

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

(ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA)

(HATÓANYAGKÉNT)

ÚJ ADENOZINSZÁRMAZÉKOK, AZOKAT TARTALMAZÓ GYÓGY-
SZERKÉSZÍTMÉNYEK, VALAMINT ILYEN ~~SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍ-~~
~~TÁSÁRA ALKALMAS ELJÁRÁS ÉS AZ ÚJ ADENOZINSZÁRMA~~
~~HATÓANYAGOK~~ ~~ELŐÁLLÍTÁSÁRA~~ ~~GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK~~
~~ELŐÁLLÍTÁSÁRA~~

Kivonat

(A receptor agonista hatóanyag)

A találmány új adenozinszármazékokra, azokat tartalmazó
gyógyszerkészítményekre, valamint ilyen származékok előállítására
alkalmas eljárásra és az új adenozinszármazékok gyógyászati alkal-
mazására vonatkozik.

A találmány szerinti adenozinszármazékok (I) általános képle-
tében

- R^1 jelentése - egyebek között - (3-7 szénatomos cikloalkil)-
(alk)_n-csoport, 4-6 tagú gyűrűvel rendelkező alifás heterociklusos
csoport, egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-12 szénatomos
alkilcsoport, kondenzált biciklusos aromás gyűrű vagy fenilcsoport;

- R^2 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy
hidrogénatom;

- R^3 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénato-
mos fluorozott alkilcsoport.

A találmány szerinti eljárással úgy állítják elő az (I) általános
képletű adenozinszármazékokat, hogy (II) általános képletű vegyü-
leteket bázikus körülmények között R^1NH_2 általános képletű vegyü-
lettel vagy annak sójával reagáltatnak.

Figyelem: (I), (II)

01-T-06

49

(ELŐÁLLÍTÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA)

(HATÓANYAG KÉNT)

~~ÚJ~~ ADENOSZINSZÁRMAZÉKOK, AZOKAT TARTALMAZÓ GYÓGY-
SZERKÉSZÍTMÉNYEK, VALAMINT ILYEN ~~(SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA ALKALMAS ELJÁRÁS ÉS AZ ÚJ ADENOSZINSZÁRMA~~

~~LI~~ ~~ÁLLÍTÁSÁRA ALKALMAS ELJÁRÁS ÉS AZ ÚJ ADENOSZINSZÁRMA~~
HATÓANYAGOK ~~(SZÉKON)~~ ALKALMAZÁSA GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉ-
NYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A találmány új adenoszinszármazékokra, azokat tartalmazó gyógyszerkészítményekre, valamint ilyen származékok előállítására alkalmas eljárásra és az új adenoszinszármazékok gyógyászati alkalmazására vonatkozik.

Az adenoszin A1 receptoron agonistaként működő találmány szerinti vegyületek (I) általános képletében

- R^2 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy hidrogénatom;

- R^3 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos fluorozott alkilcsoport;

- R^1 jelentése

(1) az áthidalt cikloalkilcsoportokat is beleértve $-(alk)_n-(3-7 \text{ szénatomos cikloalkil})-$ általános képletű csoport - ahol alk jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, n pedig 0 vagy 1 -, amely adott esetben helyettesítve lehet egy vagy több szubsztituenssel, mégpedig hidroxilcsoporttal, halogénatommal és/vagy 1-3 szénatomos alkoxycsoporttal;

(2) 4-6 tagú, legalább egy heteroatomot, mégpedig oxigénatomot, nitrogénatomot és/vagy kénatomot tartalmazó, adott esetben egy vagy több szubsztituenssel, mégpedig 1-3 szénatomos alkilcsoporttal, (1-4 szénatomos alkil)- $-CO_2-$ csoporttal, (1-3 szénatomos alkil)-karbonil- csoporttal, (1-3 szénatomos alkil)- $(=O)_n-S-$ csoporttal, $R^b R^a NCO-$

- általános képletű csoporttal – amelyben R^a és R^b jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport – és/vagy =O-val helyettesített gyűrűket tartalmazó alifás heterociklusos csoport, azzal a megjegyzéssel, hogy ha a heterociklusos gyűrűben kénatom van, ez a kénatom adott esetben helyettesítve lehet $(=O)_n$ -nel, amelyben n jelentése 1 vagy 2;
- (3) 1-12 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú, láncában egy vagy több oxigénatomot, $S(=O)_n$ általános képletű csoportot – n jelentése 0, 1 vagy 2 – vagy nitrogénatomot adott esetben magában foglaló, egy vagy több fenilcsoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal és/vagy NR^aR^b általános képletű csoporttal – mind R^a , mind R^b 1-3 szénatomos alkilcsoportot vagy hidrogénatomot jelent – adott esetben helyettesített alkilcsoport;
- (4) kondenzált biciklusos aromás gyűrű, amelyben B jelentése 5- vagy 6-tagú, egy vagy több oxigénatomot, nitrogénatomot vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos aromás csoport; ez a biciklusos csoport az A gyűrű egyik gyűrűatomján keresztül kapcsolódik az (I) általános képlet szerinti nitrogénatomhoz, a B gyűrű pedig adott esetben (1-3 szénatomos alkil)- CO_2 -csoporttal van helyettesítve;
- (5) fenilcsoport, amely adott esetben helyettesítve van egy vagy több szubsztituenssel, mégpedig halogénatommal, HSO_3 -csoporttal, $HO-(alk)_n$ -csoporttal, ciano- $(alk)_n$ -csoporttal, egy vagy több halogénatommal adott esetben helyettesített (1-6 szénatomos alkil)- $(O)_n$ -csoporttal, nitro- $(alk)_n$ -csoporttal, $R^cCO_2-(alk)_n-(O)_m$ -csoporttal, $R^cR^d-CON-(alk)_n$ -csoporttal, $R^cCO-(alk)_n$ -csoporttal, R^eSO-

-(alk)_n-csoporttal, R^eSO₂-(alk)_n-csoporttal, R^cR^dSO₂N-
-(alk)_n-csoporttal, R^cO-(alk)_n-csoporttal, R^eSO₂NH-(CO)_m-
-(alk)_n-csoporttal, R^cCONH-(alk)_n-csoporttal és/vagy
NR^cR^d-(alk)_n-csoporttal, ahol

- m jelentése 0 vagy 1;
- n jelentése 0 vagy 1;
- alk jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport
vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport;

(6) adott esetben helyettesített 5- vagy 6-tagú heterociklusos
aromás csoporttal szubsztituált fenilcsoport, ahol az em-
lített heterociklusos aromás csoport adott esetben 1-3
szénatomos alkilcsoporttal vagy NR^cR^d általános képletű
csoporttal van szubsztituálva;

- R^c és R^d jelentése - egymástól függetlenül -
hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcso-
port; ill. abban az esetben, ha NR^cR^d általános
képletű csoportról van szó, R^c és R^d a nitro-
génatommal együtt 5- vagy 6-tagú heterociklu-
sos gyűrűt képezhet, amely adott esetben más
heteroatomokat is tartalmazhat és adott eset-
ben helyettesítve lehet még egy vagy több 1-3
szénatomos alkilcsoporttal is; és
- R^e jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport.

A találmány tárgyát képezik az (I) általános képletű vegyületek
sói és szolvátjai, mindenekeelőtt a fiziológiai szempontból elfogadható
szolvátjai és sói is.

A fenti (I) általános képletű adenzin A1 agonisták kedvező
módon nagyobb aktivitást mutatnak az adenzin A1 receptoron, mint
a többi adenzin receptorfajtán, mindenekeelőtt az A3 receptoron.

Részletesebben kifejtve, az említett vegyületek alig vagy egyáltalán nem aktívak az A3 receptoron.

Meg kell említeni, hogy abban az esetben, ha az (I) általános képletben levő R^1 és/vagy R^2 szubsztituens egy vagy több aszimmetrikus szénatomot tartalmaz, a találmány tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyületek valamennyi diasztereoizomere és minden olyan elegy, amely ezekből a diasztereoizomerekből képezhető. A találmány szerinti vegyületek sztereokémiai konfigurációja egyébként a közölt (I) általános képletben látható.

A leírásban használt „alkilcsoport” kifejezés egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportra vonatkozik. R^1 és R^2 jelentéskörén belül például megfelelő alkilcsoport lehet a metilcsoport, az etilcsoport, az n-propil-csoport, az i-propil-csoport, az n-butil-csoport, a szek-butil-csoport, a terc-butil-csoport és a 2,2-dimetil-propil-csoport.

A leírásban használt „alkilén-csoport” kifejezés 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilén-csoportra, például metilén-csoportra vonatkozik.

A leírásban használt „2-6 szénatomos alkenilcsoport” kifejezés 2-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkenilcsoportra vonatkozik. Megfelelő 2-6 szénatomos alkenilcsoport például az allilcsoport.

A „halogénatom” kifejezés fluoratomra, klóratomra, brómatomra vagy jódatomra vonatkozik.

Az „alifás heterociklusos csoport” kifejezés olyan 4-6 szénatomos ciklusos csoportra vonatkozik, amelyben egy vagy több szénatomot nitrogénatom, oxigénatom és/vagy kénatom helyettesít. Ez a csoport a fentiekben már meghatározott módon adott esetben helyettesített lehet.

A „heterociklusos aromás csoport” kifejezés olyan, 5-10 szénatomos aromás monociklusos vagy biciklusos gyűrűrendszerre vonatkozik, amelyben egy vagy több szénatomot nitrogénatom, oxigénatom és/vagy kénatom helyettesít. Ez a csoport a fentiekben már meghatározott módon adott esetben helyettesített lehet.

Az (I) általános képletű vegyületek farmakológiai szempontból elfogadható sói közé tartoznak a farmakológiai szempontból elfogadható szerves és szervetlen savakkal képzett sók. A megfelelő savakra példaként megemlíjük a sósavat, a hidrogén-bromidot, a kénsavat, a salétromsavat, a perklórsavat, a fumársavat, a maleinsavat, a foszforsavat, a glikolsavat, a tejsavat, a szalicilsavat, a borostyánkő-savat, a p-toluolszulfonsavat, a borkő-savat, az ecetsavat, a citromsavat, a metánszulfonsavat, a hangyasavat, a benzoésavat, a malonsavat, a naftalin-2-szulfonsavat és a benzolszulfonsavat. Az (I) általános képletű vegyületek egyik különösen megfelelő, farmakológiai szempontból elfogadható sója a hidrokloridsó. Más savak, amelyek farmakológiai szempontból önmagukban nem elfogadhatók – mint például az oxálsav – intermediereként felhasználhatók a találmány szerinti vegyületek és azok farmakológiai szempontból elfogadható savaddíciós sóinak az előállításához. A szolvátok például hidrátok lehetnek.

R^3 jelentése előnyös esetben 1-3 szénatomos fluor-alkilcsoport, mindenekelőtt fluor-metil-csoport vagy fluor-etil-csoport, még előnyösebb esetben $F_2C(Me)$ -csoport vagy FCH_2 -csoport.

R^2 jelentése előnyös esetben hidrogénatom, metilcsoport vagy halogénatom, még előnyösebb esetben hidrogénatom vagy klóratom.

R^1 előnyösen $(alk)_n$ -(3-6 szénatomos cikloalkil)-csoport, amelyben n jelentése 0 vagy 1, és a cikloalkilcsoport nem helyettesített,

vagy pedig legalább egy szubsztituenssel, mégpedig halogénatommal – mindenképp fluoratómmal – és/vagy hidroxilcsoporttal helyettesített lehet. Előnyös esetben $n=0$. Még előnyösebb esetben a cikloalkilcsoport hidroxilcsoporttal vagy fluoratómmal monoszubsztituált, és a cikloalkilgyűrűben 5 szénatom van. Az R^1 szubsztituens nem helyettesített vagy helyettesített alifás heterociklusos csoport is lehet, amelynek a szubsztituense (1-4 szénatomos alkil)-CO₂-csoport, (1-3 szénatomos alkil)-karbonil-csoport, (1-3 szénatomos alkil)-(=O)_n-S-csoport vagy R^aR^bNCO- általános képletű csoport – R^a és R^b jelentése a fentiekben megadott – lehet, és abban az esetben, ha a gyűrűben S heteroatom van, ez a kénatom adott esetben helyettesítve lehet (=O)_n-nel, amelyben n jelentése 1 vagy 2. Még előnyösebb esetben a heterociklusos gyűrű nem szubsztituált vagy (1-4 szénatomos alkil)-CO₂-csoportokkal szubsztituált, ill. abban az esetben, ha a heteroatom kénatom, az (=O)_n szubsztituens a heterociklusos gyűrűben levő kénatomhoz kapcsolódik.

Az alifás heterociklusos csoport kedvező esetben nem szubsztituált, ill. amikor (1-4 szénatomos alkil)-CO₂-csoporttal szubsztituált, akkor a heteroatom nitrogénatom, és a szubsztituens közvetlenül kapcsolódik ehhez a gyűrűben levő nitrogénatomhoz.

A heterociklusos gyűrű előnyös esetben 6-tagú, még előnyösebb esetben pedig csak egy heteroatomot – oxigénatomot, nitrogénatomot vagy kénatomot – tartalmaz.

R^1 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport is lehet, amelynek a láncában adott esetben legalább egy S(=O)_n és/vagy N lehet. Abban az esetben, ha S(=O)_n van jelen a láncban, n értéke előnyös esetben 1 vagy 2. Az alkilcsoport célszerűen szubsztituálatlan vagy legalább egy hidroxilcsoporttal szubsztituált lehet.

R¹ egy vagy több szubsztituenssel, mégpedig hidroxilcsoporttal és/vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport is lehet. A fenilcsoport előnyös esetben 2,4-diszubsztituált. Előnyös esetben mindkét szubsztituens halogénatom, mindenekelőtt fluoratom és klóratom. Különösen előnyös, ha az egyik szubsztituens 2-es helyzetben kapcsolódó fluoratom, a másik pedig 4-es helyzetben kapcsolódó klóratom.

Magától értetődik, hogy a találmány a fent említett jellegzetes és előnyös csoportok valamennyi kombinációjára is vonatkozik.

Találmány szerinti jellegzetes vegyületek a következők:

- 5'-dezoxi-5'-fluor-N-(tetrahidropiran-4-il)-adenozin;
- 5'-dezoxi-5'-fluor-2-metil-N-(tetrahidropiran-4-il)-adenozin,
- 2-klór-5'-dezoxi-5'-fluor-N-(tetrahidropiran-4-il)-adenozin;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[2-klór-6-(tetrahidropiran-4-il-amino)-purin-9-il]-5-(trifluor-metil)-tetrahidrofuran-3,4-diol;
- 2-klór-5'-dezoxi-5'-fluor-N-(2R-fluor-ciklopent-(R)-il)-adenozin;
- 2-klór-5'-dezoxi-5'-fluor-N-(2S-hidroxi-ciklopent-(S)-il)-adenozin;
- N-(endo-biciklo[2,2,1]hept-2-il)-2-klór-5'-dezoxi-5'-fluor-adenozin;
- 4-{2-klór-9-[5S-(fluor-metil)-3R,4S-dihidroxi-tetrahidrofuran-2R-il]-9H-purin-6-il-amino}-piperidin-1-karbonsav-etil-észter;
- 1-{4-[2-klór-9-[5S-(fluor-metil)-3R,4S-dihidroxi-tetrahidrofuran-2R-il]-9H-purin-6-il-amino]-piperidin-1-il}-etanon;
- N-(endo-biciklo[2,2,1]hept-2-il)-5'-dezoxi-5'-fluor-adenozin;
- N-(exo-biciklo[2,2,1]hept-2-il)-5'-dezoxi-5'-fluor-adenozin;
- 5'-dezoxi-5'-fluor-N-(2S-hidroxi-ciklopent-(S)-il)-adenozin;
- 4-{9-[5S-(fluor-metil)-3R,4S-dihidroxi-tetrahidrofuran-2R-il]-

- [9H-purin-6-il-amino}-piperidin-1-karbonsav-etil-észter;
- 2-klór-5'-dezoxi-N-(1,1-dioxo-hexahidro-1.delta.6-tiopiran-4-il)-5'-fluor-adenozin;
 - 2-klór-5'-dezoxi-N-(2,3-dihidroxi-propil)-5'-fluor-adenozin;
 - (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(ciklopropil-metil-amino)-purin-9-il]-(1,1-difluor-etil)-tetrahidrofuran-3,4-diol;
 - (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(biciklo[2,2,1]hept-2-il-amino)-purin-9-il]-5-(1,1-difluor-etil)-tetrahidrofuran-3,4-diol;
 - 2-{9-[5S-(fluor-metil)-3R,4R-dihidroxi-tetrahidrofuran-2R-il]-9H-purin-6-il-amino}-etánszulfonsav-metil-amid;
 - 5'-dezoxi-5'-fluor-N-(2,2-dimetil-propil)-adenozin;
 - N-terc-butil-5'-dezoxi-5'-fluor-adenozin;
 - 5'-dezoxi-5'-fluor-N-(tetrahidrotiopiran-4-il)-adenozin;
 - 2-klór-5'-dezoxi-5'-fluor-N-izobutil-adenozin;
 - 2-klór-5'-dezoxi-5'-fluor-N-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il)-adenozin;
 - 2-klór-5'-dezoxi-N-(2,2-dimetil-propil)-5'-fluor-adenozin;
 - N-(exo-biciklo[2,2,1]hept-2-il)-2-klór-5'-dezoxi-5'-fluor-adenozin;
 - 4-{2-klór-9-[5S-(fluor-metil)-3R,4S-dihidroxi-tetrahidrofuran-2R-il]-9H-6-il-amino}-piperidin-1-karbonsav-butil-észter;
 - 5'-dezoxi-N-(1,1-dioxo-hexahidro-1.delta.6-tiopiran-4-il)-5'-fluor-adenozin;
 - purin-6-il-amino]-piperidin-1-karbonsav-etil-amid;
 - N-(4-klór-2-fluor-fenil)-5'-dezoxi-5'-fluor-adenozin; és
 - 4-{2-klór-9-[5S-(fluor-metil)-3R,4S-dihidroxi-tetrahidrofuran-2R-il]-9H-purin-6-il-amino}-piperidin-1-karbonsav-etil-amid.

A találmány szerinti vegyületek zsíroldást gátló hatóanyagként is alkalmazhatók, vagyis csökkentik a plazmában a szabad zsírsavak

koncentrációját. Az ezekkel a vegyületekkel kezelt betegek vérében tehát csökkenthető a fokozott zsírtartalom. A találmány szerinti vegyületek ezenkívül képesek mérsékelni a vér magas glükóz-, inzulin- és ketontest-koncentrációját, ezért hasznosíthatók lehetnek a cukor-betegek gyógykezelésében. Tekintettel arra, hogy a zsírbontás ellen ható anyagok csökkentik a vér fokozott zsírtartalmát és fibrinogén-aktivitását, a találmány szerinti vegyületeknek érelmeszesedés elleni aktivitásuk is lehet. A találmány szerinti vegyületek zsírbontás-ellenes aktivitását már kimutatták annak alapján, hogy képesek csökkenteni a nem észterezett zsírsavak (NEFA) koncentrációját olyan éheztetett patkányokban, amelyeknek a szervezetébe P. Strong és munkatársai által ismertetett módon [Clinical Science, **84**, 663-669 (1993)] juttattak ilyen vegyületeket.

Zsírbontásellenes hatásukon kívül a találmány szerinti vegyületek képesek független módon befolyásolni a szív működést a pulzusszám és az átvezetés csökkentésével. Ezeket a vegyületeket tehát fel lehet használni számos szív- és érrendszeri rendellenesség – például a szabálytalan szívritmus – gyógykezelésére, különösen szívizominfarktus és a koszorúerek görcsös összehúzódása után.

Ezen túlmenően a találmány szerinti vegyületeket a szív megvédésére alkalmas hatóanyagként is fel lehet használni, tekintettel arra, hogy alkalmasak a helyi vértelenséget előidéző szívbetegségek kezelésére. A „helyi vértelenséget előidéző szívbetegségek” közé soroljuk a szívizomnak mind a helyi vértelenséggel, mind a reperfüzióval összefüggő károsodását okozó rendellenességeket, amelyek például koszorúereket áthidaló ér beültetésével (CABG), bőrön keresztül végzett transzlumenális koszorúér-plasztikával (PTCA), tompa szívserüléssel, heveny szívizominfarktussal, trombuszoldással, stabil és instabil szívgörcsrel, valamint szívsebészeti beavatkozá-

sokkal – köztük elsősorban a szívatültetéssel – kapcsolatban jelentkeznek. A találmány szerinti vegyületeket ezenkívül fel lehet használni gyógykezelésre más szervek helyi vértelenség miatti károsodása esetén is. A találmány szerinti vegyületek hasznosíthatók lehetnek más olyan rendellenességek kezelésénél is, amelyek széles körben elterjedt ateromás betegségek – például perifériás érrendszeri megbetegedés (PVD) és gutaütés – következtében lépnek fel.

A találmány szerinti vegyületek gátolhatják a renin felszabadulását is, így alkalmazhatók mind a kórosan magas vérnyomás, mind a szívelégtelenség kezelésére. A vegyületeket tehát fel lehet használni CNS-szerekként is, például altatóként, nyugtatóként, fájdalomcsillapítóként és/vagy görcsoldóként, mindenekelőtt epilepsziás betegek kezelésekor.

A találmány szerinti vegyületeket mindezekon kívül alkalmazni lehet gyógykezelésre a légzés alvás közben jelentkező kimaradása esetén is.

Az (I) általános képletű vegyületek és farmakológiai szempontból elfogadható savaddíciós sóik felhasználhatók fájdalomcsillapítóként, tehát alkalmazhatók fájdalom kezelésére vagy megelőzésére. Fel lehet őket használni a fájdalomtól szenvedő betegek – rendszerint emberek – állapotának javítására, a betegek fájdalmának enyhítésére. Az (I) általános képletű vegyületeket és farmakológiai szempontból elfogadható savaddíciós sóikat tehát alkalmazni lehet megelőző fájdalomcsillapítóként heveny fájdalom – például csontváz-izomzati fájdalom, operáció után jelentkező fájdalom és sebészeti beavatkozásnál jelentkező fájdalom –, valamint idült fájdalom – például krónikus gyulladásnál, így reumaszerű ízületi gyulladásnál és csont-izületi gyulladásnál jelentkező fájdalom –, valamint neuropátiás fájdalom – például herpesz utáni idegfájdalom, a trigeminus-

neuralgia, a cukorbetegséggel összefüggő idegfájdalmak és a szimpatikus idegrendszer által fenntartott fájdalomérzés -, valamint a rákkal és a fibromialgiával összefüggő fájdalom kezelésére. Az (I) általános képletű vegyületeket fel lehet használni a migrénnel, a magas vérnyomás által kiváltott fejfájással, a „cluster” fejfájással és a funkcionális bélrendellenességekkel (például az IBS-szel) összefüggő fájdalom, valamint a nem a szívvel kapcsolatos mellkasi fájdalmak és a nem fekély által okozott emésztési zavarok kezelésére és megelőzésére.

A találmánynak köszönhetően tehát az (I) általános képletű vegyületek, valamint azok fiziológiai szempontból elfogadható sói és szolvátjai rendelkezésre állnak gyógyászati alkalmazásra, mindennek előtt azoknak az embereknek vagy állatoknak a kezelésére, akik vagy amelyek olyan állapotban vannak, hogy előnyös számukra a plazma szabadzsírsav-tartalmának vagy a pulzusszámnak és az átvezetésnek a csökkentése vagy az, ha a gyógykezeléshez hozzátartozik a helyi vértelenséggel járó szívbetegségnek, a perifériás érrendszer betegségének vagy a gutaütésnek a kezelése, ill. akik vagy amelyek központi idegrendszeri (CNS) rendellenesség, a lélegzés alvás közbeni szünetelése vagy fájdalom miatt szenvednek.

A találmány tárgyát képezi egy olyan eljárás is, amellyel kezelni lehet azokat az embereket vagy állatokat, akik vagy amelyek olyan állapotban vannak, hogy előnyös számukra a plazma szabadzsírsav-tartalmának vagy a pulzusszámnak és az átvezetésnek a csökkentése vagy akik vagy amelyek helyi vértelenséggel járó szívbetegségben, perifériás érrendszeri betegségben vagy agyérgörcsben szenvednek vagy ilyen betegségekre hajlamosak, ill. akik vagy amelyek központi idegrendszeri (CNS) rendellenesség, a lélegzés alvás közbeni szünetelése vagy fájdalom miatt szenvednek. Az eljárás

szerint a beteg szervezetébe hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet vagy annak farmakológiai szempontból elfogadható sóját vagy szolvátját juttatjuk be.

A találmány tárgyát képezi továbbá az (I) általános képletű vegyületeknek vagy azok farmakológiai szempontból elfogadható sóinak vagy szolvátjainak az alkalmazása is olyan gyógyszerkészítmények előállítására, amelyekkel kezelni lehet azokat az embereket és állatokat, akik vagy amelyek olyan állapotban vannak, hogy előnyös számukra a plazma szabadzsírsav-tartalmának vagy a pulzusszámának és az átvezetésnek a csökkentése, vagy akik vagy amelyek helyi vértelenséggel járó szívbetegségben, perifériás érrendszeri betegségben vagy gutaütésben szenvednek vagy ilyen betegségekre hajlamosak, vagy akik vagy amelyek központi idegrendszeri (CNS) rendellenesség, a lélegzés alvás közbeni szünetelése vagy fájdalom miatt szenvednek.

A helyi vértelenség fent említett kezelésével kapcsolatban megemlítjük, hogy tapasztalataink szerint a találmány egyik különösen váratlan jellegzetessége, hogy az (I) általános képletű vegyületek nemcsak a vértelenségi állapot kialakulása előtt alkalmazva nyújtanak védelmet a szívizominfarktus ellen, hanem abban az esetben is, ha a vértelenséget kiváltó esemény után, a reperfúzió előtt alkalmazzuk őket. Ez azt jelenti, hogy a találmány szerinti eljárást nemcsak tervezett vagy várt vértelenségi állapot – például szívsebészeti beavatkozás – esetén lehet alkalmazni, hanem hirtelen és váratlanul fellépő vértelenségi állapot – például szívroham és instabil koszorúérgörcs – esetében is.

Megjegyezzük, hogy a „kezelés” a leírás szerinti értelemben véve lehet akut kezelés vagy megelőző kezelés csakúgy, mint a már kialakult tünetegyüttes enyhítésére irányuló kezelés.

Az említettéken kívül a találmány tárgyát képezik azok a gyógyszerkészítmények is, amelyek gyógyszerek készítéséhez használt hordozóanyag és/vagy kötőanyag mellett az (I) általános képletű vegyületek, valamint azok farmakológiai szempontból elfogadható sói vagy szolvátjai közül legalább egyet tartalmaznak.

Más oldalról megvilágítva a találmánynak köszönhetően rendelkezésre állnak olyan, gyógyszerkészítéshez használatos, hordozóanyag és/vagy kötőanyag mellett hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű vegyületet vagy annak farmakológiai szempontból elfogadható sóját vagy szolvátját tartalmazó gyógyszerkészítmények, amelyek gyógykezelésre, mindenekelőtt azoknak az embereknek vagy állatoknak a kezelésére alkalmasak, akik vagy amelyek olyan állapotban vannak, hogy előnyös számukra a plazma szabadzsírsav-tartalmának vagy a pulzusszámnak és az átvezetésnek a csökkentése, ill. akik vagy amelyek helyi vértelenséggel járó szívbetegség, perifériás érrendszeri betegség, gutaütés, központi idegrendszeri (CNS) rendellenesség, a légzés alvás közbeni szünetelése vagy fájdalom miatt szenvednek vagy a felsorolt betegségekre hajlamosak.

A találmány vonatkozik továbbá a gyógyszerkészítmények előállítására alkalmas eljárásra is, amely szerint legalább egy (I) általános képletű vegyületet vagy annak farmakológiai szempontból elfogadható sóját vagy szolvátját farmakológiai szempontból elfogadható hordozóanyaggal és/vagy kötőanyaggal keverjük össze.

A találmány szerinti kompozíciókból topikális, orális, bukkális, parenterális vagy rektális alkalmazásra megfelelő készítmények mellett belélegzésre vagy befúvatásra alkalmas gyógyszerek is formálhatók. A találmány szerinti kompozíciókat szájon keresztül előnyös alkalmazni. A kompozíciókat alkalmassá lehet tenni elnyújtott hatású készítmények előállításához is.

Helyi alkalmazásokhoz a gyógyszerkészítményeket bőrön keresztül ható tapasz formájában célszerű kiszerezni.

Az orálisan alkalmazható tabletták és kapszulák tartalmazhatnak hagyományos segédanyagokat, így kötőanyagokat – például keményítőt, nyákot vagy poli(vinil-pirrolidon)-t –, töltőanyagokat – például laktózt, mikrokristályos cellulózt vagy kukoricakeményítőt –, csúsztatóanyagokat – például magnézium-sztearátot vagy sztearinsavat –, a tabletták szétesését elősegítő adalékanyagokat – például burgonyakeményítőt, nátrium-kroszkarmellózt vagy keményítőből származó nátrium-glikolátot – és/vagy nedvesítőszereket, például nátrium-lauril-szulfátot. A tablettákat a szakterületen jól ismert eljárások alkalmazásával be lehet vonni. Elő lehet állítani cseppfolyós orális készítményeket – például vizes vagy olajos szuszpenziókat, oldatokat, emulziókat, szirupokat és elixíreket –, valamint olyan vízmentes készítményeket, amelyekből felhasználás előtt vízzel vagy más megfelelő vivőanyaggal megfelelő összetételű készítmények állíthatók elő. Ezek a cseppfolyós készítmények tartalmazhatnak hagyományos adalékanyagokat, például szuszpendálószerket – így szorbitszirupot, metil-cellulózt vagy karboxi-metil-cellulózt –, emulgeálószerket – például szorbitán-monooleátot –, adott esetben étkezési olajokat is magukban foglaló, nemvizes vivőanyagokat – például propilénglikolt vagy etil-alkoholt – és tartósítószerket, például metil-p-hidroxi-benzoátot, propil-p-hidroxi-benzoátot vagy szorbinsavat. A készítmények kívánt esetben tartalmazhatnak pufferek, zamatanyagok, színezőanyagok és édesítőszerket – például mannitot – is.

Bukkális alkalmazásra a kompozíciókat hagyományos módon formált tabletták vagy gyógycukrok formájában lehet kiszerezni.

Az (I) általános képletű vegyületekből parenterális alkalmazás-

hoz boluszinjekciót vagy folytonosan alkalmazható infúziót lehet formálni. Ezek a készítmények egységdózis formájában ampullákban vagy – tartósítószerrel adalékolva – több dózist tartalmazó edényekben szerelhetők ki. A kompozíciók olajszerű vagy vizes vivőanyagokkal képzett szuszpenziók, oldatok vagy emulziók lehetnek, és tartalmazhatnak formálási segédanyagokat, például szuszpendálószereket, stabilizálószereket és/vagy diszpergálószereket. A hatóanyagot alternatív módon por alakjában is ki lehet szerelni, amelyből megfelelő vivőanyaggal – például lázkeltő anyagoktól mentes, steril vízzel – felhasználás előtt elkészíthető az alkalmazási forma.

Az (I) általános képletű vegyületekből kúpok is formálhatók, amelyek például a kúpok előállításához hagyományosan felhasznált alapanyagokat, így kakaóvaját vagy egyéb glicerideket tartalmaznak.

A találmány szerinti vegyületek javasolt napi dózisa körülbelül 70 kg testtömegű emberek esetében egységdózisonként 1 mg és 2 g, előnyös esetben 1 mg és 100 mg között van. Ez a hatóanyag-mennyiség naponta például 1-4-szeri alkalmazással juttatható be a szervezetbe. Ezzel kapcsolatban meg kell jegyeznünk, hogy a beteg korától és állapotától függően szükségessé válhat az adagolás rutinszerű megváltoztatása. Az adagolás az alkalmazási módtól is függ.

A találmány tárgyát képezi még továbbá az (I) általános képletű vegyületeknek vagy azok farmakológiai szempontból elfogadható sóinak vagy szolvátjainak az alkalmazása olyan gyógyszerkészítmények előállítására, amelyekkel kezelni lehet azokat az embereket és állatokat, akik vagy amelyek olyan állapotban vannak, hogy előnyös számukra a plazma szabadzsírsav-tartalmának vagy a pulzusszámának és az átvezetésnek a csökkentése, vagy akik vagy amelyek helyi vértelenséggel járó szívbetegségben, perifériás érrendszeri betegségben vagy gutaütésben szenvednek vagy ilyen betegségekre haj-

lamosak, vagy akik vagy amelyek központi idegrendszeri (CNS) rendellenesség, a lélegzés alvás közbeni szünetelése vagy fájdalom miatt szenvednek.

Az (I) általános képletű vegyületeket és fiziológiai szempontból elfogadható sóikat vagy szolvátjaikat az alábbiakban ismertetésre kerülő eljárásokkal lehet előállítani, amelyek szintén a találmány tárgyát képezik. A leírás következő részében az R^1 , az R^2 és az R^3 szubsztituensek jelentése más értelmű utalás hiányában az (I) általános képlet értelmezésekor megadott.

Az első általános (A) eljárás szerint úgy állítunk elő (I) általános képletű vegyületeket, hogy bázikus közegben R^1NH_2 -vel vagy annak sójával reagáltatunk olyan vegyületeket, amelyek (II) általános képletében

- L kilépő atom vagy kilépő csoport, például klóratom; és
- P^1 és P^2 jelentése hidrogénatom vagy védőcsoport, például acetilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítása céljából a (II) általános képletű vegyületeket és az R^1NH_2 általános képletű vegyületeket oldószer – például alkohol (így rövid szénláncú alkanol, például izopropanol, terc-butanol vagy 3-pentanol), éter (például tetrahidrofuran vagy dioxán), helyettesített amid (például dimetil-formamid), halogénezett szénhidrogén (például kloroform) vagy acetonitril – jelenlétében vagy távollétében, célszerűen magasabb hőmérsékleten (például a környezet hőmérséklete és az oldószer visszafolyatási hőmérséklete közötti hőmérsékleten) megfelelő savmegkötő szer – például szervetlen bázis (így nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát) vagy szerves bázis (például trietil-amin, diizopropil-etil-amin vagy piridin) – jelenlétében közvetlenül reagáltatjuk.

Ezt a reakciót kívánt esetben megelőzheti vagy követheti a P^1

és a P^2 védőcsoportok *in situ* eltávolítása. Abban az esetben például, ha P^1 és P^2 acetyl csoport, eltávolítását megfelelő hőmérsékleten valamilyen oldószerben – például metanolban – aminnal – például ammóniával vagy terc-butyl-aminnal – lehet végrehajtani.

(II) általános képletű vegyületeket előállíthatunk (III) általános képletű vegyületek – a (III) általános képletben P^3 jelentése megfelelő védőcsoport, például 1-3 szénatomos alkyl csoport vagy acetyl csoport, P^1 , P^2 és R^3 jelentése pedig a már megadott – és (IV) általános képletű vegyületek – a (IV) általános képletben L és R^2 jelentése a már megadott – reagáltatásával.

A reakció előnyösen megfelelő oldószerben – például acetonitrilben – játszatható le szililezőszer – például trimethyl-szilil-trifluor-metánszulfonát – és bázis – például diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én (DBU) – jelenlétében. Úgy is eljárhatunk, hogy a (IV) általános képletű vegyületet először megfelelő szililezőszerrel – például hexamethyl-disilazánnal – szililezzük, majd a szililezett intermediert (III) általános képletű vegyülettel és megfelelő Lewis-savval – például trimethyl-szilil-trifluor-metánszulfonáttal – megfelelő oldószerben – például acetonitrilben – reagáltatjuk.

A (IV) általános képletű vegyületek a szakemberek számára ismertek vagy az ismert (IV) általános képletű vegyületek előállításánál alkalmazott eljárásokhoz hasonló módon előállíthatók.

(III) általános képletű vegyületeket elő lehet állítani alternatíván védett vegyületekből a változó védőcsoportok P^1 és P^2 szubsztituensekkel való helyettesítésével. Így például abban az esetben, ha P^1 és P^2 jelentése acetyl csoport, a (III) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk az (V) általános képletű vegyületek – az (V) általános képletben P^4 és P^5 jelentése 1-3 szénatomos alkyl csoport, P^3 jelentése pedig a már megadott – alkylidén védőcsoport-

jának savval katalizált – például metanolban sósavval végrehajtott – eltávolításával, majd ezt követően *in situ* acilezéssel, amit például oldószerben – így például diklór-metánban – bázis – például piridin – jelenlétében ecetsavanhidriddel hajtunk végre.

Az (V) általános képletű vegyületek ismertek vagy a szakterületen az ismert (V) általános képletű vegyületek előállításához alkalmazott eljárásokhoz hasonló módon előállíthatók. Szakemberek számára magától értetődik, hogy az acetylcsoporthat bármelyik vegyületben helyettesíthető megfelelő védőcsoporttal, például más észtercsoporttal.

Az (I) vagy a (II) általános képletű vegyületeket analóg eljárásokkal elő lehet állítani olyan vegyületekből is, amelyekben a P^4 és a P^5 szubsztituensek által meghatározott alkilidencsoportokat P^1 és P^2 csoportokkal helyettesítjük. A helyettesítési reakciók, amelyek az egyik védőcsoport másik védőcsoporttal való kicserélését eredményezik, az ezen a területen járatos szakemberek számára jól ismertek.

A B) eljárásváltozat szerint (II) általános képletű vegyületeket előállíthatunk a (VI) képletű 6-klór-purin-ribozidból is, amely megvásárolható vagy inozinból előállítható. Az eljárás első lépésében a 2'-es helyzetben levő hidroxilcsoportot, valamint a 3'-as helyzetben levő hidroxilcsoportot megvédve (VII) általános képletű vegyületeket állítunk elő (P^4 és P^5 jelentése a már megadott). Abban az esetben, ha a 2'-hidroxilcsoportot és a 3'-hidroxil-csoportot izopropilidencsoporttal kívánjuk megvédeni – P^4 és P^5 egyaránt metilcsoport –, acetont és p-toluolszulfonsavat (PTSA-t) használunk fel vagy dimetoxi-propán felhasználásával más, a szakemberek számára ismert szokásos eljárásokat alkalmazunk.

A (VII) általános képletű vegyületeket ezután tetrahidrofurán-

ban (THF) p-toluolszulfonil-fluorid (TsF) és tetra-(n-butil)-ammónium-fluorid (TBAF) felhasználásával egy lépésben fluorozzuk. Így megkapjuk a (VIII) általános képletű vegyületeket.

A szakemberek számára nyilvánvaló, hogy az R^3 helyén levő fluor-alkil-csoport ebben a lépésben módosulhat. Az eljárás megfelelő szakaszában bármilyen R^2 szubsztituens bevihető a molekulába.

Végül a (VIII) általános képletű vegyületeket szokásos körülmények között – például savas Dowex-gyantán – mentesítjük a védőcsoporttól, és a klóratomot R^1NH_2 általános képletű vegyület alkalmazásával a már ismertetett módon kicserélve (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő.

Egy további, C) eljárásváltozat szerint (I) általános képletű vegyületeket purin-pirimidin transzferáz enzimrendszer felhasználásával állítunk elő. Ezt az eljárásváltozatot az 1. reakcióvázlattal szemléltetjük.

Ez az enzimrendszer a 2. lépésben a puringyűrűt átviszi az uridin cukorgyűrűjére. Az 1. reakcióvázlaton látható, hogy az R^1NH -általános képletű csoportot – szokásos módszerekkel – már bevittük a molekulába, de szakemberek számára világos, hogy ennek a csoportnak a bevitele a reakcióvázlat bármelyik szakaszában megvalósítható.

Ezt követően a 2. lépésben a cukorgyűrűt a már ismertetett módon megvédjük a P^4 és a P^5 csoportokkal – P^4 és P^5 jelentése például metilcsoport –, az 5'-hidroxil-csoportot pedig fluorozzuk. Az így kapott vegyület védőcsoportmentesítésével ezután megkapjuk az (I) általános képletű vegyületet.

Ezzel a reakcióvázlattal az enzimrendszer alkalmazását kívánjuk szemléltetni. A szakemberek a reakcióvázlat alapján elő tudnának állítani eltérő R^2 és R^3 csoportokkal rendelkező (I) általános

képletű vegyületeket is. Ez nem haladná meg az ezen a területen dolgozó szakemberektől elvárható kémiai felkészültség szintjét.

Egy további, D) eljárásváltozat szerint (I) általános képletű vegyületeket a bennük levő R^1 , R^2 vagy R^3 szubsztituensek megváltoztatásával alakítunk át más, (I) általános képletű vegyületekké.

Egyes (II), (III) és (V) általános képletű vegyületek új intermedierek. A találmány ezekre az új intermedierekre is vonatkozik.

Az R^1NH_2 általános képletű vegyületek ismertek vagy – néhány, a kísérleti részben majd megadott kivételtől eltekintve – ismert vegyületekből hagyományos eljárásokkal előállíthatók.

Az (I) általános képletű vegyületek speciális optikai izomereit elő lehet állítani hagyományos eljárások alkalmazásával, például megfelelő aszimmetrikus kiindulási anyagból a leírásban ismertetett eljárások bármelyike szerint végrehajtott szintézissel vagy megfelelő esetben az (I) általános képletű vegyületek izomereit tartalmazó elegy hagyományos módon – például frakcionált kristályosítással vagy kromatografálással – végzett szétválasztása útján.

A fentiekben ismertetett általános eljárásváltozatok alkalmazásával az (I) általános képletű vegyületeket só – előnyös esetben farmakológiailag elfogadható só – formájában kapjuk meg. Kívánt esetben ezeket a sókat hagyományos eljárások alkalmazásával át lehet alakítani a megfelelő szabad bázisokká.

Az (I) általános képletű vegyületek farmakológiai szempontból elfogadható savaddíciós sóit előállíthatjuk olyan módon, hogy az (I) általános képletű vegyületeket megfelelő oldószer – például acetonitril, aceton, kloroform, etil-acetát vagy valamilyen alkohol, például metanol, etanol vagy izopropanol – jelenlétében megfelelő savval reagáltatjuk. Farmakológiai szempontból elfogadható bázisaddíciós sókat hasonló módon, az (I) általános képletű vegyületek megfelelő bá-

zissal való kezelésével lehet előállítani. Farmakológiai szempontból elfogadható sók hagyományos módszerek alkalmazásával készíthetők más sóból is, beleértve más, farmakológiai szempontból elfogadható sókat is.

A találmányt a továbbiakban – minden korlátozási szándék nélkül – a következő intermedierekkel és példákkal szemléltetjük.

Nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás műveleteknél szokásos körülményeket alkalmaztunk az alábbiak szerint.

Szokásosan alkalmazott automatizált preparatív nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás oszlop, a kromatografálásnál alkalmazott körülmények és a kromatografáláshoz felhasznált eluálószer

Az automatizált preparatív nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás (autoprep. HPLC) műveleteket 100 mm magas, 22 mm belső átmérőjű Supelco ABZ+ 5 μ m oszlopon hajtottuk végre. Eluálószerként olyan oldószerkeletet alkalmaztunk, amely i) 0,1% vizes hangyasavoldatból és ii) 0,05%-os acetonitriles hangyasavoldatból állt. A 4 ml per perc térfogatsebességgel áramoltatott eluens összetételét az ii) komponens százalékos mennyiségével adjuk meg. Más értelmű utalás hiányában úgy jártunk el, hogy az eluensben a ii) komponens koncentrációját 20 perc alatt 0%-ról 95%-ra növeltük.

LC/MS módszer

Két alternatív folyadékkromatográfiás/tömegspektroszkópiás (LC/MS) módszert alkalmaztunk.

A) módszer:

Az A) módszer szerint 3,3 cm magas, 4,6 mm belső átmérőjű ABZ+PLUS oszlopot használtunk; eluáló oldószerként

A) 0,1 térf.% hangyasavat és 0,077 vegyes% ammónium-acetátot tartalmazó vizes oldatot; és

B) 0,05 térf.% hangyasavat magában foglaló, acetonitrilt és vizet 95:5 térfogatszázalékban tartalmazó elegyet alkalmaztunk 1 ml/min térfogatsebességgel.

A koncentrációgradienst illetően a következő előírást alkalmaztuk: 100% A) komponens 0,7 percig; A) és B) komponensekből álló elegyek alkalmazása, amelyekben a B) komponens koncentrációja 3,5 perc alatt 0%-ról 100%-ra változik; a B) komponens koncentrációjának 100%-on való tartása; majd 0,3 perc alatt az A) komponens 100%-os koncentrációértékének visszaállítása.

B) módszer:

A B) módszer szerint 3,3 cm magas, 2,0 mm belső átmérőjű ABZ+PLUS oszlopot használtunk; eluáló oldószerként

A) 0,1 térf.% hangyasavat és 0,077 vegyes% ammónium-acetátot tartalmazó vizes oldatot; és

B) 0,05 térf.% hangyasavat magában foglaló, acetonitrilt és vizet 95:5 térfogatszázalékban tartalmazó elegyet alkalmaztunk 0,8 ml/min térfogatsebességgel.

A koncentrációgradienst illetően a következő előírást alkalmaztuk: A) és B) komponensekből álló elegyek alkalmazása, amelyekben a B) komponens koncentrációja 3,5 perc alatt 0%-ról 100%-ra változik; a B) komponens koncentrációjának 100%-on való tartása 1,5 percig; majd 0,5 perc alatt az A) komponens 100%-os koncentrációértékének visszaállítása.

Mindkét módszernél mikrotömegek vizsgálatára alkalmas „platform” spektrométert alkalmaztunk elektroporlasztásos ionizálási üzemmódban, pozitív ion/negatív ion átváltással, a 80-1000 atomtömegegység-tartományban.

Nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás módszer

A nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás analitikai módszer szerint 150 mm magas, 4,6 mm belső átmérőjű inertszil ODS2 oszlopot alkalmaztunk. Az eluáláshoz

A) 0,1 térf.% foszforsavat; és

B) 0,1 térf.% foszforsavat magában foglaló, acetonitrilt és vizet 95:5 térfogatszázalékban tartalmazó elegyet használtunk, 1,0 ml/min térfogatsebességgel.

A koncentrációgradienst illetően a következő előírást alkalmaztuk: 100% A) komponens 2 percig; A) és B) komponensekből álló elegyek alkalmazása, amelyekben a B) komponens koncentrációja 40 perc alatt 0%-ról 100%-ra változik; a B) komponens koncentrációjának 100%-on való tartása 10 percig.

A flash-kromatografálást Merck-szilikagélen (Merck 9385) vagy szilikagéllal előre megtöltött patronokban (Biotage) hajtottuk végre.

1. intermedier

β -anomer: Ecetsav-[4R-acetoxi-2S-(fluor-metil)-5R-metoxi-tetrahidrofuran-3S-il]-észter

α -anomer: Ecetsav-[4R-acetoxi-2S-(fluor-metil)-5S-metoxi-tetrahidrofuran-3S-il]-észter

4,0 g (3aS,4S,6R,6aR)-4-(fluor-metil)-6-metoxi-2,2-dimetil-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxolt [Sharma, Moheshwar; Li, Yi X.; Ledvina Miroslav; Bobek, Miroslav: Nucleosides Nucleotides, **14**(9 és 10), 1831-1852 (1995)] 140 ml metanolban feloldott 0,8 ml mennyiségű koncentrált sósavval együtt visszafolyatás mellett 1,5 óra hosszat forraltunk. Az oldószert elpárologtattuk, majd beadagoltunk még 120 ml metanolt, és az így kapott elegyet egy éjszakán át – 16 óra hosszát – visszafolyatás közben forraltuk. Az oldószert vákuumban

megint elpárologtattuk, beadagoltunk 120 ml friss metanolt, és a forralást visszafolyatás közben további 5 órán át folytattuk. Az oldószert vákuumban elpárologtattuk, és a bepárlási maradékot 50 ml metanollal együtt azeotrop desztillálásnak vetettük alá. Ilyen módon színtelen, olajszerű anyag formájában 3,04 g nyers diol intermediert kaptunk. A nyers diolt feloldottuk 80 ml vízmentes diklór-metánban, és 6,3 ml piridinnel, 5,5 ml (5,85 mmol) ecetsavanhidriddel, valamint 100 ml 4-dimetil-amino-piridinnel kezeltük. A kapott elegyet a környezet hőmérsékletén, nitrogénatmoszférában 16 óra hosszat kevertük, majd az oldószert vákuumban elpárologtattuk. Ilyen módon 4,8 g halványsárga, olajszerű anyagot kaptunk. Ezt az anyagot megosztottuk diklór-metán és 8%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között, majd a szerves fázisokat vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. A bepárlási maradékként kapott 4,34 g mennyiségű halványsárga, olajszerű anyagot flash-kromatográfiás módszerrel szilikagélen (Biotage) tisztítottuk. Eluálószerként etil-acetát és ciklohexán 25:75 térfogatarányú, valamint 40:60 térfogatarányú elegyét használtuk. A cím szerinti terméket α - és β -anomerek formájában kaptuk meg.

β -Anomer: színtelen, olajszerű anyag (2,2 g).

TLC SiO₂ (etil-acetát:ciklohexán = 1:2) R_f = 0,4.

α -Anomer: színtelen, olajszerű anyag (0,945 g)

TLC SiO₂ (etil-acetát:ciklohexán = 1:2) R_f = 0,2.

2. intermedier

Ecetsav-[4S-acetoxi-2R-(6-klór-purin-9-il)-5S-(fluor-metil)-tetrahidrofuran-3R-il]-észter

75 ml hexametil-diszilazán és 75 ml vízmentes toluol elegyében

5,53 g 6-klór-purint szuszpendáltunk, majd a szuszpenziót nitrogén-atmoszférában visszafolyatás közben 2 óra hosszat forraltuk. Hűtés után az oldószereket vákuumban elpárologtattuk, majd a bepárlási maradékot 50 ml toluollal együtt bepároltuk. Az így kapott szililezett purint feloldottuk 75 ml vízmentes acetonitrilben, majd beadagoltunk először 3,03 g ecetsav-[4R-acetoxi-2S-(fluor-metil)-5R-metoxi-tetrahidrofuran-3S-il)-észtert, majd 5,0 ml trimetil-szilil-trifluor-metánszulfonátot. A keletkezett oldatot 90 °C-on 2 óra hosszat kevertük, majd lehűtöttük és 200 ml 8%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntöttük. Az elegyet etil-acetáttal extraháltuk, az extraktumokat nátrium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. A fentiekben leírt módon további nyersterméket kaptunk 5,56 g ecetsav-[4R-acetoxi-2S-(fluor-metil)-5S-metoxi-tetrahidrofuran-3S-il)-észter és 5,53 g 6-klór-purinből. A nyerstermékeket egyesítettük, majd flash-kromatográfiás módszerrel szilikagélen (Merck 9385) tisztítottuk. Eluálószerként dietil-étert alkalmaztunk. Ilyen módon 9,17 g mennyiségben fehér, szilárd anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

TLC SiO₂ (éter) R_f = 0,2.

3. intermedier

Ecetsav-{4S-acetoxi-5S-fluor-metil-2R-[6-(tetrahidropiran-4-il-amino)-purin-9-il]-tetrahidrofuran-3R-il}-észter

120 ml izopropanolban feloldottunk 3,03 g ecetsav-[4S-acetoxi-2R-(6-klór-purin-9-il)-5S-fluor-metil-tetrahidrofuran-3R-il)-észtert, majd az így kapott oldatot 8,4 ml diizopropil-etil-aminnal és 3,26 g 4-amino-tetrahidropirán-hidrokloriddal [Johnston, Thomas P.; McCaler, George S.; Opliger, Pamela S.; Laster, W. Russel; Montgomery, John A. (Kettering-Meyer Lab.): J. Med. Chem. **14**(7), 600-614 (1971)] kezeltük. A keletkezett elegyet nitrogénatmoszférában visszafolyatás

közben 8 óra hosszat forraltuk. Az oldatot lehűtöttük, és az oldószeret vákuumban elpárologtattuk. A maradékot 150 ml 8%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kezeltük, és a kapott elegyet etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumokat nátrium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. Ilyen módon 3,67 g mennyiségben, hab-szerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

LC/MS [A) módszer]: $R_t = 3,81$ perc.

4. intermedier (WO 9507921 A1 950323)

Ecetsav-[4S-acetoxi-2R-(2,6-diklór-purin-9-il)-5S-(fluor-metil)-tetrahydrofuran-3R-il]-észter

6,1 g 2,6-diklór-purint 112 ml hexametil-diszilazánnal együtt 130 °C-on, nitrogénatmoszférában 2 óra hosszat kevertünk. Az elegyet vákuumban bepárolva fehér, szilárd anyagot kaptunk, amelyet 80 ml vízmentes toluollal együtt azeotrop desztillációnak vetettünk alá. A maradékot először 100 ml vízmentes acetonitrilt és 2,5 g ecetsav-[4R-acetoxi-2S-(fluor-metil)-5R-metoxi-tetrahydrofuran-3S-il]-észtert (1- β -anomer intermedier) tartalmazó oldattal, majd 6,63 ml trimetil-szilil-trifluor-metánszulfonáttal kezeltük, ezután az így kapott elegyet visszafolyatás közben 2 óra hosszat forraltuk. A kapott elegyet megosztottuk telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és diklór-metán között. A szerves fázisokat vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. Ilyen módon 4,6 g barna, mézgaszerű anyagot kaptunk, amelyet flash-kromatográfiás módszerrel szilikagélen (Merck 9385) tisztítottunk. Az eluálást etil-acetát és ciklohexán 40:60 térfogatarányú elegyével végeztük. 64%-os hozammal fehér hab formájában, 2,67 g mennyiségben kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

TLC SiO_2 (etil-acetát és ciklohexán = 2:1) $R_f = 0,55$.

5. intermedier

Ecetsav-[4S-acetoxi-2R-(6-klór-2-metil-purin-9-il)-5S-(fluor-metil)-tetrahidrofuran-3R-il]-észter

202 mg 6-klór-2-metil-purint [Bourguignon, Jean-Jacques; Desaubry, Laurent; Raboisson, Pierre; Wermuth, Camille-Georges; Lugnier, Claire; Bourguignon, Jean-Jacques; Desaubry, Laurent; Raboisson, Pierre; Wermuth, Camille-Georges; Lugnier, Claire (Laboratoire de Pharmacochimie Moleculaire, Centre de Neurochimie, Strasbourg, 67084, Franciaország): J. Med. Chem., **40**(12), 1768-1770 (1997)] 2 ml hexametil-diszilazánnal és 3 ml vízmentes toluollal együtt 24 óra hosszat 80 °C-on tartottunk. 5 ml vízmentes toluol beadagolása után az oldószert vákuumban elpárologtattuk, és a maradékot további 5 ml vízmentes toluollal együtt azeotrop desztillálásnak vetettük alá. A nyers szililezett purinhoz először 5 ml vízmentes acetonitrilt és 98 mg ecetsav-[4R-acetoxi-2S-(fluor-metil)-5R-metoxi-tetrahidrofuran-3S-il]-észtert tartalmazó oldatot, majd 0,26 ml trimetil-szilil-trifluor-metánszulfonátot adtunk. A keletkezett elegyet visszafolyatás közben 4 óra hosszat forraltuk, majd hűlni hagytuk. A lehűlt elegyet 5 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és 40 ml diklór-metán között megosztottuk. A szerves fázis vízzel mostuk, magnézium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. Az így kapott nyersterméket flash-kromatográfiás módszerrel szilikagélen (Merck 9385) tisztítottuk. Eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 109 mg mennyiségben, fehér szilárd anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

Tömegspektrum: m/z 387 (MH^+).

6. intermedier

Ecetsav-{4S-acetoxi-5S-(fluor-metil)-2R-[2-metil-6-(tetrahydro- piran-4-il-amino)-purin-9-il]-tetrahydrofuran-3R-il}-észter

108 mg ecetsav-[4S-acetoxi-2R-(6-klór-2-metil-purin-9-il)-5S-(fluor-metil)-tetrahydrofuran-3R-il]-észtert, 153 mg 4-amino-tetrahidropiran-hidrokloridot, 0,13 ml diizopropil-etil-amint és 10 ml izopropanolt tartalmazó oldatot 72 óra hosszat 80 °C-on tartottunk. Az oldószert vákuumban elpárologtatva barna színű, félig szilárd maradékokat kaptunk, amelyet flash-kromatográfiás módszerrel szilikagélen (Merck 9385) tisztítottunk. Eluálószerként etil-acetát és ciklohexán 1:1 térfogatarányú elegyét, etil-acetátot és etil-acetát, valamint etanol 10:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 61 mg mennyiségben kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

Tömegspektrum: m/z 452 (MH^+).

7. intermedier

Ecetsav-[4R,5-diacetoxi-2-(trifluor-metil)-tetrahydrofuran-3S-il]-észter

1,07 g (3aR,6S,6aS)-2,2-dimetil-6-(trifluor-metil)-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-olt (Munier, Pascal; Picq, Dominique; Anker, Daniel; (Lab. Chim. Org., Univ. Claude Bernard, Villeurbanne, 69622, Franciaország): Tetrahedron Lett., **34**(51), 8241-8244 (1993)] feloldottunk 15 ml mennyiségű, trifluor-ecetsavat és vizet 9:1 térfogatarányban tartalmazó elegyben, majd az így kapott oldatot 22 °C-on 4 óra hosszat kevertük. Ezután az oldatot vákuumban bepároltuk, majd a toluóllal együtt ismételtén bepárolva átlátszó, színtelen, mézgaszerű anyagot kaptunk. A mézgaszerű anyagot 30 ml vízmentes piridinben feloldottuk, majd beadagoltunk 8,99 ml ecetsavanhidridet, és az így kapott oldatot nitrogénatmoszférában 22 °C-on 3 napig ke-

vertük.

A piridint és az ecetsavanhidrid feleslegét vákuumban bepároltuk, majd toluóllal való ismételt együttes bepárlás után sötétbarna, olajszerű anyagot kaptunk, amelyet flash-kromatográfiás módszerrel szilikagélen (Merck 9385) tisztítottunk. Eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 1,37 g halványsárga, mézgaszerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

TLC SiO₂ (etil-acetát) R_f = 0,9.

8. intermediér

Ecetsav-[4S-acetoxi-2R-(2,6-diklór-purin-9-il)-5S-(trifluor-metil)-tetrahydrofuran-3R-il]-észter

1,09 g ecetsav-[4R,5-diacetoxi-2-(trifluor-metil)-tetrahydrofuran-3S-il]-észtert feloldottuk 5 ml vízmentes acetonitrilben, majd az így kapott oldathoz hozzáadtunk először 0,788 g 2,6-diklór-purint, majd 0,676 ml 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-ént (DBU) és 0,94 ml trimetil-szilil-trifluor-metánszulfonátot (TMSOTf). Az így kapott oldatot nitrogénatmoszférában 22 °C-on 16 óra hosszat kevertük. Ezután beadagoltunk további 200 mg 2,6-diklór-purint, majd 0,17 ml DBU-t és 0,24 ml TMSOTf-t, és az így kapott elegyet 22 °C-on nitrogénatmoszférában 4 napig kevertük, majd visszafolyatás közben 4 óra hosszat forraltuk. Az elegyet ezután lehűtöttük és etil-acetát, valamint víz között megosztottuk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítésük után magnézium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. Az így kapott barna, mézgaszerű anyagot flash-oszlopkromatográfiás módszerrel szilikagélen (Merck 9385) tisztítottuk. Eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 1,30 g mennyiségben,

halványsárga, habszerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti terméket.

TLC SiO₂ (etil-acetát) R_f = 0,6.

9. intermedier

Ecetsav-{4S-acetoxi-2R-[2-klór-6-(tetrahidropiran-4-il-amino)-
-purin-9-il]-5S-trifluor-metil-tetrahidrofuran-3R-il}-észter

177 mg ecetsav-[4S-acetoxi-2R-(2,6-diklór-purin-9-il)-5S-trifluor-metil-tetrahidrofuran-3R-il]-észtert 110 mg 4-amino-tetrahidropirán-hidrokloriddal és 0,17 ml diizopropil-etil-aminnal együtt 5 ml izopropanolban 2 napig 60 °C-on tartottunk. Az oldószert vákuumban elpárologtattuk, és a maradékot flash-kromatográfiás módszerrel szilikagélen (Merck 9385) tisztítottuk. Eluálószerként etil-acetát és ciklohexán 2:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 0,146 g mennyiségű, fehér színű, habszerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

Tömegspektrum: m/z 508 (MH⁺).

10. intermedier

(3aS,4S,6R,6aR)-4-(1,1-Difluor-etil)-6-metoxi-2,2-dimetil-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol előállítás

200 ml diklór-metánban feloldottunk 6,53 g 1-[6R-metoxi-2,2-dimetil-tetrahidro(3aS,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4S-il]-etanont [Hampton, Alexander; Perini, Florian; Harper, Peter J. Fox (Chase Cent. Cancer Med. Sci., Inst. Cancer Res., Philadelphia, Pa., Amerikai Egyesült Államok): Carbohydr. Res., 37(2), 359-67 (1974)], és a keletkezett oldatot 10,4 ml dietil-amino-kén-trifluoriddal kezeltük. A kapott elegyet 22 °C-on 5 napig kevertük. Az oldatot óvatosan hozzáadtuk 200 ml 2M vizes nátrium-karbonát-oldathoz, a kapott elegyet

óvatosan ráztuk, a szerves fázisokat összegyűjtöttük, és a vizes fázist diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítésük után nátrium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. A maradékot flash-kromatográfiás módszerrel szilikagélen (Merck 9385) tisztítottuk. Eluálószerként ciklohexánt, valamint ciklohexánt és étert (19:1-9:1) térfogatarányban tartalmazó elegyeket használtunk. Ilyen módon 4,72 g mennyiségben, halványsárga, olajszerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

NMR (CDCl₃): 5,08 δ (1H, széles s, CH), 4,95 δ (1H, széles d, CH), 4,59 δ (1H, d, CH), 4,21 δ (1H, dd, CH, JF-C-CH₆, 22 Hz), 3,39 δ (3H, s, OMe), 1,68 δ (3H, t, JF-C-CH₃), 1,5, 1,33 δ (2x3(2x3H, 2xs, 2xCH₃).

11. intermedier

(β -Anomer): rel-ecetsav-[4R,5S-diacetoxi-2S-(1,1-difluor-etil)-tetrahydrofuran-3S-il]-észter

(α -Anomer): rel-ecetsav-[4R,5R-diacetoxi-2S-(1,1-difluor-etil)-tetrahydrofuran-3S-il]-észter

125 ml mennyiségű, ecetsavat és vizet 4:1 térfogatarányban tartalmazó elegyben feloldottunk 4,71 g (3aS,4S,6R,6aR)-4-(1,1-difluor-etil)-6-metoxi-2,2-dimetil-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxolt, majd a kapott elegyet visszafolyatás közben nitrogénatmoszférában 18 óra hosszat forraltuk. Az oldószereket vákuumban elpárologtattuk, a bepárlási maradékot pedig toluollal együtt kétszer bepároltuk, majd 70 ml diklór-metánban feloldottuk. Az oldatot 8 ml piridinnel, 30 mg 4-(dimetil-amino)-piridinnel és 7 ml ecetsavanhidriddel kezeltük. A keletkezett sötét színű oldatot 41 óra hosszat állni hagytuk. Az oldószereket vákuumban elpárologtattuk, és a maradékot toluollal együtt kétszer bepároltuk. A maradékot 8%-os vizes nátrium-hidrogén-kar-

bonát-oldat és diklór-metán között megosztottuk. A szerves extraktumokat nátrium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. A bepárlási maradékot flash-kromatográfiás módszerrel szilikagélen (Merck 9385) tisztítottuk. Eluálószerként ciklohexán és éter 1:1-2:3-1:4 térfogatarányú elegyeit használtuk. Ilyen módon 2,51 g (41%) mennyiségben β -anomer, 2,13 g (35%) mennyiségben pedig α -anomer formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

(β -anomer: TLC SiO₂ (éter) R_f = 0,58.

(α -anomer): TLC SiO₂ (éter) R_f = 0,51.

12. intermedier

Ecetsav-[4S-acetoxi-2R-(6-klór-purin-9-il)-5S-(1,1-difluor-etil)-tetrahidrofuran-3R-il]-észter

1,52 g 6-klór-purin, 10 ml hexametil-diszilazán és 50 ml toluol elegyét visszafolyatás közben, nitrogénatmoszférában 2 óra hosszat forraltuk. Az oldószereket vákuumban elpárologtattuk, majd beadagoltunk először egy olyan oldatot, amely 50 ml vízmentes acetónitrilben feloldva 2,31 g rel-ecetsav-[4R,5R-diacetoxi-2S-(1,1-difluor-etil)-tetrahidrofuran-3S-il]-észtert tartalmazott, majd 2,0 ml (13,4 mmol) 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-ént és 4,8 ml trimetil-szilil-trifluor-metánszulfonátot. A kapott elegyet 22 °C-on 17 óra hosszat kevertük, majd 90 percig 85 °C-on tartottuk. Az elegyet ezután 8%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntöttük és etil-acetáttal extraháltuk. A szerves extraktumokat nátrium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. A bepárlási maradékot flash-kromatográfiás módszerrel szilikagélen (Merck 9385) tisztítottuk. Eluálószerként ciklohexán és éter 1:1 térfogatarányú elegyét és étert használtunk. Ilyen módon 2,49 g mennyiségben halványsárga mézgaszerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

TLC SiO₂ (éter) R_f = 0,30.

13. intermedier

2-[2S-Hidroxi-(S)-ciklopentil]-izoindol-1,3-dion

1,20 g (1S,2S)-2-amino-ciklopentanol-hidrokloridot feloldotunk egy olyan oldatban, amely 497 mg nátrium-metoxidot és 10 ml metanolt tartalmazott. A kapott oldatot szűrtük, és a szűrletet vákuumban bepároltuk. A bepárlási maradékot 30 ml toluolban feloldotuk. Az oldathoz hozzáadtunk 1,55 g ftálsavanhidridet, és a kapott elegyet visszafolyatás közben 24 óra hosszat forraltuk. Az elegy lehűlése után beadagoltunk etil-acetátot, és az így keletkezett elegyet szűrtük. A szűrletet vákuumban bepároltuk, és a bepárlási maradékot flash-kromatográfiás módszerrel 40 g szilícium-dioxidon tisztítottuk. Eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 2:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 1,08 g mennyiségben, színtelen szilárd anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

Tömegspektrum: m/z 232 (MH⁺).

14. intermedier

2-[2S-Fluor-(S)-ciklopentil]-izoindol-1,3-dion

55 ml vízmentes diklór-metánban feloldottunk 3,42 g 2-[2S-hidroxi-(S)-ciklopentil]-izoindol-1,3-diont, majd az így kapott oldathoz hozzáadtunk 3,43 ml dietil-amino-kén-trifluoridot, és a kapott oldatot nitrogénatmoszférában visszafolyatás közben 72 óra hosszat keverés közben forraltuk. Ezután az oldatot óvatosan 100 ml 8%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntöttük, és a szerves fázist elválasztottuk. A vizes fázist további diklór-metán-mennyiséggel extraháltuk, és a szerves fázisokat egyesítésük után magnézium-szulfáton szárítottuk, majd vákuumban bepároltuk. A bepárlási maradékot flash-

kromatográfiás módszerrel 100 g szilícium-dioxidon tisztítottuk. Eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 1,25 g mennyiségben, krémszínű por alakjában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

Tömegspektrum: m/z 234 (MH^+), 251 (MNH_4^+).

15. intermedier

(1S,2S)-2-Fluor-ciklopentil-amin-hidroklorid

6,75 g 2-[2S-fluor-(S)-ciklopentil]-izoindol-1,3-diont, 1,55 ml hidrazin-hidrátot és 200 ml etanolt tartalmazó elegyet 1,55 ml vízzel kezeltünk és visszafolyatás közben 4 óra hosszat forraltunk. Az elegyet 20 °C-ra hűtöttük és szűrtük, majd a szűrlethez az 1-es pH-érték eléréséig tömény sósavat adtunk. Az oldatot vákuumban bepároltuk, és a bepárlási maradékot vízzel felvettük. A vizes elegyet szűrtük, majd a szűrletet vákuumban bepároltuk. A bepárlási maradékot etil-acetátot és metanolt 3:1 térfogatarányban tartalmazó elegyből olyan módon kristályosítottuk át, hogy a szűrést forrón végeztük. Ilyen módon 2,59 g mennyiségben, piszkosfehér szilárd anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

NMR δ (DMSO) 8,3 (3H,, széles s, $-NH_3^+$), 5,04 (1H, dm, CHF, J F-C-H, 52Hz), 3,49 (1H, széles dm, CH, J F-C-C-H 20Hz) és 2,2-1,4 (6Hm, 3xCH₂).

1. példa

5'-Dezoxi-5'-fluor-N-(tetrahidropiran-4-il)-adenozin előállítása

120 ml metanolban feloldottunk 3,67 g ecetsav-{4S-acetoxi-5S-fluor-metil-2R-[6-tetrahidropiran-4-il-amino)-purin-9-il]-tetrahydrofuran-3R-il}-észtert, majd az így kapott oldathoz hozzáadtunk – körülbelül 15 ml vízben feloldva – 3,50 g kálium-karbonátot. A keletke-

zett elegyet 23 °C-on 17 óra hosszat kevertük. A kapott oldatot 20 g szilikagélre (Merck 9385) közvetlenül felvive flash-kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként diklór-metán és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 2,16 g mennyiségben, színtelen szilárd anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

75 ml etanolból való átkristályosítás után színtelen szilárd anyag formájában 1,48 g mennyiségű cím szerinti vegyületet kaptunk.

LC/MS [A] módszer]: $R_t = 3,25$ min.

Tömegspektrum: m/z 360 (MH^+).

2. példa

5'-Dezoxi-5'-fluor-2-metil-N-(tetrahidropiran-4-il)-adenozin előállítás

2 ml metanol és 2 ml víz elegyében 22 °C-on 24 óra hosszat kevertünk 42 mg kálium-karbonáttal együtt 56 mg ecetsav-{4S-acetoxi-5S-fluor-metil-2R-[2-metil-6-(tetrahidropiran-4-il-amino)-purin-9-il]-tetrahidrofuran-3R-il}-észtert. Az oldószert vákuumban elpárologtattuk, és a bepárlási maradékot flash-kromatográfiás módszerrel szilikagélen (Merck 9385) tisztítottuk. Eluálószerként diklór-metán, etanol és 880 ammónia 100:10:1 arányú elegyét használtuk. Ilyen módon 44 mg mennyiségben, fehér szilárd anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

TLC SiO_2 (CH_2Cl_2 :EtOH:880 ammónia = 100:10:1) $R_f = 0,25$.

Tömegspektrum: m/z 368 (MH^+).

3. példa

2-Klór-5'-dezoxi-5'-fluor-N-(tetrahidropiran-4-il)-adenozin előál-

lítása

5 ml izopropanolban 21 óra hosszat 55-58 °C-on melegítettük 50 mg ecetsav-4S-acetoxi-2R-(2,6-diklór-purin-9-il)-5S-(fluor-metil)-tetrahydrofuran-3R-il-észtert 33 mg 4-amino-tetrahidropiran-hidrokloriddal és 0,125 ml diizopropil-etil-aminnal együtt. Miután az elegy a környezet hőmérsékletére hűlt, beadagoltunk 4 ml metanolos ammóniaoldatot, és az így kapott elegyet a környezet hőmérsékletén (22 °C-on) egy éjszakán át (16 óra hosszat) állni hagytuk. Az elegyet vákuumban bepárolva nyersterméket kaptunk, amelyet szilárd fázisú extrahálással [5 g, Varian Mega Bondelut patron, amino-propiles kötött fázis, eluálás (i) kloroformmal, (ii) acetonnal] tisztítottunk. Ilyen módon 47 mg mennyiségben kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

TLC SiO₂ (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1) R_f = 0,5.

Tömegspektrum: m/z 388 (MH⁺).

4. példa(2R,3R,4S,5S)-2-[2-Klór-6-(tetrahidropiran-4-il-amino)-purin-9-il]-5-(trifluor-metil)-tetrahydrofuran-3,4-diol előállítás

6 ml mennyiségű, metanolt és vizet 2:1 térfogatarányban tartalmazó elegyben 115 mg kálium-karbonáttal együtt a környezet hőmérsékletén 17 óra hosszat kevertünk 141 mg ecetsav-[4S-acetoxi-2R-[2-klór-6-(tetrahidropiran-4-il-amino)-purin-9-il]-5S-(trifluor-metil)-tetrahydrofuran-3R-il]-észtert. Az oldószert vákuumban eltávolítva 0,274 g mennyiségű, sárga színű szilárd anyagot kaptunk, amelyet flash-kromatográfiás módszerrel szilikagélen (Merck 9385) tisztítottunk. Eluálószerként etil-acetátot, valamint etil-acetát és metanol 9:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 96 mg mennyiségben, fehér színű szilárd anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

TLC SiO₂ (etil-acetát) R_f = 0,25.

Tömegspektrum: m/z 424 (MH⁺).

5. példa

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-Biciklo[2.2.1]hept-2-il-amino)-purin-9-il]-5-(1,1-difluor-etil)-tetrahydrofuran-3,4-diol előállítása

5 ml izopropanolban (±)-endo-norbornil-amin-hidrokloriddal és 0,18 ml N,N-diizopropil-etil-aminnal együtt 24 óra hosszat 80-85 °C-on tartottunk 70 mg ecetsav-[4S-acetoxi-2R-(6-klór-purin-9-il)-5S-(1,1-difluor-etil)-tetrahydrofuran-3R-il]-észtert. Az elegyet az oldószer elpárologtatásával körülbelül 1 ml-re bepároltuk, majd beadagoltunk 3 ml metanolos ammóniaoldatot. Az így keletkezett elegyet 17 óra hosszat állni hagytuk. Utána az oldószert elpárologtattuk, és a bepárlási maradékot szilárd fázisú extrahálással (Varian Bondelut patron, amino-propiles kötött fázis) tisztítottuk. Eluálószerként – az aminfelesleg eluálása céljából – kloroformot, majd ezt követően etil-acetátot és metanolt 9:1 térfogatarányban tartalmazó elegyet alkalmaztunk. A cím szerinti vegyületet 0,025 g mennyiségben kaptuk meg.

Tömegspektrum: m/z 396 (MH⁺).

NMR (MeOD)

8,22 δ (1H, s, heterociklusos csoportban levő CH), 8,17 δ (1H, s, heterociklusos csoportban levő CH), 6,08 δ (1H, d, CH), 4,64 δ (1H, t, CH), 4,49 δ (1H, dd, CH), 4,40 δ (1H, vbrs, CH), 4,15 δ (1H, ddd, CH), JF-C-CH, 7,17H₃), 2,57 δ (1H, szélest, CH), 2,3-2,08 δ (2H, széles t+m, 2xCH), 1,8-1,5 δ (6H, t+3xCH), 1,5-1,3 δ (3H, m, 3xCH), 1,04 δ (1H, ddd, CH).

Hasonló módszerek alkalmazásával szintetizáltuk a következő

példák szerinti vegyületeket is.

6. példa

2-Klór-5-dezoxi-5'-fluor-N-(2R-fluor-ciklopent-(R)-il)-adenozin

előállítása

A 4. intermedierből a 3. példa szerint állítottuk elő.

LC/MS [A] módszer]: $R_t = 4,01$ min.

Tömegspektrum: m/z 390 (MH^+).

7. példa

2-Klór-5-dezoxi-5'-fluor-N-(2S-fluor-ciklopent-(S)-il)-adenozin

előállítása

A 4. intermedierből a 3. példa szerint állítottuk elő.

LC/MS [A] módszer]: $R_t = 3,55$ min.

Tömegspektrum: m/z 388 (MH^+).

8. példa

N-(endo-Biciklo[2.2.1]hept-2-il)-2-klór-5'-dezoxi-5'-fluor-ade-

nozin előállítása

A 4. intermedierből a 3. példa szerint állítottuk elő.

LC/MS [A] módszer]: $R_t = 4,32$ min.

Tömegspektrum: m/z 398 (MH^+).

9. példa

4-{2-Klór-9-[5S-(fluor-metil)-3R,4S-dihidroxi-tetrahidrofuran-

-2R-il]-9H-purin-6-il-amino}-piperidin-1-karbonsav-etil-észter előállítása

A 4. intermedierből a 3. példa szerint állítottuk elő.

LC/MS [A] módszer]: $R_t = 3,90$ min.

Tömegspektrum: m/z 459 (MH^+).

10. példa

1-{4-[2-Klór-9-[5S-(fluor-metil)-3R,4S-dihidroxi-tetrahydrofuran-2R-il]-9H-purin-6-il-amino]-piperidin-1-il}-etanon előállítása

A 4. intermediérből az 1. példa szerint állítottuk elő.

LC/MS [A] módszer: $R_t = 3,67$ min.

Tömegspektrum: m/z 429 (MH^+).

11. példa

N-(endo-Biciklo[2.2.1]-hept-2-il)-5'-dezoxi-5'-fluor-adenozin előállítása

A 2. intermediérből az 1. példa szerint állítottuk elő.

LC/MS [A] módszer: $R_t = 4,05$ min.

Tömegspektrum: m/z 364 (MH^+).

12. példa

N-(exo-Biciklo[2.2.1]-hept-2-il)-5'-dezoxi-5'-fluor-adenozin előállítás

A 2. intermediérből az 1. példa szerint állítottuk elő.

Tömegspektrum: m/z 364 (MH^+).

HPLC $R_t = 14,8$ min.

13. példa

5'-Dezoxi-5'-fluor-N-(2S-hidroxi-ciklopent-(S)-il)-adenozin előállítás

A 2. intermediérből az 1. példa szerint állítottuk elő.

Tömegspektrum: m/z 354 (MH^+).

HPLC $R_t = 10,3$ min.

14. példa

4-{9-[5S-(Fluor-metil)-3R,4S-dihidroxi-tetrahidrofuran-2R-il]-9H-purin-6-il-amino}-piperidin-1-karbonsav-etil-észter előállítása

A 2. intermedierből az 1. példa szerint állítottuk elő.

Tömegspektrum: m/z 425 (MH^+).

HPLC R_t = 14,0 min.

15. példa

2-Klór-5'-dezoxi-N-(1,1-dioxo-hexahidro-1.delta.6-tiopiran-4-il)-5'-fluor-adenozin előállítása

A 4. intermedierből a 3. példa szerint állítottuk elő.

LC/MS [A] módszer]: R_t = 3,66 min.

Tömegspektrum: m/z 436 (MH^+).

16. példa

2-Klór-5'-dezoxi-N-(2,3-dihidroxi-propil)-5'-fluor-adenozin előállítás

A 4. intermedierből a 3. példa szerint állítottuk elő.

LC/MS [A] módszer]: R_t = 3,07 min.

Tömegspektrum: m/z 378 (MH^+).

17. példa

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-Ciklopropil-metil-amino)-purin-9-il]-(1,1-difluor-etil)-tetrahidrofuran-3,4-diol előállítása

A 12. intermedierből a 5. példa szerint állítottuk elő.

Tömegspektrum: m/z 356 (MH^+).

LC/MS [A] módszer]: R_t = 3,73 min.

18. példa

2-{9-[5S-(Fluor-metil)-3R,4R-dihidroxi-tetrahidrofuran-2R-il]-9H-purin-6-il-amino}-etánszulfonsav-metil-amid előállítása

A 2. intermediérből az 1. példa szerint állítottuk elő.

Tömegspektrum: m/z 391 (MH^+).

HPLC R_t = 10,1 min.

19. példa

5'-Dezoxi-5'-fluor-N-(2,2-dimetil-propil)-adenozin előállítása

A 2. intermediérből az 1. példa szerint állítottuk elő.

LC/MS [A] módszer]: R_t = 4,26 min.

Tömegspektrum: m/z 340 (MH^+).

20. példa

N-(terc-Butil)-5'-dezoxi-5'-fluor-adenozin előállítása

A 2. intermediérből az 1. példa szerint állítottuk elő.

LC/MS [A] módszer]: R_t = 4,29 min.

Tömegspektrum: m/z 326 (MH^+).

21. példa

5'-Dezoxi-5'-fluor-N-tetrahidrotiopiran-4-il)-adenozin előállítása

A 2. intermediérből az 1. példa szerint állítottuk elő.

LC/MS [A] módszer]: R_t = 4,09 min.

Tömegspektrum: m/z 370 (MH^+).

22. példa

2-Klór-5'-dezoxi-5'-fluor-N-izobutil-adenozin előállítása

A 4. intermediérből a 3. példa szerint állítottuk elő.

LC/MS [A] módszer]: R_t = 4,61 min.

Tömegspektrum: m/z 360 (MH^+).

23. példa

2-Klór-5'-dezoxi-5'-fluor-N-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il)-
-adenozin előállítása

A 4. intermedierből a 3. példa szerint állítottuk elő.

LC/MS [A] módszer]: $R_t = 4,22$ min.

Tömegspektrum: m/z 465 (MH^+).

24. példa

2-Klór-5'-dezoxi-N-(2,2-dimetil-propil)-5'-fluor-adenozin előállí-
tása

A 4. intermedierből a 3. példa szerint állítottuk elő.

LC/MS [A] módszer]: $R_t = 4,77$ min.

Tömegspektrum: m/z 374 (MH^+).

25. példa

N-(exo-Biciklo[2.2.1]hept-2-il)-2-klór-5'-dezoxi-5'-fluor-adenozin
előállítása

A 4. intermedierből a 3. példa szerint állítottuk elő.

LC/MS [A] módszer]: $R_t = 4,92$ min.

Tömegspektrum: m/z 398 (MH^+).

26. példa

4-{2-Klór-9-[5S-(fluor-metil)-3R,4S-dihidroxi-tetrahidrofuran-
-2R-il]-9H-purin-6-il-amino}-piperidin-1-karbonsav-butyl-észter előál-
lítása

A 4. intermedierből a 3. példa szerint állítottuk elő.

LC/MS [A] módszer]: $R_t = 4,84$ min.

Tömegspektrum: m/z 487 (MH^+).

27. példa

5'-Dezoxi-N-(1,1-dioxo-hexahidro-1. δ 6-tiopiran-4-il)-5'-fluor-adenozin előállítása

A 2. intermedierből az 1. példa szerint állítottuk elő.

LC/MS [A] módszer]: R_t = 3,64 min.

Tömegspektrum: m/z 402 (MH^+).

28. példa

N-(4-Klór-2-fluor-fenil)-5'-dezoxi-5'-fluor-adenozin előállítása

A 2. intermedierből az 1. példa szerint állítottuk elő.

LC/MS [A] módszer]: R_t = 4,03 min.

Tömegspektrum: m/z 398 (MH^+).

29. példa

4-{2-Klór-9-[5S-(fluor-metil)-3R,4S-dihidroxi-tetrahidrofuran-2R-il]-9H-purin-6-il-amino}-piperidin-1-karbonsav-etil-amid előállítása

A 4. intermedierből a 3. példa szerint állítottuk elő.

LC/MS [A] módszer]: R_t = 4,04 min.

Tömegspektrum: m/z 458 (MH^+).

Jelzőgénés kísérletek

Agonista-aktivitást mértünk kínai hörcsög petefészkéből (CHO) származó, CRE/SPAP/HYG (CRE = ciklusos AMP-re reagáló alkotóelem; SPAP = méhlepényből kiválasztott lúgos foszfatáz; HYG = higromicinnel szembeni ellenállóképesség) jelzőgén-alkotóelemeket tartalmazó sejtekben, amelyek a cAMP koncentrációsintek serkentő

hatására SPAP-ot termeltek. Olyan sejtvonalat használtunk fel, amely a fent említett alkotóelemeken kívül az emberi adenazin A1 receptorral vagy az emberi adenozin A3 receptorral stabilan volt transzfektálva. A sejtekből 96 mélyedésű lemezekben tenyésztőközegben lemeztenyészetet készítettünk, amelyet 37 °C-on egy óra hosszat inkubáltunk. A hatásosság mérése céljából agonistákat adagoltunk a megfelelő mélyedésekbe körülbelül 10^{-10} - 10^{-5} M koncentrációnak megfelelő mennyiségben. 15 perc elteltével a cAMP-koncentrációkat maximális koncentrációban alkalmazott forskolin beadagolásával növeltük. Az összes sejtet ezután még további 5 órán keresztül 37 C-on inkubáltuk, majd a környezet hőmérsékletére hűtöttük. Ezután a foszfatázhoz (p-nitro-fenol-foszfát, pNPP) olyan szubsztrátumot adtunk, amelyet az SPAP színes vegyszerré alakított át, és a 96 mélyedésű lemezeket lemezeleolvasó készülékben kiértékeltek. A leolvasott adatokból ki tudtuk számítani a forskolin által serkentett SPAP-termelésre az adott agonista által kifejtett gátló hatás koncentrációfüggését. Az egyik vizsgált agonista minden egyes 96 mélyedésű lemezen egy standard nemszelektív agonista, az N-etil-karboxamido-adenozin (NECA) volt, és valamennyi vizsgált agonista hatásosságát a NECA mintáira vonatkoztatva adtuk meg.

(ECR = a NECA-ra vonatkoztatott ekvipotenciális koncentrációarány = 1.)

1. táblázat: Biológiai adatok (A1, A3 receptor, jelzőgénés ECR-vizsgálat)

A példa sorszáma	A1	A3
1.	1,9	>226,00
2.	11,8	>226,00
3.	2,41	>139,00
4.	190,10	-
5.	7,14	>257,00
6.	0,91	>156,00
7.	0,45	>91,00
8.	0,21	>91,00
9.	3,00	>129,00
10.	66,80	>162,00
11.	0,47	>152,00
12.	0,54	>152,00
13.	1,47	>152,00
14.	1,68	>435,00
15.	9,16	>435,00
16.	7,29	>240,00
17.	22,30	>353,00
18.	0,71	>353,00
19.	3,51	>353,00
20.	8,17	>353,00
21.	1,64	>353,00
22.	3,30	>145,00
23.	11,20	48,90
24.	7,83	>233,00
25.	0,78	>151,00
26.	4,50	>233,00
27.	6,20	>162,00
28.	2,05	>170,00
29.	51,60	>236,00

Szabadalmi igénypontok

1. Az adenzin A1 receptoron agonista hatást kifejtő adenzinszármazékok, amelyek (I) általános képletében

- R^2 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy hidrogénatom;

- R^3 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos fluorozott alkilcsoport;

- R^1 jelentése

(1) az áthidalt cikloalkilcsoportokat is beleértve $-(alk)_n$ -(3-7 szénatomos cikloalkil)- általános képletű csoport - ahol alk jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, n pedig 0 vagy 1 -, amely adott esetben helyettesítve lehet egy vagy több szubsztituenssel, mégpedig hidroxilcsoporttal, halogénatommal és/vagy 1-3 szénatomos alkoxycsoporttal;

(2) 4-6 tagú, legalább egy heteroatomot, mégpedig oxigénatomot, nitrogénatomot és/vagy kénatomot tartalmazó, adott esetben egy vagy több szubsztituenssel, mégpedig 1-3 szénatomos alkilcsoporttal, (1-4 szénatomos alkil)- $-CO_2$ - csoporttal, (1-3 szénatomos alkil)-karbonil- csoporttal, (1-3 szénatomos alkil)- $(=O)_n-S$ - csoporttal, R^bR^aNCO - általános képletű csoporttal - amelyben R^a és R^b jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport - és/vagy $=O$ -val helyettesített gyűrűket tartalmazó alifás heterociklusos csoport, azzal a megjegyzéssel, hogy ha a heterociklusos gyűrűben kénatom van, ez a kénatom adott esetben helyettesítve lehet

$(=O)_n$ -nel, amelyben n jelentése 1 vagy 2;

- (3) 1-12 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú, láncában egy vagy több oxigénatomot, $S(=O)_n$ általános képletű csoportot – n jelentése 0, 1 vagy 2 – vagy nitrogénatomot adott esetben magában foglaló, egy vagy több fenilcsoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal és/vagy NR^aR^b általános képletű csoporttal – mind R^a , mind R^b 1-3 szénatomos alkilcsoportot vagy hidrogénatomot jelent – adott esetben helyettesített alkilcsoport;
- (4) kondenzált biciklusos aromás gyűrű, amelyben B jelentése 5- vagy 6-tagú, egy vagy több oxigénatomot, nitrogénatomot vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos aromás csoport; ez a biciklusos csoport az A gyűrű egyik gyűrűatomján keresztül kapcsolódik az (I) általános képlet szerinti nitrogénatomhoz, a B gyűrű pedig adott esetben (1-3 szénatomos alkil)- CO_2 -csoporttal van helyettesítve;
- (5) fenilcsoport, amely adott esetben helyettesítve van egy vagy több szubsztituenssel, mégpedig halogénatommal, HSO_3 -csoporttal, $HO-(alk)_n$ -csoporttal, ciano- $(alk)_n$ -csoporttal, egy vagy több halogénatommal adott esetben helyettesített (1-6 szénatomos alkil)- $(O)_n$ -csoporttal, nitro- $(alk)_n$ -csoporttal, $R^cCO_2-(alk)_n-(O)_m$ -csoporttal, $R^cR^d-CON-(alk)_n$ -csoporttal, $R^cCO-(alk)_n$ -csoporttal, $R^eSO-(alk)_n$ -csoporttal, $R^eSO_2-(alk)_n$ -csoporttal, $R^cR^dSO_2N-(alk)_n$ -csoporttal, $R^cO-(alk)_n$ -csoporttal, $R^eSO_2NH-(CO)_m-(alk)_n$ -csoporttal, $R^cCONH-(alk)_n$ -csoporttal és/vagy $NR^cR^d-(alk)_n$ -csoporttal, ahol
 - m jelentése 0 vagy 1;
 - n jelentése 0 vagy 1;

- alk jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport;
- (6) adott esetben helyettesített 5- vagy 6-tagú heterociklusos aromás csoporttal szubsztituált fenilcsoport, ahol az említett heterociklusos aromás csoport adott esetben 1-3 szénatomos alkilcsoporttal vagy $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ általános képletű csoporttal van szubsztituálva;
 - R^{c} és R^{d} jelentése - egymástól függetlenül - hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport; ill. abban az esetben, ha $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ általános képletű csoportról van szó, R^{c} és R^{d} a nitrogénatommal együtt 5- vagy 6-tagú heterociklusos gyűrűt képezhet, amely adott esetben más heteroatomokat is tartalmazhat és adott esetben helyettesítve lehet még egy vagy több 1-3 szénatomos alkilcsoporttal; és
 - R^{e} jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport -, valamint az (I) általános képletű vegyületek sói és szolvátjai, mindezekelőtt fiziológiai szempontból elfogadható szolvátjai és sói.

2. Az 1. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében R^3 jelentése 1-3 szénatomos fluor-alkil-csoport.

3. A 2. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül az R^3 szubsztituens helyén $\text{F}_2\text{C}(\text{Me})$ -csoportot vagy FCH_2 -csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek.

4. Az 1-3. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül az R^2 szubsztituens helyén hidrogénatomot, metilcsoportot vagy halogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek.

5. A 4. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül a R^2

szubsztituens helyén hidrogénatomot vagy klóratomot tartalmazó, (I) általános képletű vegyületek.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében R^1 jelentése $(alk)_n$ -(3-6 szénatomos cikloalkil)-csoport, azzal a megkötéssel, hogy n jelentése 0 vagy 1, és a cikloalkilcsoport helyettesítetlen, vagy pedig legalább egy halogénatommal és/vagy hidroxilcsoporttal helyettesített.

7. A 6. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében n jelentése 0.

8. A 6. vagy a 7. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyekben a cikloalkilcsoport 5-tagú és egy hidroxilcsoporttal vagy egy fluoratómmal van helyettesítve.

9. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek amelyek (I) általános képletében az R^1 szubsztituens helyettesítetlen vagy pedig helyettesített alifás heterociklusos csoport, amelynek a szubsztituense (1-4 szénatomos alkil)-CO₂-csoport, (1-3 szénatomos alkil)-CO-csoport, (1-3 szénatomos alkil)-($=O$) _{n} -S-csoport vagy $R^a R^b NCO$ - általános képletű csoport, ahol R^a és R^b jelentése az 1. igénypontban megadott, és abban az esetben, ha a gyűrűben S heteroatom van, ez a kénatom adott esetben helyettesítve lehet ($=O$) _{n} -nel, amelyben n jelentése 1 vagy 2.

10. A 9. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében a heterociklusos gyűrű szubsztituálatlan, vagy pedig (1-4 szénatomos alkil)-CO₂-csoporttal szubsztituált, ill. abban az esetben, ha a heteroatom kénatom, a ($=O$) _{n} szubsztituens a heterogyűrűben levő kénatomhoz kapcsolódik.

11. A 9. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében a heteroatom nitrogén-

atom, és az (1-4 szénatomos alkil)-CO₂-csoport a nitrogénatomhoz kapcsolódik.

12. A 9-11. igénypontok bármelyike szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében a heterociklusos gyűrű 6-tagú, és csak egy heteroatomot tartalmaz.

13. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében R¹ jelentése 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú, helyettesített vagy helyettesítetlen alkilcsoport, amely láncában adott esetben legalább egy S(=O)_n általános képletű csoporttal – ahol n jelentése 1 vagy 2 – és/vagy nitrogénatommal van helyettesítve.

14. A 13. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében az alkilcsoport legalább egy hidroxilcsoporttal van helyettesítve.

15. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében R¹ jelentése egy vagy több szubsztituenssel, mégpedig hidroxilcsoporttal és/vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport.

16. A 11. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében a fenilcsoport 2,4-diszubsztituált.

17. A 16. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyeknek a fenilcsoportja mind a 2-es, mind a 4-es helyzetben halogénatommal van helyettesítve.

18. A 17. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyeknek a fenilcsoportja 2-es helyzetben fluoratommal, 4-es helyzetben pedig klóratommal van helyettesítve.

19. Az 1. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül a következő vegyületek:

- 5'-dezoxi-5'-fluor-N-(tetrahidropiran-4-il)-adenozin;
- 5'-dezoxi-5'-fluor-2-metil-N-(tetrahidropiran-4-il)-adenozin;
- 2-klór-5'-dezoxi-5'-fluor-N-(tetrahidropiran-4-il)-adenozin;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[2-klór-6-(tetrahidropiran-4-il-amino)-purin-9-il]-5-(trifluor-metil)-tetrahidrofuran-3,4-diol;
- 2-klór-5'-dezoxi-5'-fluor-N-(2R-fluor-ciklopent-(R)-il)-adenozin;
- 2-klór-5'-dezoxi-5'-fluor-N-(2S-hidroxi-ciklopent-(S)-il)-adenozin;
- N-(endo-biciklo[2,2,1]hept-2-il)-2-klór-5'-dezoxi-5'-fluor-adenozin;
- 4-{2-klór-9-[5S-(fluor-metil)-3R,4S-dihidroxi-tetrahidrofuran-2R-il]-9H-purin-6-il-amino}-piperidin-1-karbonsav-etil-észter;
- 1-{4-[2-klór-9-[5S-(fluor-metil)-3R,4S-dihidroxi-tetrahidrofuran-2R-il]-9H-purin-6-il-amino]-piperidin-1-il}-etanon;
- N-(endo-biciklo[2,2,1]hept-2-il)-5'-dezoxi-5'-fluor-adenozin;
- N-(exo-biciklo[2,2,1]hept-2-il)-5'-dezoxi-5'-fluor-adenozin;
- 5'-dezoxi-5'-fluor-N-(2S-hidroxi-ciklopent-(S)-il)-adenozin;
- 4-{9-[5S-(fluor-metil)-3R,4S-dihidroxi-tetrahidrofuran-2R-il]-9H-purin-6-il-amino}-piperidin-1-karbonsav-etil-észter;
- 2-klór-5'-dezoxi-N-(1,1-dioxo-hexahidro-1. delta.6-tiopiran-4-il)-5'-fluor-adenozin;
- 2-klór-5'-dezoxi-N-(2,3-dihidroxi-propil)-5'-fluor-adenozin;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(ciklopropil-metil-amino)-purin-9-il]-(1,1-difluor-etil)-tetrahidrofuran-3,4-diol;
- (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(biciklo[2,2,1]hept-2-il-amino)-purin-9-il]-5-(1,1-difluor-etil)-tetrahidrofuran-3,4-diol;
- 2-{9-[5S-(fluor-metil)-3R,4R-dihidroxi-tetrahidrofuran-2R-il]-9H-purin-6-il-amino}-etánszulfonsav-metil-amid;

- 5'-dezoxi-5'-fluor-N-(2,2-dimetil-propil)-adenozin;
- N-terc-butil-5'-dezoxi-5'-fluor-adenozin;
- 5'-dezoxi-5'-fluor-N-(tetrahidrotiopiran-4-il)-adenozin;
- 2-klór-5'-dezoxi-5'-fluor-N-izobutil-adenozin;
- 2-klór-5'-dezoxi-5'-fluor-N-(1-metánszulfonil-piperidin-4-il)-adenozin;
- 2-klór-5'-dezoxi-N-(2,2-dimetil-propil)-5'-fluor-adenozin;
- N-(exo-biciklo[2,2,1]hept-2-il)-2-klór-5'-dezoxi-5'-fluor-adenozin;
- 4-{2-klór-9-[5S-(fluor-metil)-3R,4S-dihidroxi-tetrahidrofuran-2R-il]-9H-6-il-amino}-piperidin-1-karbonsav-butil-észter;
- 5'-dezoxi-N-(1,1-dioxo-hexahidro-1.delta.6-tiopiran-4-il)-5'-fluor-adenozin;
- purin-6-il-amino]-piperidin-1-karbonsav-etil-amid;
- N-(4-klór-2-fluor-fenil)-5'-dezoxi-5'-fluor-adenozin; és
- 4-{2-klór-9-[5S-(fluor-metil)-3R,4S-dihidroxi-tetrahidrofuran-2R-il]-9H-purin-6-il-amino}-piperidin-1-karbonsav-etil-amid.

20. Az 1. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek az adenzin A3 receptoron csekély mértékű hatást fejtenek ki vagy egyáltalán nem fejtenek ki hatást.

21. Az 1-20. igénypontok bármelyike szerinti adenzinszármazékok gyógyászati alkalmazás céljára.

22. Gyógyszerkészítmények, amelyek farmakológiai szempontból elfogadható hordozóanyag és/vagy kötőanyag mellett a 12-20. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek valamelyikét tartalmazák.

23. Az 1-20. igénypontok bármelyike szerinti adenzinszármazékok alkalmazása olyan gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek olyan betegek kezelésére alkalmasak, akik olyan állapotban

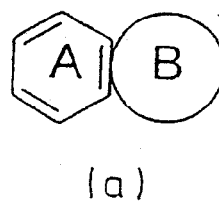
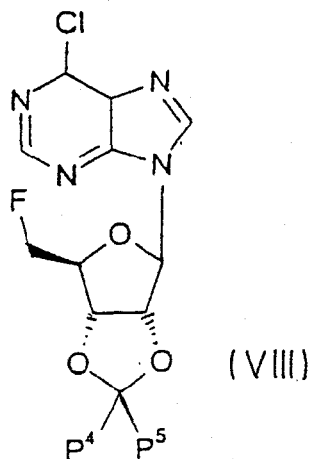
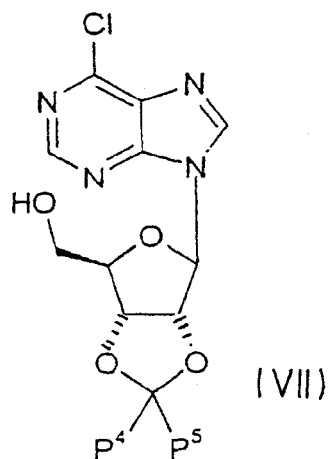
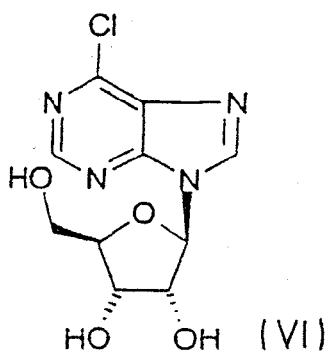
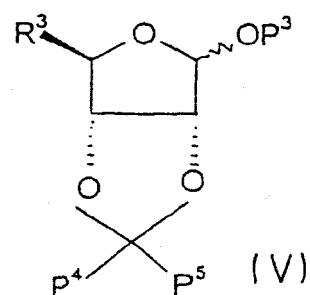
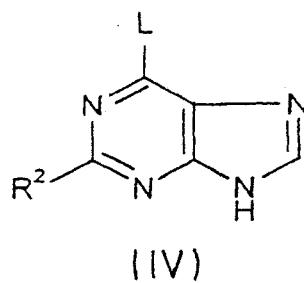
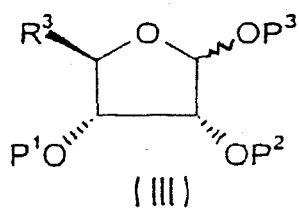
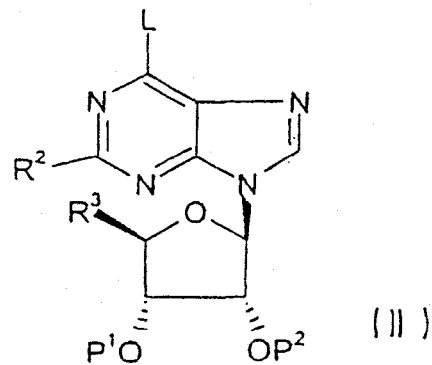
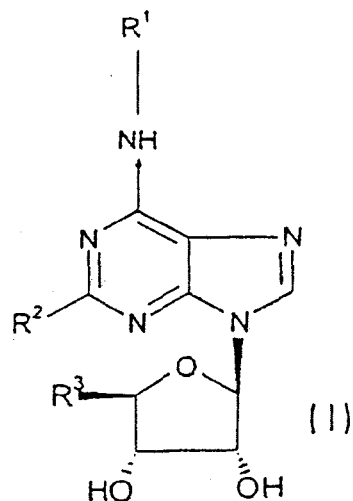
vannak, hogy előnyös számukra a plazma szabadzsírsav-tartalmának vagy a pulzusszámnak és az átvezetésnek a csökkentése, vagy akik helyi vértelenséggel járó szívbetegségben, perifériás érrendszeri betegségben vagy gutaütésben szenvednek vagy ilyen betegségekre hajlamosak, vagy akik fájdalom vagy központi idegrendszeri (CNS) rendellenesség vagy a lélegzés alvás közbeni szünetelése miatt szenvednek.

24. Eljárás az 1-20. igénypontok bármelyike szerinti adenzinszármazékok előállítására, **azzal jellemezve**, hogy (II) általános képletű vegyületeket - a (II) általános képletben L jelentése kilépőcsoport, R^1 , R^2 és R^3 jelentése az 1. igénypontban megadott, P^1 és P^2 pedig hidrogénatomot vagy védőcsoportot jelent - bázikus körülmények között R^1NH_2 általános képletű vegyülettel vagy annak sójával reagáltatunk.

2. lépés
01-11-05
HG

Glaxo Group Limited
helyett a meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
Dr. Palágyi Tivadar
szabadalmi ügyvivő



1. reakcióvázlat

2/2

