

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 63310 B1

7(51) C 07 H 19/167

A 61 K 31/70

C 07 D 473/00



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 103518

(22) Заявено на 22.06.99

(24) Начало на действие
на патента от: 22.12.97

Приоритетни данни

(31) 9626845	(32) 24.12.96	(33) GB
9626846	24.12.96	GB
9626852	24.12.96	GB
9720536	27.09.97	GB
9722730	29.10.97	GB

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 1 на 31.01.2000

(45) Отпечатано на 28.09.2001

(46) Публикувано в бюлетин № 9
на 28.09.2001

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетател(и):

GLAXO GROUP LIMITED, GREENFORD,
MIDDLESEX (GB)

(72) Изобретател(и):

David George Allen

Michael David Barker

Brian Cox

Stevenage, Hertfordshire

Joanna Victoria Geden

Birmingham

Heather Hobbs

Suzanne Elaine Keeling

Alison Judith Redgrave

Stevenage, Hertfordshire (GB)

Thomas Davis Roper IV

Research Triangle Park, NC (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

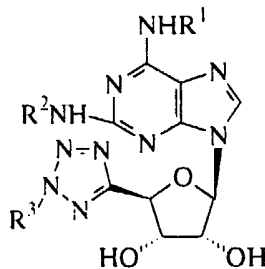
PCT/EP97/07197, 22.12.97

(87) № и дата на PCT публикация:

WO98/28319, 02.07.98

(54) 2-(ПУРИН-9-ИЛ)-ТЕТРАГИДРОФУРАН-3,4-ДИОЛОВИ ПРОИЗВОДНИ

(57) Съединенията имат формула



в която R¹, R² и R³ имат значенията, посочени в описанието. Изобретението се отнася до методи за получаване на посочените съединения, до фармацевтични състави, които ги съдържат, и до тяхното приложение в терапията на възпалителни заболявания.

41 претенции

BG 63310 B1

(54) 2-(ПУРИН-9-ИЛ)ТЕТРАХИДРОФУРАН-3,4-ДИОЛОВИ ПРОИЗВОДНИ

Област на техниката

Изобретението се отнася до нови химични съединения, до методи за тяхното получаване, фармацевтични състави, които ги съдържат, и тяхното приложение в терапията.

Предшестващо състояние на техниката

Възпалението е първична реакция при наранената тъкан или микробна инвазия и се характеризира с адхезия на левкоцити към ендотела, диapedеза и активиране в тъканта. Активирането на левкоцитите може да доведе до генериране на токсични кислородни радикали (като супероксиден анион) и освобождаване от гранулите на продукти като пероксидази и протеази). Левкоцитите в кръвообращението са неутрофили, еозинофили, базофили, моноцити и лимфоцити. Различните форми на възпаление включват различни видове инфилтриращи левкоцити, чиито специфичен профил се определя от профила на адхезионната молекула, цитокина и експресията на хемотактичен фактор в тъканта.

Основната функция на левкоцитите е да бранят организма-гостоприемник от инвазията на организми като бактерии и паразити. При нараняване или инфектиране на тъканта произтичат серия от действия, които предизвикват локално натрупване на левкоцити от кръвообращението в засегнатата тъкан. Левкоцитното натрупване осигурява системно разрушаване и фагоцитоза на чуждите и мъртви клетки, последвано от възстановяване на тъканта и разсейване на възпалителния инфилтрат. При хронични възпалителни състояния обаче, натрупването често е неподходящо, разсейването не се управлява адекватно и възпалителната реакция предизвиква разрушение на тъканта.

Има данни от изследвания както *in vitro*, така и *in vivo*, според които се предполага, че съединения, които са активни при агенозин A_{2a} рецептора ще имат противовъзпалително действие. Тази област е разгледана от Cronstein (1994). Изследвания върху изолирани неутрофили показват медирано от A₂ рецептора потискане на супероксидното генериране, дегранулация, агрегация и адхериране (Cronstein et al., 1983 and 1985; Burkey and Webster, 1993; Richter, 1992; Skubitz et al., 1988. Когато се използват средства, селективни за A_{2a} рецептора спрямо A_{2b} рецептора (напр. CGS21680), профилът на потискане изглежда съвместим с действието върху A_{2a} рецепторния подтип (Dianzani et al., 1994). Агенозиновите агонистите могат също да отслабват регулацията на други класове левкоцити (Elliot and Leonard, 1989; Peachell et al., 1989). Изследвания върху цели животни показаха, че противовъзпалителното действие на метотрексат се медира от агенозина и A₂ рецепторното активиране (Asako et al., 1993; Cronstein et al., 1993 and 1994). Самият агенозин и съединенията, които повишават нивото на

агенозин в кръвообращението показват също така противовъзпалителен ефект *in vivo* (Green et al., 1991; Rosengren et al., 1995). Повишените нива на агенозин при хората (както резултат от агенозин деаминазна дефицитност) резултира освен това в имуносупресия. (Hirshorn, 1993).

Известни заместени 4'-карбоксамидо- и 4'-тиоамидо-агенозинови производни, полезни при лечението на възпалителни заболявания, са описани в международните патентни заявки Nos. WO94/17090, WO96/02553, WO96/02543 (Glaxo Group). Заместени 4'-карбоксамидоагенозинови производни, полезни при лечение на деменция са описани в AU 8771946 (Hoechst Japan). Заместени 4'-хидроксиметилагенозинови производни, полезни при лечение на гастроинтестинални разстройства на мотилитета са описани в EP-A-423776 и EP-A-423777 (Searle). Заместени 4'-хидроксиметил-агенозинови производни, полезни като инхибитори на тромбоцитната агрегация са описани в BE-768925 (Takeda). 4'-Хидроксиметилагенозинови производни и техни 4'-естери, полезни като антихипертонични средства или с друго кардиоваскуларно действие, са описани в US 4663313, EP 139358 и US 4767747 (Warner Lambert), US 4985409 (Nippon Zoki) и US 5043325 (Whitby Research). 4-Хидроксиметилагенозиновите производни, полезни при лечение на аутоимунни разстройства са описани в US 5106837 (Scripps Research Institute). 4'-Хидроксиметилагенозинови производни, полезни като антиалергични средства са описани в US 4704381 (Boehringer Mannheim). Известни 4'-метразолилалкилагенозинови производни, полезни при лечение на сърдечни разстройства и заболявания на кръвообращението са описани в DT-A-2621470 (Pharma-Waldhof). Други 4'-карбоксамидоагенозинови производни, полезни при лечение на кардиоваскуларни състояния, са описани в

US 5219840, GB 2203149 и GB 2199036 (Sandoz), WO94/02497 (US Dept. Health), US 4968697 и EP 277917 (Ciba Geigy), US 5424297 (Univ. Virginia) и EP 232813 (Warner Lambert).

Други 4'-карбоксамидоагенозинови производни, без заместители в пуриновия пръстен във 2-ра позиция, са описани в DT 2317770, DT 2213180, US 4167565, US 3864483 и US 3966917 (Abbott Labs.), DT 2034785 (Boehringer Mannheim), JP 58174322 и JP 58167599 (Tanabe Seiyaku), WO92/05177 и US 5364862 (Rhone Poiulenc Rorer), EP 66918 (Procter and Gamble), WO86/00310 (Nelson), EP 222330, US 4962194, WO88/03147 и WO88/03148 (Warner Lambert) и US 5219839, WO95/18817 и WO93/14102 (Lab UPSA). 4'-Хидроксиметилагенозинови производни, без заместители в пуриновия пръстен във 2-ра позиция, са описани във WO95/11904 (Univ Florida).

4'-Заместени агенозинови производни, полезни като инхибитори на агенозинкиназа са описани във WO94/18215 (Gensia).

Други 4'-халогенометил-, метил-, тиоалкилметил- или алкоксиметилагенозинови производни са описани в EP 161128 и EP 181129 (Warner Lambert) и US 3983104 (Schering). Други 4'-карбоксамидоагенозинови производни са описани в US 7577528 (NIH), WO91/13082 (Whitby Research) и WO95/02604 (US Dept Helth).

Известни дезоксинуклеотиди, съдържащи тетразол, за които е установено, че не притежават противоинфекционно действие, са описани в Baker et al., (1974) Tetrahedron 30, 2939-2942. Други агенозинови производни, съдържащи тетразол, които се проявяват като инхибитори на тромбоцитната агрегация, са описани в Mester и Mesteer (1972) Pathologie-Biologie, 20 (Supp) 11-14.

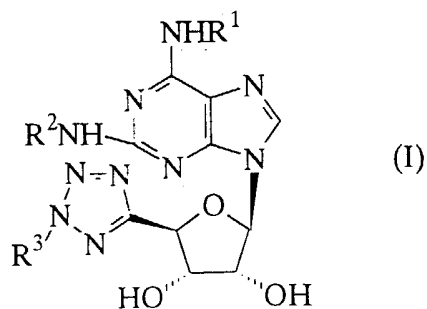
Известни нитрил съдържащи производни на рибозата са описани в Schmidt et al., (1974), Liebigs. Ann. Chem. 1856-1863.

Техническа същност на изобретението

Сега бяха открити нова група съединения, притежаващи в широк обхват противовъзпалителни свойства, които инхибират левкоцитното натрупване и активиране и които са агонисти на аденозин 2а рецептора. Следователно съединенията са потенциални терапевтици като предпазват тъканта от индуцирано от левкоцити увреждане при заболявания, в които левкоцитите са включени в мястото на възпалението. Съединенията от изобретението могат да представляват по-сигурна алтернатива в сравнение с кортикостероидите при лечение на възпалителни заболявания, чието използване може да бъде ограничено от техните странични ефекти.

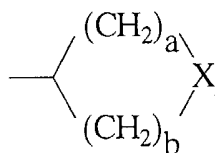
По-специално съединенията от настоящото изобретение могат да покажат подобрена характеристика в сравнение с известните A2a-селективни агонисти, с това, че те обикновено нямат изявена агонистична активност върху човешкия A3 рецептор. Освен това те могат да притежават даже A3 антагонистична активност. Тази характеристика може да се счита като предимство, тъй като A3 рецепторите са открити и върху левкоцити (например еозинофил) и други възпалителни клетки (например мастни клетки) и активирането на тези рецептори може да има провъзпалителен ефект (Kohn et al., 1996; Van Schaik et al., 1996). Счита се даже, че бронхосвиващият ефект на аденозин при астматиците, може да се медира чрез аденозин A3 рецептора (Kohn et al., 1996).

Така настоящото изобретение осигурява съединения с формула I:



където R^1 и R^2 независимо един от друг представляват група, избрана от:

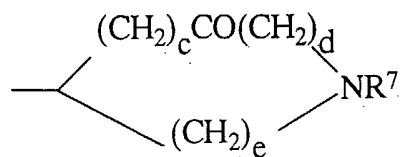
- (I) C_{3-8} -циклоалкил-;
- (II) водород;
- (III) арил₂-CHCH₂-
- (IV) C_{3-8} -циклоалкил- C_{1-6} -алкил-;
- (V) C_{1-8} -алкил-;
- (VI) арил- C_{1-6} -алкил-;
- (VII) R^4R^5N - C_{1-6} -алкил-;
- (VIII) C_{1-6} -алкил-CH(CH₂OH)-;
- (IX) арил- C_{1-5} -алкил-CH(CH₂OH)-;
- (X) арил- C_{1-5} алкил-C(CH₂OH)₂-;
- (XI) C_{3-8} -циклоалкил заместен независимо с една или повече $-(CH_2)_pR^6$ групи;
- (XII) $H_2NC(=NH)NHC_{1-6}$ -алкил-;
- (XIII) група с формула



или такава група, в която един метиленов въглероден атом, съседен на X или и двата, ако има такива, е заместен с метил;

- (XIV) $-C_{1-6}$ -алкил-OH;
- (XV) $-C_{1-8}$ -халогеноалкил;

(XVI) група с формула



и

(XVII) арил;

R^3 представлява метил, етил или изопропил;

R^4 и R^5 означават независимо един от друг водород, C_{1-6} -алкил-, арил, арил- C_{1-6} -алкил- или

NR^4R^5 заедно могат да представляват пиролидинил, пиперидинил, морфолинил, ацетидинил, азепинил, пиперазинил или N- C_{1-6} -алкилпиперазинил;

R^6 представлява OH, NH_2 или халоген;

R^7 представлява водород, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкиларил;

X представлява NR^7 , O, S, SO или SO_2 ;

p представлява 0 или 1;

a и b независимо представляват цяло число от 0 до 4, при условие, че $a + b$ е в границите на 3 до 5;

c, d и e представляват независимо цяло число от 0 до 3, при условие, че $c + d + e$ е в границите от 2 до 3;

и техни соли и солвати.

C_{1-6} -алкил включва алифатни въглеводородни групи, съдържащи 1 до 6 въглеродни атоми, които могат да са линейни или разклонени вериги и могат да бъдат наситени или ненаситени. C_{1-4} -алкил, C_{1-5} -алкил и C_{1-8} -алкил могат да се интерпретират по подобен начин.

Арил включва моно- и бициклични карбоциклични ароматни пръстени (например фенил, нафтил) и хетероциклични ароматни пръстени, съдържащи 1-3 хетероатоми, избрани от N, O и S (например пиридинил, пиримидинил, тиофенил, имидазолил,

хинолинил, фуранил, пиролил, оксазолил), като всички могат да бъдат евентуално заместени, например с C_{1-4} -алкил, халоген, хидрокси, нитро, C_{1-4} -алкокси, циано, амино, SO_2NH_2 или $-CH_2OH$.

Примери за C_{3-8} -циклоалкил за R^1 и R^2 включват моноциклични алкилови групи (например циклопентил, циклохексил) и бициклични алкилови групи (например норборнил като например екзо-норборн-2-ил).

Примери за $(арил)_2CHCH_2-$ за R^1 и R^2 включват Ph_2CHCH_2- или такава група, в която един или два фенилови радикала са заместени, например с C_{1-4} -алкил.

Примери за C_{3-8} -циклоалкил- C_{1-6} -алкил- за R^1 и R^2 включват етилциклохексил.

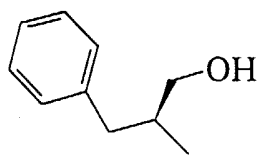
Примери за C_{1-8} -алкил за R^1 и R^2 включват $-(CH_2)_2C(Me)_3$, $-CH(Et)_2$ и $CH_2=C(Me)CH_2CH_2-$.

Примери за арил- C_{1-6} -алкил за R^1 и R^2 включват $-(CH_2)_2Ph$, $-CH_2Ph$ или всеки, в който Ph е заместен (един или повече пъти) с халоген (например йод), амино, метокси, хидрокси, $-CH_2OH$ или SO_2NH_2 ; $-(CH_2)_2$ -пиридинил (например $-(CH_2)_2$ пиридин-2-ил) евентуално заместен с амино; $(CH_2)_2$ -имидазолил или тази група, в която имидазолият е N-заместен с C_{1-6} -алкил (особено метил).

Примери за $R^4R^5N-C_{1-6}$ -алкил за R^1 и R^2 включват етилпиперидин-1-ил, етилпиролдин-1-ил, етилморфолин-1-ил, $-(CH_2)_2NH$ (пиридин-2-ил) и $-(CH_2)_2NH_2$.

Примери за C_{1-6} -алкил- $CH(CH_2OH)-$ за R^1 и R^2 включват $Me_2CHCH(CH_2OH)-$.

Примери за арил- C_{1-5} -алкил- $CH(CH_2OH)-$ за R^1 и R^2 включват $PhCH_2CH(CH_2OH)-$ особено

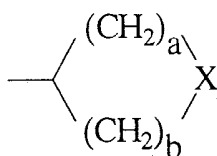


Примери за арил- C_{1-5} -алкил- $C(CH_2OH)_2$ - за R^1 и R^2 включват $PhCH_2C(CH_2OH)_2$.

Примери за C_{3-8} -циклоалкил, заместен независимо с един или повече $-(CH_2)_pR^6$ групи (например 1, 2 или 3 такива групи) за R^1 и R^2 включват 2-хидроксициклопентил и 4-аминоциклохексил (особено транс-4-аминоциклохексил).

Примери за $H_2NC(=NH)NHC_{1-6}$ -алкил за R^1 и R^2 включват $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_2$.

Примери за групи с формула

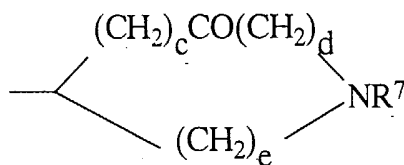


за R^1 и R^2 включват пиролидин-3-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил или производно, в което пръстенният азот е заместен с C_{1-6} -алкил (например метил) или бензил, тетрахидро-1,1-диокситиофен-3-ил, тетрахидропиран-4-ил, тетрахидротиипиран-4-ил и 1,1-диоксохексахидро-1.ламда.6-тиопиран-4-ил.

Примери за $-C_{1-6}$ -алкил-ОН групи за R^1 и R^2 включват $-CH_2CH_2OH$.

Примери за C_{1-8} -халогеноалкил за R^1 и R^2 включват $-CH_2CH_2Cl$ и $(CH_3)_2ClC(CH_2)_3$.

Примери за групи с формула



за R^1 и R^2 включват 2-оксопиролидин-4-ил, 2-оксопиролидин-5-ил или производно, в което пръстенният азот е заместен с C_{1-6} -алкил (например метил) или бензил.

Примери за арил за R^1 и R^2 включват фенил, евентуално заместен с халоген (например флуор, по-специално 4-флуоро).

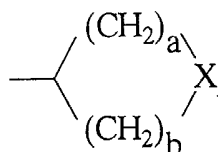
Примери за C_{1-6} -алкил за R^7 включват метил, а за C_{1-6} -алкил-арил за R^7 включват бензил.

Предпочита се R^1 и R^2 да не са едновременно водород.

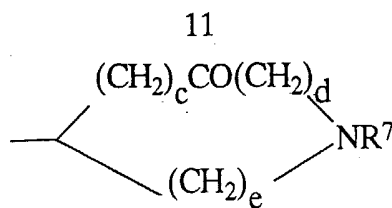
Предпочитана група съединения са тези съединения с формула I, в която:

R^1 и R^2 независимо един от друг представляват група, избрана от:

- (I) C_{3-8} -циклоалкил-;
- (II) водород;
- (III) арил₂-CHCH₂-
- (IV) C_{3-8} -циклоалкил- C_{1-6} -алкил-;
- (V) C_{1-8} -алкил-;
- (VI) арил- C_{1-6} -алкил-;
- (VII) R^4R^5N - C_{1-6} -алкил-;
- (VIII) C_{1-6} -алкил-CH(CH₂OH)-;
- (IX) арил- C_{1-5} -алкил-CH(CH₂OH)-;
- (X) арил- C_{1-5} -алкил-C(CH₂OH)₂-;
- (XI) C_{3-8} -циклоалкил, заместен независимо с една или повече (1,2, или 3) -(CH₂)_pR⁶ групи;
- (XII) H₂NC(=NH)NHC₁₋₆-алкил-;
- (XIII) група с формула



- (XIV) група с формула



и

(XV) арил;

R^4 и R^5 означаваат независимо един од друг водород, C_{1-6} -алкил, арил или

NR^4R^5 заедно можат да представляваат пиролидинил, пиперидинил, морфолинил, ацетидинил, азепинил, пиперазинил или N-метилпиперазинил;

R^6 представлява OH или NH_2 ;

X представлява NR^7 или SO_2 ; и

a и b независимо представляваат цяло число од 0 до 4, при условие, че $a + b$ е в границите на 3 до 4;

Предпочита се R^1 да означава Ph_2CHCH_2- , арил- C_{1-6} -алкил-, C_{1-8} -алкил-, арил- C_{1-5} -алкил- $CH(CH_2OH)-$, C_{3-8} -циклоалкил-, C_{3-8} -циклоалкил- C_{1-6} -алкил-, $R^4R^5N-C_{1-6}$ -алкил- или водород.

Предпочита се също така R^1 да означава тетрахидропиран-4-ил, тетрахидротхиопиран-4-ил и 1,1-диоксо-хексахидро-1.ламда.6-тиопиран-4-ил.

Особено се предпочита R^1 да означава Ph_2CHCH_2- , $PhCH_2-$, $(CH_3)_3C(CH_2)_2-$, $PhCH_2CH_2-$, арил- CH_2- (особено кдегто арил означава евентуално заместен фенил, особено фенил или фенил, заместен с халоген, нај-вече йод в мета-позиция), $PhCH_2CH(CH_2OH)-$, циклопентил, Et_2CH- , (циклохексил) $(CH_2)_2-$, (пиролидин-1-ил) $(CH_2)_2-$, (морфолин-1-ил) $(CH_2)_2-$ или водород.

По-специално се предпочита R^1 да означава Ph_2CHCH_2- , $PhCH_2CH(CH_2OH)-$, циклопентил, Et_2CH- , $(CH_3)_3C(CH_2)_2-$, (циклохексил) $(CH_2)_2-$ и водород.

Предпочита се R^2 да означава $R^4R^5NC_{1-6}$ -алкил-, арил, C_{3-8} -циклоалкил- C_{1-6} -алкил-, $-C_{1-6}$ -алкил-ОН, арил- C_{1-5} -алкил-CH- (CH_2OH) -, тетрахидро-1,1-диоксиг-тиофен-3-ил, C_{3-8} -циклоалкил-, $H_2NC(=NH)NHC_{1-6}$ -алкил-, C_{3-8} -циклоалкил, независимо заместен с една или повече (например 1, 2 или 3) $-(CH_2)_pR^6$ -групи, C_{1-6} -алкил-CH (CH_2OH) -, арил- C_{1-6} -алкил- или пиролидин-3-ил, 2-оксопиролидин-4-ил, 2-оксопиролидин-5-ил, пиперидин-3-ил или пиперидин-4-ил, в които пръстенният азот е евентуално заместен с C_{1-6} -алкил или арил C_{1-6} -алкил (например бензил).

Също така се предпочита R^2 да означава тетрахидропиран-4-ил, тетрахидротиопиран-4-ил и 1,1-диоксо-хексахидро-1.ламда.6-тиопиран-4-ил.

Особено се предпочита R^2 да означава арил (особено арил да представлява заместен фенил, по-специално фенил, заместен в пара позиция с флуор), (морфолин-1-ил) $(CH_2)_2$ -, (пиролидин-1-ил) $(CH_2)_2$ -, норборнил, (циклохексил) $(CH_2)_2$ -, $NH_2(CH_2)_2$ -, $PhCH_2$ -CH (CH_2OH) -, циклопентил, $-(CH_2)_2OH$, пиролидин-3-ил, 2-хидроксициклопентил, $Me_2CHCH(CH_2OH)$ -, тетрахидро-1,1-диоксигтиофен-3-ил, N-бензилпиролидин-3-ил, 4-аминоциклохексил, (пиридин-2-ил) $NH(CH_2)_2$, $H_2NC(=NH)NH-(CH_2)_2$ -, арил- $(CH_2)_2$ -, (особено където арил представлява заместен фенил, особено фенил, заместен в пара позиция с amino, SO_2NH_2 , хидрокси или метокси или в мета- или в пара-позиция с хидрокси или метокси или където арил представлява N-метилимидазол или пиридинил (по-специално пиридин-2-ил или пиридин-2-ил, заместен в мета-позиция с amino)) или $(3-CH_2OH)фенил(CH_2)$.

Предпочита се също така особено R^2 да представлява $(2-CH_2OH)фенил(CH_2)$ - или (пиперидин-1-ил) $(CH_2)_2$ -.

По-специално се предпочита R^2 да представлява 4-аминоциклохексил, $(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-CH_2CH_2$ -, $PhCH_2CH$ -

(CH₂OH)-, циклопентил, пиролидин-3-ил или (3-амино-пиримидин-2-ил)CH₂CH₂-.

Предпочита се R³ да представлява метил или етил особено етил.

Предпочита се R⁴ и R⁵ да представляват независимо един от друг водород, C₁₋₆-алкил- или арил, или NR⁴R⁵ заедно да представляват пиролидинил, пиперидинил, морфолинил, ацетидинил, азепинил, пиперазинил или N-метил-пиперазинил;

Предпочита се X да представлява NR⁷, O, S или SO₂, особено NR⁷.

Предпочита се a и b да представляват 2 или a да представлява 1, a b да представлява 2.

Предпочита се R⁷ да представлява водород.

Предпочита се p да представлява 0.

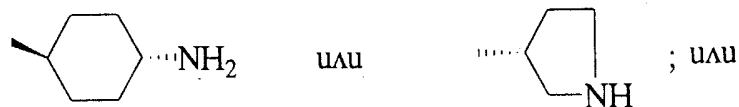
Предпочита се R⁶ да представлява OH или NH₂ или специално NH₂.

Предпочита се c да представлява 0 и всеки d да представлява 2, a e да представлява 0, или d да представлява 1, a e да представлява 1.

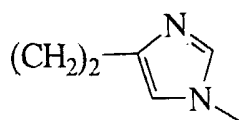
По-специално предпочитани съединения са тези с формула (I), в която:

R³ представлява етил и

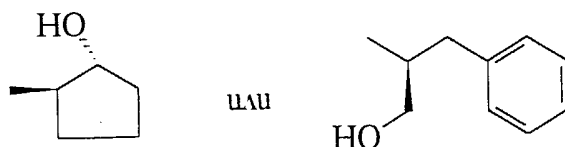
(a) R¹ представлява CH₂CHPh₂ и R² представлява



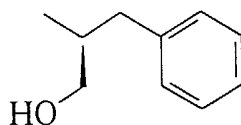
(b) R¹ представлява CH₂CH₂Ph и R² представлява



Съединения, които могат също така да се споменат, са тези с формула (I), в която R^3 представлява етил, R^1 представлява H, а R^2 представлява



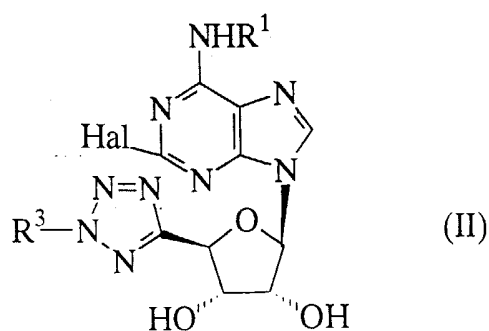
Други най-предпочитани съединения са тези с формула (I), в която R^3 представлява етил, R^1 представлява H, а R^2 представлява



Представената формула (I) показва абсолютна стереохимия в позициите около тетраhydroфурановия пръстен. Когато странични вериги съдържат хирални центрове, изобретението се разширява до смеси на енантиомери (включително рацемични смеси) и диастереоизомери, както и до отделните енантиомери. Обикновено се предпочита да се използва съединение с формула (I) под формата на пречистен единичен енантиомер.

Изобретението осигурява също така метод за получаване на съединения с формула (I), който включва:

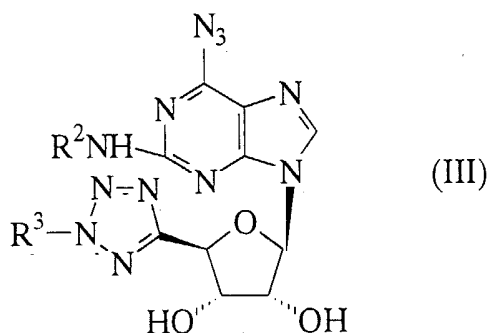
(а) Взаимодействие на съответното съединение с формула (II)



или негово защитено производно

със съединение с формула R^2NH_2 или негово защитено производно;

(b) получаване на съединение с формула (I), в която R^1 означава водород, чрез редукция на съединение с формула (III)



или негово защитено производно; или

(c) отстраняване на защитна група от съединение с формула (I), което има защитна група;

и ако е желателно или необходимо, превръщане на съединение с формула (I) или на негова сол в друга негова сол.

В метода (a) Hal означава халоген, например хлор или флуор. Реакцията от метода (a) се провежда обикновено при загряване на реагентите до температура от 50°C-150°C в присъствие на разтворител като DMSO. Реакцията се провежда предимно в присъствие на органична база, например тризаместен органичен амин (като диизопропиламин). При тези условия особено се предпочита Hal да означава флуор

(особено когато R^1 означава водород), тъй като реакцията има тенденцията да протича бързо с висока ефективност.

В метода (b) редукцията може да се осъществи чрез каталитично хидриране, например над паладий/С при стандартни условия.

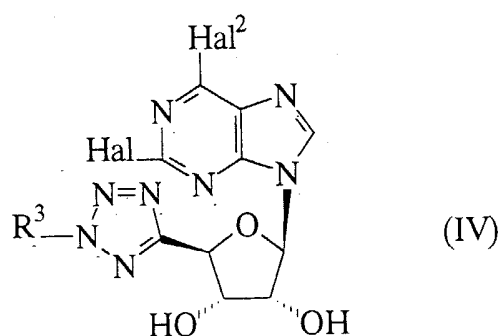
В метода (c) примери за защитни групи и начините за тяхното отстраняване могат да се намерят в TW Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (J.Wiley and Sons, 1991). Подходящи защитни групи за хидроксилна група са алкил (например метил), ацетал (например ацетонид) и ацил (например ацетил или бензоил), които могат да се отстранят чрез хидролиза, и арилалкил (например бензил), който може да се отстрани чрез каталитична хидрогенолиза. Подходящи защитни групи за амин са сулфонил (например тозил), ацил (например бензилоксикарбонил или трет-бутоксикарбонил) и арилалкил (например бензил), които могат да се отстранят чрез хидролиза или хидрогенолиза, както е подходящо.

Подходящи соли на съединенията с формула (I) са физиологично приемливи соли като киселиноприсъединителни соли, получени от неорганични или органични киселини, например хидрохлориди, хидробромиди, 1-хидрокси-2-нафтоати, мезилати, сулфати, фосфати, ацетати, бензоати, цитрати, сукцинати, лактати, тартарати, фумарати и малеати и ако е подходящо соли с неорганични бази като соли на алкални метали, например натриеви соли. Други соли на съединенията с формула (I) включват соли, които може да не са физиологично приемливи, но могат да бъдат полезни за получаването на съединения с формула (I) и негови физиологично приемливи соли. Примери за такива соли включват трифлуороацетати и формиати.

Примери за подходящи солвати на съединенията с формула (I) включват хидрати.

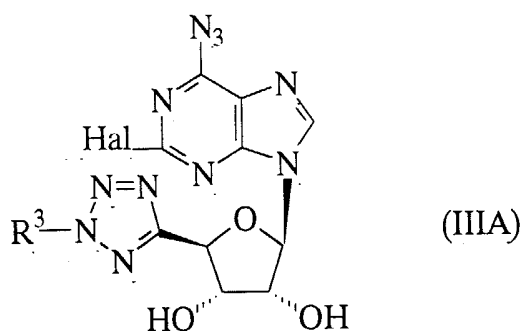
Киселиноприсъединителни соли на съединения с формула (I) могат да се получат чрез третиране на свободната база с формула (I) с подходяща киселина.

Съединенията с формула (II) или тяхно защитено производно могат да се получат чрез взаимодействие на съединение с формула (IV)



или негово защитено производно със съединение с формула R^1NH_2 . Hal и Hal² представляват независимо халоген, например хлор или флуор. Реакцията се провежда предимно в присъствието на база като органична аминова база (например диизопропилетиламин) в разтворител като алкохол (например изопропанол), при повишена температура (например под обратен хладник).

Съединения с формула (III) или тяхно защитено производно могат да се получат чрез взаимодействие на съединение с формула (IIIA)

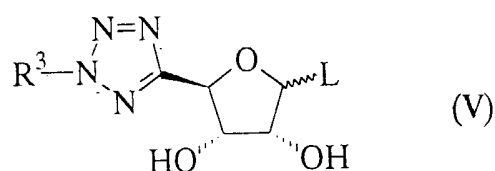


където Hal представлява халоген, например хлор или флуор,

или негово защитено производно със съединение с формула R^2NH_2 при конвенционални условия.

Съединения с формула (IIIА) или тяхно защитено производно могат да се получат чрез взаимодействие на съединение с формула (IV) или негово защитено производно с азид, например натриев азид, при конвенционални условия.

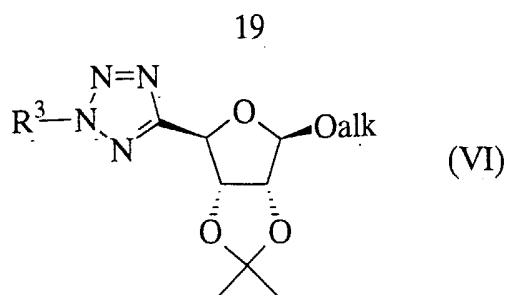
Съединението с формула (IV) или негово защитено производно могат да се получат чрез взаимодействие на съединение с формула V



където L представлява отцепваща се група, или негово защитено производно с 2,6-дихалогенпурин, например 2,6-дихлорпурин.

Използва се предимно съединение с формула V, където 2- и 3-хидроксилните групи на рибозата са защитени, например с ацетил. Отцепващата се група L може да бъде OH, но се предпочита C_{1-6} -алкокси (например метокси или етокси), естерна група (например ацетилокси или бензоилокси) или халоген. Предпочитана група L е ацетилокси. Реакцията може да се проведе чрез смесване на реактантите в инертен разтворител като MeCN в присъствие на Люисови киселина (например TMSOTf) и DBU и загряване до около 70-80°C.

Съединения с формула V могат да се получат от съединение с формула VI

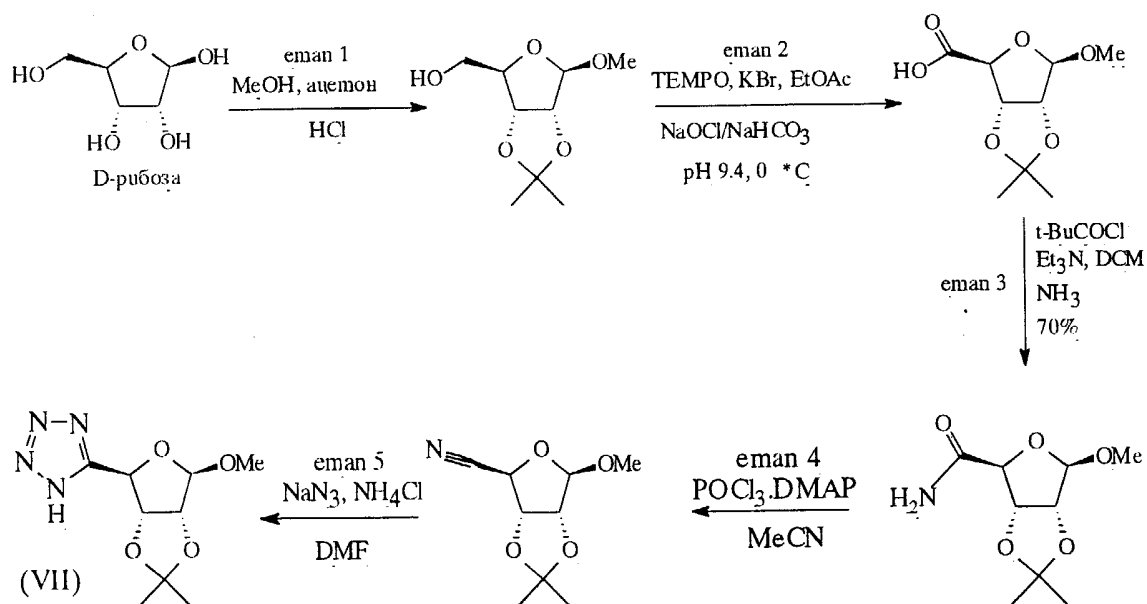


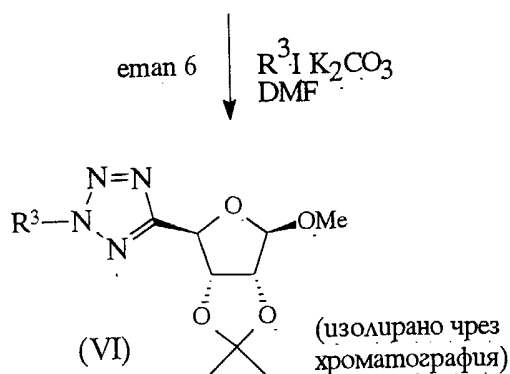
където alk представлява C₁₋₆-алкил, например метил, чрез третиране на съединението с формула (VI) с трифлуорооцетна киселина във вода с последващо отстраняване на защитната група, например чрез реакция с оцетен анхидрид в пиридин.

Съединения с формула V, в която L представлява халоген, могат да се получат от съответния 1-алкохол или 1-естер, например ацетат. Реакцията обикновено се провежда чрез третиране с безводен HCl или HBr. 1-йодидите могат да се получат директно чрез третиране с триметилсилилйодид, а 1-флуоридите могат да се получат чрез третиране с DAST. Обикновено е подходящ инертен разтворител, например диетилетер, DCM, THF или CCl₄.

Съединението с формула (VI) може да се получи по следната схема 1:

Схема 1

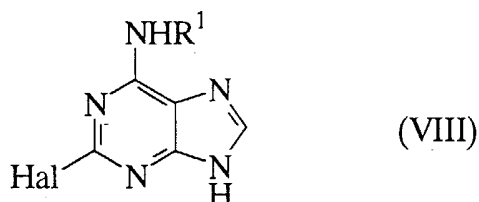




Обичайните условия за етапите 1-6 са известни на специалистите в областта. Също така ще се разбере, че реагентите и условията в схема 1 са примерни условия и алтернативни реагенти и условия за постигане на същите превръщания могат да бъдат известни на специалистите в областта. Например алтернативен алкохол, като C_{1-6} -алкилов алкохол, може да се използва в етап 1, за да се получи различна C_{1-6} -алкокси отцепваща се група в съединенията с формула VII и VI. Съединения с формула VII, където се желае отцепваща се група освен OMe, може да се получи аналогично на метода описан по-горе за получаването на съединения с формула V. Могат да се използват алтернативни групи за защита на 2- и 3-хидроксигрупите в рибозата в етап 1. Открихме също така, че етап 5 може да се проведе, като се използва азидотриметилсилан и дибутилкалаен оксид в толуен.

След етап 6 онечистеният продукт може да се пречисти чрез конвенционални методи, по-специално като се използват бързохроматографски условия под налягане на азот. Ние открихме, че задоволителни условия включват зареждане на неочистения продукт в минимален обем дихлорометан в колона с Kieselgel 60 (Merck 9385) и елуиране, като се използва градиентна система разтворител с етилацетат (10-40%) в циклохексан.

Съединения с формула II и техни защитени производни могат да се получат също чрез взаимодействие на съединение с формула V или негово защитено производно със съединение с формула VIII



където Hal представлява халоген, например хлор или флуор, и евентуално последвано от отстраняване на защитната група или премахване на защитната група и повторна защита.

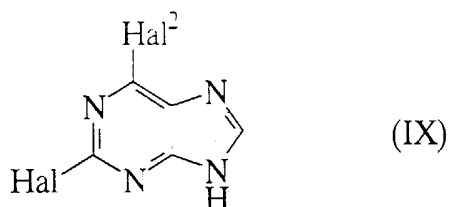
Предпочитат се съединения с формула V в защитена форма. По-специално поне хидроксилната група в 2-ра позиция на рибозата да бъде защитена като естерна група, например с ацетил или бензоил, тъй като тя има тенденцията да резултира в по-голяма стереоселективност в реакциите на купелуване. Предпочита се хидроксилните групи в 2-ра и 3-та позиция да са защитени с ацетил. Подходящи отцепващи се групи L са описани преди. Предпочитана отцепваща се група L е ацетилокси.

Особено се предпочита този метод, при който Hal представлява флуор (и най-вече, когато R¹ представлява водород), тъй като реакцията обикновено е бърза и ефективна и реакцията има тенденцията да дава продукти с висока кристалинност.

Ако е желателно, от продукта на тази реакция може да се премахне защитната група при конвенционални условия, например чрез третиране с алкохол (например изопропанол) при меки базични условия (например в присъствие на калиев карбонат).

Реакцията на съединения с формула V (в защитена форма) и съединения с формула VIII може да се проведе в присъствие на Люисова киселина (например TMSOTf) и евентуално на силилиращ агент (например BSA) в инертен разтворител като ацетонитрил, последвано от обработка с вода. Когато L представлява халоген, Люисовата киселина може обикновено да се изпусне, когато присъства силилиращ агент.

Някои съединения с формула VIII са известни. Други съединения с формула VIII могат да се получат чрез взаимодействие на съединение с формула IX



където Hal и Hal² независимо един от друг представляват халоген, например хлор или флуор, с R¹NH₂ при конвенционални условия.

Съединения с формула R¹NH₂, R²NH₂ и IX са или известни или могат да се получат по конвенционални методи, известни на специалиста.

Възможността съединенията с формула (I) да инхибират функцията на левкоцитите може да се демонстрира, например, чрез тяхната способност да инхибират генерирането на (O₂⁻) от неутрофили, стимулирано от хемоатрактанти като N-формилметиониллевцилфенилаланин (fMLP). Следователно съединенията с формула (I) са потенциални терапевтици като предпазват тъканта от индуцирано от левкоцитите увреждане при заболявания, в които левкоцитите са включени в мястото на възпалението.

Примери на болестни състояния, където съединенията на изобретението имат потенциално полезни противовъзпалителни ефекти, включват заболявания на дихателния тракт, като например задух при възрастни (ARDS), бронхит (включително хроничен бронхит), кистозна фиброза, астма (включително алергични астматични реакции), хронично обструктивно белодробно заболяване (COPD), емфизема, ринит и септичен шок. Други такива болестни състояния включват заболявания на стомашночревния тракт като чревновъзпалителни заболявания, включително възпалени черва (например болест на Crohn или улцерозен колит), гастрит, причинен от *Helicobacter-pylori* и вторични чревновъзпалителни заболявания вследствие на облъчване или действие на алерген и гастропатия, предизвикана от нестероидни противовъзпалителни лекарства. Освен това съединенията от изобретението могат да се използват за лечение на кожни болести като псориазис, алергичен дерматит и реакции на свръхчувствителност и заболявания на централната нервна система свързани с възпалителен компонент, например болест на Алцхаймер и мултипла склероза.

Други примери за болестни състояния, при които съединенията от изобретението са полезни включват сърдечни заболявания като заболяване на периферните съдове, постисхемично реперфузионно увреждане и идиопатичен хиперезинофилен синдром.

Съединенията от изобретението които инхибират левкоцитната функция могат да бъдат полезни като имunosupресивни средства и така да са полезни при лечение на аутоимунни заболявания като ревматоиден артрит и диабет.

Болести от основен интерес са астма и COPD.

Специалистите в областта ще оценят, че споменатото тук лечение се отнася както до профилактика, така и до лечение на установени състояния.

Както бе споменато по-горе, съединенията с формула (I) са полезни в хуманната и ветеринарната медицина, по-специално като противовъзпалителни средства.

Друг вариант на изобретението представлява съединение с формула (I) или негова физиологично приемлива сол или солват за приложение в хуманитарната и ветеринарната медицина, особено при лечение на пациенти с възпалителни състояния, които са податливи на тъканни увреждания, индуцирани от левкоцити.

Съгласно един друг вариант на изобретението се осигурява приложение на съединение с формула (I) или на негова физиологично приемлива сол или солват за производството на лекарство за лечение на пациенти, които са податливи на тъканни увреждания, индуцирани от левкоцити.

В друг или алтернативен вариант се осигурява метод за лечение на хора или животни с възпалителни заболявания, които са податливи на тъканни увреждания, индуцирани от левкоцити, който метод включва прилагане към споменатия субект човек или животно на ефективно количество от съединение с формула (I) или на негова физиологично приемлива сол или солват.

Съединенията съгласно изобретението могат да се приготвят за прилагане по който да е обичаен начин, и изобретението следователно включва в обхвата си и фармацевтични състави за приложение в противовъзпалителна терапия, съдържащи съединение с формула (I) или негова физиологично приемлива сол или солват, заедно с, ако е

необходимо, един или повече физиологично приемлив разредител или носител.

Осигурява се също така метод за приготвяне на фармацевтичните препарати, които включва смилане на компонентите

Съединенията съгласно изобретението могат да се приготвят за орално, букално, парентерално, локално или ректално въвеждане, предимно за парентерално или локално (например аерозолно) прилагане.

Таблетките и капсулите за оралното прилагане могат да съдържат конвенционални ексципиенти като свързващи средства, например сироп, акация, желатин, сорбитол, трагакант, муцилаго или нишесте, целулоза или поливинил пиролidon, пълнители, например лактоза, микрокристалнна целулоза, захар, царевично нишесте, калциев фосфат или сорбитол; лубриканти, например магнезиев стеарат, стеаринова киселина, талк, полиетиленгликол или силициев диоксид; дезинтегратори, например картофено нишесте, натриево кроскармелоза или натриев нишестен гликолат; или умокрящи средства като натриев лаурил сулфат. Таблетките могат да се покриват по известни методи в областта. Оралните течни препарати могат да под формата на например водни или маслени суспензии, разтвори, емулсии, сиропи или еликсири, или могат да бъдат под формата на сухи продукти за разреждане преди употреба с вода или други подходящи разредители. Такива течни препарати могат да съдържат конвенционални адитиви като суспендиращи средства, например сироп сорбитол, метилцелулоза, глюкоза/захарен сироп, желатин, хидроксиметилцелулоза, карбоксиметилцелулоза, алуминиев стеарат-гел или хидрирани ядивни мазнини; емулгиращи средства, например лецитин, сорбитан-моноолеат или акация; неводни носители

(могат да включват ядивни масла), например бадемово масло, фракционирано кокосово масло, маслени естери, пропиленгликол или етилов алкохол; консерванти, например метил- или пропил-р-хидроксibenзоати или сорбинова киселина. Съставите могат да съдържат също така буферни соли, ароматизатори, оцветители и/или подсладителни (например манитол), ако е необходимо.

За букалното приложение съставите могат да бъдат под формата на таблетки или хапчета.

Съединенията могат да бъдат приготвени под формата на свещички, например като съдържат конвенционални супозиторни бази като кокосово масло или други глицериди.

Съединенията съгласно изобретението могат да се приготвят за парентерално приложение чрез инжектиране или непрекъсната инфузия или могат да бъдат под формата на единична доза, например като ампули, флакони, малкообемни инфузии или предварително напълнени спринцовки, или или многодозови опаковки с консерванти. Съставите могат да бъдат под формата на разтвори, суспензии или емулсии във водни или неводни носители и могат да съдържат и други добавки като антиоксиданти, буфери, противомикробни средства, и/или средства за регулиране тоничността на разтвора. Алтернативно, активната компонента може да бъде в прахообразна форма за разреждане с подходящ разредител, например стерилна вода без микроорганизми, преди употреба. Сухата твърда лекарствена форма може да се приготви чрез асептично пълнене на стерилен прах в отделни стерилни опаковки или чрез асептично пълнене на стерилен разтвор в опаковката и сушене при замръзване.

Локалното прилагане, което се използва тук включва прилагане чрез инсуфлация и инхалация. Примери за различни

видове лекарствени форми за локално прилагане включват мехлеми, кремове, лосиони, прахове, песарии, спрейове, аерозоли, капсули, гилзи за използване в инхалатор или инсуфлатор, разтвори за пулверизиране или капки (например капки за очи или за нос).

Мехлемите и кремовете могат да се приготвят например на водна или маслена основа с добавяне на подходящ съгъстител или желиращо средство и/или разтворители. Такива основи могат да бъдат например вода и/или масло като течен парафин или растително масло като фъстъчено масло или рициново масло или разтворител като полиетиленгликол. Съгъстителите, които могат да се използват са, мек парафин, алуминиев стеарат, цетостеарилов алкохол, полиетиленгликоли, микрокристалинен восък и пчелен восък.

Лосионите могат да се приготвят на водна или маслена основа и обикновено съдържат едно или повече емулгиращи средства, стабилизатори, диспергатори, суспендиращи средства и съгъстителите.

Прахове за външно приложение могат да се приготвят с помощта на подходящи основи на прахове, например талк, лактоза или нишесте. Капките могат да се приготвят на водна или неводна основа и съдържат едно или повече диспергиращи средства, средства, спомагащи разтварянето, и суспендиращи средства.

Състави за спрейове могат да се приготвят например като водни разтвори или суспензии, или като аерозоли, които се прилагат от опаковки под налягане, с помощта на подходящ пропелент, например дихлородифлуорометан, трихлорофлуорометан, дихлоротетрафлуорометан, 1,1,1,2,3,3,3-хептафлуоро-

пропан, 1,1,1,2-тетрафлуороетан, въглероден диоксид или друг подходящ газ.

Интраназални спрейове могат да се приготвят с водни и неводни разредители с добавки като състители, буферни соли или киселини, или основи за регулиране на рН, средства за регулиране на изотоничност или антиокислители.

Капсулите и гилзите, например от желатин, или блистери, например от ламинирано алуминиево фолио за приложение в инхалатор или инсуфлатор, могат да се приготвят като съдържат прахообразна смес от съединение на изобретението и подходяща прахообразна основа като лактоза или нишесте.

Разтворите за инхалация или пулверизиране могат да се приготвят с воден носител с добавки като киселина или основа, буферни соли, средства за регулиране на изотоничността или антимикробни средства. Те могат да се стерилизират чрез филтруване или загряване в автоклав или да бъдат под формата на нестерилен продукт.

Фармацевтичните състави съгласно изобретението могат да се използват в комбинация с други терапевтични средства, например противовъзпалителни средства (като кортикостероиди (например флутиказон пропионат, беклометазон дипропионат, мометазон фураат, триамцинолон ацетонид или будезонид) или NSAIDs (например напруев кромогликат)) или бета адренергични средства (като салметерол, салбутамол, формотерол, фенотерол или тербуталин и техни соли) или антиинфективни средства (например антибиотици, антивирусни средства).

Друг вариант на изобретението осигурява състав, съдържащ съединение с формула (I) или негова физиологично приемлива сол или солват, заедно с други терапевтично активни

средства, например с противовъзпалително средство като кортикостероид или NSAID.

Горният състав може да се използва удобно за приложение под формата на фармацевтичен препарат, и такива фармацевтични препарати, съдържащи комбинация, както е дефинирано по-горе, заедно с физиологично приемлив носител или разредител представлява друг вариант на изобретението.

Отделните компоненти на такива състави могат да се прилагат или последователно или едновременно в отделни или комбинирани фармацевтични препарати. Подходящите дози на известните лекарствени средства могат лесно да се преценят от специалиста в областта.

Съединенията от изобретението могат да се прилагат удобно в количества от например 0.01 до 500 mg/kg телесно тегло, предимно 0.01 до 100 mg/kg телесно тегло, 1 до 4 пъти дневно. Точната доза ще зависи разбира се от възрастта и състоянието на пациента и от избраната специфична схема на приложение.

Съединенията от изобретението имат предимството, че могат да бъдат по-ефикасни, да показват по-висока селективност, да имат по-малко странични ефекти, да имат по-продължително действие, да имат по-висока бионаличност при избраната схема, да показват по-слаба системна активност, когато се прилагат чрез инхалации или да имат други по-желани свойства, отколкото подобни известни съединения.

По-специално съединенията от изобретението имат предимството, че могат да проявяват по-висока селективност към аденозин 2а рецепторния подтип, отколкото към други аденозинрецепторни подтипове (особено към A1 и A3 рецепторни подтипове), отколкото досега известните съединения.

Друг вариант на изобретението осигурява някои съединения като нови и полезни междинни съединения.

Съединенията на изобретението са изпитвани за биологична активност *in vitro* и *in vivo*, съгласно следващите опити:

(1) Агонистична активност спрямо аденозин 2a, аденозин 1 и аденозин 3 рецепторни подтипове.

Агонистичната селективност на съединенията спрямо други човешки аденозин рецептори се определя, като се използват клетки от яйчник на Chinese hamster (CHO-клетки), трансфектирани с гена за съответния човешки аденозин рецептор, като се следва метод, на база на Castanon and Sprevak, 1944. CHO-клетките са трансфектирани с гена за секреция на алкална фосфатаза (SPAP) (Wood, 1995)q който се регулира от елементи в отговор на цикличен AMP. Действието на изследваните съединения беше определено чрез техните ефекти върху основните нива на cAMP (A2a) или върху увеличението от форсколин cAMP (A1 и A3) като отражение на изменението на нивата на SPAP. EC₅₀-стойностите за съединенията се определят след това като съотношение към тези на неселективния агонист N-етилкарбоксамидаденозин (NECA).

(2) Антиген-индуцирано еозинофилно натрупване в белия дроб в сензибилизирани морски свинчета.

Върху овалбумин сензибилизирани морски свинчета се прилага мепирамин (1mg/kg), за да се предпазят от анафилактичен бронхоспазм. След това по инхалационен път се прилага съединение от изобретението (30 min вдишване на аерозол на съединението), непосредствено преди въздействието на овалбумин (30 min вдишване на аерозол от 50 ug/ml разтвор на овалбумин). Двадесет и четири часа след прилагането на

овалбумин, морските свинчета се убиват и белите гробове се промиват. След това се прави общо и диференциално броене на левкоцитите в бронхоалвеолната течност от измиването и се определя дозата изследвано съединение, която води до 50% намаление на еозинофилното натрупване (ED₅₀) (Sanjar et al., 1992).

Литература:

- Asako H., Wolf, RE, Granger, DN (1993), *Gastroenterologie* 104, pp 31-37;
- Burkeey TH, Webster, RO, (1993), *Biochem.Biophys Acta* 1175, pp 312-318;
- Castanon MJ, Spevak W, (1994), *Biochem.Biophys Res. Commun.* 198, pp 626-631;
- Cronstein BN, Kramer SB, Weissmann G, Hirschhorn R, (1983), *Trans. Assoc. Am.Phisicians* 96, pp 384-91;
- Cronstein BN, Kramer SB, Rosenstein ED, Weissmann G, Hirschhorn R, (1985), *Ann N.Y. Acad. Sci.* 451, pp 291-301;
- Cronstein BN, Naime D, Ostad E, (1993), *J.Clin. Invest.* 92, pp 2675-82;
- Cronstein BN, Naime D, Ostad E, (1994), *Adv. Exp. Med. Biol.*, 370, pp 411-6;
- Cronstein BN, (1994), *J.Appl. Physiol.* 76 pp 5-13;
- Dianzani C, Brunelleschi S, Viano I, Fantozzi R, (1994), *Eur. J.Pharmacol* 263, pp 223-226;
- Elliot KRF, Leonard EJ, (1989), *FEBS Letters* 254, pp 94-98;
- Elliot KRF, Leonard EJ, (1989), *FEBS Letters* 254, pp 94-98;
- Green PG, Basbaum AI, Helms C, Levine JD, (1991), *Proc. Natl. Acad Sci.* 88, pp 4162-4165;
- Hirschhorn R, (1993), *Pediatr. Res.* 33, pp 35-41;
- Kohno Y, Xiao-duo J, Mawhorter SD, Koshiba M, Jacobson KA (1996) *Blood* 88 p 3569-3574;

- Peachell PT, Lichtenstein LM, Schleimer RP (1989), Biochem Pharmacol 38, pp 1717-1725;
- Richter J, (1992), J. Leukocyte Biol, 511, pp 270-275;
- Rosengren S, Bong GW, Firestein GS, (1995), J. Immunol.. 154, pp 5444-5451;
- Sanjar S, McCabe PJ, Fattah D, Humbles AA, Pole SM, (1992), Am.Rev. Reespir, Dis. 1145, A40;
- Skubitz KM, Wickman NW,, Hammerschmidt DE, (1988), Blood 72, pp 29-33
- Van Schaik EA, Jacobson KA, Kim HO, Ijzerman AP, Danhof M (1996) Eur J. Pharmacol 308 p 311-314.
- Wood KV (1995), Curr Opinion Biotechnology 6 p 50-58.

Примери за изпълнение на изобретението

Изобретението се илюстрира чрез следните примери

Общи експериментални детайли

Където веществата се пречистват чрез колонна хроматография, понятието "бърз силикагел" се отнася до силикагел за хроматографски цели с 0.040 до 0.063 mm меш (например Merck Art 9385), където елуирането на колоната се ускорява чрез прилагане на налягане с азот до 5 p.s.i. Където се използва тънкослойна хроматография (TLC) се отнася до силикагел TLC, която използва 5 x 10 cm силикагел 60F₂₅₄ плочки (напр. Merck Art 5719).

Когато веществата се пречистват с препаративна HPLC, тя се провежда на колона с обърната фаза C18 (1"Dynamaх) като се елуира с градиентен ацетонитрил (съдържащ 0.1% трифлуороцетна киселина) във вода (съдържаща 0.1% трифлуорооцетна киселина) и съединенията се изолират като трифлуорооцетни соли, освен ако не е указано друго.

Стандартна автоматична препаративна HPLC колона, условия & елуент

Автоматизирана препаративна високоефективна течна хроматография (автопреп. HPLC) се провежда, като се използва колона Supelco ABZ+ 5 μ m 100mm x 22 mm вътрешен диаметър, елуирайки със смес от разтворители, състояща се от i) 0.1% мравчена киселина във вода и ii) 0.05% мравчена киселина в ацетонитрил, елуентът се дава в проценти от ii) в сместа от разтворители, със скорост 4 ml на минута. Ако не е указано друго, елуентът се прилага като градиент от 5-95% в продължение на 20 минути.

LC/MS-система

Използвани течна хроматография масспектроскопия (LC/MS)-системи:

LC/MS-система А - колона Supelco ABZ+, 3.3 cm x 4.6 mm вътрешен диаметър, елуирайки с разтворители: А - 0.1% обем/обем мравчена киселина + 0.077% маса/обем амониев ацетат във вода, и В - 95:5 ацетонитрил:вода + 0.05% обем/обем мравчена киселина. Използва се следният градиент: 100% А за 0.7 min; А+В смес, градиентен профил 0-100% В за 3.5 min; задържане при 100% В за 3.5 min; връщане до 0% В за 0.3 min. Прилага се положителна и отрицателна електроспрей йонизация.

LC/MS система В - колона Supelco ABZ+, 5 cm x 2.1 mm вътрешен диаметър, елуирайки с разтворители: А - 0.1% обем/обем мравчена киселина + 0.077% маса/обем амониев ацетат във вода, и В - 95:5 ацетонитрил:вода + 0.05% обем/обем мравчена киселина. Използва се следната градиентна схема: 0-100% В за 3.5 min; задържане при 100% В за 1.50 min; връщане до 0% В за 0.50 min. Прилага се положителна и отрицателна електроспрей йонизация.

Междинно съединение 1

(3aS,4S,6R,6aR)-метокси-2,2-диметилтетрахидрофуро[3,4-d]-[1,3]-диоксол-4-карбоксилна киселина

Реакционният съд се зарежда с D-рибоза (1 тегловна част) и ацетон (8 обема), 2,2-диметоксипропан (2 обема) и перхлорна киселина (HClO_4 , 0.4 обема). Реакционната смес се бърка 2-3 часа при стайна температура. Добавя се метанол (1.4 обема) и реакционната смес се бърка 2-3 часа. Реакционната смес се охлажда до $5-10^\circ\text{C}$ и се неутрализира с 30% натриев карбонат (2-3 обема). Получената утайка се филтрува и солта се промива с етилацетат (1 обем). Филтратът се концентрира под вакуум до остатъчни 4 обема. Добавят се вода (4 обема) и етилацетат (8 обема) и фазите се разделят след подходящо смесване. След това водната фаза се екстрахира с етилацетат (2x4 обема). Обединените етилацетатни фази се концентрират под вакуум до около 4 обема. Концентратът се разрежда до 8 обема с етилацетат. Реакционният съд се зарежда с веществото от предишния етап (6R-метокси-2,2-диметилтетрахидро-(3aR,6aR)-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил)метанол) (1 т. част) в етилацетат (обичайна концентрация 0.124 g/ml) и 6% натриев бикарбонат (3.5 обема). Добавят се калиев бромид (0.05 т. части) и 2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилокси (ТЕМРО, свободен радикал, 0.0037 т. части) и разтворът се охлажда до $-5^\circ\text{C}-0^\circ\text{C}$. Добавя се натриев бикарбонат (0.15 т. части) към разтвор от NaOCl (10-13%, 8.9 обема). Обезцветяващият разтвор се прибавя със скорост, която поддържа температура $\leq 10^\circ\text{C}$. След приключване на добавянето, охлаждането се премахва и реакционната смес се бърка около 1-2 часа при стайна температура. След това се прибавя 10%-ен разтвор на натриев сулфит (2 обема) и фазите се разделят. Водната фаза се регулира

на рН 2 с 4М НСl, последвано от екстракция с етилацетат (2x5 обема). Обединените органични екстракти се концентрират под вакуум до 2-3 обема, разреждат се с 8 обема циклохексан и се концентрира отново до 2-3 обема. Кристалите стареят в продължение на поне половин час при 17-22°C, филтруват се и се промива с циклохексан (2 обема). Веществото се суши под вакуум в продължение на поне 18 часа при 45-50°C.

Точка на топене: 126-129 °C.

Междинно съединение (алтернативен метод)

Тригърлена облогънна колба 1l, снабдена с фуния, термодатчик и вход за азот се зарежда с D-рибоза (50 g) и ацетон (400 ml). Сместа се охлажда до -5°C и след това се добавят 2,2-диметоксипропан (100 ml), последвано от перхлорна киселина (20 ml). Реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура и след това се бърка кратко. Добавя се метанол (70 ml) и реакционната смес се бърка през нощта. Реакционният разтвор се охлажда до около 5°C и на капки се добавят около 95 ml 30% натриев карбонат. Сместа се оставя да се затопли, след това се филтрува. Полученият кейк се промива с етилацетат (50 ml). Филтратът се концентрира под вакуум при около 200 mbar, докато остане обем от 250 ml, разрежда се с етилацетат (200 ml) и се разрежда до обем 170 ml. Добавят се етилацетат (200 ml) и вода (200 ml) и фазите се разбъркват и разделят. Водната фаза се промива два пъти с етилацетат (200 ml) и фазите се разделят. Обединените органични екстракти се концентрират до обем 200 ml и се разреждат отново с етилацетат (200 ml), за да се получи етилацетатен разтвор на 6R-метокси-2,2-диметилтетрахидро-(3aR,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил)метанол.

Тригърлена облогънна колба 2l се зарежда с етилацетатен разтвор на 6R-метокси-2,2-диметилтетрахидро-(3aR,6aR)-фууро-[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил)метанол, 6%натриев бикарбонат (158 ml) калиев бромид (2.3 g) и TEMPO (0.167). Реакционната смес се охлажда до -7°C. Междувременно натриев бикарбонат (6.8 g) се разтваря в 10-13% натриев хипохлорит (400.5 ml). Обезцветяващият разтвор се добавя на капки за 40 min, като температурата се поддържа под 15°C. Реакционната смес се бърка 2 часа и се добавя 10% воден разтвор на натриев сулфит (47 ml). Реакционната смес се бърка 15 min, фазите се разделят и водната фаза се регулира на pH 2 с 4M HCl и се екстрахира два пъти с етилацетат (225 ml). Етилацетатните екстракти се концентрират под вакуум, при което се получава бял остатък, който се стрива с циклохексан (90 ml). Твърдата фаза се филтрува и суши под вакуум при 45°C, при което се получава веществото (33.6 g) (46% добив спрямо D-рибоза) като бяло твърдо вещество: т. т. 126-129°C.

Междинно съединение 2

(3aS,4S,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрахидрофууро[3,4-d]-[1,3]диоксол-4-карбоксамид

Реакционният съд се зарежда с D-рибоза (1 тегловна част) и етилацетат (8 обема). Добавя се тионилхлорид (0.47 обема, 1.4 екв.) и реакционната смес се затопля до 50-55°C за 2-3 часа. Реакционната смес се охлажда до 50°C. Бавно през реакционната смес се пропуска безводен амоняк (0.8-1.2 т. части, 10-15 екв.) с такава скорост, че температурата да остане ≤60°C. Реакционната смес се охлажда до 15-20°C, добавя се вода (6 обема) и фазите се разделят след съответно разбъркване. Водната фаза се промива с етилацетат (2x4 обема). Обединените органични екстракти се концентрират под вакуум

при 25-45°C до 3 обемни части, разрежда се с 8 обема циклохексан и се концентрира отново до 3 обема. Бърка се при 18-22°C за половин час, филтрува се и кетът се промива с циклохексан (2 обема). Веществото се суши под вакуум при 45-50°C за поне 18 часа.

Точка на топене: 134-136 °C.

TLC (95/5 хлороформ/метанол/~5 капки TFA на 50 ml/фосфолибденова киселина спрей) $R_f=0.49$.

Междинно съединение 2 (алтернативен метод)

Тригърлена обложънна колба 500 ml, се разрежда с междинно съединение 1 (20 g) и етилацетат (160 ml); последван от тионилхлорид (9.4 ml). Реакционната смес се затопля до 50°C за 2 часа. През реакционната смес се пропуска безводен амоняк (16g) с такава скорост, че температурата да остане между 40-60°C. Добавя се вода (120 ml) и водната фаза се промива с етилацетат два пъти (80 ml). Обединените органични фази се концентрират под вакуум до сухо. Остатъкът се стрива с циклохексан (40 ml) и твърдата фаза се филтрува. Кетът се промива с циклохексан (40 ml) и твърдото вещество се суши под вакуум при 45°C, при което се получава съединението от заглавието (16.7 g) (83.9% добив) под формата на светлокафяво твърдо вещество: т. т. 134-136; TLC (95/5 хлороформ/метанол/~5 капки TFA на 50 ml/фосфолибденова киселина спрей) $R_f=0.49$.

Междинно съединение 3

(3aS,4S,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрахидрофурано[3,4-d]-[1,3]диоксол-4-карбонитрил

Реакционният съд се продухва с азот и се разрежда с междинно съединение 2 (1 тегловна част, 1 еквивалент), етилацетат (12 обема), DMF (1.97 обема, 5,5 еквивалента) и триетиламин (3.3 обема, 5.2 еквивалента). Реакционната смес се

охлажда до около 5°C. Прибавя се фосфореноксихлорид (2.14 обема, 5 еквивалента) се прибавя с такава скорост, че температурата на банята остава $\leq 40-45^\circ\text{C}$. Реакционната смес се бърка 1 час. Охлажда се до около 5°C. Органичната фаза се гаси с 20%ен разтвор на калиев хидрогенкарбонат (10 обема) и фазите се разделят. Водната фаза се промива с етилацетат (5 обема) и фазите се разделят. Обединените органични фази се промиват с 20%-ен разтвор на калиев хидрогенкарбонат (2 x 5 обема). Органичната фаза се концентрира, при което се получава съединението от заглавието като масло.

TLC (1:1 етилацетат/циклохексан; проявител фосфомолибденова киселина) $R_f = 0.73$.

Междинно съединение 3 (алтернативен метод)

Тригърлена облодънна колба от 22 l се зарежда с междинно съединение 2 (643 g) и етилацетат (7.72 l), N,N-диметилформамид (1.26 l) и триетиламин (2.15 l). Реакционният разтвор се охлажда до около 0°C и след това се прибавя фосфорен оксихлорид (1.38 L) с такава скорост, че температурата да се поддържа под 25°C. Реакционната смес се бърка един и половина часа. Прибавя се воден разтвор на калиев хидрогенкарбонат (20%, 6.5 l) на капки, като температурата се поддържа под 20°C. Фазите се разделят и водната фаза се екстрахира повторно с етилацетат (3.5 l). Обединените органични фази се промиват два пъти с 20%-ен разтвор на калиев хидроген карбонат (3.5 l) и се концентрира до остатъчен обем от около 1 l. Прибавя се активен въглен (15 грама) към рядкото олио и сместа се филтрува през целит (80 g). Филтърният ке/к се промива с етилацетат (100 ml). Филтратът се концентрира под вакуум, при което се получава съединението от заглавието (519 g) (88%

гобув) като червеникаво-оранжево масло: TCL (1:1 етилацетат/циклохексан; проявител фосфомолибденова киселина) $rf = 0.73$.

Междинно съединение 4

5-(6R-метокси-2,2-диметилтетрахидро-(3aR,6aR)-фуоро[3,4-d]-[1,3]диоксол-4R-ил)-1H-тетразол

Реакционният съд се зарежда с междинно съединение 3 (1 тегловна час), толуен (10 обема), TMS азид (2.5 еквивалента, 1.67 обема) и дибутилкалаен оксид (0.1 еквивалента, 0.12 тегловни части). Реакционната смес се загрява до 60°C и се бърка 10 часа. Реакционната смес се дестилира (до остатъчни 2-3 обема), като се отстранява както толуен така и излишъкът на TMS азид. Прибавя се толуен (3.5 обема) и разтворът се концентрира отново до 2-3 обема. Прибавят се вода (1.1 еквивалента, 0.05 обема) и толуен (2 обема) и разтворът се бърка 1-2 часа. Разтворът се концентрира до 2.3 обема, прибавя се толуен (3 обема) и разтворът се загрява до около 75°C, след което бавно се охлажда до стайна температура и се изкристализира с подходящо съединение. Сметта се охлажда до 0-5 °C и се бърка 2 часа. Продуктът се филтрува, промива се с толуен (около 1.5 обема) и се суши под вакуум, при което се получава заглавното съединение като бяло до мръснобяло кристалинно твърдо вещество. Точка на топене: 122-127°C.

Междинно съединение 4 (алтернативен метод)

В реакционен съд се поставят междинно съединение 3 (26 g), N,N-диметилформамид (650 ml) и амониев хлорид (14.5 g). Реакционната смес се охлажда до 5°C и се прибавя натриев азид (17.2 g) на порции в продължение на 5 минути. Реакционната смес се загрява 1 час при 40°C и след това бавно се повишава до 90°C за един период от два и половина часа. Реакционната смес се

бърка през нощта при 90°C, след това се охлажда до 5°C. Прибавя се вода (600 ml), след това 6%-ен разтвор на натриев нитрит (216 ml), след което сместа се бърка 1 час при 0°C. рН се регулира на рН 1-3 с 2М сярна киселина. Реакционната смес се екстрахира три пъти с етилацетат (1 l) и обединените органични фази се промиват с наситен разтвор на натриев хлорид (1 l). Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира, при което се получава съединението от заглавието (31.85 g) (100% добив) като жълто масло.

Междинно съединение 4 (алтернативен метод)

В три-гърлена облодънна колба се поставят междинно съединение 3 (200 g), толуен (2 l), азидотриметилсилан (332 ml) и дибутилкалаен оксид (24.9 g). Реакционната смес се загрява до 60°C в продължение на 15 часа. Реакционната смес се концентрира под вакуум до остатъчен обем от около 300 ml. Прибавя се толуен (1 l) и разтворът отново се концентрира до остатъчен обем от около 470 ml. Прибавят се толуен (400 ml) и вода (19.8 ml) и сместа се бърка при стайна температура приблизително 2 часа. Сместа се концентрира, при което се получават около 250 ml остатък. Остатъкът се разтваря в толуен (800 ml) при загряване, след това се оставя да се охлади до стайна температура и се бърка > 3 гена. Твърдото вещество се филтрува и се промива два пъти с толуен (250 ml). Суши се под вакуум, при което се получава съединението от заглавието (135 g) (55% добив) като бяло твърдо вещество. Точка на топене: 130°C.

Междинно съединение 5

2-етил-5-(6R-метокси-2,2-диметилтетрахидро-(3aR,6aR)-фуоро[3,4-d]-[1,3]диоксол-4R-ил)-1H-тетразол

Етилйодид (1.3 еквивалента) се прибавя към суспензия на междинно съединение 4 (1.0 еквивалента) и калиев карбонат (1.3 еквивалента) в ацетон (7 обема) при стайна температура. Получената смес се загрява до 40-45°C и се бърка 3 до 4 часа. Реакционната смес се охлажда до стайна температура и се разрежда с циклохексан (7 обема), след което се филтрува, за да се отстранят неорганичните вещества. Филтратът се концентрира до около 4 обема, след това се разрежда с циклохексан (7 обема) и кристализира при 0-5°C в продължение на 18-48 часа. Изкристализираният материал се отстранява чрез филтруване, а филтратът се концентрира до масло. Може да е необходимо маслото да се кристализира допълнително от циклохексан, при което се получава съотношение от N2:N1-етилирани тетразоли приблизително 94/6.

TLC SiO₂, (20% етилацетат в циклохексан) R_f = 0.21.

Междинно съединение 5 (алтернативен метод)

В тригърлена ободънна колба се поставят междинно съединение 4 (31.8 g), калиев карбонат (12.7 g) и ацетон (238 ml). Посредством спринцовка се прибавя етилйодид (14.1 ml) и реакционната смес се загрява 2.5-3 часа при 42°C. Реакционната смес се оставя да се охлади до стайна температура и се прибавя циклохексан (238 ml). Получената утайка се филтрува и филтърният ке~~к~~ се промива три пъти с циклохексан (65 ml). Филтратът се концентрира до остатъчен обем от 195 ml и отново се разрежда с циклохексан (238 ml). Циклохексановият разтвор се охлажда при 0-5°C в продължение на 3 дена и полученото твърдо кристалинно вещество (N1-алкилиран продукт) се филтрува и се промива три пъти с циклохексан (65 ml). Обединените филтрати се концентрират под вакуум, при което се получава междинна форма на заглавното съединение

като масло. Маслото се разтваря в циклохексан (200 ml) при 60° С и разтворът се оставя да се охлади до стайна температура и се филтрува. Полученото твърдо кристалинно вещество се промива три пъти с циклохексан (65 ml). Обединеният филтрат се концентрира, при което се получава съединението от заглавието като жълто масло. TLC (1:1 етилацетат/хексан; проявяване с фосфомолибденова киселина) $R_f = 0.68$.

Междинно съединение 6

отн-(4R,5-гуацетокси-2R-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3R-ил)ацетат

Разтвор на междинно съединение 5 (3.90 g, 14.4 mmol) във вода (1 ml) и трифлуороцетна киселина (9.5 ml) се бъркат при 21° С 6 часа преди концентриране под вакуум. Остатъкът се азеотропира няколко пъти с толуен, за да се отстрани остатъчната влага. Получената безцветна течност се разтваря в пиридин (35 ml) и се добавя оцетен анхидрид (24 ml, 288 mmol). Реакционната смес се бърка 20 часа при 21°С, преди да се концентрира под вакуум. Този материал се пречиства чрез колонна хроматография върху бърз силикагел, като се елуира с 50% етилацетат в циклохексан, при което се получава съединението от заглавието като неразделима смес от α - и β -аномери като прозрачна смола. (2.86 g)

TLC SiO₂, (50% етилацетат в циклохексан) $R_F = 0.36$

Междинно съединение 6 (алтернативен метод)

В кръгла облодънна колба се поставя междинно съединение 5 (5.0 g). Добавя се разтвор на ацетилхлорид (0.73 g) в метанол (50 ml) и реакционната смес се загрява под обратен хладник при налягане 300 mbar. Дестилира се за период от 8-9 часа и през това време се добавя метанол (135 ml) на порции, за да се поддържа реакционния обем. Реакционната смес се оставя да се

охлади до стайна температура и се прибавя пиридин (15 ml). Сместа се концентрира под вакуум и отново се разрежда с пиридин. Прибавят се етилацетат (25 ml) и оцетен анхидрид (6.6 g) към пиридиновия разтвор и получената смес се бърка през нощта при стайна температура. Реакционната смес се охлажда до 5-10°C и приблизително 2M сярна киселина (около 45 ml) се прибавя на капки в продължение на 20 минути, като температурата се поддържа под 10°C. Фазите се разделят и органичната фаза се промива с приблизително 0.7M сярна киселина (около 25 ml). Органичната фаза се промива с наситен разтвор на натриев бикарбонат и солев разтвор и след това се концентрира под вакуум, при което се получава бледожълто масло, което се разтваря в 50 ml етилацетат. Прибавят се оцетен анхидрид (3.04 g) и концентрирана сярна киселина (0.65 g) и реакционната смес се загрява до 50°C в продължение на около 3.5 часа. Реакцията се гаси с наситен разтвор на натриев бикарбонат (25 ml). Органичната фаза се концентрира под вакуум, при което се получава съединението от заглавието ((5.1 g) (82% добив) като жълто масло: TLC (1:1 етилацетат/хексан; проявяване с фосфомолибденова киселина) $rf = 0.44$.

Междинно съединение 7

(4R-ацетокси-2R-(2,6-дихлоропурин-9-ил)-5R-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3R-ил)ацетат

Към смес от междинно съединение 6 (2.69 g, 7.86 mmol) и 2,6-дихлоропурин (1.92 g, 10.2 mmol) в сух ацетонитрил (34 ml) под азот се добавя 1,8-гуазабицикло[5.4.0]ундец-7ен (1.76 ml, 11.8 mmol), последвано от добавяне на капки на триметилсилилтрифлат (2.58 ml, 13.4 mmol). Сместа се бърка при 20°C 20 h и след това се загрява под обратен хладник 2 h. Охладената реакционна смес се гаси с H₂O (200 ml), екстрахира се с

етилацетат (3 x 200 ml), суши се (MgSO_4). След отстраняване на разтворителя се получава светлокафява смола, която се пречиства чрез колонна хроматография върху бърз силикагел с 30-50% етилацетат-циклохексан, при което се получава съединението от заглавието като бяла пена (3.26 g).

Масс спектър m/z 471 (MH^+ за $\text{C}_{16}\text{H}_{16}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_5$).

Междинно съединение 8

(4R-ацетокси-2R-(2-хлоро-6-(2,2-дифенилетиламино)пурин-9-ил)-5R-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3R-ил)ацетат

2,2-Дифенилетиламин (0.544 g, 2.76 mmol) се прибавя при разбъркване към междинно съединение 7 (1.00 g, 2.12 mmol) и ди-изопропилетиламин (0.551 ml, 3.18 mmol) в изопропанол (33 ml) и се загрява при 50°C 20 h. Реакционната смес се изпарява под вакуум до пена, която се пречиства чрез колонна хроматография върху бърз силикагел, като се елуира с 30% етилацетат-циклохексан, като се получава съединението от заглавието като бяла пена (1.39 g).

Масс спектър m/z 632 (MH^+ за $\text{C}_{30}\text{H}_{30}^{35}\text{ClN}_9\text{O}_5$).

Междинно съединение 9

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-хлоро-6-(2,2-дифенилетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол

Междинно съединение 8 (0.660 g) се разтваря в безводен метанол (4 ml) и се третира с натриев метоксид (25% тегловни в метанол; 0.043 ml) и сместа се оставя да се бърка при 21°C в продължение на 16 часа. Йонообменна смола (Amberlite H^+ форма, IR-120; 0.600 g) се промива с метанол и се прибавя към сместа. Сместа се бърка 5 минути при 21°C . Смолата се филтрува и промива с метанол. Филтратът се изпарява под вакуум, при което се получава съединението от заглавието като

бяло твърдо вещество (0.496 g). LC-MS m/z 548 (MH^+ за $C_{26}H_{30}N_{10}O_3$).

Междинно съединение 10

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(пиролидин-3R-ил-амино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол

Смес от междинно съединение 9 (0.981 g), пиролидин-3R-иламин (1.54 g) в диметилсулфоксид (5 ml) се загрява при 100°C в продължение на 18 часа. Охладената смес се разпределя между етилацетат (250 ml) и вода (250 ml). Водната фаза се екстрахира с етилацетат (2 x 250 ml). Обединените органични екстракти се промиват с вода (250 ml), сушат се ($MgSO_4$) и се изпаряват под вакуум, при което се получава оранжево масло. Този материал се пречиства чрез колонна хроматография върху бърз силикагел с елуент дихлорометан-етанол-880амоняк (100:8:1), при което се получава съединението от заглавието като безцветно масло (0.736 g). LC-MS m/z 598 (MH^+ за $C_{30}H_{35}N_{11}O_3$).

Междинно съединение 11

(4R-ацетокси-2R-(2-хлоро-6-фенилетиламинопурин-9-ил)-5R-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3R-ил)ацетат

Смес от междинно съединение 7 (2.20 g, 4.67 mmol), диизопропилетиламин (1.2 ml, 7.01 mmol) и 2-фенилетиламин (0.586 ml, 6.07 mmol) в пропан-2-ол (70 ml) под азот се загрява под обратен хладник в продължение на 20 h. Разтворителят се отстранява под вакуум и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху бърз силикагел с елуент етилацетат-циклохексан ((1:1), (3:1), (4:1)), при което се получава съединението от заглавието като бяла пена (2.26 g).

TLC SiO₂ (етилацетат:циклохексан (1:1)) R_f=0.32 MS m/z 556 (MH⁺ за C₂₄H₂₀³⁵ClN₉O₅).

Междинно съединение 12

(2R,3R,4S,5R)-2-(6-амино-2-хлоропурин-9-ил)-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол

Разтвор на междинно съединение 7 (4.25 g, 9.02 mmol) в безводен тетрахидрофуран (100 ml) се охлажда до 4°C и при разбъркване се барбутира амоняк в продължение на 45 min. Хетерогенната смес се оставя да се затопли до 20 °C и се бърка 24 h. След това сместа отново се охлажда до 4°C и отново се барбутира амоняк в продължение на 45 min и реакционната смес отново се бърка 24 h при 20°C. След това разтворителят се отстранява под вакуум и остатъкът се третира с безводен метанол (250 ml), след това с натриев метоксид (0.9 ml от 0.5 M разтвор в метанол). След 1 h бъркане под азот при 20°C се добавя допълнително натриев метоксид (0.9 ml от 25%-ен маса/маса разтвор в метанол) и бъркането продължава още 3 h. Разтворителят се отстранява под вакуум и остатъкът се пречиства двукратно чрез колонна хроматография върху бърз силикагел с елуент метанол:дихлорометан ((1:19), (7:93)), при което се получава съединението от заглавието като мръснобяло твърдо вещество (3.2 g). MS m/z 368 (MH⁺ за C₁₂H₁₄³⁵ClN₉O₃).

Междинно съединение 13

5-(6R-метокси-2,2-диметилтетрахидро-(3aR,6aR)фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил)-2-метил-2H-тетразол

Разтвор на междинно съединение 4 (10.08 g, 32.0 mmol) в безводен N,N-диметилформамид (64 ml) се третира с калиев карбонат (5.30 g, 38.4 mmol) при разбъркване под азот. Прибавя се метилйодид (3.00 ml, 47.9 mmol) и полученият разтвор се бърка 5 h при 21°C. Реакционната смес се концентрира под

вакуум, разрежда се с вода (250 ml), екстрахира се с етилацетат (2 x 200 ml, 2 x 100 ml), суши се (MgSO_4) и се концентрира под вакуум, при което се получава смес от N2:N1 изомери като кафяво масло. Сместа се пречиства чрез колонна хроматография върху бърз силикагел с елуент 20%-25% етилацетат в циклохексан, при което се получава съединението от заглавието като безцветно масло (3.86 g).

TLC SiO_2 (25% етилацетат в циклохексан) $R_f=0.17$

Междинно съединение 14

(4R,5S-ацетокси-2R-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3R-ил)ацетат

Разтвор на междинно съединение 13 (3.86 g, 15.1 mmol) във вода (0.7 ml) и трифлуороцетна киселина (13 ml) се бърка 5 h при 21°C , след което се концентрира под вакуум. Остатъкът се азеотропира с толуен (x3) и полученият остатък се разтваря в дихлорометан (46 ml) и се охлажда до 0°C . Към този разтвор под азот се добавя 4-диметиламинопиридин (0.55 g, 4.5 mmol), триетиламин (94.6 ml, 679.0 mmol), последвано от оцетен анхидрид (28.5 ml, 302.0 mmol). Реакционната смес се остава да се затопли до 21°C и се бърка 4 дни, след което се концентрира под вакуум и се азеотропира с толуен (x3). Получената смес се пречиства чрез колонна хроматография върху бърз силикагел с елуент (30-60%) етилацетат в циклохексан, при което се получава съединението от заглавието като прозрачна смола (1.38 g).

TLC SiO_2 (70% етилацетат в циклохексан) $R_f=0.71$

Междинно съединение 15

(4R-ацетокси-5-метокси-2R-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3R-ил)ацетат

Междинно съединение 16

(4R,5R-диацетокси-2R-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3R-ил)ацетат

Онечистените междинно съединение 15 (TLC SiO₂ (70% етилацетат в циклохексан) R_f=0.66) и междинно съединение 16 (TLC SiO₂ (70% етилацетат в циклохексан) R_f=0.56) се получават като неразделима смес като прозрачна смола (1.59 g) в крайния хроматографски етап, описан за междинно съединение 14.

Междинно съединение 17

(4R-ацетокси-2R-(2,6-дихлоропурин-9-ил)-5R-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3R-ил)ацетат

Към обединената смес на междинно съединение 14, междинно съединение 15 и междинно съединение 16 (2.97 g, 9.04 mmol) и 2,6-дихлоропурин (2.22 g, 1.8 mmol) в сух ацетонитрил (20 ml) под азот се прибавя 1,8-диазобицикло [5.4.0]-ундец-7-ен (2.11 g, 13.6 mmol), а след него на капки 3-метилсилилтрифлат (2.97 ml, 15.4 mmol). Сместа се бърка 5 дни при 20°C и след това се загрява 4 h под обратен хладник. Охладената реакционна смес се гаси с наситен воден разтвор на NaHCO₃ (20 ml), екстрахира се с етилацетат (4 x 100 ml), суши се (MgSO₄). След отстраняване на разтворителя под вакуум се получава светлокафява смола, която се пречиства чрез колонна хроматография върху бърз силикагел с елуент 40-50% етилацетат-циклохексан, при което се получава съединението от заглавието като жълта пяна (2.94 g). TLC SiO₂ (50% етилацетат в циклохексан) R_f=0.21.

Междинно съединение 18

2-изопропил-5-(6-метокси-2,2-диметилтетрахидрофуоро[3,4-d]-[1,3]диоксол-4-ил)-2H-тетразол

Разтвор на междинно съединение 4 (8 g, 33.0 mmol) в безводен N,N-диметилформамид (12 ml) се третира с калиев

карбонат (5.48 g, 39.7 mmol) при разбъркване под азот. Прибавя се 2-йодопропан (4.96 ml, 49.6 mmol) и полученият разтвор се бърка 48 h при 21°. Реакционната смес се филтрува и се концентрира под вакуум. Кафявият остатък се пречиства чрез колонна хроматография върху бърз силикагел с елуент 16% етилацетат в циклохексан, при което се получава съединението от заглавието като безцветно масло (6.4 g)

TLC SiO₂ (25% етилацетат в циклохексан) R_f=0.38.

Междинно съединение 19

(4R,5S-гуацетокси-2R-(2-изопропил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3R-ил)ацетат

Разтвор на междинно съединение 18 (6.00 g, 21.0 mmol) във вода (1.4 ml) и трифлуороцетна киселина (20.5 ml) се бърка 6 h при 21°C, след което се концентрира под вакуум. Остатъкът се азеотропира с толуен (x3). Полученият остатък се разтваря в пиридин (50 ml) и се прибавя оцетен анхидрид (35 ml) при 0°C и се бърка 12 h при 20°C. Реакционната смес се концентрира под вакуум, при което се получава кафеникаво масло. Този материал се пречиства чрез колонна хроматография върху бърз силикагел с елуент 25% етилацетат в циклохексан, при което се получава съединението от заглавието като прозрачна смола (1.25 g)

TLC SiO₂ (25% етилацетат в циклохексан) R_f=0.19.

Междинно съединение 20

(4R-ацетокси-2R-(2,6-дихлоропуридин-9-ил)-5R-(2-изопропил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3R-ил)ацетат

Към смес на междинно съединение 19 (1.20 g, 3.4 mmol) и 2,6-дихлоропуридин (0.83 g, 4.4 mmol) в сух ацетонитрил (15 ml) под азот се прибавя 1,8-гуазабицикло [5.4.0]-ундец-7-ен (0.76 ml, 5.1 mmol), а след него на капки 3-метилсилилтрифлат (1.10 ml, 5.78 mmol). Сместа се бърка 16 h при 20°C и след това се загрява 3 h

под обратен хладник. Охладената реакционна смес се изпарява до сухо, при което се получава светлокафява смола, която се пречиства чрез колонна хроматография върху бърз силикагел с елуент 50% етилацетат-циклохексан, при което се получава съединението от заглавието като жълта пяна (1.58 g).

TLC SiO₂ (50% етилацетат в циклохексан) R_f=0.40.

Междинно съединение 21

2-[N,N-бис-(3-метилсилил)амин]-6-метилпиридин

Към разтвор на 2-амино-6-пиколин (17.30 g, 160 mmol) в безводен тетрахидрофуран (130 ml) под азотна атмосфера се прибавя на капки *n*-бутилитий (1.6M в хексан, 250 ml, 400 mmol) при -20 до -30°C в продължение на 1 h при разбъркване. Сместа се бърка 30 min при -8 до -10°C, и се прибавя хлоротриметилсилан (50.7 ml, 400 mmol) при -25 до -5°C в продължение на 40 min. Получената смес се оставя да се затопли до 20°C и се бърка 16 h, след което се филтрува през слой от силикагел 60 (Merck 9385, 50 g), промива се с тетрахидрофуран. Обединените филтрати се концентрират под вакуум и остатъчното масло се дестилира под вакуум. Съединението от заглавието се получава като светло жълтеникаво масло при 10 mbar и температура на кипене 106-114°C.

TLC SiO₂ (25% циклохексана в етилацетат) R_f=0.70.

Междинно съединение 22

2-(етилацетат)-6-аминопиридин

Разтвор на *n*-бутилитий (1.6M в хексан, 50 ml, 79.2 mmol) се прибавя на капки към разтвор на междинно съединение 21 ((10.0 g, 39.6 mmol) в безводен тетрахидрофуран (30 ml) под азот при -30 до -40°C за 30 min, преди реакционната смес да се бърка при 20°C за 30 min. Получената смес се прибавя на порции към твърд въглероден диоксид (пелети 100 g) при разбъркване. Бъркането

продължава до достигане на температура от 20°C, след което разтворителят се отделя под вакуум. Към остатъка се добавя етанол (100 ml), последвано от бавно прибавяне на безводна солна киселина (30%) в етанол (66 ml) при -5 до -10°C. Допълнителен хлороводород се пропуска през реакционната смес при 0-5°C в продължение на 30 min и получената смес се бърка 16 h при 15°C. Разтворителят се отстранява при понижено налягане, остатъкът се разтваря във вода (200 ml), промива се с етилацетат (3 x 200 ml). рН на водната фаза се регулира на 7 чрез добавяне на NaHCO_3 и се екстрахира с етилацетат (6 x 100 ml). Обединените екстракти се промиват със солев разтвор (200 ml), сушат се над MgSO_4 и разтворителят се отстранява под вакуум. Нечистият остатък се пречиства чрез колонна хроматография върху бърз силикагел с елуент 20% циклохексан в етилацетат, при което се получава съединението от заглавието като бледожълто твърдо вещество (2.10 g).

TLC SiO_2 (25% циклохексана в етилацетат) $R_f=0.36$.

Междинно съединение 23

2-(ацетамид)-6-аминопиридин

Междинно съединение 22 (0.800 g, 4.43 mmol) се разтваря в метанол (5ml), наситен с амоняк, и се бърка 5 дни при 20°C. Реакционната смес се загрява 2 дни при 40°C и разтворителят се отстранява под вакуум, като остава кафяво твърдо вещество. Остатъкът се разтваря в метанол (5 ml) и се добавя течен амоняк ((20 ml). Реакционната смес се поставя в автоклав, който постепенно се загрява до 20°C за 4h. Разтворът се изпарява на въздух, преди да се концентрира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху бърз силикагел с елуент 5% метанол в дихлорометан, при което се получава съединението от заглавието като белезникаво

кремаобразно твърдо вещество (0.371 g). MS m/z 151.9 (MH^+ за $C_7H_{10}N_3O$).

Междинно съединение 24

2-(2-аминоетил)-6-аминопиридин

Междинното съединение 23 (0.350 g, 2.32 mmol) се добавя на порции към разтвор на литиевоалуминиев хидрид в тетрахидрофуран (5.8 ml, 5.79 mmol) под азот при 20°C и се бърка при 20°C 2h. Добавя се воден разтвор на натриев хидроксид (1M), при което се отделя газ, утайката се филтрува и измива с тетрахидрофуран. Филтратът се суши над $MgSO_4$ и се концентрира под вакуум, при което се получава съединението от заглавието под формата на жълто масло (0.272 g).

TLC SiO_2 (25% метанол в дихлорометан) $R_f=0.08$.

Междинно съединение 25

(4R-ацетокси-2R-(6-амино-2-флуоропуридин-9-ил)-5R-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3R-ил)ацетат

В облодънна колба, снабдена с допълнителна фуния, се поставя 2-флуороаденин (12 g) и безводен ацетонитрил (240 ml). На капки за 3 min се прибавя бис-триметилсилилацетамид (57.9 ml) и получената суспензия се загрява 1h и 45 min. Разтворът се охлажда до стайна температура и чрез спринцовка се добавя междинно съединение 6 (около 27 g) в ацетонитрил (70 ml), последвана от добавянето на 17 ml TMS трифлат (17 ml). Реакционната смес се загрява под обратен хладник 6 h, след това се оставя да се охлади до стайна температура. Реакционната смес се концентрира под вакуум и полученото масло се разтваря в метиленхлорид (200 ml) и се изсипва върху ледена вода (около 150 ml). Фазите се разделят и водната фаза се екстрахира два пъти с метиленхлорид (150 ml). Обединените органични екстракти се промиват с вода (200 ml) и солев разтвор (250 ml),

сушат се над натриев сулфат (33 g) и се концентрират под вакуум, при което се получава междинно съединение с жълт цвят. Към твърдото вещество се добавя етанол (100 ml) и суспензията се загрява до 50°C. Сместа се охлажда в баня лед/вода за 1 h и след това се филтрува. Полученото вещество се суши под вакуум при 50°C в продължение на 3 дни, при което се получава съединението от заглавието (23.4 g) (67% добив) като мръсно бял прах: Точка на топене: 208-210 °C.

TLC (90:10 метиленхлорид/метанол) $R_f=0.53$

Междинно съединение 26

(2R,3R,4S,5R)-2-(6-амино-2-флуоропури-9-ил)-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол

В облодънна колба се поставя междинно съединение 25 (3.0 g) в изопропилов алкохол (23 ml), вода (4.9 ml) и калиев карбонат (1.91 g). Бялата суспензия се бърка при стайна температура в продължение на 3.5 дни и след това се разрежда с етилацетат (50 ml). Реакционната смес се изсипва върху вода (40 ml) и водната фаза се екстрахира четири пъти с етилацетат (30 ml). Обединените органични екстракти се промиват със солев разтвор (40 ml) и се концентрират под вакуум, при което се получава съединението от заглавието (2.42 g) (100% добив) като бяло твърдо вещество: TLC (90:10 метиленхлорид/метанол, след това 1:1 хексан/етилацетат) $R_f=0.50$

Междинно съединение 27

2-(пиридин)-2-иламино)етиламин

При разбъркване, под азот и температура 20°C към 1,2-гуаминоетан (76.00 g, 126.6 mmol), се добавя 2-бромопиридин (10.00 g, 63.3 mmol). Реакционната смес се бърка 4h при 20°C и след това 24h под обратен хладник. Реакционната смес се концентрира под вакуум и се пречиства чрез колонна

хроматография върху бърз силикагел с елуент дихлорометан, етанол и амоняк (30:8:1), при което се получава съединението от заглавието като червено масло (1.23 g).

TLC SiO₂, (дихлорометан, етанол, амоняк 30:8:1) R_f=0.14

MS m/z 138 (MН⁺ за C₇H₁₁N₃).

Междинно съединение 28

4R-ацетокси-2R-[2-хлоро-6-(3,3-диметилбутиламино)пурин-9-ил]-5R-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3R-илов естер

Междинно съединение 7 (0.188 g, 0.40 mmol), 3,3-диметилбутиламин (0.040 g, 0.40 mmol) и диизопропилетиламин (0.052 g, 0.40 mmol) в изопропанол (12 ml) се бъркат 16 часа при 20 °C. Разтворителят се отстранява под вакуум, при което се получава съединението от заглавието като оцветено твърдо вещество (0.214 g).

LC/MS SYSTEM A R_t = 4.89 min LC/MS SYSTEM A m/z 536 (MН⁺)

Междинно съединение 29

2-хидроксиметилбензиламин

Литиев алуминиев хидрид (12.4 ml, 1.0M в диетилетер) се прибавя внимателно към 2-цианометилбензоат (1.00 g, 6.2 mmol) в безводен диетилетер (40 ml) под азот при разбъркване в продължение на 10 минути, като се осигурява температурата да не превиши 15-25°C, използвайки ледена баня. След като прибавянето приключи, реакционната смес се оставя да се затопли до 21°C и след това се загрява под обратен хладник в продължение на 16 часа. Реакционната смес се охлажда до приблизително -10°C. Внимателно се третира на капки с вода (0.5 ml), 20%-ен воден разтвор на натриев хидроксид (0.37 pH и вода (1.74 ml). Получената хетерогенна зелена смес се филтрува и остатъкът се промива с диетилетер (150 ml), обединените

промивни течности и филтратът се сушат (MgSO_4) и разтворителят се отстранява под вакуум, при което се получава съединението от заглавието като зелено масло (0.807 g). Масспектър m/z 138 (MH^+ за $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}$).

Пример 1

отн-(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(транс-4-аминоциклохексиламино)-6-(2,2-дифенилетиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол

Смес от междинно съединение 8 (0.942 g, 1.72 mmol), и транс-1,4-диаминоциклохексан (получава се по методи, описани в международна патентна заявка WO94/17090) (1.19 g, 10.3 mmol) в сух диметилсулфоксид (5 ml) се загрява при 120°C в продължение на 60 часа. Охладената реакционна смес се разпределя между етилацетат (100 ml) и солев разтвор (100 ml). Органичната фаза се отделя, промива се със смес от вода и солев разтвор (1:1, 100 ml). Обединеният воден разтвор се екстрахира с етилацетат (100 ml). Обединеният органичен разтвор се суши над MgSO_4 , филтрува се и се изпаряват под вакуум, при което се получава мръснобяла смола (1.22 g), което се пречиства чрез колонна хроматография върху бърз силикагел с елуент дихлорометан-метанол-880амоняк (40:10:1), при което се получава съединението от заглавието като бежово оцветено твърдо вещество (0.785 g).

TLC SiO_2 (CH_2Cl_2 : метанол : 880 NH_3 ; 40 : 10 : 1) $R_f = 0.36$.

Пример 1a

отн-(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(транс-4-аминоциклохексиламино)-6-(2,2-дифенилетиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол дихидрохлорид

Съединението от пример 1 (свободна база) (0.780 g, 1.25 mmol) се разтваря в смес от метанол (3 ml) и етилацетат (20

ml) и се третира с хлороводород в етер (1M, 2.5 ml, 2.5 mmol), при което веднага се получава бяла утайка. Към тази хетерогенна смес се прибавя етер (40 ml) и се бърка 18 часа в отворен съд при 20°C. Бялото твърдо вещество се филтрува, промива се с етер (3 x 10 ml), суши се под вакуум и се получава съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.84 g).

Точка на топене: 141.2°C (разлагане). LC-МС m/z 626 (MH⁺ за C₃₂H₃₉N₁₁O₃).

Анализ: намерено C 53.35%, H 6.35%, N 21.03%

C₃₂H₃₉N₁₁O₃·2HCl·1.4H₂O C 53.10%, H 6.10%, N 21.28%

Пример 1b

отн-(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(транс-4-аминоциклохексиламино)-6-(2,2-дифенилетиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол сулфат

Съединението от пример 1 (свободна база) (0.305 g, 0.49 mmol) се разтваря в промишлен метилиран спирт (3 ml) и се третира с метилиран спирт (2 ml), съдържащ сярна киселина (0.49 ml), при което веднага се получава бяла утайка. Към тази хетерогенна смес се прибавя промишлен метилиран спирт (1 ml) и се бърка 24 часа при 20°C. Бялото твърдо вещество се филтрува, промива се с промишлен метилиран спирт (2 ml) и се прекристализира от смес от метанол (60 ml), етанол (10 ml) и изопропанол (3 ml), при което се получава съединението от заглавието като бяло кристалинно твърдо вещество (0.263 g).

LC/MS SYSTEM A R_t = 3.79 min LC/MS SYSTEM A m/z 626 (MH⁺)

Пример 2

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(пиролидин-3-иламино)-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол трис(трифлуороацетат)

Междинно съединение 9 (0.050 g, 0.091 mmol) 3-аминопирогин (0.40 g, 0.45 mmol) в п-бутанол (0.5 ml) се загрява при 130°C в продължение на 28 h. Реакционната смес се разрежда с метанол (10 ml), пречиства се чрез препаративна HPLC (20-70% ацетонитрил) и разтворителят се отстранява под вакуум, при което се получава съединението от заглавието като кафяво твърдо вещество (0.034 g) TLC SiO₂, (16% метанол в дихлорометан) R_f=0.12 MS електронен спрей с точна маса; измерен MН⁺ при 598.301184, изчислено за C₃₀H₃₆N₁₁O₃ = 598.300259

Пример 3

(2R,3S,4S,5R)-2-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-5-[6-(3-йодобензил-амино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]-пурин-9-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол

Междинно съединение 7 (0.012 g, 0.025 mmol) се разтваря в изопропанол (0.25 ml), изопропанол (0.25 ml), съдържащ диизопропилетиламин (0.006 g, 0.025 mmol) се добавя, последвано от прибавянето на 3-йодобензиламин (0.002 g, 0.025 mmol) в изопропанол (0.25 ml). Сместа се оставя при 20°C за 12 h, след което се прибавя 1-метилхистамин (0.038 g, 0.30 mmol) в изопропанол (0.50 ml) и разтворителят се продухва с поток от азот. Останалата смола се суспендира в диметилсулфоксид (6 капки) и сместа се загрява при 120°C 4 дни. Междинно съединение 7 (0.012 g, 0.025 mmol) се разтваря успоредно в изопропанол (0.25 ml), изопропанол (0.25 ml), съдържащ диизопропилетиламин (0.006 g, 0.025 mmol) се добавя, последвано от прибавянето на 3-йодобензиламин (0.002 g, 0.025 mmol) в изопропанол (0.25 ml). Сместа се оставя да престои 12 h при 20°C, след което се добавя натриев метоксид (0.001 g, 0.025 mmol) в изопропанол (0.25 ml) с диметилсулфоксид (3 капки). След 6 h при 20°C се добавя 1-

метилхистамин (0.038 g, 0.30 mmol) в изопропанол (0.50 ml) и разтворителят се продухва с поток от азот. Получената смола се суспендира в диметилсулфоксид (6 капки) и сместа се загрява 4 дни при 120°C. Реакционните смеси от тези два експеримента се обединяват и се пречистват, като се използват патрони (NH₂ аминопропил Bondelute) за хроматографска екстракция в твърда фаза (SPE), остатъкът се разтваря в дихлорометан (5 ml) и се подава към 1 SPE патрон (5 ml), патронът се промива последователно с дихлорометан (5 ml), хлороформ (5 ml), диетилетер (5 ml), етилацетат (2 x 5 ml), ацетонитрил (2 x 5 ml) и ацетон (2 x 5 ml). Обединените ацетонови фракции се концентрират под вакуум и се подлагат на следващо пречистване, като остатъкът, разтворен в дихлорометан (1 ml) се подава към 1 SPE патрон (1 ml), патронът се промива последователно с дихлорометан (1 ml), хлороформ (1 ml), диетилетер (1 ml), етилацетат (2 x 1 ml), ацетонитрил (2 x 1 ml) и ацетон (2 x 1 ml). Обединените ацетонови фракции се концентрират под вакуум, при което се получава съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.008 g).

LC/MS SYSTEM A R_t = 3.62 min; LC/MS SYSTEM A m/z 673 (MH⁺)

Пример 4

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-5-{2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]-6-фенетиламинопурин-9-ил}-тетрахидрофуран-3,4-диол дихидрохлорид

Разтвор на натриев хидроксид (2.52 g, 63.0 mmol) в метанол (90 ml) се обработва с 1-метилхистамин бисхидрохлорид (6.50 g, 32.5 mmol) и се бърка 15 min при 20°C. Обемът на разтвора се редуцира под вакуум до една четвърт, обработва се с междинно съединение 11 (2.26 g, 4.07 mmol) и хетерогенната смес се бърка

30 min при 20 °C. Разтворителят се отстранява чрез продухване с азот и остатъкът се разтваря в диметилсулфоксид (0.2.0 ml), след това се загрява при 115°C 24 h и се остава да се охлади. Сместа се разпределя между дихлорометан (300 ml) и вода (30 ml). Органичната фаза се промива с вода (30 ml), разреден разтвор на натриев хлорид (50 ml), след това се суши (MgSO_4) и се изпарява под вакуум, при което се получава оранжева пяна. Тя се пречиства чрез препаративна HPLC (градиентен профил 17-38% ацетонитрил/вода подкислен с 0.1% оцетна киселина, R_t 12 min), при което се получава бежово твърдо вещество, то се разтваря в смес от вода (75 ml), 1,4-диоксан (2.5 ml), ацетонитрил, подкислен с 0.1% оцетна киселина (50 ml) и метанол (20 ml) и се суши при замръзване, при което се получава бежово твърдо вещество. Това твърдо вещество се разтваря в дихлорометан (200 ml) и разтворът се промива последователно с наситен воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат (3x30 ml) и вода (30 ml), след това се суши (MgSO_4) и се концентрира под вакуум, при което се получава жълта пяна. Тя се разтваря в метанол (15 ml), етилацетат (20 ml), след това се обработва с хлороводород (6.1 ml от 1M разтвор в диетилетер). След това на порции за 5 min се прибавя диетилетер и хетерогенната смес се бърка 1 h при 20°C. Полученото по стените на колбата твърдо вещество се остъргва и суспензията се бърка още 10 min. Супернатантата се отстранява, твърдото вещество се обработва с диетилетер (250 ml), сместа се бърка 15 min, след това супернатантата се отстранява. Твърдото вещество се обработва отново с диетилетер (250 ml) и се бърка 15 min, след това супернатантата се отделя и разтворителят се продухва до сухо под азот, при което се получава съединението от заглавието като мръснобяло твърдо вещество (1.92 g).

Анализ: намерено C, 46.5; H 5.9; N 23.9;

$C_{26}H_{32}N_{12}O_3 \cdot 2.0HCl \cdot 2.5 H_2O \cdot 0.2 C_4H_{10}O$ -C, 46.4; H 6.0; N 24.2 %

Масспектър m/z 561 (MH^+ за $C_{26}H_{32}N_{12}O_3$).

Пример 5

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-бензиламино-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]-пурин-9-ил}-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол

Пример 5 се получава по подобен начин на пример 3, като се използва бензиламид (0.003 g, 0.025 mmol). Заглавното съединение се получава след изпарение на разтворителя под вакуум под формата на бяло твърдо вещество (0.005 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.42$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 547 (MH^+)

Пример 6

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(1-етилпропиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]-пурин-9-ил}-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол ацетат

Междинно съединение 7 (0.012 g, 0.025 mmol) се разтваря в изопропанол (0.25 ml), изопропанол (0.25 ml), съдържащ диизопропилетиламин (0.006 g, 0.025 mmol) се добавя, последвано от прибавянето на 3-пентиламин (0.002 g, 0.025 mmol) в изопропанол (0.25 ml). Сместа се остава при 20°C за 12 h, след което се прибавя 1-метилхистамин (0.038 g, 0.30 mmol) в изопропанол (0.50 ml) и разтворителят се продухва с поток от азот. Останалата смола се суспендира в диметилсулфоксид (3 канки) и сместа се загрява при 120°C 16 h. Суровото вещество се пречиства като се използва препаративна HPLC, при което се получава след сушене при замръзване съединението от заглавието като твърдо вещество (0.003 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.36$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 527 (MH^+)

Пример 7

(2R,3R,4S,5R)-(2-{6-циклопентиламино-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]-пурин-9-ил}-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол ацетат

Пример 7 се получава по подобен начин на пример 6, като се използва циклопентиламин (0.002 g, 0.025 mmol). Съединението от заглавието се получава след сушене при замръзване като твърдо вещество (0.005 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.29$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 525 (MH^+)

Пример 8

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-5-{6-(1-S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]-пурин-9-ил}-тетрахидрофуран-3,4-диол ацетат

Пример 8 се получава по подобен начин на пример 6, като се използва (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0.004 g, 0.025 mmol). Съединението от заглавието се получава след сушене при замръзване като твърдо вещество (0.005 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.37$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 591 (MH^+)

Пример 9

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(3,3-диметилбутиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]-пурин-9-ил}-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол ацетат

Пример 9 се получава по подобен начин на пример 6, като се използва 3,3-диметилбутиламин (0.004 g, 0.025 mmol). Съединението от заглавието се получава след сушене при замръзване като твърдо вещество (0.004 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.53$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 541 (MH^+)

Пример 10

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-(2R-хидроксициклопент-1R-иламино)-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол хидрохлорид

Междинно съединение 12 (2.00 g, 5.4 mmol) и (R,R)-аминоциклопентан-2-ол (вж WO94/17090; Ref.L.E.. Overman and S.Sugai, J.Org.Chem., 1985, 50, 4154] (3.74 g, 27.0 mmol) в сух диметилсулфоксид (4 ml) се бърка 64h преди концентриране под вакуум при 110°C. Суровото вещество се пречиства като се използват патрони (NH₂ аминопропил Bondelute) за хроматографска екстракция в твърда фаза(SPE), остатъкът се разтваря в дихлорометан (100 ml) и се подава към 5 SPE патрони (20 ml на патрон), патроните се промиват последователно с дихлорометан (5 x 50 ml), ацетонитрил (5 x 50 ml) и суровият продукт се елуира с метанол (5 x 50 ml). Обединените метанолови фракции се концентрират под вакуум и се пречистват по-нататък с колонна хроматография върху бърз силикагел с 10%-ен метанол в дихлорометана, при което се получава онечистен продукт (1.00g). Онечистеният материал се пречиства чрез препаративна HPLC (14% ацетонитрил във вода (модификатор на оцетна киселина) за 30 min., λ = 254) и при сушене при замръзване се получава бяла пяна (502 mg) Продуктът се разтваря във вода (50 ml) и се добавя водна 2N солна киселина (0.44 ml). Полученият разтвор се суши при замръзване и при това се получава съединението от заглавието като бяла пяна (497 mg).

Анализ: намерено C, 42.52; H 5.56; N 28.74 %;

C₂₁H₂₆N₁₀O₄.HCl.0.8 H₂O -C, 42.25; H 5.55; N 28.98 %

HPLC (градиентен профил 10-60% ацетонитрил във вода за 25 min (модификатор на трифлуороцетна киселина)), Rt 9.59 min.

Пример 11

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол

Смес от (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (1.403 g, 9.3 mmol) междинно съединение 12 (0.683 g, 1.86 mmol) и натриев бикарбонат (0.393 g, 4.68 mmol) в диметилсулфоксид (2 ml) се загрява при бъркане при 120°C в продължение на 48 h, след това се оставя да се охлади преди отделянето на разтворителя при понижено налягане и при 75°C. Остатъкът се разтваря в дихлорометан (25 ml) и се подава към 2 патрона, (NH₂ аминопропил Bondelute) за хроматографска екстракция в твърда фаза (SPE), патроните се промиват последователно с дихлорометан (25 ml), ацетонитрил (25 ml) и суровият продукт се елуира с метанол (3 x 25 ml). Обединените метанолови фракции се концентрират под вакуум и онечистеният материал се пречистява по-нататък с препаративна HPLC (22% ацетонитрил във вода (модификатор на оцетна киселина) за 30 min., $\lambda = 254$) и разтворителят се отделя под вакуум, при което се получава свободната база като бяла пена (379 mg).

LC/MS SYSTEM A $R_t = 3.54$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 483 (MH^+)

Пример 11 (алтернативен метод)

В 100 ml тригърлена ободънна колба се поставя междинно съединение 26 (1.21 g), L-фенилаланинол (1.09 g), диметилсулфоксид (3.0 ml) и диизопропиламин (9.0 ml). Сместа се загрява под обратен хладник за около 23 h, след което се концентрира под вакуум. Полученото масло се обработва с вода (20 ml) и етилацетат (25 ml). Фазите се разделят и водната фаза се екстрахира три пъти с етилацетат (15 ml). Обединените органични фази се промиват четири пъти с 20 ml солев разтвор, сушат се над безводен натриев сулфат и се концентрират под вакуум, при което се получава междинното вещество като масло. Маслото се хроматографира върху 230-400 mesh силикагел (42 g). След елуиране с 90:10

дихлорометан:метанол се получава съединението) (1.33 g) (80% добив) като твърдо кафяво вещество: TLC (90:10 метиленхлорид/метанол, след това 1:1 хексан/етилацетат) $R_f=0.45$.

Пример 11a

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-(1S-хидроксиметил-2-фенилетил-амино)-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол хидрохлорид

Пример 11 (свободна база) (0.379 g, 0.79 mmol) се разтваря във вода (50 ml) и се добавя водна 2N солна киселина (0.39 ml). Полученият разтвор се суши при замръзване, при което се получава съединението от заглавието като бяла пена (0.368 mg). Точка на топене: 174.1 °C (разлагане).

Анализ: намерено C, 46.35; H 5.40; N 25.58 %;

$C_{21}H_{26}N_{10}O_4 \cdot 1.00HCl \cdot 1.2 H_2O$ -C, 46.66; H 5.48; N 25.91 %

Масспектър m/z 483 (MH^+ за $C_{21}H_{26}N_{10}O_4$)

Пример 11b

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-(2S-хидроксиметил-2-фенилетил-амино)-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол 1-хидрокси-2-нафтоат

Пример 11 (свободна база) (0.300 g, 0.62 mmol) се разтваря в промишлен метилиран спирт (3 ml). Неразтворени частици се филтруват и промиват с метилиран промишлен спирт (0.5 ml). 1-Хидрокси-2-нафтоена киселина (0.117 g, 0.62 mmol) се разтваря в промишлен метилиран спирт (1.5 ml), филтрува се и се промива/изплаква с промишлен метилиран спирт (0.5 ml). Двата разтвора се обединяват, смесват се добре, при което се получава мътна суспензия. Сместа се остава 19 h при 20°C, супернатантата се отделя и кристалното твърдо вещество се промива с промишлен метилиран спирт (3 x 1 ml). Получава

съединението от заглавието като мръсно бяло прахообразно кристално вещество (0.296 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.57$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 483 (MH^+)

Пример 11c

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-(1S-хидроксиметил-2-фенилетил-амино)-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол сулфат

Пример 11 (свободна база) (0.325 g, 0.67 mmol) се разтваря в промишлен метилиран спирт (6 ml) и се обработва в продължение на 30 min с промишлен метилиран спирт (4 ml), съдържащ сярна киселина (0.67 ml). Получената смес се бърка под азот 24 h, след което се получава мътна суспензия. Сместа се държи 72 h при 4°C, при което се получава смола. След надраскване със шпатула и престой от 30 min се образува бяло кристално вещество. Добавя се промишлен метилиран спирт (5 ml) и бялото вещество се филтрува. Филтратът се комбинира с останалата смола и се бърка още 30 min, обемът се намалява под вакуум и се образува бяло твърдо вещество, което се прекристализира от охлаждащ промишлен метилиран спирт и се обединява с предходното количество, при което се получава бяло кристално вещество (0.242 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.43$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 483 (MH^+)

Пример 11d

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-(1S-хидроксиметил-2-фенилетил-амино)-пури-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол мезилат

Разтвор на пример 11 (свободна база) (0.300 g, 0.62 mmol) в промишлен метилиран спирт (3 ml) се обработва 16 h на канки с разтвор на метансулфонова киселина (0.042 g, 0.62 mmol) в промишлен метилиран спирт (3 ml). Полученият мътен разтвор

се охлажда 16 h при 4°C преди отделянето на супернатантата и промиването на твърдото вещество два пъти с промишлен метилиран спирт. Филтрува се и се суши под вакуум, при което се получава съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.306 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.56$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 483 (MH^+)

Пример 11 е (алтернативен метод)

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-(1S-хидроксиметил-2-фенилетил-амино)-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол малеат

Съединението на пример 11 (свободна база) (0.301 g, 0.062 mmol) се разтваря в в промишлен метилиран спирт (1.5 ml), останали твърди частици се филтруват и се промиват с промишлен метилиран спирт (0.5 ml). Разтваря се малеинова киселина (0.072 g, 0.62 mmol) в промишлен метилиран спирт (11 ml), филтрува се и се промива/изплаква с промишлен метилиран спирт (0.2 ml). Двата разтвора се обединяват и се смесват добре, при което се получава мътен разтвор. Сместа се остава да стои 19 h при 20°C, при което се образува малко количество твърдо вещество. Сместа се загрява внимателно и се остава 4 h при 20°C. Получените кристали се филтруват, промиват с промишлен метилиран спирт (1 x 1 ml, 1 x 2 ml) и се сушат на въздух, при което се получава съединението от заглавието като бяло кристално вещество (0.290 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.54$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 483 (MH^+)

Пример 11е (алтернативен метод)

В облодънна колба се поставя съединението от пример 11 (свободна база) и 10% метанол-етанол (10 ml). Сместа се загрява и се филтрува през хартиен филтър Whatman No.2. Филтърът се промива с 10%-ен метанол-етанол (2.1 ml) и

допълнително към филтратата се прибавят 2 ml 10% метанол-етанол, когато мътният разтвор се избистри. Към този разтвор се прибавя разтвор на малеинова киселина (311 mg в 2 ml 10% метанол-етанол). В разтвора се поставят кристали и се оставя 3 и половина часа при стайна температура. Сместа се филтрува и кекът се промива с абсолютен етанол (3 ml). Твърдото вещество се суши при 60°C, при което се получава съединението от заглавието (1.42 g) (89% добив) като кристално бяло вещество. Точка на топене: 169.5 °C.

TLC (90:10 метиленхлорид/метанол) $R_f = 0.45$

Пример 12

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-циклопентиламинопурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол бис(трифлуороацетат)

Междинното съединение 12 (0.050 g, 0.14 mmol) и циклопентиламин (0.08 ml, 0.68 mmol) в безводен диметилсулфоксид (0.1 ml) се загрива при 120°C в продължение на 7 дни. Добавя се допълнително циклопентиламин (0.04 ml, 0.34 mmol) с допълнителен диметилсулфоксид (2 kanku) и реакционната смес се загрива при 120 °C за още 24 h. Реакционната смес се разрежда с метанол (3 ml) и се пречиства, като се използва препаративно HPLC (10-60% ацетонитрил). Разтворителят се отстранява под вакуум, остатъкът се азеотропира с метанол и се суши под вакуум. След стриване с диетилетер се получава съединението от заглавието като бледо-жълто твърдо вещество (0.034 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t = 3.34$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 417 (MH^+)

Пример 13

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-(4-флуорофениламино)-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол трифлуороацетат

Пример 13 се получава по подобен начин на пример 12, като се използва 4-флуороанилин (0.06 ml, 0.68 mmol) и се загрява 48 h при 120°C. Реакционната смес се разрежда с метанол (3 ml) и се пречиства, като се използва препаративна HPLC (10-60% ацетонитрил). Разтворителят се отделя под вакуум, остатъкът се азеотропира с метанол и се суши под вакуум, при което се получава съединението от заглавието като мръснобяло твърдо вещество (0.049 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.74$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 443 (MH^+)

Пример 14

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-амино-2-[2-(4-аминофенил)етиламино]-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Междинно съединение 12 (0.050 g, 0.14 mmol) и 2-(4-аминофенилетил)амин (0.074 g, 0.68 mmol) в безводен диметилсулфоксид (0.2 ml) се загрява при 120°C под азот в продължение на 48 h и суровото вещество се пречиства като се използва HPLC. Разтворителят се отделя под вакуум, при което се получава съединението от заглавието като жълтооцветен филм (0.032 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.21$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 468 (MH^+)

Пример 15

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-амино-2-[2-(3,4-дихидроксифенил)етиламино]-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Междинно съединение 12 (0.030 g, 0.08 mmol) и 3-хидрокситирамин (0.112 g, 0.82 mmol) в безводен диметилсулфоксид (0.2 ml) се загрява при 115°C под азот в продължение на 24 h и суровото вещество се пречиства, като се използва HPLC. Разтворителят се отделя под вакуум, при което се получава съединението от заглавието като кафяво оцветен филм (0.043 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.53$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 485 (MH^+)

Пример 16

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-амино-2-[2-(4-хидроксифенил)етиламино]-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението на пример 16 се получава по аналогичен начин на пример 15 като се използва тирамин (0.112 g, 0.82 mmol). Суровото вещество се пречиства като се използва автопрепаративна HPLC. Разтворителят се отстранява под вакуум, при което се получава съединението от заглавието като кафяво оцветен филм (0.033 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.53$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 469 (MH^+)

Пример 17

4-(2-{6-амино-9-[5R-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-3R,4S-дихидрокси-тетрахидрофуран-2R-ил]-9H-пурин-2-иламино}етил)бензенсулфонамид формиат

Съединението на пример 17 се получава по аналогичен начин на пример 15 като се използва 4-(2-аминоетил)бензенсулфонамид (0.163 g, 0.82 mmol). Суровата смес се пречиства, като се използва автопрепаративна HPLC. Разтворителят се отстранява под вакуум, при което се получава съединението от заглавието като жълто оцветен филм (0.038 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.42$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 532 (MH^+)

Пример 18

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-амино-2-[2-(4-метоксифенил)етиламино)-
пурин-9-ил]-5-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-
диол формиат

Съединението на пример 18 се получава по аналогичен начин на пример 15 като се използва 4-метоксифенетиламин (0.12 ml, 0.82 mmol). Суровата смес се пречиства, като се използва автопрепаративна HPLC. Разтворителят се отстранява под вакуум, при което се получава съединението от заглавието като бистър безцветен филм (0.024 g).

LC/MS SYSTEM A R_t = 3.80 min; LC/MS SYSTEM A m/z 483 (MH^+)

Пример 19

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-(бицикло[2.2.1]хепт-2-иламино)-пурин-
9-ил]-5-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол
трифлуороацетат

Междинно съединение 12 (0.030 g, 0.08 mmol) и ($\pm$)-екзо-2-аминонорборнан ((0.10 ml, 0.82 mmol) в безводен диметилсулфоксид (0.2 ml) се загрява при 115°C под азот в продължение на 24 h. Реакционната смес се обединява със суровото вещество, получено от междинно съединение 12 (0.050 g, 0.14 mmol) и ($\pm$)-екзо-2-аминонорборнан (0.10 ml, 0.82 mmol) в безводен диметилсулфоксид (0.2 ml), загрети при 120°C под азот в продължение на 16 h. Тази смес се загрява 96 h под азот при 115°C. Суровата реакционна смес се пречиства, като се използва автопрепаративна HPLC. Разтворителят се отстранява под вакуум, при което се получава онечистен продукт, който се пречиства, като се използва препаративна HPLC (10-60% ацетонитрил). Разтворителят се отделя под вакуум, остатъкът се азеотропира с метанол и се суши под вакуум, при

което се получава съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.009 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.70$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 443 (MH^+)

Пример 20

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-амино-2-[2-(3,4-диметоксифенил)етиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол трифлуороацетат

Междинно съединение 12 (0.050 g, 0.14 mmol) и 3,4-диметоксифенетиламин (0.123 g, 0.68 mmol) в безводен диметилсулфоксид (0.1 ml) се загрява при 120°C под азот в продължение на 24 h. Реакционната смес се разрежда с метанол (3 ml) и се пречиства, като се използва препаративна HPLC (10-60% ацетонитрил). Разтворителят се отстранява под вакуум, остатъкът се азеотропира с метанол и се суши под вакуум, при което се получава съединението от заглавието като жълта смола (0.089 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.61$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 513 (MH^+)

Пример 21

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(пиролидин-3R-иламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол дихидрохлорид

Междинно съединение 10 (0.849 g, 1.42 mmol) се разтваря в метанол (4 ml), етилацетат (20 ml) и се обработва на канки с етерен хлороводород (1M; 2.84 ml). Добавя се етер (30 ml) и сместа се бърка 0.75 h. Смолата се разтваря в метанол и етер се добавя постепенно докато се бърка, докато сместа стане мътна, след което се добавя етилацетат-етер (1:1) постепенно, при което се получава друга смола. Смолата се разтваря в метанол и постепенно се добавя етер, докато престане образуването на утайка. Сместа се оставя да се бърка при

стайна температура в продължение на 16 h. Сместа се остава да се утаи и разтворителят се отгекантира. Утайката се промива с етер. Наг утайката се пропуска азот за 0.5 h. Разтворителят се отстранява под вакуум, при което се получава съединението от заглавието като кремообразно твърдо вещество (0.77 g).

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

TLC SiO_2 (дихлорометан:етанол:880 амоняк 100:8:1) $R_e = 0.1$

Пример 22

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-[2-(6-аминопиридин-2-ил)етиламино)-6-(2,2-дифенилетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол трис(трифлуороацетат)

Междинно съединение 9 (0.040 g, 0.070 mmol) и междинно съединение 24 (0.050 g, 0.36 mmol) в диметилсулфоксид (0.5 ml) се загрява 24 h при 130 °C под азот. Реакционната смес се разрежда с метанол (8 ml) и се пречиства, като се използва препаративна HPLC (20-90% ацетонитрил). Разтворителят се отстранява под вакуум, остатъкът се азеотропира с метанол и се суши под вакуум, при което се получава съединението от заглавието като бледо жълто твърдо вещество (0.033 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.76$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 649 (MH^+)

Пример 23

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-5-[6-(3-йodobензил-амино)-2-(пиролидин-3R-иламино)пурин-9-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол диформиат

Междинно съединение 7 (0.012 g, 0.025 mmol) се разтваря в изопропанол (0.25 ml), изопропанол (0.25 ml), съдържащ диизопропиламин (0.006 g, 0.025 mmol) се добавя, последвано от прибавянето на 3-йodobензиламин (0.006 g, 0.025 mmol) в изопропанол (0.25 ml). Сместа се остава при 20°C за 16 h, след

което се прибавя пиролидин-3R-иламин (0.026 g, 0.30 mmol) в изопропанол (0.50 ml) и разтворителят се продухва с поток от азот. Получената смола се суспендира в диметилсулфоксид (0.1 ml) и сместа се загрява при 120°C 60 h. Суровото вещество се пречиства, като се използва автопрепаративна HPLC, при което се получава след сушене при замръзване съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.005 g).

LC/MS SYSTEM A R_t =4.13 min; LC/MS SYSTEM A m/z 634 (MH^+)

Пример 24

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-етилпропиламино)-2-(2-пиперидин-1-илетил-амино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол диформиат

Междинно съединение 17 (0.012 g, 0.025 mmol) се разтваря в изопропанол (0.25 ml), изопропанол (0.25 ml), съдържащ диизопропилетиламин (0.003 g, 0.025 mmol) се добавя, последвано от прибавянето на 3-пентиламин (0.002 g, 0.025 mmol) в изопропанол (0.25 ml). Сместа се оставя при 20°C за 48 h, след което се прибавя 2-пиперидиноетиламин (0.032 g, 0.25 mmol) в изопропанол (0.50 ml) и разтворителят се продухва с поток от азот. Получената смола се суспендира в диметилсулфоксид (3-5 капки) и сместа се загрява при 130°C 24 h. Суровото вещество се пречиства като се използва автопрепаративна HPLC, при което се получава след сушене при замръзване съединението от заглавието като кафяво твърдо вещество (0.004 g).

LC/MS SYSTEM A R_t =3.59 min; LC/MS SYSTEM A m/z 515 (MH^+)

Пример 25

(2R,3R,4S,5R)-(2-[6-циклопентиламино-2-(2-пиперидин-1-илетил-амино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол диформиат

Съединението от пример 25 се получава по подобен начин на пример 24, като се използва циклопентиламин (0.002 g, 0.025 mmol) при 21°C за 20 h и като се използва 2-пиперидиноетиламин (0.032 g, 0.25 mmol) при 130°C за 40 h. Съединението от заглавието се получава след сушене при замръзване като кафяво твърдо вещество (0.003 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.20$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 514 (MH^+)

Пример 26

(2R,3R,4S,5R)-(2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(2-пиперидин-1-илетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол диформиат

Съединението от пример 26 се получава по подобен начин на пример 24, като се използва 2,2-дифенилетиламин (0.005 g, 0.025 mmol) при 21°C за 20 h и като се използва 2-пиперидиноетиламин (0.032 g, 0.25 mmol) при 100°C за 96 h. Съединението от заглавието се получава след сушене при замръзване като бежово твърдо вещество (0.003 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.78$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 626 (MH^+)

Пример 27

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2,2-дифенилетиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението от пример 27 се получава по подобен начин на пример 24, като се използва 2,2-дифенилетиламин (0.005 g, 0.025 mmol) при 21°C за 20 h и като се използва 1-метилхистамин (0.032 g, 0.25 mmol) при 100°C за 16 h. Съединението от заглавието се получава след сушене при замръзване като бяло твърдо вещество (0.006 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.71$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 623 (MH^+)

Пример 28

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(3,3-диметилбутиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]пурин-9-ил}-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението от пример 28 се получава по подобен начин на пример 24, като се използва 3,3-диметилбутиламин (0.003 g, 0.025 mmol) като се загрява при 100°C 16 h. Съединението от заглавието се получава след сушене при замръзване като бяло твърдо вещество (0.004 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.45$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 527 (MH^+)

Пример 29

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(3-йодобензиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]пурин-9-ил}-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението от пример 29 се получава по подобен начин на пример 24, като се използва 3,3-йодобензиламин (0.031 g, 0.025 mmol) като се загрява при 100°C 16 h. Съединението от заглавието се получава след сушене при замръзване като бледо-жълто твърдо вещество (0.004 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.57$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 659 (MH^+)

Пример 30

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-бензиламино-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-етиламино]пурин-9-ил}-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението от пример 30 се получава подобно на пример 24, като се използва бензиламин (0.003 g, 0.025 mmol) при 21°C за 20 h и като се използва 1-метилхистамин (0.032g, 0.25 mmol) като се загрява при 100°C 16 h. Съединението от заглавието се получава след сушене при замръзване като оранжева смола (0.004 g). LC/MS SYSTEM A $R_t=3.32$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 533 (MH^+)

Пример 31

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2-циклохексилетиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-етиламино]пурин-9-ил}-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението от пример 31 се получава по подобен начин на пример 24, като се използва 2-циклохексилетиламин (0.003 g, 0.025 mmol) и 1-метилхистамин (0.031g, 0.25 mmol) като се загрява при 100°C 16 h. Съединението от заглавието се получава след сушене при замръзване като жълта смола (0.003 g)

LC/MS SYSTEM A R_t =3.62 min; LC/MS SYSTEM A m/z 553 (MH⁺)

Пример 32

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-етиламино]пурин-9-ил}-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението от пример 32 се получава по подобен начин на пример 24, като се използва (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0.004 g, 0.025 mmol) и 1-метилхистамин (0.031g, 0.25 mmol) като се загрява при 100°C 16 h. Съединението от заглавието се получава след сушене при замръзване като светлокафяво твърдо вещество (0.003 g)

LC/MS SYSTEM A R_t =3.32 min; LC/MS SYSTEM A m/z 577 (MH⁺)

Пример 33

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(1-етилпропиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-етиламино]пурин-9-ил}-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението от пример 33 се получава по подобен начин на пример 24, като се използва 3-пентиламин (0.002 g, 0.025 mmol) и 1-метилхистамин (0.031g, 0.25 mmol), като се загрява при 100°C 16 h. Съединението от заглавието се получава след сушене при замръзване като бяло твърдо вещество (0.003 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.26$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 513 (MH^+)

Пример 34

(2R,3R,4S,5R)-2-{2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-етиламино]-6-фенетиламинопурин-9-ил}-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението от пример 34 се получава по подобен начин на пример 24, като се използва 2-фенилетиламин (0.003 g, 0.025 mmol) и 1-метилхистамин (0.031g, 0.25 mmol) като се загрява при 100°C 16 h. Съединението от заглавието се получава след сушене при замръзване като бяло кремаво вещество (0.005 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.40$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 547 (MH^+)

Пример 35

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(транс-4-аминоциклохексиламино)-6-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол (бис)формиат

Съединението от пример 35 се получава по подобен начин на пример 24, като се използва (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0.004 g, 0.025 mmol) при 21°C за 20 h, като се използва транс-циклохексан-1,4-диамин (получава се като се следват методите, описани в международна патентна заявка WO94/17090 (0.029g, 0.25 mmol) като се загрява при 130°C 48 h. Съединението от заглавието се получава след сушене при замръзване като кафяво твърдо вещество (0.004 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.38$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 566 (MH^+)

Пример 36

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-циклопентиламино-2-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението от пример 36 се получава по подобен начин на пример 24, като се използва циклопентиламин (0.002 g, 0.025

mmol) при 21°C за 20 h като се използва (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0.038g, 0.25 mmol) като се загрява при 130°C 40 h. Съединението от заглавието се получава след сушене при замръзване като кремаво твърдо вещество (0.004 g)
LC/MS SYSTEM A $R_t=4.03$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 537 (MH^+)

Пример 37

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-(1S-хидроксиметил-2-фенилетил-амино)-пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Пропуска се амонячен газ през охлаждан (ледена баня) тетрахидрофуран (10 ml) в продължение на 1 h. Добавя се междинно съединение 17 (0.12 g, 0.25 mmol) и полученият разтвор се бърка 20 h 20°C. Отново се пропуска амонячен газ през разтвора в продължение на 1.5 h, преди бъркането при 20°C в продължение на още 18 h. Отново се пропуска амонячен газ през разтвора в продължение на 1.5 h, преди бъркането при 20°C в продължение на още 15 h. Реакционната смес се изпарява до сухо под вакуум, при което остава бяло твърдо вещество, което се разтваря в смес дихлорометан (2 ml) и диметилсулфоксид (5 ml). Аликвотна част от този разтвор (0.7 ml, 0.025 mmol) се Аликвотна част от този разтвор (0.7 ml, 0.025 mmol) се дозира и се концентрира чрез изпаряване на разтворителя. Към остатъка се прибавя чист (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0.038 g, 0.25 mmol). Сместа се загрява при 130°C за 42 h, а суровото вещество се пречиства, като се използва автопрепаративна HPLC, при което се получава съединението от заглавието след сушене при замръзване като кафяво твърдо вещество (0.005 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.43$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 469 (MH^+)

Пример 38

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-[2-(3,4-диметоксифенил)етиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението на пример 38 се получава аналогично на пример 37, като се използва 2-(3,4-диметоксифенил)етиламин (0.038 g, 0.25 mmol) и загряване при 130°C в продължение на 20 h. Съединението от заглавието се получава след сушене чрез замръзване като жълто масло (0.003 g).

LC/MS SYSTEM A R_t =3.44 min; LC/MS SYSTEM A m/z 499 (MH^+)

Пример 39

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-(бицикло[2.2.1]хепт-2-иламино)-пурин-9-ил]-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението на пример 39 се получава аналогично на пример 37, като се използва ($\pm$)-екзо-2-аминонорборнан (0.028 g, 0.25 mmol) и загряване при 130°C в продължение на 42 h. Съединението от заглавието се получава след сушене чрез замръзване като кремаво оцветено твърдо вещество (0.003 g).

LC/MS SYSTEM B R_t =3.57 min; LC/MS SYSTEM B m/z 429 (MH^+)

Пример 40

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-2-[2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)етиламино]пурин-9-ил}-5-(2-изопропил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Междинното съединение 20 (0.012 g, 0.025 mmol) се разтваря в изопропанол (0.25 ml) и се прибавя изопропанол (0.25 ml), съдържащ диизопропилетиламин (0.003 g, 0.025 mmol), след което се прибавя (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0.004 g, 0.025 mmol) в изопропанол (0.25 ml). Сместа се оставя 12 часа при

20°C, след което се прибавя 1-метилхистамин (0.031 g, 0.25 mmol) в изопропанол (0.50 ml) и разтворителят се издухва чрез струя азот. Останалата смола се суспендира в диметилсулфоксид (3-5 капки) и сместа се загрява при 130°C в продължение на 12 h. Суровият продукт се пречиства чрез автопрепар. HPLC, при което се получава съединението от заглавието се получава след сушене чрез замръзване като бледокафяво твърдо вещество (0.003 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.63$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 605 (MH^+)

Пример 41

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-циклопентиламино-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]-пурин-9-ил}-5-(2-изопропил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението на пример 41 се получава аналогично на пример 40, като се използва циклопентиламин (0.002 g, 0.025 mmol) и 1-метилхистамин (0.031 g, 0.25 mmol). Съединението от заглавието се получава след сушене чрез замръзване като бледокафяво твърдо вещество (0.005 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.62$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 539 (MH^+)

Пример 42

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-амино-2-[2-(3,4-диметоксифенил)етиламино]-пурин-9-ил}-5-(2-изопропил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Амоняк газ се барбутира през охладен (ледена баня) тетрахидрофуран (5 ml) в продължение на 1 час. Прибавя се междинно съединение 20 (0.12 g, 0.25 mmol) и полученият разтвор се бърка 12 часа при 20°C. Отново се барбутира амоняк през разтвора в продължение на 2 часа, след което се бърка при 20°C още 12 часа. Реакционната смес се изпарява до сухо, при което остава бяло твърдо вещество, което се разтваря в

диметилсулфоксид (4 ml). Аликвотна част от този разтвор (0.4 ml, 0.025 mmol) се поставя в херметичен флакон (Reaktivial™) (1 ml) и се прибавя 2-(3,4-диметоксифенил)етиламин (0.045 g, 0.25 mmol). Реакционната смес се загрява при 120°C в продължение на 3 дена и суровата реакционна смес се пречиства чрез автопрепар. HPLC, при което се получава съединението от заглавието след сушене чрез замръзване като твърдо вещество (0.002 g).

LC/MS SYSTEM A R_t = 3.92 min; LC/MS SYSTEM A m/z 527 (MH^+)

Пример 43

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(2-пиролидин-1-илетиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол трис(трифлуороацетат)

Междинното съединение 9 (0.050 g, 0.09 mmol) и 1-(2-аминоетил)пиролидин (0.052 g, 0.46 mmol) в диметилсулфоксид (0.5 ml) се загрява под азот при 130°C в продължение на 20.5 часа. Реакционната смес се разрежда с метанол (10 ml) и се пречиства чрез препаративна HPLC (20-100% ацетонитрил). Разтворителят се отстранява под вакуум, остатъкът се суши под вакуум, при което се получава съединението от заглавието като жълто-кафяво твърдо вещество (0.046 g).

Масспектър m/z 626 (MH^+ за $C_{32}H_{40}N_{11}O_3$)

Анализ: намерено C, 46.94%; H 4.48%; N 16.19%;

$C_{32}H_{39}N_{11}O_3 \cdot 2.7C_2HF_3O_2 \cdot 1.0 H_2O$ C 47.21%; H 4.63%; N 16.19%

Пример 44

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(2-морфолин-4-илетиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидро-фуран-3,4-диол трис(трифлуороацетат)

Междинното съединение 9 (0.050 g, 0.09 mmol) и 4-(2-аминоетил)морфолин (0.052 g, 0.46 mmol) в диметилсулфоксид (0.5 ml) се загрява под азот при 130°C в продължение на 13 часа.

Реакционната смес се разрежда с метанол (10 ml) и се пречиства чрез препаративна HPLC (20-100% ацетонитрил). Разтворителят се отстранява под вакуум, остатъкът се суши под вакуум, при което се получава съединението от заглавието като бледожълто твърдо вещество (0.053 g).

TLC SiO₂ (дихлорометан, метанол; 5:1) R_f = 0.52

Масспектър m/z 642 (MН⁺ за C₃₂H₄₀N₁₁O₄).

Пример 45

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1,1-диоксотетрахидро-1-ламда.6-тиофен-3-ил-амино)-6-(2,2-дифенилетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол бис(трифлуоро-ацетат)

Междинното съединение 9 (0.040 g, 0.07 mmol) и тетрахидро-3-тиофенамин-1,1-диоксид (0.099 g, 0.73 mmol) се загряват под азот при 130°C в продължение на 20 часа. Реакционната смес се пречиства чрез препаративна HPLC (20-100% ацетонитрил). Разтворителят се отстранява под вакуум, остатъкът се суши под вакуум, при което се получава съединението от заглавието като бледокафяво твърдо вещество (0.052 g).

TLC SiO₂ (дихлорометан, метанол; 5:1) R_f = 0.52

Масспектър m/z 647 (MН⁺ за C₃₀H₃₅N₁₀O₅S).

Пример 46

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(2-пиперидин-1-илетиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол бис(трифлуороацетат)

Междинното съединение 9 (0.050 g, 0.09 mmol) и 2-етиламинопиперидин (0.117 g, 0.91 mmol) се загрява под азот при 130°C в продължение на 18 часа. Реакционната смес се разрежда с метанол (10 ml) и се пречиства чрез препаративна HPLC (20-

100% ацетонитрил). Разтворителят се отстранява под вакуум, остатъкът се суши под вакуум, при което се получава съединението от заглавието като бледожълта пяна (0.049 g).

TLC SiO₂ (дихлорометан, метанол; 5:1) R_f = 0.24

Масспектър m/z 640 (MH⁺ за C₃₃H₄₂N₁₁O₃).

Пример 47

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(2-хидроксиетил-амино)-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол трифлуороацетат

Междинното съединение 9 (0.050 g, 0.09 mmol) и 2-аминоетанол (0.056 g, 0.91 mmol) се загрява под азот при 130°C в продължение на 20 часа. Реакционната смес се разрежда с метанол (10 ml) и се пречиства чрез препаративна HPLC (20-100% ацетонитрил). Разтворителят се отстранява под вакуум, остатъкът се суши под вакуум, при което се получава съединението от заглавието като жълто твърдо вещество (0.042 g).

TLC SiO₂ (дихлорометан, метанол; 5:1) R_f = 0.50

Масспектър m/z 573 (MH⁺ за C₂₈H₃₃N₁₀O₄).

Пример 48

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-5-[6-(3-йодобензил-амино)-2-(2-морфолин)-4-илетиламино]пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол

Междинното съединение 7 (0.012 g, 0.025 mmol) се разтваря в изопропанол (0.25 ml) и се прибавя изопропанол (0.25 ml), съдържащ диизопропилетиламин (0.006 g, 0.025 mmol) и 3-йодобензиламин (0.002 g, 0.025 mmol) в изопропанол (0.25 ml). Сместа се оставя 12 часа при 20°C, след което се прибавя 4-(2-аминоетил)морфолин (0.039 g, 0.30 mmol) в изопропанол (0.50 ml) и разтворителят се издухва чрез струя азот. Останалата смола

се суспендира в диметилсулфоксид (6 капки) и сместа се загарява при 120°C в продължение на 4 дена. Едновременно, междинното съединение 7 (0.012 g, 0.025 mmol) се разтваря в изопропанол (0.25 ml) и се прибавя изопропанол (0.25 ml), съдържащ диизопропилетиламин (0.006 g, 0.025 mmol) и 3-йodobензиламин (0.002 g, 0.025 mmol) в изопропанол (0.25 ml). Сместа се оставя 12 часа при 20°C, след което се прибавя натриев метоксид (0.001 g, 0.25 mmol) в изопропанол (0.25 ml) с диметилсулфоксид (3 капки). След 6 часа при 20°C се прибавя 4-(2-аминоетил)морфолин (0.039 g, 0.30 mmol) в изопропанол (0.50 ml) и разтворителят се издухва чрез струя азот. Останалата смола се суспендира в диметилсулфоксид (6 капки) и сместа се загарява при 120°C в продължение на 4 дена. Реакционните смеси от тези два опита се обединяват и се пречистват, като се използват патрони (NH₂ аминопропил Bondelute) за хроматографска екстракция в твърда фаза (SPE), остатъкът се разтваря в дихлорометан (5 ml) и се подава към 1 SPE патрон (5 ml), патронът се промива последователно с дихлорометан (5 ml), хлороформ (5 ml), диетилетер (5 ml), етилацетат (2 x 5 ml), ацетонитрил (2 x 5 ml), ацетон (2 x 5 ml) и метанол (2 x 5 ml). Обединените метанолови фракции се концентрират под вакуум и се подлагат на следващо пречистване, като остатъкът, разтворен в дихлорометан (1 ml) се подава към 1 SPE патрон (1 ml), патронът се промива последователно с дихлорометан (1 ml), хлороформ (1 ml), диетилетер (1 ml), етилацетат (2 x 1 ml), ацетонитрил (2 x 1 ml), ацетон (2 x 1 ml) и метанол (2 x 1 ml). Обединените метанолови фракции се концентрират под вакуум, при което се получава съединението от заглавието като бежово твърдо вещество (0.004 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t = 3.62$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 678 (MH^+)

Пример 49

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-5-[2-(2-морфолин-4-илетиламино)-6-фенетиламинопурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол

Съединението от пример 49 се получава аналогично на пример 48, като се използва 2-фенетиламин (0.003 g, 0.025 mmol). Съединението от заглавието се получава като бежово твърдо вещество (0.004 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t = 3.50$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 566 (MH^+)

Пример 50

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-5-[2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]-6-(2-морфолин-4-илетиламино)пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол гуацетат

Съединението от пример 50 се получава аналогично на пример 6, като се използва 4-(2-аминоетил)морфолин (0.002 g, 0.025 mmol). Съединението от заглавието се получава след сушене чрез замръзване като твърдо вещество (0.008 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t = 2.86$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 570 (MH^+)

Пример 51

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(3,3-диметилбутиламино-2-[2-(пиримидин-2-иламино)етиламино]-пурин-9-ил)-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол ацетат

Междинно съединение 7, 3,3-диметилбутиламин (0.188 g, 0.4 mmol) и диизопропиламин (0.051 g, 0.4 mmol) в изопропилов алкохол (12 ml) се бъркат 16 часа при 20°C. Аликвотна част (0.75) от тази реакционна смес се прибавя към междинно съединение 27 (0.034 g, 0.25 mmol) в изопропилов алкохол (0.25 ml) и разтворителят се издухва чрез струя азот, след което се

прибавя диметилсулфоксид (0.25 ml). Реакционната смес се загрява 16 часа при 120°C и суровият продукт се пречиства чрез автопрепар. HPLC, при което се получава съединението от заглавието след сушене чрез замръзване като твърдо вещество (0.004 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.61$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 553 (MH^+)

Пример 52

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(3,3-диметилбутиламино)-2-(1S-хидрокси-метил-2-фенилетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол ацетат

Съединението от пример 52 се получава аналогично на пример 51, като се използва (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0.038 g, 0.25 mmol). Съединението от заглавието се получава след сушене чрез замръзване като твърдо вещество (0.002 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=4.28$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 567 (MH^+)

Пример 53

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-(транс-4-аминоциклохексил)-амино]-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол

Междинното съединение 12 (0.050 g, 0.14 mmol), транс-1,4-гуаминоциклохексан (0.154 g, 1.4 mmol) и диметилсулфоксид (0.2 ml) се загряват при 120°C в продължение на 16 h. Суровият реакционен продукт се пречиства чрез автопрепаративна HPLC, при което се получава съединението от заглавието след азеотропиране с метанол (x 3) като светлокафяв филм (0.013 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=2.89$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 446 (MH^+)

Пример 54

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-амино-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-етиламино]-пурин-9-ил}-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Междинното съединение 12 (0.030 g, 0.08 mmol) и 1-метилхистамин (0.101 g, 0.82 mmol) в изопропанол (1.63 ml) се смесват и разтворителят се отстранява с поток от азот, прибавя се безводен диметилсулфоксид (0.2 ml) и се загрява при 115°C под азот в продължение на 24 h. Суровата реакционна смес се пречиства чрез автопрепаративна HPLC. Разтворителят се отстранява под вакуум, при което се получава съединението от заглавието като кафяв филм (0.013 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.06$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 457 (MH^+)

Пример 55

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-амино-2-[2-(пиридин-2-иламино)етиламино]-пурин-9-ил}-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол трифлуороацетат

Съединението на пример 55 се получава аналогично на пример 54, като се използва 2-(пиридин-2-иламино)етиламино (0.112 g, 0.82 mmol). Суровата реакционна смес се пречиства чрез автопрепаративна HPLC и последващо пречистване чрез препаративна HPLC (10-40% ацетонитрил). Разтворителят се отстранява под вакуум и остатъкът се азеотропира с метанол, при което се получава съединението от заглавието като кафява смола (0.006 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.13$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 469 (MH^+)

Пример 56

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(3,3-диметилбутиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]-пурин-9-ил}-5-(2-изопропил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението на пример 56 се получава аналогично на пример 40, като се използва 3,3-диметилбутиламин (0.003 g, 0.025 mmol) и 1-метилхистамин (0.031 g, 0.25 mmol). Съединението от

заглавието се получава чрез сушене при замръзване като бледо-кафяво твърдо вещество. (0.004 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.88$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 555 (MH^+)

Пример 57

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-изопропил-2H-тетразол-5-ил)-5-{2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]-6-фенетиламинопурин-9-ил}-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението на пример 57 се получава аналогично на пример 40, като се използва 2-фенетиламин (0.003 g, 0.025 mmol) и 1-метилхистамин (0.031 g, 0.25 mmol). Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като бледо-кафяво твърдо вещество. (0.002 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.81$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 575 (MH^+)

Пример 58

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-бензиламино-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-етиламино]-пурин-9-ил}-5-(2-изопропил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението на пример 58 се получава аналогично на пример 40, като се използва бензиламин (0.003 g, 0.025 mmol) и 1-метилхистамин (0.031 g, 0.25 mmol). Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като бледо-кафяво твърдо вещество. (0.013 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.72$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 561 (MH^+)

Пример 59

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(1-етилпропиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]-пурин-9-ил}-5-(2-изопропил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението на пример 59 се получава аналогично на пример 40, като се използва 1-етилпропиламин (0.002 g, 0.025 mmol) и 1-метилхистамин (0.031 g, 0.25 mmol). Съединението от

заглавието се получава чрез сушене при замръзване като бледо-кафяво твърдо вещество. (0.001 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.71$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 541 (MH^+)

Пример 60

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(3,3-диметилбутиламино)-2-(2R-хидрокси-(R)-циклопентиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол бис(трифлуороацетат)

Междинно съединение 8 (0.030 g, 0.06 mmol) и (R,R)-аминоциклопентан-2-ол (0.100 g, 0.99 mmol) в диметилсулфоксид (0.5 ml) се загрява при 1310°C под азот в продължение на 72 h. Суровата реакционна смес се пречиства чрез препаративна HPLC (10-100% ацетонитрил). Разтворителят се отстранява под вакуум и остатъкът се суши под вакуум, при което се получава съединението от заглавието като кафява смола (0.015 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=4.13$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 517 (MH^+)

Пример 61

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-бензиламино-2-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението на пример 61 се получава аналогично на пример 23, като се използва бензиламин (0.003 g, 0.025 mmol) при 21°C в продължение на 20 h и (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0.038 g, 0.25 mmol) при 130°C в продължение на 40 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като жълто твърдо вещество. (0.005 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=4.24$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 573 (MH^+)

Пример 62

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-5-[6-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-2-(пиролидин-3-иламино)пурин-9-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол (бис)формиат

Съединението на пример 62 се получава аналогично на пример 23, като се използва (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0.004 g, 0.025 mmol) при 21°C в продължение на 20 h и пиролидин-3R-иламин (0.022 g, 0.25 mmol) при 130°C в продължение на 40 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като жълто твърдо вещество. (0.002 g)
LC/MS SYSTEM A R_t =2.28 min; LC/MS SYSTEM A m/z 552 (MH^+)

Пример 63

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-2-(2-пиридин-2-илетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-изопропил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението на пример 63 се получава аналогично на пример 23, като се използва междинно съединение 20 (0.012 g, 0.025 mmol) и (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0.004 g, 0.025 mmol) при 21°C в продължение на 20 h и 2-(2-аминоетил)пиридин (0.031 g, 0.25 mmol) при 130°C в продължение на 40 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като кафява пяна. (0.002 g)

LC/MS SYSTEM A R_t =3.79 min; LC/MS SYSTEM A m/z 528 (MH^+)

Пример 64

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-2-(пиролидин-3S-иламино)пурин-9-ил]-5-(2-изопропил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол бис(формиат)

Съединението на пример 64 се получава аналогично на пример 23, като се използва междинно съединение 20 (0.012 g, 0.025 mmol) и (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0.004 g, 0.025 mmol) при 21°C в продължение на 20 h и чист пиролидин-3R-иламин (0.021 g, 0.25 mmol) при 130°C в продължение на 14 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при

замръзване като кафява пяна (0.002 g). Масспектър m/z 566 (MH^+ за $C_{26}H_{35}N_{11}O_4$).

Пример 65

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1-бензилпиролидин-3-иламино)-6-(1-етилпропиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол бис(формиат)

Съединението на пример 65 се получава аналогично на пример 23, като се използва 1-етилпропиламин (0.002 g, 0.025 mmol) при 21°C в продължение на 20 h и 1-бензил-3-аминопиролидин (0.044 g, 0.25 mmol) при 120°C в продължение на 60 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като жълтокафяво твърдо вещество. (0.002 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.73$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 578 (MH^+)

Пример 66

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1-бензилпиролидин-3-иламино)-6-циклопентиламинопурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол бис(формиат)

Съединението на пример 66 се получава аналогично на пример 23, като се използва циклопентиламин (0.002 g, 0.025 mmol) при 21°C в продължение на 20 h и 1-бензил-3-аминопиролидин (0.044 g, 0.25 mmol) при 120°C в продължение на 60 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като жълтокафяво твърдо вещество. (0.002 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.73$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 578 (MH^+)

Пример 67

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(транс-4-аминоциклохексиламино)-6-(1-етилпропиламино)пурин-9-ил]-5-(2-изопропил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол бис(формиат)

Съединението на пример 67 се получава аналогично на пример 23, като се използва междинно съединение 20 (0.012 g,

0.025 mmol) и 11-етилпропиламин (0.02 g, 0.025 mmol) при 21°C в продължение на 20 h и транс--1,4-гуаминоциклохексан (0.029 g, 0.25 mmol) при 130°C в продължение на 14 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като жълтокафяво твърдо вещество. (0.002 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.47$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 530 (MH^+)

Пример 68

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-етилпропиламино)-2-(2-пиперидин-1-ил-етиламино)пурин-9-ил]-5-(2-изопропил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол бис(формиат)

Съединението на пример 68 се получава аналогично на пример 23, като се използва междинно съединение 20 (0.012 g, 0.025 mmol) и 1-етилпропиламин (0.002 g, 0.025 mmol) при 21°C в продължение на 20 h и 2-пиперидиноетиламин (0.032 g, 0.25 mmol) при 130°C в продължение на 14 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като кафява пяна (0.001 g) Маспектър m/z 544 (MH^+ за $C_{26}H_{41}N_{11}O_3$).

Пример 69

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-5-[2-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-6-(2-пиперидин-1-илетиламино)пурин-9-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението на пример 69 се получава аналогично на пример 23, като се използва 2-пиперидиноетиламин (0.003 g, 0.025 mmol) при 21°C в продължение на 20 h и (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0.038 g, 0.25 mmol) при 120°C в продължение на 60 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като жълто твърдо вещество. (0.002 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.64$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 594 (MH^+)

Пример 70

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-етилпропиламино)-2-(2-морфолин-4-ил-етиламино)пурин-9-ил]-5-(2-изопропил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол диформиат

Съединението на пример 70 се получава аналогично на пример 23, като се използва междинно съединение 20 (0.012 g, 0.025 mmol) и 1-етилпропиламин (0.002 g, 0.025 mmol) при 21°C в продължение на 20 h и 4-(2-аминоетил)морфолин (0.033 g, 0.25 mmol) при 130°C в продължение на 14 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като кафява пяна (0.002 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.52$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 546 (MH^+)

Пример 71

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-циклопентиламино-2-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението на пример 71 се получава аналогично на пример 23, като се използва циклопентиламино (0.002 g, 0.025 mmol) при 21°C в продължение на 20 h и (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0.038 g, 0.25 mmol) при 120°C в продължение на 60 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като жълто твърдо вещество. (0.002 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=4.08$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 551 (MH^+)

Пример 72

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2-циклохексилетиламино)-2-(пиролидин-3R-иламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол диформиат

Съединението на пример 72 се получава аналогично на пример 23, като се използва 2-циклохексилетиламин (0.003 g, 0.025 mmol) при 21°C в продължение на 20 h и пиролидин-3R-иламин

(0.021 g, 0.25 mmol) при 120°C в продължение на 60 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като бледожълто твърдо вещество. (0.002 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.80$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 528 (MH^+)

Пример 73

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2-циклохексилетиламино)-2-(пиролидин-3S-иламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол бис(формиат)

Съединението на пример 73 се получава аналогично на пример 23, като се използва 2-циклохексилетиламин (0.003 g, 0.025 mmol) при 21°C в продължение на 20 h и пиролидин-3S-иламин (0.021 g, 0.25 mmol) при 120°C в продължение на 60 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като бяло твърдо вещество. (0.002 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.79$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 528 (MH^+)

Пример 74

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-5-[6-фенетилетиламино-2-(пиролидин-3R-иламино)пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол бис(формиат)

Съединението на пример 74 се получава аналогично на пример 23, като се използва фенетиламин (0.003 g, 0.025 mmol) при 21°C в продължение на 20 h и пиролидин-3R-иламин (0.021 g, 0.25 mmol) при 120°C в продължение на 60 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като бяло твърдо вещество. (0.002 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.71$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 522 (MH^+)

Пример 75

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1-бензилпиролидин-3-иламино)-6-фенетил-аминопурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол бис(формиат)

Съединението на пример 75 се получава аналогично на пример 23, като се използва фенетиламин (0.003 g, 0.025 mmol) при 21°C в продължение на 20 h и 1-бензил-3-аминопиролугин (0.044 g, 0.25 mmol) при 120°C в продължение на 60 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като жълто твърдо вещество. (0.002 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=4.09$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 612 (MH^+)

Пример 76

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-5-[6-(3-йодобензил-амино)-2-(пиролугин-3S-иламино)пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол бис(формиат)

Съединението на пример 76 се получава аналогично на пример 23, като се използва 3-йодобензиламин (0.006 g, 0.025 mmol) при 21°C в продължение на 20 h и пиролугин-3R-иламин (0.021 g, 0.25 mmol) при 120°C в продължение на 60 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като бяло твърдо вещество. (0.002 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.86$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 634 (MH^+)

Пример 77

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1-бензилпиролугин-3-иламино)-6-(3-йодобензиламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол бис(формиат)

Съединението на пример 77 се получава аналогично на пример 23, като се използва 3-йодобензиламин (0.006 g, 0.025 mmol) при 21°C в продължение на 20 h и 1-бензил-3-аминопиролугин (0.044 g, 0.25 mmol) при 120°C в продължение на 60 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като жълто твърдо вещество. (0.001 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=4.17$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 724 (MH^+)

Пример 78

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-5-[6-(1S-хидрокси-метил-2-фенилетиламино)-2-(2-морфолин-4-илетиламино)пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението на пример 78 се получава аналогично на пример 23, като се използва (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0.004 g, 0.025 mmol) при 21°C в продължение на 20 h и 4-(2-амино-етил)морфолин (0.033 g, 0.25 mmol) при 120°C в продължение на 60 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като жълтокафява смола. (0.002 g)

LC/MS SYSTEM A R_t =3.43 min; LC/MS SYSTEM A m/z 552 (MH^+)

Пример 79

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-5-[2-(1S-хидрокси-метил-2-фенилетиламино)-6-фенетиламинопурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението на пример 79 се получава аналогично на пример 23, като се използва фенетиламин (0.003 g, 0.025 mmol) при 21°C в продължение на 20 h и (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0.038 g, 0.25 mmol) при 120°C в продължение на 60 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като жълто твърдо вещество. (0.001 g)

LC/MS SYSTEM A R_t =4.34 min; LC/MS SYSTEM A m/z 587 (MH^+)

Пример 80

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-циклопентиламино)-2-(2-ниперидин-1-илетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-изопропил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол бис(формиат)

Съединението на пример 80 се получава аналогично на пример 23, като се използва междинно съединение 20 (0.012 g, 0.025 mmol) и циклопентиламин (0.002 g, 0.025 mmol) при 21°C в продължение на 20 h и 2-ниперидиноетиламин (0.032 g, 0.25 mmol) при 130°C в продължение на 14 h. Съединението от

заглавието се получава чрез сушене при замръзване като кафява пяна. (0.002 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.71$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 540 (MH^+)

Пример 81

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-циклопентиламино)-2-(2-пиролидин-1-илетил-амино)пурин-9-ил]-5-(2-изопропил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол диформиат

Съединението на пример 81 се получава аналогично на пример 23, като се използва междинно съединение 20 (0.012 g, 0.025 mmol) и циклопентиламин (0.002 g, 0.025 mmol) при 21°C в продължение на 20 h и 1-(2-етиламино)пиролидин (0.029 g, 0.25 mmol) при 130°C в продължение на 14 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като кафява пяна. (0.002 g).

Масспектър m/z 528 (MH^+ за $C_{24}H_{37}N_{11}O_3$)

Пример 82

N-(2-{6-(2,2-дифенилетиламино)-9-[5R-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-3R,4S-дихидрокситетрахидрофуран-2R-ил]-9H-пурин-2-иламино}етил)гуанидин бис(трифлуороацетат)

Съединението на пример 83 (0.050, 0.09 mmol), пиразолкарбоксамид хидрохлорид (0.043 g, 0.30 mmol), имидазол (0.022 g, 0.32 mmol) в безводен метанол (3 ml) се загряват при 50°C под азот в продължение на 24 часа. Реакционната смес се пречиства чрез препаративна HPLC (15-65% ацетонитрил). Разтворителят се отстранява под вакуум и остатъкът се азеотропира с метанол (x 3) и се стрива с диетилетер, при което се получава съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.070 g). LC/MS SYSTEM A $R_t=3.80$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 614 (MH^+)

Пример 83

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(2-аминоетиламино)-6-(2,2-дифенилетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол

Междинно съединение 8 (0.200 g, 0.32 mmol) и етилендиамин (0.422 ml, 6.40 mmol) в диметилсулфоксид (1.0 ml) се загрява при 120°C в продължение на 24 h. Реакционната смес се разпределя между етилацетат (50 ml) и вода (50 ml). Водната фаза се екстрахира с етилацетат (50 ml) и обединените органични фази се промиват с вода (70 ml), сушат се (Mg_2SO_4) и разтворителят се отстранява под вакуум, при което се получава съединението от заглавието като жълтокафяво твърдо вещество (0.060 g). LC/MS SYSTEM A $R_t=3.98$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 570 (MH^+)

Пример 84

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(пиролидин-3S-иламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол бис(трифлуороацетат)

Междинно съединение 8 (0.050 g, 0.08 mmol) и пиролидин-3S-иламин (0.068 g, 0.80 mmol) в безводен диметилсулфоксид (0.2 ml) се загрява при 120°C под азот в продължение на 24 часа. Реакционната смес се разрежда с метанол (3 ml) и се пречиства чрез препаративна HPLC (20-75% ацетонитрил). Разтворителят се отстранява под вакуум и остатъкът се азеотропира с метанол (x 3), при което се получава съединението от заглавието като бежово стъклообразно твърдо вещество (0.060 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.97$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 598 (MH^+)

Пример 85

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-5-[2-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-6-(2-морфолин-4-илетиламино)пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението на пример 85 се получава аналогично на пример 23, като се използва 4-(2-аминоетил)морфолин (0.003 g, 0.025 mmol) при 21°C в продължение на 20 h и (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0.038 g, 0.25 mmol) при 120°C в продължение на 60 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като жълто твърдо вещество. (0.001 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.51$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 596 (MH^+)

Пример 86

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-(2-хидроксиметилбензиламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол трифлуороацетат

Междинно съединение 12 (0.050 g, 0.14 mmol) и междинно съединение 29 (0.112 ml, 0.82 mmol) в диметилсулфоксид (2.2 ml) се загрява при 120°C в продължение на 24 h. Суровата реакционна смес се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел с елуент 50% метанол в дихлорометан, при което се получава онечистеният продукт като кафяв филм. Онечистеният продукт се разтваря в метанол (3 ml) и се пречиства чрез препаративна HPLC (10-60% ацетонитрил). Разтворителят се отстранява под вакуум и остатъкът се азеотропира с метанол (x3), при което се получава съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.037 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.42$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 469 (MH^+)

Пример 87

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(транс-4-аминоциклохексиламино)-6-(1-етилпропиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол диформиат

Съединението на пример 87 се получава аналогично на пример 24, като се използва 3-пентиламин (0.002 g, 0.025 mmol) при 20°C в продължение на 48 h и транс-1,4-гуаминоциклохексан (0.029 g, 0.25 mmol) при 130°C в продължение на 24 h. Съединението от заглавнето се получава чрез отстраняване на разтворителя под вакуум като кафява пена.

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.43$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 502 (MH^+)

Пример 88

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-етилпропиламино)-2-(2R-хидрокси-(R)-циклопентиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол диформиат

Съединението на пример 88 се получава аналогично на пример 24, като се използва 3-пентиламин (0.002 g, 0.025 mmol) при 20°C в продължение на 48 h и (R,R)-аминоциклопентан-2-ол (0.025 g, 0.25 mmol) при 130°C в продължение на 24 h. Съединението от заглавнето се получава чрез отстраняване на разтворителя под вакуум като твърдо вещество.

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.83$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 489 (MH^+)

Пример 89

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-етилпропиламино)-2-(2-пиридин-2-илетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол диформиат

Съединението на пример 89 се получава аналогично на пример 24, като се използва 3-пентиламин (0.002 g, 0.025 mmol) при 20°C в продължение на 48 h и 2-(2-аминоетил)пиридин (0.031 g, 0.25 mmol) при 130°C в продължение на 24 h. Съединението от

заглавието се получава чрез отстраняване на разтворителя под вакуум като твърдо вещество.

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.66$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 510 (MH^+)

Пример 90

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-етилпропиламино)-2-(2-пиролугин-1-илетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол диформиат

Съединението на пример 90 се получава аналогично на пример 24, като се използва 3-пентиламин (0.002 g, 0.025 mmol) при 20°C в продължение на 48 h и амин 10 (0.029 g, 0.25 mmol) при 130°C в продължение на 24 h. Съединението от заглавието се получава чрез отстраняване на разтворителя под вакуум като твърдо вещество.

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.42$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 502 (MH^+)

Пример 91

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-етилпропиламино)-2-(2-морфолин-4-илетиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол диформиат

Съединението на пример 91 се получава аналогично на пример 24, като се използва 3-пентиламин (0.002 g, 0.025 mmol) при 20°C в продължение на 48 h и 4-(2-аминоетил)морфолин (0.033 g, 0.25 mmol) при 130°C в продължение на 24 h. Съединението от заглавието се получава чрез отстраняване на разтворителя под вакуум като твърдо вещество.

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.48$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 518 (MH^+)

Пример 92

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-транс-4-аминоциклохексиламино)-6-циклопентиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол диформиат

Съединението на пример 92 се получава аналогично на пример 24, като се използва циклопентиламин (0.002 g, 0.025 mmol) при 20°C в продължение на 48 h и 1,4-гуаминоциклохексан (0.029 g, 0.25 mmol) при 130°C в продължение на 24 h. Съединението от заглавието се получава чрез отстраняване на разтворителя под вакуум като твърдо вещество.

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.40$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 501 (MH^+)

Пример 93

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(транс-4-аминоциклохексиламино)-6-(2,2-дифенилетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол диформиат

Съединението на пример 93 се получава аналогично на пример 24, като се използва херметичен флакон (ReactivaTM) с 2,2-дифенилетиламин (0.005 g, 0.025 mmol) при 20°C в продължение на 48 h и чист транс-1,4-гуаминоциклохексан (0.029 g, 0.25 mmol) при 100°C в продължение на 90 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като твърдо кафяво вещество (0.012 mg).

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.69$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 612 (MH^+)

Пример 94

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(пиролидин-3R-иламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол диформиат

Съединението на пример 94 се получава аналогично на пример 24, като се използва херметичен флакон (ReactivaTM) с 2,2-дифенилетиламин (0.005 g, 0.025 mmol) при 20°C в продължение на 48 h и чист пиролидин-3R-иламин (0.022 g, 0.25 mmol) при 100°C в продължение на 90 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като твърдо кафяво вещество (0.002 mg).

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.73$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 584 (MH^+)

Пример 95

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението на пример 95 се получава аналогично на пример 24, като се използва херметичен флакон (ReactivaTM) с 2,2-дифенилетиламин (0.005 g, 0.025 mmol) при 20°C в продължение на 48 h и (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0.038 g, 0.25 mmol) при 100°C в продължение на 90 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като жълто твърдо вещество (0.001 mg).

LC/MS SYSTEM A $R_t=4.46$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 649 (MH^+)

Пример 96

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(2R-хидрокси-(R)-циклопентиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението на пример 96 се получава аналогично на пример 24, като се използва херметичен флакон (ReactivaTM) с 2,2-дифенилетиламин (0.005 g, 0.025 mmol) при 20°C в продължение на 48 h и чист (R,R)-аминоциклопентан-2-ол (0.025 g, 0.25 mmol) при 100°C в продължение на 90 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като твърдо бежово вещество (0.001 mg).

LC/MS SYSTEM A $R_t=4.32$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 599 (MH^+)

Пример 97

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(2-пирогин-2-илетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол диформиат

Съединението на пример 97 се получава аналогично на пример 24, като се използва херметичен флакон (ReactivaTM) с 2,2-дифенилетиламин (0.005 g, 0.025 mmol) при 20°C в продължение на 48 h и чист 2-(2-аминоетил)пиридин (0.030 g, 0.25 mmol) при 100°C в продължение на 90 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като кремаво твърдо вещество (0.007 mg).

LC/MS SYSTEM A R_t =3.96 min; LC/MS SYSTEM A m/z 620 (MH^+)

Пример 98

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(2-морфолин-4-илетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол диформиат

Съединението на пример 98 се получава аналогично на пример 24, като се използва херметичен флакон (ReactivaTM) с 2,2-дифенилетиламин (0.005 g, 0.025 mmol) при 20°C в продължение на 48 h и чист 4-(2-аминоетил)морфолин (0.033 g, 0.25 mmol) при 100°C в продължение на 90 h. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като бежово твърдо вещество (0.005 mg).

LC/MS SYSTEM A R_t =3.70 min; LC/MS SYSTEM A m/z 628 (MH^+)

Пример 99

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(1S-хидроксиметил-2-метилпропиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението на пример 99 се получава аналогично на пример 24, като се използва херметичен флакон (ReactivaTM) с 2,2-дифенилетиламин (0.005 g, 0.025 mmol) при 20°C в продължение на 48 h и чист (S)-(+)-2-амино-3-метил-1-бутанол (0.026 g, 0.25 mmol) при 100°C в продължение на 90 h. Съединението от

заглавието се получава чрез сушене при замръзване като бяло твърдо вещество (0.001 mg).

LC/MS SYSTEM A $R_t=4.54$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 601 (MH^+)

Пример 100

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(транс-4-аминоциклохексиламино)-6-(3-йodobензиламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол диформиат

Междинно съединение 7 (0.012g, 0.025 mmol) се разтваря в изопропанол (0.25 ml), добавя се изопропанол (0.25 ml), съдържащ диизопропилетиламин (0.003 g, 0.025 mmol), последвано от добавяне на 3-йodobензиламин (0.006 g, 0.025 mmol) в изопропанол (0.25 ml). Сместа се оставя 16 h при 20 °C, след което разтворителят се продухва с поток от азот. Остатъкът се разтваря в диметилсулфоксид (0.15 ml) и се прехвърля в херметичен флакон (ReactivaTM), добавя се чист транс-1,4-гуаминоциклохексан (0.029 g, 0.25 mmol) и реакционната смес се загрява 36 h при 90°C. Летливите вещества се отстраняват чрез загряване на реакционната смес при 50°C под струя азот в продължение на 4 часа и суровият реакционен продукт се пречиства чрез автопрепаративна HPLC, при което се получава съединението от заглавието чрез сушене при замръзване като бяло твърдо вещество (0.001 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.62$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 662 (MH^+)

Пример 101

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(транс-4-аминоциклохексиламино)-6-циклопентиламинопурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол бис(формиат)

Съединението на пример 101 се получава аналогично на пример 100, като се използва циклопентиламин (0.002 g, 0.025 mmol) и транс-1,4-гуаминоциклохексан (0.029 g, 0.25 mmol).

Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като твърдо кафяво вещество (0.002 mg).

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.27$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 514 (MH^+)

Пример 102

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-5-[6-фенилетиламино-2-(2-пиперидин-1-илетиламино)пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението на пример 102 се получава аналогично на пример 100, като се използва фенетиламин (0.003 g, 0.025 mmol) и 2-пиперидиноетиламин (0.032 g, 0.25 mmol). Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като кафяво твърдо вещество. (0.003 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.59$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 564 (MH^+)

Пример 103

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-5-[6-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-2-(2-пиперидин-2-илетиламино)пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол бис(формиат)

Съединението на пример 103 се получава аналогично на пример 100, като се използва (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0.004 g, 0.025 mmol) и 2-пиперидиноетиламин (0.032 g, 0.25 mmol). Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като жълто твърдо вещество. (0.006 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.45$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 594 (MH^+)

Пример 104

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-циклопентиламино-2-(2-пиперидин-1-илетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол бис(формиат)

Съединението на пример 104 се получава аналогично на пример 100, като се използва циклопентиламин (0.002 g, 0.025 mmol) и 2-пиперидиноетиламин (0.032 g, 0.25 mmol). Съедине-

нието от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като кафяво твърдо вещество. (0.004 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.44$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 528 (MH^+)

Пример 105

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(транс-4-аминоциклохексиламино)-6-(3-йодобензиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол бис(формиат)

Междинно съединение 17 (0.012g, 0.025 mmol) се разтваря в изопропанол (0.25 ml) в херметичен флакон (ReactivaTM), добавя се изопропанол (0.25 ml), съдържащ диизопропилетиламин (0.003 g, 0.025 mmol), последвано от добавяне на 3-йодобензиламин (0.006 g, 0.025 mmol) в изопропанол (0.25 ml). Сместа се остава 20 h при 20 °C, след което разтворителят се продухва с поток от азот. Останалата смола се разтваря в диметилсулфоксид (3 канку), добавя се чист транс-1,4-диаминоциклохексан (0.029 g, 0.25 mmol) и реакционната смес се загрява 72 h при 90°C. Суровият реакционен продукт се пречиства чрез авто-препаративна HPLC, при което се получава съединението от заглавието чрез сушене при замръзване като бежово твърдо вещество (0.004 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.69$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 648 (MH^+)

Пример 106

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(3-йодобензиламино)-2-(2-пиперидин-1-илетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол бис(формиат)

Съединението на пример 106 се получава аналогично на пример 105, като се използва 3-йодобензиламин (0.006 g, 0.025 mmol) и чист 2-пиперидиноетиламин (0.032 g, 0.25 mmol) при 100° C в продължение на 48 часа. Съединението от заглавието се

получава чрез сушене при замръзване като кремаво твърдо вещество (0.003 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.81$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 662 (MH^+)

Пример 107

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-2-(2-пиперидин-1-илетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол бис(формиат)

Съединението на пример 107 се получава аналогично на пример 105, като се използва (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0.004 g, 0.025 mmol) и чист 2-пиперидиноетиламин (0.032 g, 0.25 mmol) при 100°C в продължение на 48 часа. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като жълто твърдо вещество. (0.003 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.50$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 580 (MH^+)

Пример 108

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(3-йодобензиламино)-2-(2-пиролидин-1-илетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол бис(формиат)

Съединението на пример 108 се получава аналогично на пример 105, като се използва 3-йодобензиламин (0.006 g, 0.025 mmol) и чист 1-(2-етиламин)пиролидин (0.029 g, 0.25 mmol) при 100°C в продължение на 48 часа. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като кремаво твърдо вещество (0.002 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.76$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 648 (MH^+)

Пример 109

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-6-(3-йодобензиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението на пример 109 се получава аналогично на пример 105, като се използва 3-йodobензиламин (0.006 g, 0.025 mmol) и чист (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0.038 g, 0.25 mmol) при 100°C в продължение на 24 часа. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като бяло твърдо вещество (0.001 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=4.65$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 685 (MH^+)

Пример 110

(2R,3R,4S,5R)-2-[2,6-бис(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол формиат

Съединението на пример 110 се получава аналогично на пример 105, като се използва 2-пиперидиноетиламин (0.004 g, 0.025 mmol) и чист (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0.038 g, 0.25 mmol) при 100°C в продължение на 24 часа. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като кремаво твърдо вещество (0.008 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=4.07$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 603 (MH^+)

Пример 111

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-2-(2-пиролидин-1-илетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол бис(формиат)

Съединението на пример 111 се получава аналогично на пример 105, като се използва 2-пиперидиноетиламин (0.004 g, 0.025 mmol) и чист 1-(2-етиламин)пиролидин (0.029 g, 0.25 mmol) при 100°C в продължение на 48 часа. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като кафяво твърдо вещество (0.003 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.45$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 566 (MH^+)

Пример 112

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-циклопентиламино-2-(2-пирролидин-1-илетил-амино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол бис(формиат)

Съединението на пример 112 се получава аналогично на пример 105, като се използва циклопентиламин (0.002 g, 0.025 mmol) и чист 1-(2-етиламин)пирролидин (0.029 g, 0.25 mmol) при 100°C в продължение на 48 часа. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като жълто твърдо вещество. (0.003 g)

LC/MS SYSTEM A $R_t=3.43$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 501 (MH^+)

Пример 113

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(тетрахидропиран-4-иламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол трифлуороацетат

Междинно съединение 8 (0.124g, 0.19 mmol), 4-аминотетрахидропиран¹ (0.089 g, 0.88 mmol), диметилсулфоксид (0.4 ml) в N,N-диизопропилетиламин (0.2 ml) се загряват 16 h при 90 °C, след това 120 h при 125°C. Разтворителят се отстранява под вакуум. Суровият реакционен продукт се пречиства чрез препаративна HPLC (10-100% ацетонитрил в продължение на 22 минути). Разтворителят се отстранява под вакуум и остатъкът се суши при замръзване, при което се получава съединението от заглавието като кафяво твърдо вещество (0.019 g).

LC/MS SYSTEM A $R_t=4.27$ min; LC/MS SYSTEM A m/z 613 (MH^+)

¹ Получава се по метода на: Johnston, Thomas P.; McCaler, George S.; Opliger, Pamela S.; Laster, W. Russel; Montgomery, John A., J. Med. Chem., 1971, 144, 600-14.

Пример 114

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(тетрахидропиран-4-иламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол трифлуороацетат

Съединението на пример 114 се получава аналогично на пример 113, като се използва 4-аминотетрахидропиран¹ (0.102 g, 0.87 mmol) при 90°C в продължение на 16 часа, след това 120 часа при 125°C. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като кафяво твърдо вещество. (0.020 g) LC/MS SYSTEM A R_t =4.55 min; LC/MS SYSTEM A m/z 629 (MH^+)

¹ Получава се по метода на Subramaniean, Pullachipatti K.; Ramalingam, Kondarrediar; Satyamurthy, Nagichettiar; Berlin, K. Darrell, J. Org. Chem., 1981, 46, 4376-83.

Пример 115

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(1,1-диоксохексахидро-1.ламда.6-пиран-4-иламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол трифлуороацетат

Съединението на пример 115 се получава аналогично на пример 113, като се използва 1,1-диоксохексахидро-1.ламда.6-пиран-4-иламин¹ (0.131 g, 0.88 mmol) при 90°C в продължение на 16 часа, след това 120 часа при 125°C. Съединението от заглавието се получава чрез сушене при замръзване като кафяво твърдо вещество. (0.021 g)

LC/MS SYSTEM A R_t =4.17 min; LC/MS SYSTEM A m/z 661 (MH^+)

¹ Получава се по метода на Barkenbus, C. и Wuellner, J.A., J.Am.Chem.Soc., 1955, 77, 3866-69.

Биологични данни

(А) Агонистична активност спрямо рецепторните подтипове

Съединенията на примери 1 до 115 са тествани в изследване (1) (агонистична активност спрямо рецепторни подтипове) и получените резултати са представени по-долу:

пример No.	тестван вариант	*A2a	*A1	*A3
1	HCl, TFA	0.53	89.3	>549
2	TFA	0.92	123.6	>216
3	свободна база	0.84	230.8	>116
4	HCl, TFA, ацетат	0.149	205.4	>244
5	свободна база	0.76	700.4	>181
6	ацетат	0.14	34.4	>256
7	ацетат	0.12	26.2	>161
8	ацетат	0.1	12.6	>133
9	ацетат	0.45	377	>42
10	TFA, HCl	0.11	22.1	>3.66
11	TFA, HCl	0.109	38.1	>356
12	TFA	0.57	31.2	>243
13	TFA	0.64	266.9	>232
14	формиат	0.55	181.1	>209
15	формиат	0.55	139.5	>209
16	формиат	0.3	516.4	>209
17	формиат	0.69	247.6	>346
18	формиат	0.36	136.7	>223
19	TFA	0.21	86.6	>382
20	TFA	0.14	253	>183
21	формиат, TFA, HCl	0.69	237.9	>442
22	TFA	0.67	86.4	>188
23	формиат	0.8	159	>336
24	формиат	0.36	>44798	>157

25	формиат	0.56	211.8	>388
26	формиат	0.86	241.4	>329
27	формиат	0.08	449.7	>286
28	формиат	0.36	>=1250	>151
29	формиат	0.87	>3561	>105
30	формиат	0.43	>7976	>165
31	формиат	0.49	>=3680	>100
32	формиат	0.026	56.2	>100
33	формиат	0.16	>4045	>172
34	формиат	0.13	1316	>173
35	формиат	0.79	123	>201
36	формиат	0.99	1.9	>315
37	формиат	0.52	119.1	>348
38	формиат	0.13	946	>315
39	формиат	0.31	1429	>315
40	формиат	0.31	22.1	>232
41	формиат	0.73	28.9	>232
42	формиат	0.63	414.9	>413
43	трифлуороацетат	2.23	71.35	>546
44	трифлуороацетат	3.25	44.11	>546
45	трифлуороацетат	2.26	>1578.00	>420
46	трифлуороацетат	1.37	64.00	>216
47	трифлуороацетат	1.06	27.40	>216
48	свободна база	4.12	102.00	>181
49	свабадна база	3.28	158.70	>214
50	ацетат	1.48	2443.00	>86
51	ацетат	1.46	144.00	>42
52	ацетат	9.90	481.30	>736
53	формиат	4.14	298.30	>960

54	формиат	1.16	267.60	>175
55	трифлуороацетат	5.77	1136.00	>435
56	формиат	4.90	570.00	>297
57	формиат	2.42	376.00	>362
58	формиат	6.07	1119.00	>515
59	формиат	2.34	92.30	>749
60	трифлуороацетат	4.24	69.10	>385
61	формиат	9.20	323.00	>150
62	формиат	2.29	21.10	>295
63	формиат	5.86	55.60	>326
64	формиат	2.54	21.30	>326
65	формиат	2.46	61.50	>158
66	формиат	1.53	48.60	>158
67	формиат	2.96	73.85	>326
68	формиат	3.50	56.20	>331
69	формиат	6.60	515.30	>148
70	формиат	7.24	30.55	>405
71	формиат	1.99	14.78	>158
72	формиат	6.48	848.50	>158
73	формиат	5.75	818.40	>171
74	формиат	2.79	201.70	>171
75	формиат	1.40	121.50	>174
76	формиат	2.93	215.30	>155
77	формиат	3.30	101.30	>200
78	формиат	4.00	31.00	>181
79	формиат	2.40	165.30	>155
80	формиат	2.37	77.10	>164
81	формиат	4.77	89.11	>156
82	трифлуороацетат	5.56	520.50	>189

83	свободна база	4.82	130.10	>362
84	трифлуороацетат	2.50	490.80	>103
85	формиат	6.11	192.90	>179
86	трифлуороацетат	2.16	16.90	>179
87	формиат	1.61	348.11	>320
88	формиат	4.53	>11750.00	>89
89	формиат	2.22	>9363.00	>243
90	формиат	2.41	245.90	>267
91	формиат	1.75	>7461.00	>270
92	формиат	1.24	253.70	>192
93	формиат	5.07	922.00	>153
94	формиат	2.39	385.90	>411
95	формиат	2.10	4687.00	>153
96	формиат	2.14	5177.00	>153
97	формиат	2.34	1413.00	>240
98	формиат	2.28	126.50	>160
99	формиат	4.82	87.00	>130
100	формиат	5.71	292.70	>127
101	формиат	1.51	39.00	>195
102	формиат	6.36	321.00	>195
103	формиат	3.91	48.50	>184
104	формиат	4.04	113.40	>235
105	формиат	1.07	>2999.00	>233
106	формиат	1.12	100.30	>201
107	формиат	1.27	89.10	>233
108	формиат	2.25	111.30	>201
109	формиат	8.54	17.70	>446
110	формиат	5.00	3.13	>315
111	формиат	2.92	298.50	>315

112	формиат	2.19	472.30	>315
113	TFA	0.72	184.4	>297.0
114	TFA	0.58	242.2	>2972.0
115	TFA	0.36	37.7	>297.0

* Биологичните данни са средната стойност на всички тествани варианти.

Стойностите, дадени в таблицата, са EC₅₀-стойности като коефициент от NECA.

Вариантите (когато са различни от тези, описани в примерите) се получават от свободната база чрез третиране (например хроматографски или по друг начин) с подходящата киселина.

(В) Антигениндуцирано еозинофилно натрупване в белия дроб в сензибилизирани морски свинчета.

Съединенията от примери 1a и 11a са тествани съгласно изследване (2) (натрупване на еозинофили в белия дроб на морски свинчета) и получените резултати са както следва:

съединение	ED ₅₀
пример 1a	6
пример 11a	6

Стойностите, дадени в таблицата са ED₅₀, измерени като µg/L концентрация на въздушен поток.

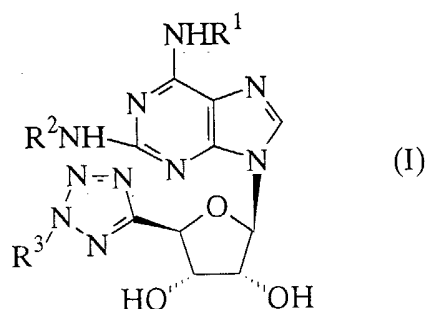
Съкращения

TMS	триметилсилил
TFA	трифлуорооцетна киселина
DMF	N,N-диметилформамид
NECA	N-етилкарбоксамидаденозин

DMAP	4-диметиламинопиридин		
TEMPO	2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилокси, свободен радикал		
TMSOTf	триметилсилилтрифлуорометилсулфонат		
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен		
BSA	бистриметилсилилацетамид		
DCM	дихлорометан		
DAST	диетиламиносерен трифлуорид		
Ph	фенил		
CDI	карбонилдиимидазол		
NSAID	нестероидно	противовъзпалително	лекарство

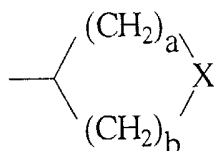
Патентни претенции

1. Съединение с формула I :



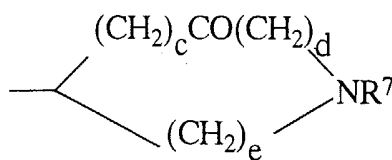
където R^1 и R^2 независимо един от друг представляват група, избрана от:

- (I) C_{3-8} -циклоалкил-;
- (II) водород;
- (III) арил₂-CHCH₂-
- (IV) C_{3-8} -циклоалкил- C_{1-6} -алкил-;
- (V) C_{1-8} -алкил-;
- (VI) арил- C_{1-6} -алкил-;
- (VII) R^4R^5N - C_{1-6} -алкил-;
- (VIII) C_{1-6} -алкил-CH(CH₂OH)-;
- (IX) арил- C_{1-5} -алкил-CH(CH₂OH)-;
- (X) арил- C_{1-5} алкил-C(CH₂OH)₂-;
- (XI) C_{3-8} -циклоалкил заместен независимо с една или повече $-(CH_2)_pR^6$ групи;
- (XII) $H_2NC(=NH)NHC_{1-6}$ -алкил-;
- (XIII) група с формула



или такава група, в която един метиленов въглероден атом, съседен на X или и двата, ако има такива, е заместен с метил;

- (XIV) -C₁₋₆-алкил-ОН;
 (XV) -C₁₋₈-халогеноалкил;
 (XVI) група с формула



и

- (XVII) арил;

R³ представлява метил, етил или изопропил;

R⁴ и R⁵ означават независимо един от друг водород, C₁₋₆-алкил-, арил, арил-C₁₋₆-алкил- или

NR⁴R⁵ заедно могат да представляват пиролидинил, пиперидинил, морфолинил, ацетидинил, азепинил, пиперазинил или N-C₁₋₆-алкилпиперазинил;

R⁶ представлява ОН, NH₂ или халоген;

R⁷ представлява водород, C₁₋₆-алкил или C₁₋₆-алкиларил;

X представлява NR⁷, O, S, SO или SO₂;

p представлява 0 или 1;

a и b независимо представляват цяло число от 0 до 4, при условие, че a + b е в границите на 3 до 5;

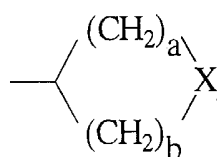
c, d и e представляват независимо цяло число от 0 до 3, при условие, че c + d + e е в границите от 2 до 3;

и негови соли и солвати.

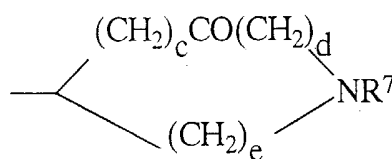
2. Съединение с формула (I) съгласно претенция 1, където R¹ и R² независимо един от друг представляват група, избрана от:

- (I) C₃₋₈-циклоалкил-;
 (II) водород;
 (III) арил₂-CHCH₂-
 (IV) C₃₋₈-циклоалкил-C₁₋₆-алкил-;
 (V) C₁₋₈-алкил-;

- (VI) арил- C_{1-6} -алкил-;
- (VII) R^4R^5N - C_{1-6} -алкил-;
- (VIII) C_{1-6} -алкил- $CH(CH_2OH)$ -;
- (IX) арил- C_{1-5} -алкил- $CH(CH_2OH)$ -;
- (X) арил- C_{1-5} -алкил- $C(CH_2OH)_2$ -;
- (XI) C_{3-8} -циклоалкил, заместен независимо с една или повече $-(CH_2)_pR^6$ групи;
- (XII) $H_2NC(=NH)NHC_{1-6}$ -алкил-;
- (XIII) група с формула



- (XIV) група с формула



и

- (XV) арил;
- R^4 и R^5 означаваат независимо един от друг водород, C_{1-6} -алкил, арил или
- NR^4R^5 заедно могат да представляват пиролидинил, пиперидинил, морфолинил, ацетидинил, азепинил, пиперазинил или N-метилпиперазинил;

R^6 представлява OH или NH_2 ;

X представлява NR^7 или SO_2 ; и

a и b независимо представляват цяло число от 0 до 4, при условие, че $a + b$ е в границите на 3 до 4;

3. Съединение съгласно претенция 1 или претенция 2, където R^1 означава Ph_2CHCH_2 -, арил- C_{1-6} -алкил-, C_{1-8} -алкил-, арил- C_{1-5} -алкил- $CH(CH_2OH)$ -, C_{3-8} -циклоалкил, C_{3-8} -циклоалкил- C_{1-6} -алкил-

, R^4R^5N - C_{1-6} -алкил-, водород, тетрахидропиран-4-ил, тетрахидротиопиран-4-ил или 1,1-диоксо-хексахидро-1.ламда.6-тиопиран-4-ил.

4. Съединение съгласно претенция 3, където R^1 означава Ph_2CHCH_2 -, $PhCH_2$ -, $(CH_3)_3C(CH_2)_2$ -, $PhCH_2CH_2$ -, арил- CH_2 -, $PhCH_2CH(CH_2OH)$ -, циклопентил, Et_2CH -, (циклохексил) $(CH_2)_2$ -, (пиролидин-1-ил) $(CH_2)_2$ -, (морфолин-1-ил) $(CH_2)_2$ - или водород.

5. Съединение съгласно коя да е от претенциите 1 до 4, където R^2 означава $R^4R^5NC_{1-6}$ -алкил-, арил, C_{3-8} -циклоалкил- C_{1-6} -алкил-, $-C_{1-6}$ -алкил-ОН, арил- C_{1-5} -алкил- $CH-(CH_2OH)$ -, тетра-хидро-1,1-диоксид-тиофен-3-ил, C_{3-8} -цикло-алкил-, $H_2NC(=NH)-NHC_{1-6}$ -алкил-, C_{3-8} -циклоалкил, независимо заместен с една или повече $-(CH_2)_pR^6$ -групи, C_{1-6} -алкил- $CH(CH_2OH)$ -, арил- C_{1-6} -алкил-или пиролидин-3-ил, 2-оксопиролидин-4-ил, 2-оксопиролидин-5-ил, пиперидин-3-ил или пиперидин-4-ил, в които пръстенният азот е евентуално заместен с C_{1-6} -алкил или арил- C_{1-6} -алкил, или тетра-хидропиран-4-ил, тетрахидротиопиран-4-ил или 1,1-диоксохексахидро-1.ламда.6-тиопиран-4-ил.

6. Съединение съгласно претенция 5, където R^2 означава арил, (морфолин-1-ил) $(CH_2)_2$ -, (пиролидин-1-ил) $(CH_2)_2$ -, норборнил, (циклохексил) $(CH_2)_2$ -, $NH_2(CH_2)_2$ -, $PhCH_2-CH(CH_2OH)$ -, циклопентил, $-(CH_2)_2OH$, пиролидин-3-ил, 2-хидроксициклопентил, $Me_2CHCH(CH_2OH)$ -, тетрахидро-1,1-диоксидтиофен-3-ил, N-бензилпиролидин-3-ил, 4-аминоциклохексил, (пиридин-2-ил) $NH(CH_2)_2$, $H_2NC(=NH)NH-(CH_2)_2$ -, арил- $(CH_2)_2$ -, $(3-CH_2OH)$ фенил (CH_2) -, $(2-CH_2OH)$ фенил (CH_2) - или (пиперидин-1-ил) $(CH_2)_2$ -.

7. Съединение съгласно коя да е от претенциите 1 до 6, където R^3 означава етил.

8. Съединение с формула (I), което е

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(пиролидин-3R-иламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-5-{2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]-6-фенетиламинопурин-9-ил}-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(транс-4-аминоциклохексиламино)-6-(2,2-дифенилетиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

или сол или солват на кое да е от тях.

9. Съединение с формула (I), което е (2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-(2R-хидроксициклопент-1R-иламино)-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол или негова сол или негов солват.

10. Съединение с формула (I), което е (2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-(1S-хидроксиметил-2-фенилтил-амино)-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидро-фуран-3,4-диол или негова сол или негов солват.

11. Съединение с формула (I), което е (2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-(1S-хидроксиметил-2-фенилтил-амино)-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидро-фуран-3,4-диол хидрохлорид.

12. Съединение с формула (I), което е (2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-(1S-хидроксиметил-2-фенилтил-амино)-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидро-фуран-3,4-диол малеат.

13. Съединение с формула (I), което е (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(пиролидин-3-иламино)-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

- (2R,3S,4S,5R)-2-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-5-[6-(3-йодобензил-амино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]-пурин-9-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-{6-бензиламино-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]-пурин-9-ил}-5-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-{6-(1-этилпропиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]-пурин-9-ил}-5-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-{6-циклопентиламино-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]-пурин-9-ил}-5-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3S,4R,5R)-2-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-5-{6-(1S-гидрокси-метил-2-фенилетиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]-пурин-9-ил}-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-{6-(3,3-диметилбутиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]-пурин-9-ил}-5-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-циклопентиламинопурин-9-ил]-5-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол ;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-(4-флуорофениламино)-пурин-9-ил]-5-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол ;
- (2R,3R,4S,5R)-2-{6-амино-2-[2-(4-аминофенил)етиламино]-пурин-9-ил}-5-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол]
- (2R,3R,4S,5R)-2-{6-амино-2-[2-(3,4-дигидроксифенил)етиламино]-пурин-9-ил]-5-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-{6-амино-2-[2-(4-гидроксифенил)етиламино]-пурин-9-ил]-5-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

4-(2-{6-амино-9-[5R-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-3R,4S-дихидрокси-тетрахидрофуран-2R-ил]-9H-пурин-2-иламино}этил)бензен-сульфонамид;

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-амино-2-[2-(4-метоксифенил)етиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол ;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-(бицикло[2.2.1]хепт-2-иламино)-пурин-9-ил]-5-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол ;

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-амино-2-[2-(3,4-диметоксифенил)етиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол ;

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-[2-(6-аминопиримидин-2-ил)етиламино)-6-(2,2-дифенилетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол ;

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-5-[6-(3-йodobензил-амино)-2-(пиролидин-3R-иламино)пурин-9-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол ;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-этилпропиламино)-2-(2-пиперидин-1-илетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-(2-[6-циклопентиламино-2-(2-пиперидин-1-илетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-(2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(2-пиперидин-1-илетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2,2-дифенилетиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]пурин-9-ил}-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(3,3-диметилбутиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]пурин-9-ил}-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(3-йодобензиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]пурин-9-ил}-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-бензиламино-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]пурин-9-ил}-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2-циклохексилетиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-етиламино]пурин-9-ил}-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-етиламино]пурин-9-ил}-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(1-этилпропиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-етиламино]пурин-9-ил}-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-{2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-етиламино]-6-фенетиламинопурин-9-ил}-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(транс-4-аминоциклохексиламино)-6-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-циклопентиламино-2-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-[2-(3,4-диметоксифенил)етиламино)-
пурин-9-ил]-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-
диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-(бицикло[2.2.1]хепт-2-иламино)-пурин-
9-ил]-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол ;

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-2-[2-(1-
метил-1Н-имидазол-4-ил)етиламино]пурин-9-ил}-5-(2-изопропил-
2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-циклопентиламино-2-[2-(1-метил-1Н-
имидазол-4-ил)етиламино]-пурин-9-ил}-5-(2-изопропил-2Н-
тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-амино-2-[2-(3,4-диметоксифенил)етиламино]-
пурин-9-ил}-5-(2-изопропил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидро-
фуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(2-пиролидин-1-
илетиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-этил-2Н-тетразол-5-ил)-
тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(2-морфолин-4-
илетиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-этил-2Н-тетразол-5-ил)-
тетрахидро-фуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1,1-диоксотетрахидро-1.ламда.6-тиофен-3-
иламино)-6-(2,2-дифенилетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-этил-2Н-
тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(2-пиперидин-1-
илетиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-этил-2Н-тетразол-5-ил)-
тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(2-хидроксиетил-
амино)-пурин-9-ил]-5-(2-этил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидро-
фуран-3,4-диол;

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-5-[6-(3-йодобензил-амино)-2-(2-морфолин)-4-илетиламино]пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-5-[2-(2-морфолин-4-илетиламино)-6-фенетиламинопурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-5-[2-[2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)етиламино]-6-(2-морфолин-4-илетиламино)пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(3,3-диметилбутиламино-2-[2-(пиридин-2-иламино)етиламино]-пурин-9-ил)}-5-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(3,3-диметилбутиламино)-2-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-(транс-4-аминоциклохексил)-амино]-пурин-9-ил]-5-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол ;

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-амино-2-[2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)етиламино]-пурин-9-ил}-5-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-амино-2-[2-(пиридин-2-иламино)етиламино]-пурин-9-ил}-5-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(3,3-диметилбутиламино)-2-[2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)етиламино]-пурин-9-ил}-5-(2-изопропил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-изопропил-2Н-тетразол-5-ил)-5-{2-[2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)етиламино]-6-фенетиламинопурин-9-ил}-тетрахидрофуран-3,4-диол;

- (2R,3R,4S,5R)-2-{6-бензиламино-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-етиламино]-пурин-9-ил}-5-(2-изопропил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-{6-(1-этилпропиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)етиламино]-пурин-9-ил}-5-(2-изопропил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(3,3-диметилбутиламино)-2-(2R-гидрокси-(R)-циклопентиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-бензиламино-2-(1S-гидроксиметил-2-фенилетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3S,4R,5R)-2-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-5-[6-(1S-гидроксиметил-2-фенилетиламино)-2-(пиролидин-3-иламино)пурин-9-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1S-гидроксиметил-2-фенилетиламино)-2-(2-пиридин-2-илетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-изопропил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол ;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1S-гидроксиметил-2-фенилетиламино)-2-(пиролидин-3S-иламино)пурин-9-ил]-5-(2-изопропил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1-бензилпиролидин-3-иламино)-6-(1-этилпропиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол ;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1-бензилпиролидин-3-иламино)-6-циклопентиламинопурин-9-ил]-5-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(транс-4-аминоциклохексиламино)-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]-5-(2-изопропил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол ;

- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-этилпропиламино)-2-(2-пиперидин-1-ил-этиламино)пурин-9-ил]-5-(2-изопропил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол ;
- (2R,3S,4R,5R)-2-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-5-[2-(1S-гидроксиметил-2-фенилетиламино)-6-(2-пиперидин-1-илетиламино)пурин-9-ил]-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-этилпропиламино)-2-(2-морфолин-4-ил-этиламино)пурин-9-ил]-5-(2-изопропил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-циклопентиламино-2-(1S-гидроксиметил-2-фенилетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2-циклогексилетиламино)-2-(пирролидин-3R-иламино)пурин-9-ил]-5-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2-циклогексилетиламино)-2-(пирролидин-3S-иламино)пурин-9-ил]-5-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3S,4R,5R)-2-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-5-[6-фенетил-амино-2-(пирролидин-3R-иламино)пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол ;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1-бензилпирролидин-3-иламино)-6-фенетил-аминопурин-9-ил]-5-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол ;
- (2R,3S,4R,5R)-2-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)-5-[6-(3-йodobензил-амино)-2-(пирролидин-3S-иламино)пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1-бензилпирролидин-3-иламино)-6-(3-йodobензиламином)пурин-9-ил]-5-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-5-[6-(1S-хидрокси-метил-2-фенилетиламино)-2-(2-морфолин-4-илетиламино)пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-5-[2-(1S-хидрокси-метил-2-фенилетиламино)-6-фенетиламинопурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-циклопентиламино)-2-(2-пиперидин-1-илетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-изопропил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-циклопентиламино)-2-(2-пиролидин-1-илетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-изопропил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

N-(2-{6-(2,2-дифенилетиламино)-9-[5R-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-3R,4S-дихидрокситетрахидрофуран-2R-ил]-9Н-пурин-2-иламино}етил)гуанидин;

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(2-аминоетиламино)-6-(2,2-дифенилетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол ;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(пиролидин-3S-иламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-5-[2-(1S-хидрокси-метил-2-фенилетиламино)-6-(2-морфолин-4-илетиламино)пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-(2-хидроксиметилбензиламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол ;

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(транс-4-аминоциклохексиламино)-6-(1-етилпропиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-етилпропиламино)-2-(2R-хидрокси-(R)-циклопентиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-етилпропиламино)-2-(2-пиридин-2-илетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-етилпропиламино)-2-(2-пиролидин-1-илетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[2-транс-4-аминоциклохексиламино)-6-циклопентиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[2-транс-4-аминоциклохексиламино)-6-циклопентиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(транс-4-аминоциклохексиламино)-6-(2,2-дифенилетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(пиролидин-3R-иламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(2R-хидрокси-(R)-циклопентиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(2-пиридин-2-илетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(2-морфолин-4-илетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(1S-хидроксиметил-2-метилпропиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(транс-4-аминоциклохексиламино)-6-(3-йodobензиламино)пурин-9-ил]-5-(2-этил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол ;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(транс-4-аминоциклохексиламино)-6-циклопентиламинопурин-9-ил]-5-(2-этил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3S,4R,5R)-2-(2-этил-2Н-тетразол-5-ил)-5-[6-фенилетиламино-2-(2-пиперидин-1-илетиламино)пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3S,4R,5R)-2-(2-этил-2Н-тетразол-5-ил)-5-[6-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-2-(2-пиперидин-2-илетиламино)пурин-9-ил]тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-циклопентиламино-2-(2-пиперидин-1-илетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-этил-2Н-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(транс-4-аминоциклохексиламино)-6-(3-йodobензиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(3-йodobензиламино)-2-(2-пиперидин-1-илетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-2-(2-пиперидин-1-илетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол ;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(3-йodobензиламино)-2-(2-пиролугин-1-илетил-амино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-6-(3-йodobензиламино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-[2,6-бис(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)-2-(2-пиролугин-1-илетил-амино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-циклопентиламино-2-(2-пиролугин-1-илетил-амино)пурин-9-ил]-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол ;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(тетрахидропиран-4-иламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

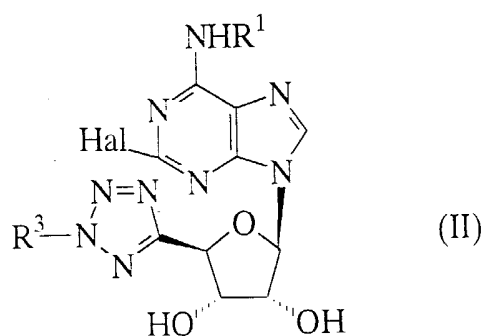
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(тетрахидротиопиран-4-иламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-дифенилетиламино)-2-(1,1-диоксогексахидро-1.ламда.6-тиопиран-4-иламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)-тетрахидрофуран-3,4-диол;

или сол или солват на кое да е от тях.

14. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че включва съединение с формула (I) съгласно коя да е от претенциите от 1 до 13 в смес с един или повече фармацевтично приемливи разредители или носители.

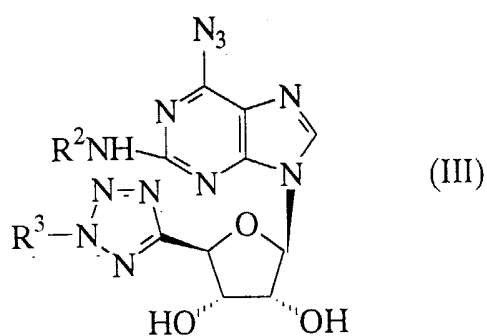
15. Съединение с формула (I) съгласно коя да е от претенциите от 1 до 13 за приложение като лекарствено средство.
16. Приложение на съединение с формула (I) съгласно коя да е от претенциите 1 до 13 в производството на лекарство за лечение на възпалителни заболявания, например астма или хронично обструктивно белодробно заболяване (COPD).
17. Метод за лечение или профилактика на възпалителни заболявания, например астма или COPD, характеризиращ се с това, че на пациента се прилага ефективно количество от съединение с формула (I) съгласно коя да е от претенциите от 1 до 13.
18. Съединение с формула (II)



където Hal означава халоген, а R^1 има значението, дадено в претенция 1,

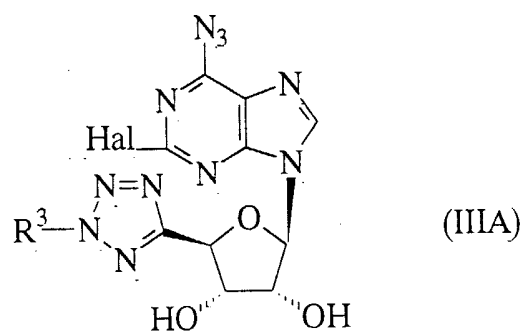
или негово защитено производно.

19. Съединение съгласно претенция 18, където Hal означава хлор.
20. Съединение съгласно претенция 18, където Hal означава флуор.
21. Съединение съгласно коя да е от претенциите от 18 до 20, където R^1 означава водород.
22. Съединение с формула (III)



където R^2 и R^3 са дефинирани както в претенция 1, или негово защитено производно.

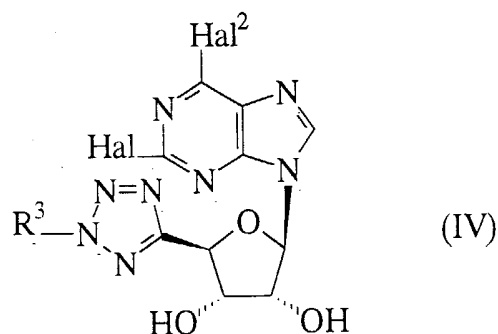
23. Съединение с формула (IIIA)



където R^3 е дефинирано както в претенция 1, а Hal означава халоген,

или негово защитено производно.

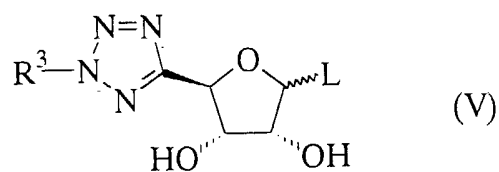
24. Съединение с формула (IV)



където Hal и Hal² независимо един от друг означават халоген, а R^3 е дефинирано както в претенция 1, или негово защитено производно.

25. Съединение съгласно претенция 24, където Hal и Hal² означават хлор.

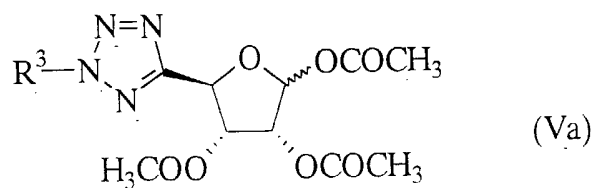
26. Съединение с формула (V)



където R^3 е дефинирано както в претенция 1, а L е отцепваща се група,

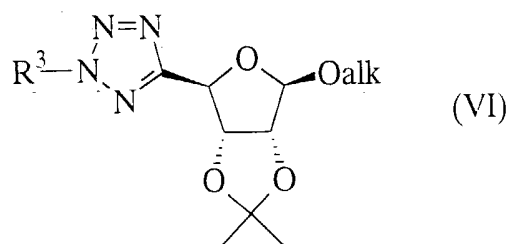
или негово защитено производно.

27. Съединение съгласно претенция 26 с формула (Va)



където R^3 е дефинирано както в претенция 1.

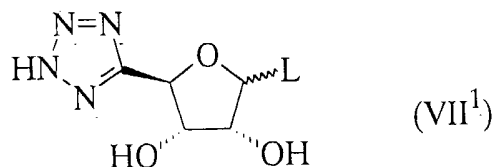
28. Съединение съгласно претенция 26 с формула (VI)



където alk означава C_{1-6} -алкил, особено метил, и където R^3 е дефинирано както в претенция 1.

29. Съединение съгласно коя да е от претенциите от 18 до 28, където R^3 означава етил.

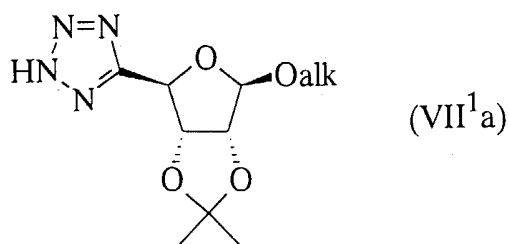
30. Съединение с формула (VII¹)



където L означава отцепваща се група,

или негово защитено производно.

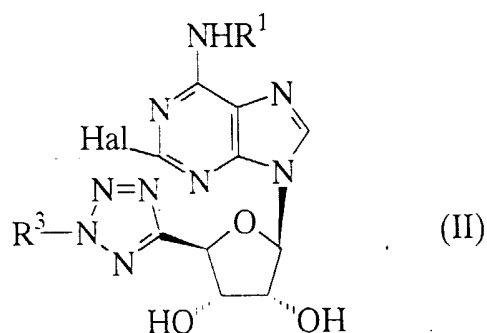
31. Съединение съгласно претенция 30 с формула (VII^{1a})



където alk означава C₁₋₆-алкил, по-специално метил.

32. Метод за получаване на съединение с формула (I) съгласно коя да е от претенциите от 1 до 13, характеризиращ се с това, че включва

(a) взаимодействие на съответно съединение с формула (II)

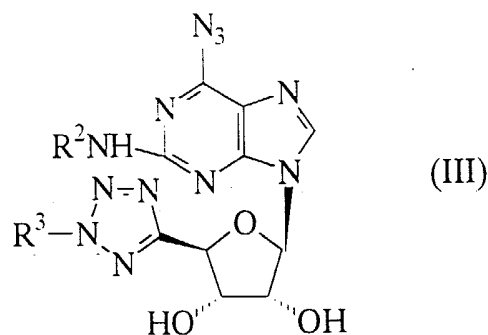


където Hal означава халоген, а R¹ и R³ имат значенията, дадени в претенция 1,

или на негово защитено производно

със съединение с формула R²NH₂, където R² е дефинирано както в претенция 1, или с негово защитено производно;

(b) получаване на съединение с формула (I), в която R¹ означава водород, чрез редукция на съединение с формула (III)



където R² и R³ са дефинирани както в претенция 1,

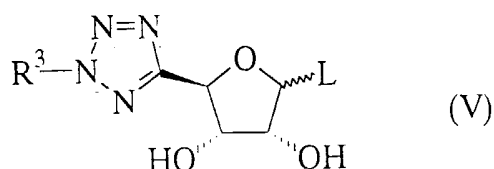
или негово защитено производно; или

(с) премахване на защитата на съединение с формула (I), което е защитено, и ако се желае или е необходимо, превръщане на съединение с формула (I) или негова сол в друг ѝ негова сол.

33. Метод съгласно претенция 32, характеризиращ се с това, че Hal означава флуор.

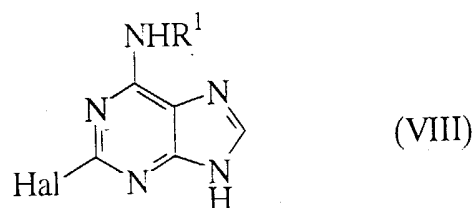
34. Метод съгласно претенция 32, характеризиращ се с това, че Hal означава хлор.

35. Метод за получаване на съединение с формула (II) или на негово защитено производно, характеризиращ се с това, че включва взаимодействие на съединение с формула (V)



където R³ е дефинирано както в претенция 1, а L е отцепваща се група,

или на негово защитено производно със съединение с формула (VIII)



където R¹ е дефинирано както в претенция 1, а Hal означава халоген,

евентуално последвано от премахване на защитата или премахване на защитата и повторно защитаване.

36. Метод съгласно претенция 35, характеризиращ се с това, че Hal означава флуор.

37. Метод съгласно претенция 35 или 36, характеризиращ се с това, че R¹ означава водород.

38. Метод съгласно коя да е от претенциите 35 до 37, характеризиращ се с това, че L означава ацетилокси и че и двете хидроксилни групи на съединението с формула (V) са защитени като ацетилестер.

39. Метод съгласно коя да е от претенциите 35 до 38, характеризиращ се с това, че включва и етапите на превръщане на съединението с формула (II) в съединение с формула (I) по всякакъв известен начин.

40. Метод съгласно коя да е от претенциите 32 до 39, характеризиращ се с това, че R^3 означава етил.

41. Метод съгласно претенция 39, характеризиращ се с това, че съединението с формула (I) е (2R,3R,4S,5R)-2-[6-амино-2-(1S-хидроксиметил-2-фенилетиламино)пурин-9-ил]-5-(2-етил-2H-тетразол-5-ил)тетрахидрофуран-3,4-диол или негова сол или негов солват.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: А. Антонова

Редактор: Р. Георгиева

Пор. № 40843

Тираж: 40 СР