$, $-(\text{alk})_n\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-(\text{alk})_n\text{OR}^c$, $-(\text{alk})_n-(\text{CO})_m-\text{NHSO}_2\text{R}^e$, $-(\text{alk})_n-\text{NHCOR}^c$, $-(\text{alk})_n\text{NR}^c\text{R}^d$, kde m a n znamenajú 0 alebo 1 a alk znamená $C_{1-6}\text{alkylénovú}$ skupinu alebo $C_{2-6}\text{alkenylovú}$ skupinu,

6) fenylová skupina substituovaná 5- alebo 6-člennou heterocyklickou aromatickou skupinou, kde heterocyklická aromatická skupina je prípadne substituovaná skupinou $C_{1-3}\text{alkyl}$ alebo NR^cR^d ,

príčom skupiny R^c a R^d môžu každá nezávisle znamenať atóm vodíka alebo skupinu C_{1-3} alkyl, alebo ak v skupine NR^cR^d , R^c a R^d spolu s atómom dusíka tvoria 5- alebo 6-členný heterocyklický kruh, prípadne obsahujúci ďalšie heteroatómy, tento heterocyklický kruh môže byť prípadne substituovaný jednou alebo viacerými C_{1-3} alkylovými skupinami,

R^e znamená C_{1-3} alkyl,

za predpokladu, že v prípade, že R^4 a R^5 znamenajú atómy vodíka a R^2 znamená atóm halogénu, má R^3 význam, odlišný od metylovej, etylovej *n*-propylovej, izopropylovej alebo cyklopropylovej skupiny, od skupiny $CH(OH)CH_3$ a od C_{1-3} -alkoxyskupiny,

ako aj soli a solváty týchto zlúčenín, najmä ich fyziologicky prijateľné solváty a soli.

5. Adenozínové deriváty všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 4 s malou alebo žiadnou agonistickou účinnosťou na receptore A3.

6. Adenozínové deriváty všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 5, v ktorých heterocyklické skupiny s obsahom W, Y a Z zahrnujú izoxazolovú, oxadiazolovú, pyrazolovú, oxazolovú, triazolovú a tiadiazolovú skupinu.

7. Adenozínové deriváty všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 6, v ktorých heterocyklické skupiny s obsahom W, Y a Z sú izoxazolová skupina a 1,2,4- a 1,3,4-oxadiazolová skupina.

8. Adenozínové deriváty všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 7, v ktorých R^2 znamená atóm vodíka, metyl, metoxyskupinu alebo atóm halogénu, výhodne atóm vodíka alebo chlóru.

9. Adenozínové deriváty všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 8, v ktorých R^1 znamená skupinu $(alk)_n-C_{3-6}$ cykloalkyl, kde *n* znamená 0 alebo 1 a cykloalkylová časť je nesubstituovaná alebo substituovaná aspoň jedným substituentom zo skupiny zahrnujúcej atóm halogénu, najmä fluóru a hydroxyskupinu, *n* = 0.

10. Adenozínové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 9, v ktorých cykloalkylová časť je nesubstituovaná alebo substituovaná jednou skupinou OH.

11. Adenozínové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 10, v ktorých cykloalkylová skupina obsahuje v kruhu 5 atómov uhlíka.

12. Adenozínové deriváty všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 8, v ktorých R^1 znamená substituovanú alebo nesubstituovanú alifatickú heterocyklickú skupinu, pričom substituent sa volí zo skupiny $-CO_2-C_{1-4}$ alkyl.

13. Adenozínové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 12, v ktorých je alifatická heterocyklická skupina nesubstituovaná alebo ak je substituovaná $-CO_2-C_{1-4}$ alkylom, je heteroatómom atóm dusíka a substituent je priamo viazaný na atóm dusíka v kruhu.

14. Adenozínové deriváty všeobecného vzorca I podľa nárokov 12 a 13, v ktorých je heterocyklický kruh 6-členný.

15. Adenozínové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 14, v ktorých heterocyklický kruh obsahuje len 1 heteroatóm zo skupiny O, N alebo S.

16. Adenozínové deriváty všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 8, v ktorých R^1 znamená C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne s reťazcom, prerušeným aspoň jednou skupinou $S(=O)_n$ a/alebo N, pričom v prípade, že sa v reťazci nachádza skupina $S(=O)_n$, znamená n výhodne 1 alebo 2 a skupina je nesubstituovaná alebo je substituovaná aspoň jednou hydroxyskupinou.

17. Adenozínové deriváty všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 8, v ktorých R^1 znamená fenyľ, substituovaný 1 alebo 2 substituentami zo skupiny hydroxyskupina, alkyl, najmä C_{1-4} alkyl a atóm halogénu.

18. Adenozínové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 17, v ktorých je fenyľ disubstituovaný v polohe 2,4.

19. Adenozínové deriváty všeobecného vzorca I podľa nárokov 16 a 17, v ktorých obidvoma substituentami sú atómy halogénu.

20. Adenozínové deriváty všeobecného vzorca I podľa niektorého z nárokov 1 až 19, v ktorých R⁴ a R⁵ znamenajú atómy vodíka.

21. Adenozínové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1, vybrané zo skupiny:

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-*terc*-butyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-5-[6-(tetrahydropyrán-4-yl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

etyľester kyseliny 4-{9-[5S-(5-*terc*-butyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydrofurán-2R-yl]-9H-purín-6-ylamino}-piperidín-1-karboxylovej,

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-izopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-5-[6-(tetrahydropyrán-4-yl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

etyľester kyseliny 4-{9-[5S-(5-cyklopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydrofurán-2R-yl]-9H-purín-6-ylamino}-piperidín-1-karboxylovej,

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-*terc*-butyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-5-[6-(4-chlór-2-fluórfenyl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-etyloxazol-2-yl)-5-[6-(tetrahydropyrán-4-yl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

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

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

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

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-*terc*-butylizoxazol-5-yl)-5-[6-(tetrahydropyrán-4-yl-amino)-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

etyl-4-{{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3,4-dihydroxy-5-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-
 furán-2-yl]-9*H*-purín-6-yl} amino}-piperidín-1-karboxylát,
 (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[3-(*terc*-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-{6-[(cyklopropylmetyl)-
 amino]-9*H*-purín-9-yl}-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[3-(*terc*-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-{6-[(izobutylamino)-9*H*-purín-
 9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-izopropyl-1,2,4-oxa-
 diazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 2-{{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3,4-dihydroxy-5-(3-izopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-
 furán-2-yl]-9*H*-purín-6-yl} amino}-*N*-metyletánsulfónamid,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(3,4-difluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-izopropyl-1,2,4-oxadiazol-
 5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-cyklopropyl-1,2,4-
 oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[5-(*terc*-butyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-5-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-
 purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2-chlór-4-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(5-izopropyl-4*H*-1,2,4-
 triazol-3-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(5-cyklopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-[6-(tetrahydro-2*H*-pyrán-4-
 ylamino)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[5-(*terc*-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-[6-(2-chlór-4-fluóranilín)-9*H*-
 purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[3-(*terc*-butyl)-izoxazol-5-yl]-5-{6-[(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tio-
 pyrán-4-yl)amino]-9*H*-purín-9-yl}-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 2-{{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[5-(*terc*-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3,4-dihydroxytetrahydro-
 furán-2-yl]-9*H*-purín-6-yl} amino}-*N*-etyletánsulfónamid,
 2-{{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[5-(*terc*-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3,4-dihydroxytetrahydro-
 furán-2-yl]-9*H*-purín-6-yl} amino}-*N*-(3-metylfenyl)etyletánsulfónamid,
 2-{{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3,4-dihydroxy-5-[(5-metyl-1,3-oxazol-2-yl)-tetrahydrofurán-2-
 yl]-9*H*-purín-6-yl} amino}-*N*-metyletánsulfónamid,

- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(cyklopentylamino)-9*H*-purín-9-yl]-5-[3-(metoxymetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(5-etyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-[6-(izopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-[[1*S*,2*S*]-2-hydroxycyklopentyl]aminó]-9*H*-purín-9-yl]-5-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-chlór-6-[(1-etylpropyl)amino]-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol, formiát (1:2),
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-chlór-6-(1-etylpropylamino)-purín-9-yl]-5-(3-cyklopropyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol, diformiát,
- (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(5-etyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-[6-(izopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(3-etylizoxazol-5-yl)-5-[6-(tetrahydro-2*H*-pyrán-4-ylamino)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(3-etylizoxazol-5-yl)-5-[6-[[1*S*,2*S*]-2-hydroxycyklopentyl]aminó]-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- etyl-4-{{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etylizoxadiazol-5-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-9*H*-purín-6-yl} amino}-piperidín-1-karboxylát,
- (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[5-(*terc*-butyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-5-[6-(tetrahydro-2*H*-pyrán-4-ylamino)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(5-izopropyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-5-[6-(tetrahydro-2*H*-pyrán-4-ylamino)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-chlór-6-(2-chlór-4-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(5-metyl-1,3-oxazol-2-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-metylizoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-propylizoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
- (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-chlór-6-(tetrahydro-2*H*-pyrán-4-ylamino)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

etyl-4-{{2-chlór-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etylizoxazol-5-yl)-3,4-dihydroxytetrahydro-
 furán-2-yl]-9*H*-purín-6-yl} amino}-piperidín-1-karboxylát,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-{2-chlór-6-[[1*S*,2*S*)-2-hydroxycyklopentyl]amino]-9*H*-purín-9-yl}-5-
 (3-etylizoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-{2-chlór-6-[[2-(etylsulfonyl)etyl]amino]-9*H*-purín-9-yl}-5-(3-etylizo-
 xazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-chlór-6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-
 yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-chlór-6-(2-chlór-4-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-
 yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-chlór-6-(2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)-tetra-
 hydrofuran-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-chlór-6-(2-chlóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)tetra-
 hydrofuran-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-{6-[[1*S*,2*S*)-2-hydroxycyklopentyl]amino]-9*H*-purín-9-yl}-5-[3-
 (hydroxymetyl)izoxazol-5-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
 etyl-4-{{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3,4-dihydroxy-5-[3-(hydroxymetyl)izoxazol-5-yl]-tetra-
 hydrofuran-2-yl]-9*H*-purín-6-yl} amino}-piperidín-1-karboxylát,
 (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[3-(hydroxymetyl)izoxazol-5-yl]-5-[6-(tetrahydro-2*H*-pyrán-4-
 ylamino)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)-
 tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2-chlór-4-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)-
 tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(3-etylizoxazol-5-yl)-5-[6-(2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydro-
 furán-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2-chlóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)-tetrahydro-
 furán-3,4-diol,
 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[5-(*terc*-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-[6-(piperidín-4-ylamino)-9*H*-
 purín-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-chlór-6-[(1-etylpropyl)amino]]-9*H*-purín-9-yl]-5-(5-etylizoxazol-3-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol, formiát,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(3-brómizoxazol-5-yl)-5-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[3-(*terc*-butyl)izoxazol-5-yl]-5-[6-[[1-(metylsulfonyl)piperidín-4-yl]-amino]-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[3-(*terc*-butyl)izoxazol-5-yl]-5-[6-[[1-(propylsulfonyl)piperidín-4-yl]-amino]-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[3-(*terc*-butyl)izoxazol-5-yl]-5-[6-[[1-(izopropylsulfonyl)piperidín-4-yl]-amino]-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[3-(*terc*-butyl)izoxazol-5-yl]-5-[6-[[1-(etylulfonyl)piperidín-4-yl]-amino]-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[3-(*terc*-butyl)izoxazol-5-yl]-5-[2-chlór-6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[3-(*terc*-butyl)izoxazol-5-yl]-5-[2-chlór-6-(2-chlór-4-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

2-{{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[3-(*terc*-butyl)izoxazol-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-2-chlór-9*H*-purín-6-yl} amino}-*N*-etyletánsulfónamid,

2-{{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[3-(*terc*-butyl)izoxazol-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-2-chlór-9*H*-purín-6-yl} amino}-*N*-izopropyletánsulfónamid,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[3-(*terc*-butyl)izoxazol-5-yl]-5-[2-chlór-6-(tetrahydro-2*H*-pyrán-4-ylamino)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-pyridín-3-yl-izoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-[3-(4-hydroxybutyl)-izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

2-{{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[3-(*terc*-butyl)izoxazol-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-9*H*-purín-6-yl} amino}-*N*-etyletánsulfónamid,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(cyklopentylamino)-9*H*-purín-9-yl]-5-[5-(trifluórmetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyklopentyl]amino]-9*H*-purín-9-yl]-5-[5-(trifluórmetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol,
 etyl-4-{{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3,4-dihydroxy-5-[5-(trifluórmetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-tetrahydrofurán-2-yl]-9*H*-purín-6-yl} amino}-piperidín-1-karboxylát,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-cyklopropylizoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[3-(*terc*-butyl)izoxazol-5-yl]-5-[6-[(1-butyl)piperidín-4-yl]amino]-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 izopropyl-4-{{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[3-(*terc*-butyl)izoxazol-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-9*H*-purín-6-yl} amino}-piperidín-1-karboxylát,
 (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[3-(*terc*-butyl)izoxazol-5-yl]-5-[6-[(1-(2,2,2-trifluóracetyl)piperidín-4-yl)amino]-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 metyl-4-{{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[3-(*terc*-butyl)izoxazol-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-9*H*-purín-6-yl} amino}-piperidín-1-karboxylát,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2-chlór-4-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(2-chlóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-chlór-6-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyklopentyl]amino]-9*H*-purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)-izoxazol-5-yl]tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-chlór-6-(tetrahydro-2*H*-pyrán-4-ylamino)-9*H*-purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 2-{{2-chlór-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3,4-dihydroxy-5-[3-(hydroxymetyl)izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-2-yl]-9*H*-purín-6-yl} amino}-*N*-etyletánsulfónamid,

ethyl-4-{{2-chlór-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3,4-dihydroxy-5-[3-(hydroxymetyl)izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-2-yl]-9*H*-purín-6-yl} amino}-piperidín-1-karboxylát,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-chlór-6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)-izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-chlór-6-(2-chlór-4-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)-izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[2-chlór-6-(2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-[3-(hydroxymetyl)-izoxazol-5-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(3-etylizoxazol-5-yl)-5-[2-metoxi-6-(tetrahydro-2*H*-pyrán-4-yl-amino)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 metyl-4-{{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-etylizoxazol-5-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofurán-2-yl]-2-metoxi-9*H*-purín-6-yl} amino}-piperidín-1-karboxylát,
 (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(3-etylizoxazol-5-yl)-5-{6-[[1*S*,2*S*)-2-hydroxycyklopentyl]amino}-2-metoxi-9*H*-purín-9-yl} tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(3-etylizoxazol-5-yl)-5-{6-[[2-(etylsulfonyl)etyl]amino]-2-metoxi-9*H*-purín-9-yl} tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(2-chlór-4-fluóranilín)-2-metoxi-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(3-etylizoxazol-5-yl)-5-[6-(2-fluóranilín)-2-metoxi-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-2-metoxi-9*H*-purín-9-yl]-5-(3-etylizoxazol-5-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[3-(*terc*-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[5-(*terc*-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-[2-chlór-6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-tetrahydrofurán-3,4-diol,
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-[6-(4-chlór-2-fluóranilín)-9*H*-purín-9-yl]-5-(5-izopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-tetrahydrofurán-3,4-diol.

22. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje adenzínový derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 21 spolu s farmaceuticky prijateľným riedidlom alebo nosičom.

23. Adenzínové deriváty všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 21 na použitie na liečenie pacienta trpiaceho stavom, pri ktorom je výhodné zníženie koncentrácie voľných mastných kyselín v krvnej plazme alebo zníženie srdcovej frekvencie alebo ak pacient trpí alebo je náchylný na ischemické ochorenie srdca, ochorenie periférnych ciev alebo mŕtvicu, alebo ak pacient trpí bolesťou, poruchami centrálného nervového systému alebo apnoickými poruchami v spánku.

24. Použitie adenzínových derivátov všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 21 na výrobu lieku na liečenie pacienta trpiaceho stavom, pri ktorom je výhodné zníženie koncentrácie voľných mastných kyselín v plazme alebo zníženie srdcovej frekvencie alebo ak pacient trpí alebo je náchylný na ischemické ochorenie srdca, ochorenie periférnych ciev alebo mŕtvicu, alebo ak pacient trpí bolesťou, poruchami centrálného nervového systému alebo apnoickými poruchami v spánku.