



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **326625**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07H 19/167 (2006.01)

C07H 19/16 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20042126	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2002.10.24 PCT/US02/34313
(22)	Inng.dag	2004.05.24	(85)	Videreføringsdag	2004.05.24
(24)	Løpedag	2002.10.24	(30)	Prioritet	2001.10.25, US, 335169 2002.04.26, US, 375723
(41)	Alm.tilgj	2004.06.23			
(45)	Meddelt	2009.01.19			
(73)	Innehaver	King Pharmaceuticals Research and Development Inc, CentreGreen Two, Suite 300, 4000 CentreGreen Way, NC27513 CARY, US			
(72)	Oppfinner	Allan Ray Moorman, 3 Skipwith Court, NC27707 DURHAM, US			
(74)	Fullmektig	Protector Intellectual Property Consultants AS, Postboks 5074 Majorstua, 0301 OSLO			

(54)	Benevnelse	Syntese av 2-aralkoksyadenosiner og 2-alkoksyadenosiner
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen
(57)	Sammendrag	

Oppfinnelsen skaffer til veie nye fremgangsmåter for fremstilling av 2-aralkyloksyadenosiner og 2-alkoksyadenosiner. Oppfinnelsen er særlig nyttig for syntese av 2-[2-(4-klorfenyl)etoksy]adenosin. Foretrukkede fremgangsmåter i oppfinnelsen inkluderer aktivering av en guanosin-forbindelse etterfulgt av hydrolyse; alkylering av den hydrolyserte forbindelsen med etterfølgende aminering for å skaffe tilveie en 2-aralkyloksyadenosin- eller en 2-alkoksyadenosin-forbindelse.

Oppfinnelsen skaffer til veie nye fremgangsmåter for syntese av 2-aralkyloksyadenosiner og 2-alkyloksyadenosiner. Oppfinnelsen er særlig nyttig for syntese av 2-[2-(4-klorfenyl)etoksy]adenosin.

5 Adenosin er en endogen substans med mange biologiske funksjoner. Mange av disse biologiske funksjonene er et resultat av dens rolle som naturlig ligand for P₁ purinerge reseptorer. Det er fire kjente subtyper av adenosin reseptoren som har blitt identifisert og klonet fra flere pattedyr arter: A₁, A_{2A}, A_{2B} og A₃. Disse reseptorene er prototypiske G-protein koblete
10 reseptorer og utløser sine biologiske aktiviteter gjennom typiske signal transduksjon veier.

Kjemisk modifikasjon av adenosin har tilveiebragt molekyler som fungerer enten som agonister eller antagonister og som bindes selektivt til de
15 individuelle underklassene av adenosin reseptorene. Særlig har det blitt vist at den selektive adenosin A_{2A} reseptoren, når den blir anvendt topisk, kan signifikant fremskynde sårheling hos dyr både med normal og forringet helingskapasitet. For eksempel fremskyndet CGS-21680, et 2-(aralkylamin)adenosin-5'-uronamid, signifikant sårlukking i friske, normale mus
20 (Se Montesinos et al., *J. Exp. Med.*, 1997, **186**: 1615 – 1620). Videre forbedret den samme forbindelsen heling av eksisjonssår hos både normale og diabetiske rotter, sammenliknet med ubehandlede rotter, en effekt som ble blokkert ved co-administrering av en selektiv adenosin A_{2A} reseptor antagonist.

25 Ytterligere adenosin forbindelser av interesse er de selektive adenosin A_{2A} agonistene som er kjent som 2-alkoksy- og 2-aralkoksyadenosiner. Særlig har det nylig blitt vist at 2-[2-(4-klorfenyl)etoksy]adenosin fremmer raskere lukking av eksisjonssår i normalt friske mus enn 0,01 % becaplermin gel, et middel som for tiden er godkjent for anvendelse i
30 behandling av diabetisk fot ulcer.

Fremstilling av 2-[2-(4-klorfenyl)etoksy]adenosin og andre 2-araloksyadenosiner og 2-alkyloksyadenosiner har involvert forflytning av

klorgruppen i 2',3'-O-(etoksymetyliden)-2-kloradenosin eller 2',3'-O-(isopropyliden)-2-kloradenosin med passende natrium eller litium (ar)alkoksid (Se Marumoto et al. (1975), Chem. Pharm. Bull. **34**: 1334 -1339; Ueeda et al. (1991b), J. Med. Chem. **34**: 1340 – 1344), etterfulgt av avbeskyttelse og rensing
 5 av det ønskede produktet. Blokkering av 2'- og 3'-hydroksylgruppene har vært beskrevet som essensielt for å forhindre dannelse av et
 2 → 2' polymert produkt (Marumoto et al. (1975), Chem. Pharm. Bull. **23**: 759 - 774; Ueeda et al. (1991a), J. Med. Chem. **34**: 1334 1339). Det har også vært
 indikert at labiliteten til den glykoside N-9 → C-1' bindingen til de sure
 10 betingelsene som kreves for å fjerne den 2',3'-blokkerende gruppen bidrar til de lave utbyttene som observeres fra fremstilling av disse selektive adenosin A_{2A} agonistene (Ueeda et al. (1991a), J. Med. Chem. **34**: 1334 – 1339).

Disse syntetiske veiene er lange og fremstiller ofte forbindelsene i
 15 bemerkelsesverdig lave utbytter. Det vil derfor være ønskelig å ha nye metoder for å syntetisere 2-aralkyloksyadenosiner og 2-alkoksyadenosiner. Det vil være spesielt ønskelig å ha nye metoder for å syntetisere 2-[2-(4-
 klorfenyl)etoksy]adenosin.

20 Det er nå funnet nye fremgangsmåter for fremstilling av 2-aralkyloksyadenosiner og 2-alkoksyadenosiner, inkludert forbindelser med Formel I som den formelen som er spesifisert under, og farmasøytisk akseptable salter av slike forbindelser. Oppfinnelsen er særlig nyttig for syntese av 2-[2-(4-klorfenyl)etoksy]adenosin og farmasøytisk akseptable salter derav.

25 Fremgangsmåtene i oppfinnelsen inkluderer (a) aktivering av en guanosin forbindelse slik som ved halogenering; (b) hydrolyse av resulterende forbindelse; (c) behandling den hydrolyserte forbindelsen som resulterer med et alkyleringsmiddel; og (d) behandling av den alkylerte forbindelsen med et amin
 30 for å skaffe til veie en 2-aralkyloksyadenosin eller en alkoksyadenosin forbindelse.

I et foretrukket trekk ved oppfinnelsen, blir en guanosin forbindelse behandlet med et acyleringsmiddel; den acylerte forbindelsen blir deretter fortrinnsvis aktivert særlig ved behandling med en halogenidkilde, slik som en kloridkilde, og at forbindelsen gjennomgår en hydrolysereaksjon, fortrinnsvis etter behandling med den aktiverte nitrogen forbindelsen, særlig en forbindelse som inneholder en oksy-nitrogen del særlig en nitrogenoksid (NO; NO₂, etc.) funksjonalitet som eksemplifisert ved en nitrit forbindelse; den resulterende forbindelsen blir deretter behandlet med et alkyleringsmiddel etterfulgt av aminering slik som ved behandling med ammoniakk eller annet velegnet amin.

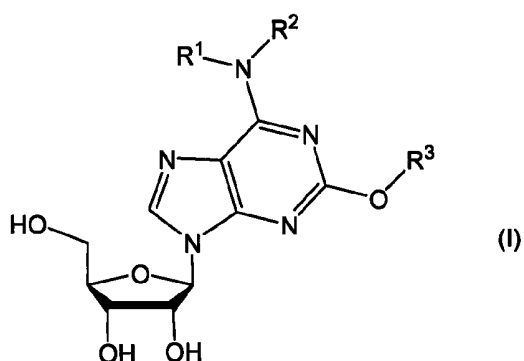
En spesielt foretrukket syntese skaffer til veie 2-[2-(4-klorfenyl)etoksy]adenosin.

Spesielt foretrukkede synteser av oppfinnelsen inkluderer fremstilling av 2-[2-(4-klorfenyl)etoksy]adenosin ved acylering av guanosin med eddik anhydrid i dimetyl og pyridin, etterfulgt av klorering med fosfor oksyklorid.

Det resulterende mellomproduktet blir passende hydrolysert etter diazotisering med *tert*-butyl nitrit, deretter alkylert med 2-(4-klorfenyl)etyl bromid i dimetylformamid i nærvær av cesium karbonat, etterfulgt av fjerning av 6-klordelen og ledsagende avbeskyttelse ved anvendelse av ammoniakk i etanol.

2-[2-(4-klorfenyl)etoksy]adenosin kan bli isolert i høye utbytter, for eksempel ca 40 til 50 mol prosent basert på 2-amin-6-klor-9-(2,3,5-tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)purin utgangsmateriale. Tilsvarende utbytter blir oppnådd med andre 2-alkoksyadenosiner og 2-aralkoksyadenosiner.

Som angitt over, har vi nå funnet nye metoder for fremstilling av 2-aralkyloksyadenosiner og 2-alkoksyadenosiner, inkludert forbindelser med følgende Formel I som kan være nyttig som en selektiv ligand for adenosin reseptorer eller som et mellomprodukt i syntese av selektive ligander for adenosin reseptorer.



I

der:

- R^1 og R^2 er uavhengig av hverandre hydrogen, alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, aralkyl, substituert aralkyl, aryl, substituert aryl, heteroaryl, heterocyklisk, eller dersom tatt sammen med nitrogenatomet, danner en azetidin ring eller en 5-6 leddet heterocyklisk ring som inneholder totalt en til fire heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel;
- R^3 er alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, aralkyl, substituert aralkyl, aralkenyl eller substituert aralkenyl, hvilken fremgangsmåte omfatter følgende trinn:
- (a) oppvarme guanosin med et overskudd av acyleringsmiddel i nærvær av en base og et oppløsningsmiddel ved en reaksjonstemperatur på 20 °C til 120 °C for en reaksjonstid på 20 minutter til 30 timer;
 - (b) behandle produktet fra trinn (a) i et oppløsningsmiddel med en velegnet klorid kilde ved en reaksjonstemperatur fra 10 °C til 120 °C for en reaksjonstid fra 5 minutter til 8 timer;
 - (c) hydrolysere produktet fra trinn (b) ved diazotisering med en alkyl nitrit eller natrium nitrit og en uorganisk syre i en blanding av vann og en lavere alkohol ved en reaksjonstemperatur på – 10 °C til 60 °C for en reaksjonstid på 20 minutter til 24 timer;
 - (d) tilsetning til det beskyttede 6-klor-2-hydroksy-9-(β-D-ribofuranosyl)-purin fra trinn (c) i et oppløsningsmiddel, en base og et passende alkyleringsmiddel, ved en temperatur på 0 °C til 120 °C for en reaksjonstid på 30 minutter til 48 timer; og

- (e) oppløse produktet fra trinn (d) i et alkoholisk oppløsningsmiddel som deretter blir behandlet med ammoniakk eller et passende primært eller sekundært amin ved en reaksjonstemperatur på – 70 °C til 120 °C for en reaksjonstid på 20 minutter til 48 timer og ett til femti atmosfærers trykk;
5 inndampe reaksjonsblandingen; deretter rensing av produktet ved rekrySTALLISERING fra et passende oppløsningsmiddel eller kromatografi eller en kombinasjon av disse to metodene.

- Acyleringsmiddelet i trinn (a) blir fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av
10 acetyl klorid, eddik anhydrid, propionyl klorid, propion anhydrid, benzoyl klorid, benzo anhydrid, fenyl acetyl klorid og fenoksyacetyl klorid.

- Basen i trinn (a) blir fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av pyridin, 4-dimetylaminopyridin, 4-pyrrodinyl-pyridin, N,N-dimetylanilin, N-etyl-N-metylanilin, N,N-dietylanilin, trimetylamin, trietylamin, N,N-dimetyl amin, N,N-dimetyl-isopropyl amin og N,N-dietylmetyl amin.
15

- Oppløsningsmidlet i trinn (a) blir fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av dimetylformamid, dimetylacetamid, pyridin, acetonitril,
20 tetrahydrofuran, heksametylfosforamid og 1,4-dioksan.

- Oppløsningsmidlet i trinn (b) blir fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av acetonitril, diklormetan, kloroform, karbon tetraklorid, 1,2-dimetoksyetan, tetrahydrofuran, dimetylformamid, heksametylfosforamid, 1,4-dioksan, 1,2-dikloretan, di(etylen glykol) dietyl eter og 2-metoksyetyl eter.
25

- Klorid kilden i trinn (b) blir fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av fosfor oksyklorid, tionyl klorid, fosfor pentaklorid, klogass, karbon tetraklorid / trifenyfosfin, diklortrifenyfosforan eller trifenyantimon diklorid.
30

Det tertiære aminet i trinn (b) blir fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av N,N-dimetylanilin, N-etyl-N-metylanilin, N,N-dietylanilin, trimetylamin,

trietylamin, N,N-dimetyl amin, N,N-dimetylisopropyl amin og N,N-dietylmetyl amin.

Alkyl nitrit i trinn (c) blir fortrinnsvis valgt fra gruppen fra gruppen
5 som består av *tert*-butyl nitrit, *iso*-amyl nitrit, og *n*-butyl nitrit.

Den lavere alkoholen i trinn (c) blir fortrinnsvis valgt fra gruppen
som består av metanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, *tert*-
butanol, amyl alkohol og isoamyl alkohol.

10

Den uorganiske syren i trinn (c) blir fortrinnsvis valgt fra gruppen
som består av saltsyre, bromsyre, salpetersyre og svovelsyre.

Basen i trinn (d) blir fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av
15 litium karbonat, natrium karbonat, kalium karbonat, cesium karbonat, natrium
hydroksid, kalium hydroksid, natrium hydrid, natrium *tert*-butoksid og kalium
tert-butoksid.

Oppløsningsmidlet i trinn (d) blir fortrinnsvis valgt fra gruppen som
20 består av dimetylformamid, dimetylacetamid, dimetylsulfoksid,
heksametylfosforamid, 1,2-dimetoksyetan, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran og 2-
metoksyetyl eter.

Det alkoholiske oppløsningsmidlet i trinn (e) blir fortrinnsvis valgt fra
25 gruppen som består av metanol, etanol, 1-propanol og 2-propanol.

Oppfinnelsen vedrører også en fremgangsmåte for fremstilling av 2-[2-(4-
klorfenyl)etoksy]adenosin, hvilken fremgangsmåte omfatter

(a) behandle guanosin med et overskudd av acyleringsmiddel i nærvær av
30 en base og et oppløsningsmiddel ved en reaksjonstemperatur på 20 °C
til 120 °C for en reaksjonstid på 20 minutter til 30 timer;

- (b) behandle produktet fra trinn (a) i et oppløsningsmiddel med en velegnet klorid kilde, ved en reaksjonstemperatur fra 10 °C til 120 °C for en reaksjonstid fra 5 minutter til 8 timer;
- 5 (c) hydrolysere produktet fra trinn (b) ved diazotisering med en alkyl nitrit eller natrium nitrit og en uorganisk syre i en blanding av vann og en lavere alkohol ved en reaksjonstemperatur fra – 10 °C til 60 °C for en reaksjonstid på 20 minutter til 24 timer;
- 10 (d) tilsette til det beskyttede 6-klor-2-hydroksy-9-(β-D-ribofuranosyl)purin fra trinn (c) i et oppløsningsmiddel, en base og et passende alkyleringsmiddel, ved en temperatur på 0 °C til 120 °C for en reaksjonstid på 30 minutter til 48 timer; og
- 15 (e) oppløse produktet fra trinn (d) i et alkoholisk oppløsningsmiddel som deretter blir behandlet med ammoniakk eller et passende primært eller sekundært amin ved en reaksjonstemperatur på – 70 °C til 120 °C for en reaksjonstid på 20 minutter til 48 timer og ett til femti atmosfærers trykk; inndampe reaksjonsblandingen; deretter rense produktet ved rekrySTALLISERING fra et passende oppløsningsmiddel eller kromatografi eller en kombinasjon av disse to metodene.
- 20 Acyleringsmiddelet i trinn (a) blir fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av acetyl klorid, eddik anhydrid, propionyl klorid, propion anhydrid, benzoyl klorid, benzo anhydrid, fenyl acetyl klorid og fenoksyacetyl klorid.
- 25 Basen i trinn (a) blir fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av pyridin, 4-dimetylaminopyridin, 4-pyrrodinyl-pyridin, N,N-dimetylanilin, N-etyl-N-metylanilin, N,N-dietylanilin, trimetylamin, trietylamin, N,N-dimetyl amin, N,N-dimetyl-isopropyl amin og N,N-dietylmetyl amin.
- 30 Oppløsningsmidlet i trinn (a) blir fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av dimetylformamid, dimetylacetamid, pyridin, acetonitril, tetrahydrofuran, heksametylfosforamid og 1,4-dioksan.

Oppløsningsmidlet i trinn (b) blir fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av acetonitril, diklormetan, kloroform, karbon tetraklorid, 1,2-dimetoksyetan, tetrahydrofuran, dimetylformamid, heksametylfosforamid, 1,4-dioksan, 1,2-dikloretan, di(etylen glykol) dietyl eter og 2-metoksyetyl eter.

5

Kloridkilden i trinn (b) blir fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av fosfor oksyklorid, tionyl klorid, fosfor pentaklorid, klorgass, karbon tetraklorid / trifenyfosfin, diklortrifenyfosforan eller trifenyantimon diklorid.

10 Det tertiære aminet i trinn (b) blir fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av N,N-dimetylanilin, N-etyl-N-metylanilin, N,N-dietylanilin, trimetylamin, trietylamin, N,N-dimetyl amin, N,N-dimetylisopropyl amin og N,N-dietylmetyl amin.

15 Alkylnitrit i trinn (c) blir fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av *tert*-butyl nitrit, *iso*-amyl nitrit, og *n*-butyl nitrit.

Den lavere alkoholen i trinn (c) blir fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av metanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, *tert*-butanol, amyl alkohol og isoamyl alkohol.

20

Den uorganiske syren i trinn (c) blir fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av saltsyre, bromsyre, salpetersyre og svovelsyre.

25 Basen i trinn (d) blir fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av litium karbonat, natrium karbonat, kalium karbonat, cesium karbonat, natrium hydroksid, kalium hydroksid, natrium hydrid, natrium *tert*-butoksid og kalium *tert*-butoksid.

30 Oppløsningsmidlet i trinn (d) blir fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av dimetylformamid, dimetylacetamid, dimetylsulfoksid, heksametylfosforamid, 1,2-dimetoksyetan, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran og 2-metoksyetyl eter.

Det alkoholiske oppløsningsmidlet i trinn (e) blir fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av metanol, etanol, 1-propanol og 2-propanol.

5 Acyleringsmidlet i trinn (a) er fortrinnsvis eddik anhydrid.

Basen i trinn (a) er fortrinnsvis pyridin.

10 Oppløsningsmidlet i trinn (a) er fortrinnsvis dimetylformamid.

Reaksjonstemperaturen i trinn (a) er fortrinnsvis 90 °C til 100 °C.

15 Eventuelt er reaksjonstiden i trinn (a) er 3 til 6 timer.

Oppløsningsmidlet i trinn (b) er fortrinnsvis acetonitril.

20 Klorid kilden i trinn (b) er fortrinnsvis fosfor oksyklorid.

Det tertiære aminet i trinn (b) er fortrinnsvis N,N-dimetylanilin.

Reaksjonstemperaturen i trinn (b) er fortrinnsvis mellom 40 °C og 80 °C.

25 Reaksjonstiden i trinn (b) er fortrinnsvis mellom 5 minutter og 30 minutter.

Alkylnitrit i trinn (c) er fortrinnsvis *tert*-butyl nitrit.

30 Den lavere alkoholen i trinn (c) er fortrinnsvis *tert*-butyl alkohol.

Reaksjonstemperaturen i trinn (c) er fortrinnsvis fra 0 °C til 30 °C.

Reaksjonstiden i trinn (c) er fortrinnsvis fra 1 time til 4 timer.

Oppløsningsmidlet i trinn (d) er fortrinnsvis dimetylformamid.

5

Basen er fortrinnsvis cesium karbonat.

Reaksjonstiden i trinn (d) er fortrinnsvis fra 20 til 30 timer.

10

Reaksjonstemperaturen i trinn (d) er fortrinnsvis fra 15 °C til 30 °C.

Alkyleringsmidlet i trinn (d) blir fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av 2-(4-klorfenyl)etyl klorid, 2-(4-klorfenyl)etyl bromid, 2-(4-klorfenyl)etyl jodid, 2-(4-klorfenyl)etyl mesylat, 2-(4-klorfenyl)etyl triflat, og 2-(4-klorfenyl)etyl tosylat.

15

Oppløsningsmidlet i trinn (e) er fortrinnsvis etanol.

Aminet i trinn (e) er fortrinnsvis ammoniakk.

20

Reaksjonstemperaturen i trinn (e) er fortrinnsvis mellom 60 °C og 110 °C.

Trykket i trinn (e) er fortrinnsvis mellom tretti og førti-fem atmosfærers trykk.

25

Slik det blir brukt her refererer begrepet "alkyl" til enverdige rette, forgrenede eller cykliske alkyl grupper som fortrinnsvis har fra 1 til 20 karbonatomer, mest å foretrekke 1 til 10 karbon atomer ("lavere alkyl"). Dette begrepet blir eksemplifisert med grupper slik som metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, n-heksyl, 2-metylpropyl, 3-metylbutyl og liknende. Begrepene "alkylen" og "laver alkylen" refererer til toverdige radikaler av tilsvarende alkan. Som videre brukt her har andre deler som har navn avledet fra alkaner slik som alkoksy, alkanoyl, alkenyl, cykloalkenyl, etc., når de er modifisert med "lavere",

30

har karbonkjeder på ti eller færre karbon atomer. I de tilfellene der det minimale antallet karboner som er nødvendig er høyere enn en, for eksempel alkenyl og alkynyl (minimum to karboner) og cykloalkyl (minimum tre karboner), er det underforstått at begrepet "lavere" menes minst minimum antall karbon atomer.

5

Slik det blir brukt her refererer begrepet "substituert" til en alkyl gruppe som har fra 1 til 15 substituent, og fortrinnsvis fra 1 til 3 substituent, valgt fra gruppen som består av alkoksyl, substituert alkoksyl, cykloalkoksyl, substituert cykloalkoksyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, acyl, amin, aryl, substituert aryl, karboksyl, karboksylalkyl, cyan, fluor, hydroksyl, halogen, heteroaryl, heterocyklus, nitro, alkyltio, tiol, Mono(alkyl)-amin, di(alkyl)amin, mono(substituert alkyl)amin, di(substituert alkyl)amin, usymmetrisk disubstituerte aminer som har forskjellige substituent valgt fra alkyl, substituert alkyl, aryl, substituert aryl, aralkyl, og usubstituert aralkyl, -SO-alkyl, -SO-substituert alkyl, -SO-aryl, -SO-aryl, -SO-substituert aryl, -SO₂-alkyl, -SO₂-substituert alkyl, -SO₂-aryl, og -SO₂-substituert aryl. Slik de blir brukt her har forstavelen "substituert" til hensikt å inkludere en eller flere substituent som er opplistet over.

20

Slik det blir brukt her refererer begrepet "alkenyl" til rette eller forgrenede alkenyl grupper som har fra 2 til 20, mest å foretrekke fra 2 til 10 karbonatomer og som har minst 1 og fortrinnsvis fra 1 til 3 steder for alkenyl umetting. Dette begrepet blir eksemplifisert med grupper slik som etenyl (CH=CH₂), 1-propenyl (CH=CH-CH₃), 2-propenyl (C(CH₃)=CH₂), 3-metyl-2-pentenyl (CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂CH₃) og liknende.

25

Slik det blir brukt her refererer begrepet "alkynyl" til rette eller forgrenede alkynyl grupper som har fra 2 til 20 karbon atomer, mest å foretrekke fra 2 til 10 karbon atomer og som har minst 1 og fortrinnsvis fra 1 til 2 steder med alkynyl umetting. Dette begrepet blir eksemplifisert med grupper slik som etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 2-butynyl, 4,4-dimetyl-2-pentynyl og liknende.

30

Slik det blir brukt her refererer begrepet "cykloalkyl" til cykliske alkyl grupper med fra 3 til 20 karbon atomer som har en enkel cyklisk ring eller multiple ringer sammenbundet i enten en sammensmeltet spirocyklisk kondensasjon. Dette
5 begrepet blir eksemplifisert med grupper slik som syklopropyl, syklopentyl, sykloheksyl, syklooktyl, norbornyl, perhydrofluorenyl, adamantyl og liknende.

Slik det blir brukt her refererer begrepet "cykloalkenyl" til cykliske alkenyl grupper med fra 5 til 20 karbon atomer som har en enkel som har en enkel
10 cyklisk ring eller multiple ringer sammenbundet i enten en sammensmeltet eller spirocyklisk kondensasjon og som har minst 1 og fortrinnsvis fra 1 til 2 steder med alkenyl umetting. Dette begrepet blir eksemplifisert med grupper slik som syklopentenyl, sykloheptyl, 1,3-cyklooktadienyl, sykloheptatrienyl, bicyklo[2.2.1]hepta-2,5-dienyl og liknende.

15 Slik det blir brukt her refererer begrepet "aryl" til en umettet, aromatisk karbocyklisk gruppe med fra 6 til 20 karbon atomer som har en enkel ring eller multiple kondenserte ringer. Dette begrepet blir eksemplifisert med grupper slik som fenyyl, 1-naftyl, 2-naftyl, antracenyyl, 1,2-benzantracenyyl og liknende. Slik det
20 blir brukt her refererer begrepet "aryl" også til de sammensmeltede-ring hydrokarbonene der den aromatiske ringen eller ringene er kondenserte til ytterligere ikke-aromatiske ringer. På denne måten blir dette begrepet eksemplifisert med slike grupper som fluorenyyl, acenaftenyl, bifenylynyl, fluorantenyl og liknende. Hvis ikke ellers begrenset av definisjonen av aryl
25 substituenten, kan slike arylgrupper eventuelt være substituert med fra en til fem substituenten, fortrinnsvis en til tre substituenten, valgt fra listen som er presentert her.

Slik det blir brukt her refererer begrepet "aralkyl" til en aryl eller substituert
30 aryl gruppe, festet til en alkyl gruppe eller substituert alkyl gruppe, der aryl, substituert aryl, alkyl og substituert alkyl er som definert her.

Slik det blir brukt her refererer begrepet "cykloalkenyl" til en enverdig mettet eller umettet karbocyklisk gruppe som har en enkel eller multiple kondenserte ringer, fra 1 til 15 karbon atomer og fra 1 til 5 heteroatomer i ringen eller ringene, fortrinnsvis fra 1 til 9 karbon atomer og fra 1 til 4 heteroatomer i ringen eller ringene, utvalgt fra gruppen med heteroatomer som består av nitrogen, svovel og oksygen. Dette begrepet blir eksemplifisert med grupper slik som tetrahydrofuranyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, oksazolidinyl, tiazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, quinuclidinyl, tiomorfolinyl, morfolinyl, dioksolanyl og liknende.

10

Slik det blir brukt her refererer begrepet "heteroaryl" til en 5- eller 6-leddet heterocyklisk, aromatisk gruppe, som eventuelt kan være sammensmeltet til en aryl eller substituert aryl ring, der heterocyklisk, aryl og substituert aryl er som definert her. Dette begrepet blir eksemplifisert ved grupper slik som pyrrolyl, furanyl, tiofenyl, pyrazolyl, imidazolyl, isoksazolyl, oksazolyl, isotiazolyl, tiazolyl, tiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazyl, pyrimidyl, indolyl, benzofuranyl, benzotriazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl og liknende. Eventuelt kan heteroaryl gruppen være sammensmeltet til en andre eller tredje heteroaryl gruppe. I denne sammenheng blir begrepet eksemplifisert med grupper slik som grupper slik som 1,2,3-triazol[4,5-b]pyridinyl, s-triazol[1,5-a]pyrimidinyl, pyrazol[3,4-d]pyrimidinyl, purinyl, pterinyl, pteridinyl, pyrimido[5,4-d]pyrimidinyl, og liknende.

20

Slik det blir brukt her refererer begrepet "acyl" til gruppene alkyl-C(O)-, substituert alkyl-C(O), cykloalkyl-C(O), substituert cykloalkyl-C(O), aryl-C(O), substituert aryl-C(O), heterocyklisk-C(O), og heteroaryl-C(O), der alkyl, substituert alkyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, aryl, substituert aryl, heterocyklisk og heteroaryl er som definert her.

25

Slik det blir brukt her refererer begrepet "alkoksy" til gruppen "alkyl-O-", "substituert alkyl-O-", "cykloalkyl-O-", eller "substituert cykloalkyl-O-" der alkyl, substituert alkyl, cykloalkyl og substituert cykloalkyl er som definert her. Begrepet blir eksemplifisert med slike grupper som metoksy, etoksy, 1-

30

propoksy, 2-propoksy, 1-butyloksy, tert-butyloksy, cyklopentyloksy, cykloheksyletoksy og liknende.

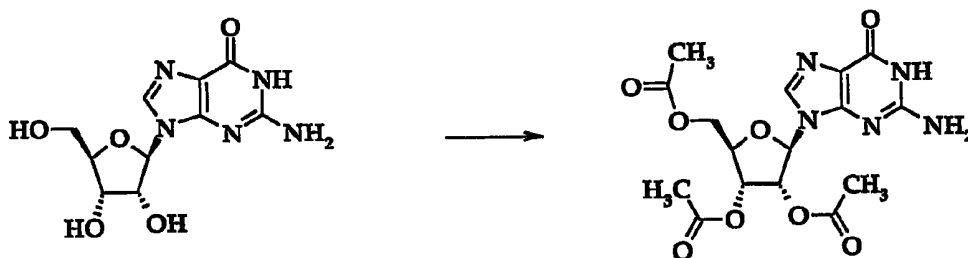
Slik det blir brukt her refererer begrepet "halo" eller "halogen" til fluor, klor, brom og jod.

Når det gjelder de ovenfornevnte gruppene som inneholder en eller flere substituent, er det underforstått av personer med kunnskap innen fagområdet, at slike grupper ikke inneholder noen substitusjon eller substitusjonsmønster som er sterisk umulige og eller syntetisk upraktiske.

Alle dokumenter som er nevnt her er innbefattet her med referanse. Følgende ikke-begrensede eksempler er illustrative for oppfinnelsen:

Eksempel 1: Syntese av 2-[2-(4-klorfenyl)etoksy]adenosin

Trinn A: Fremstilling av 2',3',5'-Tri-O-acetylguanosin

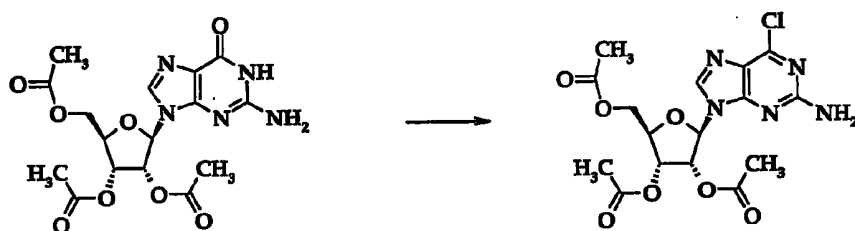


En 12-liter, 3-halset, rund bunnet flaske utstyrt med en mekanisk rører, dryppetrakt, kondensator, og argon innløp blir tilsatt dimetylformamid (9 liter) og guanosin (forhåndstørket i 20 timer ved 80 °C over P₄O₁₀, 988 g, 3,50 mol), deretter oppvarmet til 60 °C. Pyridin (1,1 liter) etterfulgt av eddik anhydrid (2,15 liter, 22,8 mol) blir tilsatt og blandingen oppvarmet til 90 – 100 °C i 4 timer. Etter avkjøling til romtemperatur over natten, blir blandingen inndampet for å fjerne tilnærmet 6 liter, deretter oppslemmet med 10 liter isopropanol under oppvarming til 70 °C i en time. Blandingen blir langsomt avkjølt til romtemperatur, og ga produktet som et krystallinsk fast stoff. Etter oppsamling

ved filtrering, ble det faste stoffet vasket med isopropanol (2 x 2 liter), deretter tørket under vakuum ved 80 °C i 17 timer for å skaffe til veie det ønskede mellomproduktet (1,080 g, 75 %).

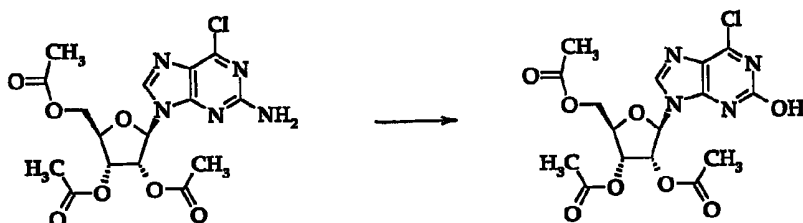
5

Trinn B: Fremstilling av 2-amin-6-klor-9-(2,3,5-tri-O-acetyl-β-D-
10 ribofuranosyl)purin



En 8-liter, rundbunnet flaske utstyrt med en mekanisk rører, en
15 kondensator, et termometer, og et argon innløp blir fylt med tørr acetonitril (2,2 liter) og 2',3',5'-tri-O-acetyl-guanosin (550 g, 2,55 mol), tidligere tørket i 18 timer over P₂O₅ ved 110 °C/høyt vakuum blir tilsatt for å gi en klar, grønn oppløsning. Etter oppvarming til 45 – 50 °C blir N,N-dimetylanilin (179 g, 1,48 mol) tilsatt, etterfulgt av fosfor oksyklorid (825 g, 5,38 mol) i løpet av 15
20 minutter, og i løpet av dette steg temperaturen til 75 ± 3 °C i 15 minutter, flash inndampet (T_{bad} < 40 °C), og den mørke resten tatt opp i diklormetan (4 liter). Under kraftig omrøring blir blandingen vasket med isvann, (2,5 l), den organiske fasen blir samlet, og den vandige fasen ekstrahert med ytterligere diklormetan (2 x 1liter). De kombinerte organiske fasene blir vasket med kaldt vann (2 x 2
25 liter), mettet vandig NaHCO₃ (2 x 2 liter), tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert til tilnærmet 2 liter. Ved avkjøling til romtemperatur krystalliserer produktet som et fargeløst fast stoff (321 g, 56 %) etter tørking i *vakuum* ved 40 °C i 17 timer.

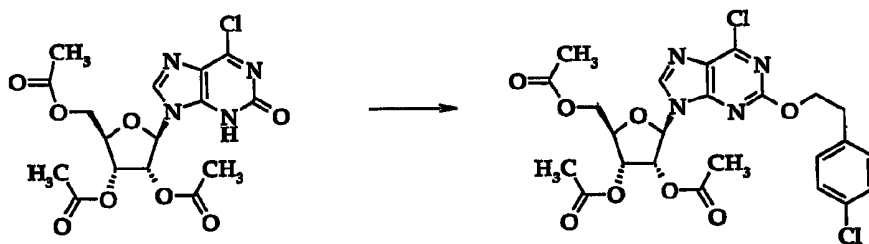
Trinn C: Fremstilling av 6-klor-2-hydroksy-9-(2,3,5-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)purin



- 2-amino-6-klor-9-(2,3,5-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)purin (42,7 g, 100 mmol) blir oppløst i 2 liter av en *tert*-butyl alkohol: vann blanding (1 : 1, v/v) under oppvarming. Etter avkjøling av oppløsningen på et isbad, blir *tert*-butyl nitrit (50 ml, 422 mmol) tilsatt i en porsjon. Isbadet blir fjernet og blandingen blir omrørt ved romtemperatur inntil gassutviklingen avtar (tilnærmet 3 timer). Blandingen blir deretter frosset (tørris/propanol) og lyofilisert for å gi det
- ønskede mellomproduktet som et gult fast stoff som blir anvendt umiddelbart eller lagret frossent ved $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ uten rensing.

- $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 8,14 (s, 1H, H-8), 6,20 (d, 1H, H-1', $J = 5,6\text{ Hz}$), 5,81 (t, 1H, H-2', $J = 5,5\text{ Hz}$), 5,57 (dd, 1H, H-3', $J = 7,5, 4,4\text{ Hz}$), 4,47 – 4,42 (m, 3H, H-4', H-5 α , H-5' β), 2,16 (s, 3H, COCH_3), 2,15 (s, 3H, COCH_3) 2,08 (s, 3H, COCH_3).

Trinn D: Fremstilling av 6-klor-2-[2-(4-klorfenyl)etoksy]-9-(2,3,5-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)purin



20

Til en oppløsning med rå 6-klor-2-hydroksy-9-(2,3,5-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)purin (44,0 g, ca 100 mmol), oppløst i glass destillert dimetylformamid (2 liter), blir tilsatt 2-(4-klorfenyl)etyl bromid (43,6 g, 200 mmol)

etterfulgt av cesium karbonat (100 g, 307 mmol). Blandingen blir omrørt ved romtemperatur i 24 timer, inndampet til tørrhet ($T_{\text{bad}} < 50\text{ }^{\circ}\text{C}$), og resten fordelt mellom diklormetan (1 liter) og vann (1 liter). Den organiske fasen blir tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet. Resten blir vasket med heksaner (2 x 500 ml) for å fjerne overskudd 2-(4-klorfenyl)etyl bromid, deretter oppløst i diklormetan (250 ml), absorbert på silikagel (100 g), og kromatografert over silikagel (1000 g) ved anvendelse av en gradient med etyl acetat (30 % $\rightarrow$ 50 %) i heksaner. Fraksjoner inneholdende produktet blir oppsamlet og inndampet til tørrhet for å gi det ønskede mellomproduktet som et gult skum.

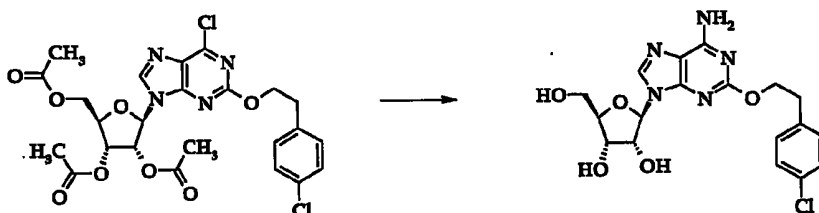
10

Typisk utbytte: 40 – 70 % for trinnene C og D kombinert.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8,06 (s, 1H, H-8), 7,25 (s, 4H, Ar), 6,10 (d, 1H, H-1', $J = 4,8\text{ Hz}$), 5,90 (dd, 1H, H-2', $J = 5,3, 5,0\text{ Hz}$), 5,62 (dd, 1H, H-3', $J = 5,3, 5,2\text{ Hz}$), 4,63-4,56 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{-C}$), 4,43-4,37 (m, 2H, H-4', 6H-5' α), 4,29 (dd, 1H, H-5' β , $J = 12,0, 4,1\text{ Hz}$), 3,11 (t, 2H, $\text{O-C-CH}_2\text{-}$, $J = 6,9\text{ Hz}$), 2,10 (s, 3H, COCH_3), 2,06 (s, 3H, COCH_3), 2,05 (s, 3H, COCH_3).

15

Trinn E: Fremstilling av 2-[2-(4-klorfenyl)etoksy]adenosin



20

En 2 liter rustfri stål autoklav blir fylt med 6-klor-2-[2-(4-klorfenyl)-etoksy]-9-(2,3,5-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)purin (22,4 g, 39,4 mmol) og vannfri etanol (800 ml) og avkjølt til $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Flytende ammoniakk (200 ml) blir kondensert, tilsatt autoklaven, autoklaven forseglest og blandingen oppvarmet til $105 \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 24 timer. Autoklaven blir deretter avkjølt i et isbad og ventileret når trykket faller under 100 psi. Etter inndamping til tilnærmet 250 ml, blir aktivert trekull (2 g) tilsatt, blandingen oppvarmet til reflux i 30 minutter, filtrert gjennom Celite, og inndampet til tørrhet. Resten blir ekstrahert med kokende etyl acetat

25

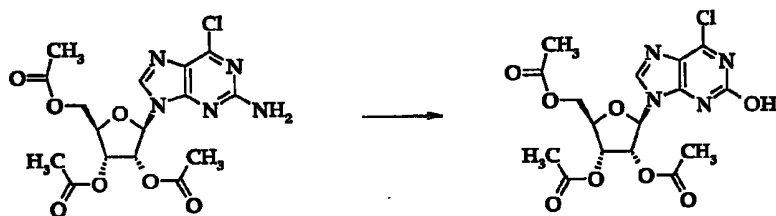
(3 x 250 ml), deretter fordelt mellom etyl acetat (200 ml) og vann (250 ml). Den endelige etyl acetat ekstraksjonen blir vasket en gang med vann (100 ml), tørket (Na_2SO_4), filtrert og tilsatt til de originale etyl acetat ekstraktene. De kombinerte organiske ekstraktene blir inndampet til tørrhet og fast rekrystallisert fra etanol (100 ml). Det krystallinske produktet blir oppsamlet ved filtrering, vasket med kald metanol, og tørket ved 75 °C/2 Torr i 24 timer. En annen avling blir oppnådd ved konsentrering av den opprinnelige væsken og en tredje avling kan bli oppsamlet ved kromatografi av den opprinnelige væsken.

10 Typisk utbytte: 62 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8,14 (s, 1H, H-8), 7,35 (s, 4H, Ar), 7,27 (br. s, 2H, NH_2), 5,78 (d, 1H, H-1', J = 6,0 Hz), 5,36 (d, 1H, 2'-OH, J = 6,6 Hz), 5,12 (d, 1H, 3'-OH, J = 4,7 Hz), 5,09 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 4,58 (dd, 1H, H-2', J = 5,8, 6,3 Hz), 4,40 (t, 2H, $\text{OCH}_2\text{-C}$, J = 6,7 Hz), 4,14 (dd, 1H, H-3', J = 4,5, 8,2 Hz), 3,92 (dd, 1H, O-C- CH_2 -, J = 6,7 Hz).

Eksempel 2: Syntese av 2-[2-(4-klorfenyl)etoksy]adenosin

Trinn C: Fremstilling av 6-klor-2-hydroksy-9-(2,3,5-tri-O-acetyl-D-ribofuranosyl)purin

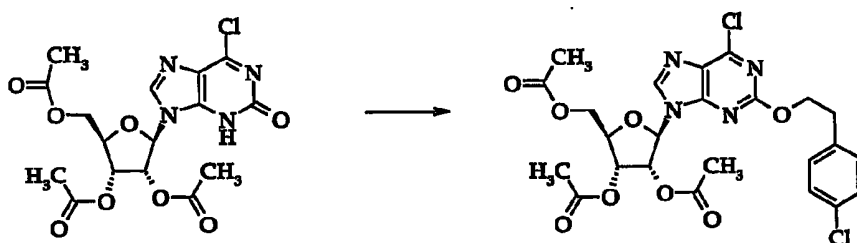


En suspensjon med 2-amin-6-klor-9-(2,3,5-tri-O-acetyl-D-ribofuranosyl)purin (291,2 g, 0,68 mol, Eksempel 1, Trinn B) i 2-propanol og vann (1:1, 15 560 ml) som ble oppvarmet for å oppnå homogenitet. Oppløsningen ble avkjølt til < 15 °C og deretter ble t-butyl nitrit (357 ml, 3,0 mol) tilsatt. Reaksjonen fikk anledning til å oppvarmes til romtemperatur og omrørt inntil gassutviklingen hadde avtatt. Reaksjonen ble fordelt mellom etyl acetat

(7,300 ml) og vann og fasene fikk anledning til å separere. Det vandige laget ble ytterligere ekstrahert med etyl acetat (2 x 7,300 ml) og de kombinerte organiske lagene ble tørket over magnesium sulfat, filtrert og fjernet under redusert trykk for å gi en viskøs olje. Typisk utbytte: Kvantitativt.

5

Trinn D: Fremstilling av 6-klor-2-[2-(4-klorfenyl)etoksy]-9-(2,3,5-tri-Q-acetyl-β-D-ribofuranosyl)purin



Til en blanding med 6-klor-2-hydroksy-9-(2,3,5-tri-Q-acetyl-β-D-ribofuranosyl)purin (Eksempel 2, Trinn C) og 2-(4-klorfenyl)etyl bromid (300,1 g, 1,36 mol) i dimetylformamid (7,280 ml), ble cesium karbonat (665 g, 2,04 mol) tilsatt. Reaksjonen fikk anledning til å omrøres under inert atmosfære i 32 timer. Reaksjonen ble konsentrert under redusert trykk og fordelt mellom diklormetan og vann. Det organiske laget ble tørket over magnesium sulfat, filtrert og inndampet under redusert trykk. Råproduktet ble rensset ved kolonne kromatografi eluert med acetat/heptaner for å gi et gult fast stoff med 6-klor-2-[2-(4-klorfenyl)etoksy]-9-(2,3,5-tri-Q-acetyl-β-D-ribofuranosyl)purin. Typisk utbytte: 64 %.

20 Trinn E: Fremstilling av 6-klor-2-[2-(4-klorfenyl)etoksy]adenosin

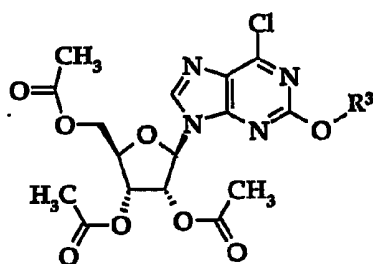
En reaktor ble fylt med 6-klor-2-[2-(4-klorfenyl)etoksy]-9-(2,3,5-tri-Q-acetyl-β-D-ribofuranosyl)purin (243,8 g, 0,43 mol, Eksempel 2, Trinn D) i etanol (3600 ml). Reaktoren blir avkjølt til under -33 °C, og ammoniakk (1500 g) blir fylt i reaktoren. Reaktoren ble forseglet, deretter oppvarmet til 100 °C og reaksjonen ble overvåket med HPLC. Ved fullføring (tilnærmet 5 timer), ble reaktoren avkjølt, luftet og innholdene konsentrert under redusert trykk.

- Råproduktet ble rensert ved kolonne kromatografi eluert med diklormetan/metanol. De rene fraksjonene ble konsentrert under redusert trykk til ca fire liter av oppløsningsmiddel og produktet samlet med vakuum filtrering. Det off-hvite faste stoffet ble vasket med diklormetan og tørket i vakuum for å gi
- 5 82 gram av analytisk ren (>99 %) produkt som et off-hvitt produkt. Ytterligere fraksjoner ble kombinert for å skaffe til veie ytterligere 73 g av produktet med lavere renhet (90 – 98 %). Kombinert typisk utbytte: 54 %.

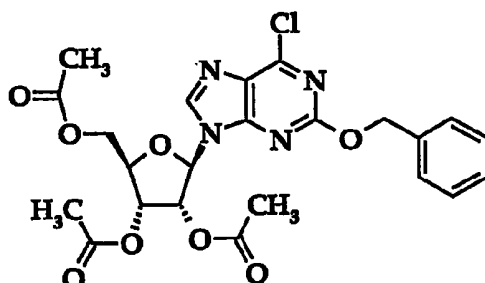
Eksempler 3 – 16: Ytterligere synteser.

- 10 Ved utnyttelse av fremgangsmåtene i Eksemplene 1 og 2 over, ble ytterligere forbindelser syntetisert som spesifisert i de følgende Eksempler 3 – 18. Den kjemiske strukturen til hver av de syntetiserte forbindelsene er spesifisert under med den generelle formelen til forbindelsene som er vist på toppen av
- 15 for Eksempler 9 – 16).

Eksempler 3 – 8:

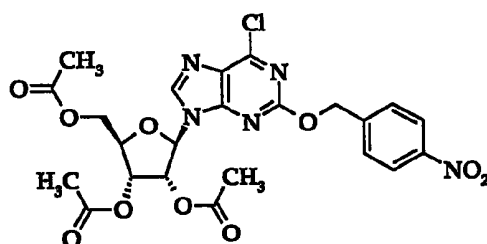


Eksempel 3: Fremstilling av 2-benzoyloksy-6-klor-9-(2,3,5-tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)purin



En forbindelse som har en struktur som formelen over ble fremstilt der substituenten R^3 er $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (benzyl) ved anvendelse som et alkyleringsmiddel benzyl bromid. Forbindelsen ($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_8$) ble isolert som en olje i 65 % utbytte fra deaminering og alkylering av 2-amin-6-klor-9-(2,3,5-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)purin (Eksempel 1, Trinn B) etter den generelle fremgangsmåten som er beskrevet i Eksempel 2, Trinnene C og D. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,93 (s, 3H); 2,10 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 4,25 (m, 1H); 4,39 (m, 2H); 5,47 (s, 2H); 5,76 (t, 1H, $J = 6$); 6,00 (t, 1H, $J = 6$); 6,27 (d, 1H, $J = 6$); 7,45 (m, 5H); 8,64 (s, 1H).

Eksempel 4: Fremstilling av 6-klor-2-(4-nitrobenzyloxy)-9-(2,3,5-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)purin



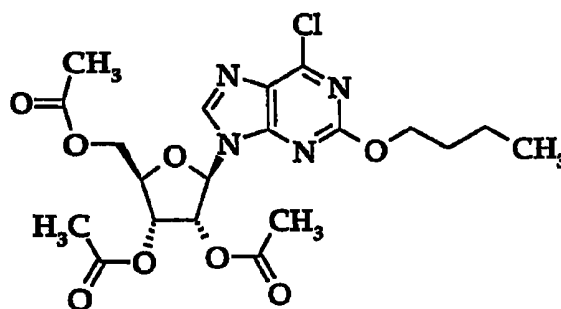
15

En forbindelse som har en struktur som formelen over ble fremstilt der substituenten R^3 er $-\text{CH}_2(4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4)$ (4-nitrobenzyl) ved anvendelse som et alkyleringsmiddel 4-nitrobenzyl bromid. Forbindelsen ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_{10}$) ble isolert i 60 % utbytte fra deaminering og alkylering av 2-amin-6-klor-9-(2,3,5-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)purin (Eksempel 1, Trinn B) etter den generelle fremgangsmåten som er beskrevet i Eksempel 2, Trinnene C og D som et fast

stoff med smeltepunkt på 178 – 180 °C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,94 (s, 3H); 2,05 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 4,10 (m, 1H); 4,33 (m, 2H); 5,65 (s, 2H); 5,72 (t, 1H, $J = 6$); 5,97 (t, 1H, $J = 6$); 6,26 (d, 1H, $J = 4$); 7,74 (d, 2H, $J = 8$); 8,27 (d, 2H, $J = 8$) 8,66 (s, 1H).

5

Eksempel 5: Fremstilling av 2-butyloksy-6-klor-9-(2,3,5-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)purin



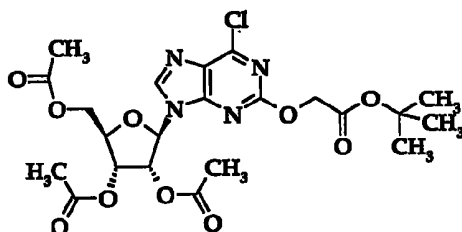
10

En forbindelse med strukturen som formelen over ble fremstilt der substituenten er

–CH₂CH₂CH₂CH₃ (n-butyl) ved anvendelse som alkyleringsmiddel 1-brombutan. Forbindelsen ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_8$) ble isolert som en olje i et 55 % utbytte fra deaminering og alkylering av 2-amin-6-klor-9-(2,3,5-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)purin (Eksempel 1, Trinn B) etter den generelle prosedyren som er beskrevet i Eksempel 2, Trinnene C og D. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,89 (t, 3H, $J = 6$), 1,42 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 1,95 (s, 3H); 2,06 (s, 3H); 2,10 (s, 3H); 4,00 (m, 1H); 4,20 (m, 2H); 4,40 (m, 2H); 5,75 (t, 1H, $J = 6$); 5,99 (t, 1H, $J = 6$); 6,25 (d, 1H, $J = 4$); 8,61 (s, 1H).

20

Eksempel 6: Fremstilling av (6-klor-9-(2,3,5-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)purin-2-yl)oksyeddiksyre tert-butyl ester

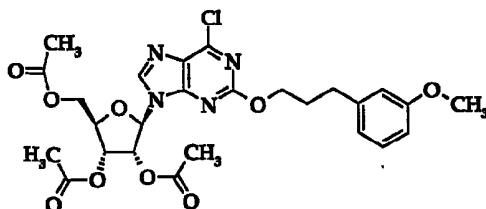


En forbindelse med en struktur som formelen over ble fremstilt der substituenten R^3 er

- 5 - $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ved anvendelse som et alkyleringsmiddel av *tert*-butyl bromacetat ($-\text{BrCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$). Forbindelsen ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_{10}$) ble isolert som en olje i 40 % utbytte fra deaminering og alkylering av 2-amin-6-klor-9-(2,3,5-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)purin (Eksempel 1, trinn B) ved å følge den generelle fremgangsmåten som er beskrevet i eksempel 2, Trinnene C og D.

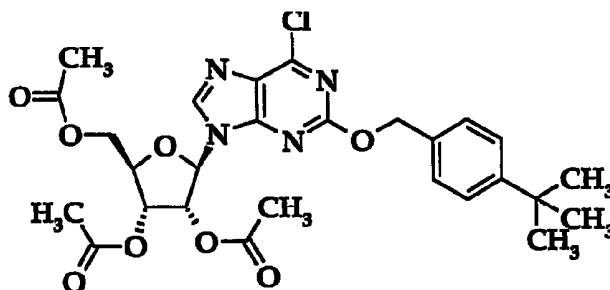
10

Eksempel 7: Fremstilling av 6-klor-2-[3-(3-metoksyfentyl)propyloksy]-9-(2,3,5-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)purin



- En forbindelse med strukturen som ovenfornevnte formel der substituenten R^3 er $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(3-\text{OCH}_3)\text{C}_6\text{H}_4$ ved anvendelse som et alkyleringsmiddel av 3-(3-metoksyfenyl)propyl bromid ($-\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(3-\text{OCH}_3)\text{C}_6\text{H}_4$). Forbindelsen ($\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_9$) ble isolert i 30 % utbytte som en olje fra deaminering og alkylering av 2-amin-6-klor-9-(2,3,5-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)purin (Eksempel 1, Trinn B) etter den generelle fremgangsmåten som er beskrevet i Eksempel 2, Trinnene C og D.
- 15
- 20

Eksempel 8: Fremstilling av 2-[4-(*tert*-butyl)benzyloksy]-6-klor-9-(2,3,5-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)purin



En forbindelse med struktur som formelen over ble fremstilt der substituenten R³ er

- 5 -CH₂-4-(C(CH₃)₃)C₆H₄ (4-*tert*-butylbenzyl) ved anvendelse som et alkyleringsmiddel av 4-(*tert*-butyl)benzyl bromid (-BrCH₂-4-(C(CH₃)₃)C₆H₄).

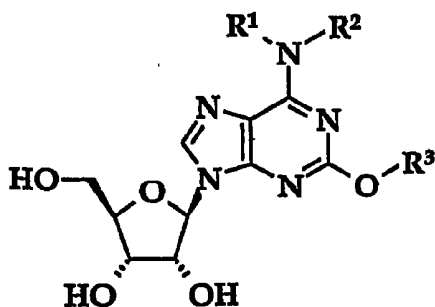
Forbindelsen (C₂₇H₃₁ClN₄O₈) ble isolert som et fast stoff med smeltepunkt 58 - 60 °C i 45 % utbytte fra deaminering og alkylering av 2-amin-6-klor-9-(2,3,5-tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)purin (Eksempel 1, Trinn B) ved å følge den

- 10 generelle fremgangsmåten som er beskrevet i Eksempel 2, Trinnene C og D.

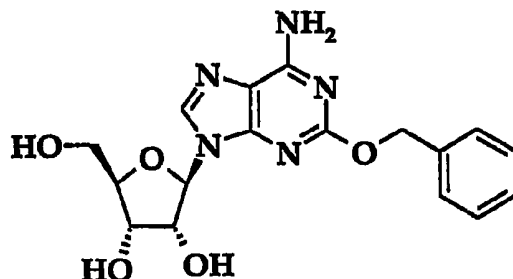
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,32 (s, 9H); 2,08 (s, 3H); 2,10 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 4,37 (m, 1H); 5,48 (s, 2H); 5,63 (t, 1H, J = 6); 5,89 (t, 1H, J = 6); 6,15 (d, 1H, J = 4); 7,43 (bs, 4H); 8,09 (s, 1H).

15

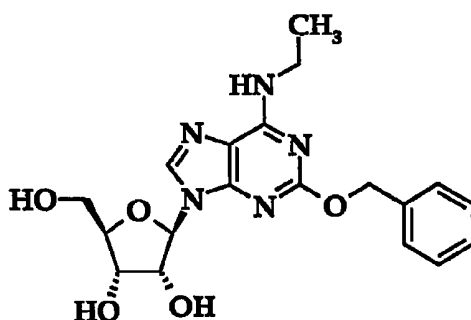
Eksempler 9 – 16:



Eksempel 9: Fremstilling av 2-benzyloksyadenosin



En forbindelse med struktur som formelen over ble fremstilt der substituentene R^1 og R^2 er hydrogen og R^3 er benzyl ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$). Forbindelsen ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5$) ble fremstilt ved reaksjon av ammoniakk med 2-benzyloksy-6-klor-9-(2,3,5-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)purin (Eksempel 3) som beskrevet i Eksempel 2, Trinn E. Sluttproduktet ble isolert i 70 % utbytte som et fast stoff med smeltepunkt på 178 -179 °C. ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3,49 (m, 1H); 3,61(m, 1H); 3,9 (m, 1H); 4,12 (m, 1H); 4,58 (m, 1H); 5,18 (d, 2H, $J=4$); 5,3 (s, 2H); 5,42 (d, 1H, $J=6$); 5,79 (d, 1H, $J=6$); 7,37 (m, 7H); 8,16 (s, 1H).

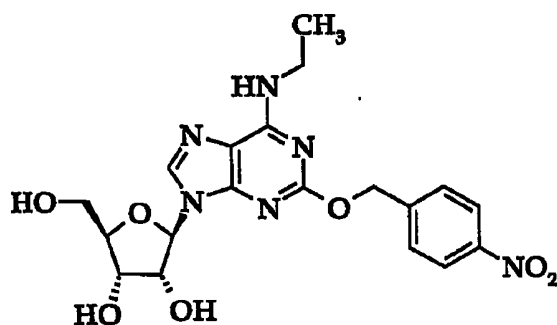
Eksempel 10: Fremstilling av 2-benzyloksy- N^6 -etyladenosin

En forbindelse med struktur som formelen over ble fremstilt der substituenten R^1 er $-\text{CH}_2\text{CH}_2$, R^2 er hydrogen, og R^3 er benzyl ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$). Forbindelsen ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5$) ble fremstilt ved reaksjon av etylamin med 2-benzyloksy-6-klor-9-(2,3,5-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)purin (Eksempel 3) som beskrevet i Eksempel 2, Trinn E. Sluttproduktet ble isolert i 40 % utbytte som et fast stoff

med smeltepunkt på 170 – 171 °C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,13 (t, 3H, $J = 8$); 3,6 (m, 4H); 3,9 (m, 1H); 4,1 (m, 1H); 4,5 (m, 1H); 5,18 (m, 2H); 5,32 (s, 2H); 5,42 (d, 1H, $J = 6$); 5,78 (d, 1H, $J = 6$); 7,41 (m, 5H); 7,93 (bm, 1H); 8,15 (s, 1H).

5

Eksempel 11: Fremstilling av 2-(4-nitrobenzyl)oksy- N^6 -etyladenosin



En forbindelse med en struktur som formelen over ble fremstilt der

10 substituenten R^1 er

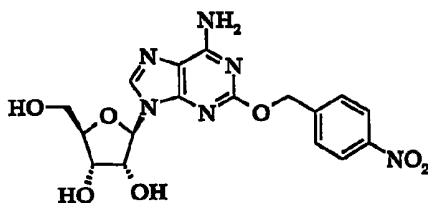
$-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^3 er hydrogen, og R^3 er 4-nitrobenzyl ($-\text{CH}_2(4\text{-nitro})\text{C}_6\text{H}_4$).

Forbindelsen ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_7$) ble fremstilt ved reaksjon av etylamin med 6-klor-2-(4-nitrobenzyl)oksy-9-(2,3,5-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)purin (Eksempel 4) som beskrevet i Eksempel 2, Trinn E. Sluttproduktet ble isolert i 60 % utbytte

15 som et fast stoff med et smeltepunkt på 210 – 213 °C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,05 (t, 3H, $J = 8$); 3,4 (m, 2H); 2,5 (m, 1H); 3,6 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 4,6 (m, 1H); 5,2 (m, 2H); 5,4 (d, 1H, $J = 6$); 5,45 (s, 2H); 5,8 (d, 1H, $J = 6$); 7,8 (d, 2H, $J = 8$); 8 (bt, 1H); 8,2 (s, 1H); 8,25 (d, 2H, $J = 8$).

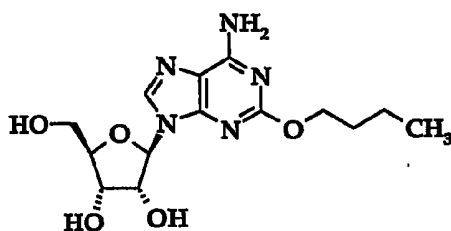
20

Eksempel 12: Fremstilling av 2-(4-nitrobenzyl)oksyadenosin



En forbindelse med en struktur som formelen over ble fremstilt der substituentene R^1 og R^2 er hydrogen og R^3 er 4-nitrobenzyl ($-\text{CH}_2(4\text{-nitro})\text{C}_6\text{H}_4$). Forbindelsen ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_7$) ble fremstilt ved reaksjon av ammoniakk med 6-klor-2-(4-nitrobenzyl)oksy-9-(2,3,5-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)purin (Eksempel 4) som beskrevet i Eksempel 2, Trinn E. Sluttproduktet ble isolert i 80 % utbytte som et fast stoff med et smeltepunkt på 174 – 176 °C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 3,5 (m, 1H); 3,6 (m, 1H); 3,8 (d, 1H, $J = 4$); 4,1 (m, 1H); 4,56 (m, 1H); 5,16 (m, 2H); 5,4 (d, 1H, $J = 6$); 5,47 (s, 2H); 5,77 (d, 1H, $J = 6$); 7,43 (bs, 2H); 7,7 (d, 2H, $J = 8$); 8,18 (s, 1H); 8,24 (d, 2H, $J = 8$).

Eksempel 13: Fremstilling av 2-butoksyadenosin

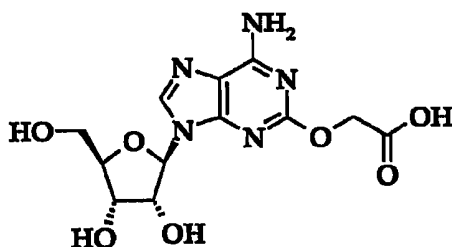


En forbindelse med struktur som formelen over ble fremstilt der substituentene R^1 og R^2 er hydrogen og R^3 er *n*-butyl ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Forbindelsen ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5$) ble fremstilt ved reaksjon av ammoniakk med 2-butyloksy-6-klor-9-(2,3,5-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)purin (Eksempel 5) som beskrevet i Eksempel 2, Trinn E. Sluttproduktet ble isolert i 30 % utbytte som et fast stoff med et smeltepunkt på 145 – 146 °C.

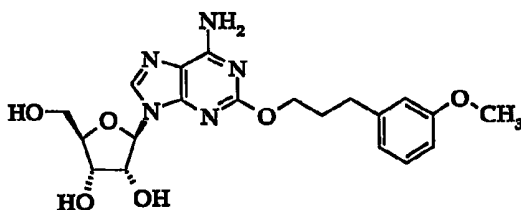
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,9 (t, 3H); 1,37 (m, 2H, $J = 8$); 1,65 (m, 2H, $J = 8$); 1,65 (m, 2H, $J = 8$); 3,66 (m, 2H); 3,97 (m, 1H); 4,18 (m, 3H); 4,57 (m, 1H); 4,95 (d, 1H, $J = 6$); 5,23 (m, 2H); 5,78 (d, 1H, $J = 6$); 6,9 (bs, 2H); 7,94 (s, 1H).

Eksempel 14: Fremstilling av 2-karboksymetoksyadenosin



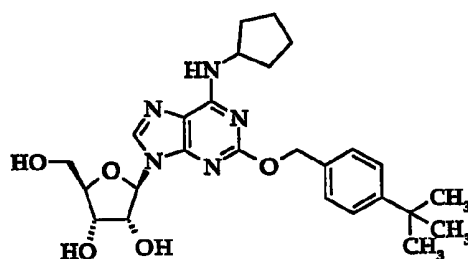
En forbindelse med struktur som formelen over ble fremstilt der substituentene R¹ og R² er hydrogen og R³ er –CH₂COOH. Forbindelsen (C₁₂H₁₅N₅O₇) ble fremstilt ved reaksjon av ammoniakk med 6-klor-9-(2,3,5-tri-O-acetyl-β-D-ribofuran-osyl)purin-2-yl)oksyeddiksyre tert-butyl ester (Eksempel 6) som beskrevet i Eksempel 2, Trinn E. Sluttproduktet ble isolert i 70 % utbytte som et fast stoff med et smeltepunkt på 200 – 203 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 3,4 (m, 1H); 3,55 (m, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,11 (m, 1H); 4,56 (m, 1H); 4,74 (bs, 1H); 4,78 (s, 2H); 5,3 (bs, 2H); 5,75 (d, 1H, J = 6); 7,36 bs, 2H); 8,15 s, 1H); 12,6 (bs, 1H).

Eksempel 15: Fremstilling av 2-[3-(3-metoksyfenyl)propyloksy]adenosin



En forbindelse med struktur som formelen over ble fremstilt der substituentene R¹ og R² er hydrogen og R³ er –CH₂CH₂CH₂(3-OCH₃)C₆H₄. Forbindelsen (C₂₀H₂₅N₅O₆) ble fremstilt ved reaksjon av ammoniakk med 6-klor-2-[3-(3-metoksyfenyl)propyloksy]-9-(2,3,5-tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)purin (Eksempel 7) som beskrevet i Eksempel 2, Trinn E. Sluttproduktet ble isolert i 10 % utbytte som et fast stoff med et smeltepunkt på 85 - 87 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,97 (t, 3H, J = 6); 2,69 (t, 2H, J = 6); 3,54 (m, 2H); 3,71 (s, 3H); 3,95 (m, 1H); 4,15 (m, 3H); 4,58 (m, 1H); 5,19 (m, 2H); 5,42 (d, 1H, J = 6); 5,77 (d, 1H, J = 6); 6,77 (m, 3H); 7,19 (t, 1H, 8); 7,3 (bs, 2H); 8,14 (s, 1H).

Eksempel 16: Fremstilling av 2-[4-(tert-butyl)benzyloxy]-N⁶-
cyklopentyladenosin



5

En forbindelse med struktur som formelen over ble fremstilt der substituentene R¹ er cyklopentyl, R² er hydrogen og R³ er -CH₂(4-(C(CH₃)₃)C₆H₄ (4-*tert*-butylbenzyl). Forbindelsen (C₂₅H₃₅N₅O₅) ble fremstilt ved
 10 reaksjon av ammoniakk med 2-[4-(tert-butyl)benzyloxy]-6-klor-9-(2,3,5-tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)purin (Eksempel 8) som beskrevet i Eksempel 2, Trinn E. Sluttproduktet ble isolert i 50 % utbytte som et fast stoff med et smeltepunkt på 118 – 120 °C. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,3 (s, 9H); 1,6 (m, 6H); 2,0 (m, 3H); 3,46 (m, 3H); 3,75 (m, 1H); 3,89 (m, 1H); 4,28 (s, 1H); 4,42 (m, 2H); 5,1 (m, 1H);
 15 5,29 (s, 2H); 5,7 (d, 1H); 5,7 (m, 1H); 7,35 (s, 4H); 7,57 (bs, 1H).

De følgende siteringene har blitt referert til her. Disse referansene er inkorporert her med referanse i sin helhet.

- 20 1. Montesinos, M.C.; Gadangi, P.; Longaker, M.; Sung, J.; Levine, J.; Nilsen, D.; Reibman, J.; Li, M.; Jiang, C.-K.; Hirschorn, R.; Recht, P.A.; Onstad, E.; Levin, R. I.; Cronstein, B. N. Wound healing is accelerated by agonists og adenosine A₂ (G_{qs}-linked) receptors. *J. Exp. Med.*, 1997, **186**, 1615 - 1620.
- 25 2. Marumoto, R.; Yoshioka, Y.; Miyashita, O.; Shima, S.; Imai, K.; Kawazoe, K.; Honjo, M., Synthesis and coronary vasodilating activity of 2-substituted adenosines. *Chem. Pharm. Bull.* 1995, **23**, 759 – 774.

3. Ueeda, M.; Thompson, R.D.; Arroyo, L.H.; Olsson, R.A. 2-Alkoxyadenosines: Potent and selective agonists at the coronary artery A_2 adenosine receptor. *J. Med. Chem.*, 1991, **34**, 1334 – 1339.
4. Ueeda, M.; Thompson, R.D.; Arroyo, L.H.; Olsson, R.A. 2-Alkoxyadenosines:
5 Potent and selective agonists at the coronary artery A_2 adenosine receptor. *J. Med. Chem.*, 1991, **34**, 1340 – 1344.

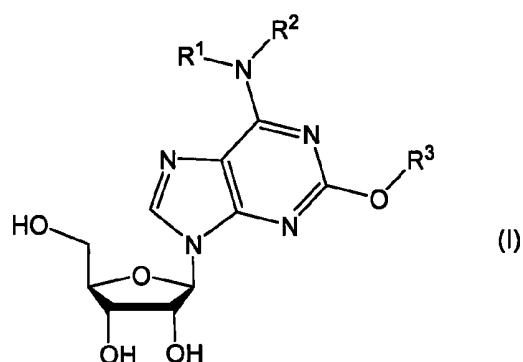
Oppfinnelsen har blitt beskrevet i detalj med referanse til foretrukkede utførelsesformer. Det skal imidlertid bemerkes at personer med
10 kunnskap innen fagområdet, ved vurdering av beskrivelsen, kan gjøre modifikasjoner og forbedringer innenfor oppfinnelsestanken og rekkevidden av oppfinnelsen.

|

P a t e n t k r a v

1.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I



5

I

der:

R¹ og R² er uavhengig av hverandre hydrogen, alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, cykloalkenyl, substituert cykloalkenyl, aralkyl, substituert aralkyl, aryl, substituert aryl, heteroaryl, heterocyklisk, eller dersom tatt sammen med nitrogenatomet, danner en azetidin ring eller en 5-6 leddet heterocyklisk ring som inneholder totalt en til fire heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel;

10

R³ er alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, aralkyl, substituert aralkyl, aralkenyl eller substituert aralkenyl,

15

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

den omfatter trinnene med

(f) oppvarme guanosin med et overskudd av acyleringsmiddel i nærvær av en base og et oppløsningsmiddel ved en reaksjonstemperatur på 20 °C til 120 °C for en reaksjonstid på 20 minutter til 30 timer;

20

(g) behandle produktet fra trinn (a) i et oppløsningsmiddel med en velegnet klorid kilde ved en reaksjonstemperatur fra 10 °C til 120 °C for en reaksjonstid fra 5 minutter til 8 timer;

(h) hydrolysere produktet fra trinn (b) ved diazotisering med en alkyl nitrit eller natrium nitrit og en uorganisk syre i en blanding av vann og en

25

lavere alkohol ved en reaksjonstemperatur på – 10 °C til 60 °C for en reaksjonstid på 20 minutter til 24 timer;

- (i) tilsetning til det beskyttede 6-klor-2-hydroksy-9-(β -D-ribofuranosyl)-purin fra trinn (c) i et oppløsningsmiddel, en base og et passende alkyleringsmiddel, ved en temperatur på 0 °C til 120 °C for en reaksjonstid på 30 minutter til 48 timer; og
- (j) oppløse produktet fra trinn (d) i et alkoholisk oppløsningsmiddel som deretter blir behandlet med ammoniakk eller et passende primært eller sekundært amin ved en reaksjonstemperatur på – 70 °C til 120 °C for en reaksjonstid på 20 minutter til 48 timer og ett til femti atmosfærers trykk; inndampe reaksjonsblandingen; deretter rensing av produktet ved rekrystallisering fra et passende oppløsningsmiddel eller kromatografi eller en kombinasjon av disse to metodene.

15 2.

Fremgangsmåte i følge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

acyleringsmiddelet i trinn (a) blir valgt fra gruppen som består av acetyl klorid, eddik anhydrid, propionyl klorid, propion anhydrid, benzoyl klorid, benzo anhydrid, fenyl acetyl klorid og fenoksyacetyl klorid.

3.

Fremgangsmåte i følge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

25 basen i trinn (a) blir valgt fra gruppen som består av pyridin, 4-dimetylamino-pyridin, 4-pyrroldinyl-pyridin, N,N-dimetylanilin, N-etyl-N-metylanilin, N,N-dietylanilin, trimetylamin, trietylamin, N,N-dimetyl amin, N,N-dimetyl-isopropyl amin og N,N-dietylmetyl amin.

30 4.

Fremgangsmåte i følge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

oppløsningsmidlet i trinn (a) blir valgt fra gruppen som består av dimetylformamid, dimetylacetamid, pyridin, acetonitril, tetrahydrofuran, heksametylfosforamid og 1,4-dioksan.

5 5.

Fremgangsmåte i følge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

oppløsningsmidlet i trinn (b) blir valgt fra gruppen som består av acetonitril, diklormetan, kloroform, karbon tetraklorid, 1,2-dimetoksyetan, tetrahydrofuran, dimetylformamid, heksametylfosforamid, 1,4-dioksan, 1,2-dikloretan, di(etylen glykol) dietyl eter og 2-metoksyetyl eter.

10

6.

Fremgangsmåte i følge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

klorid kilden i trinn (b) blir valgt fra gruppen som består av fosfor oksyklorid, tionyl klorid, fosfor pentaklorid, klogass, karbon tetraklorid / trifenyfosfin, diklortrifenyfosforan eller trifenyantimon diklorid.

15

20 7.

Fremgangsmåte i følge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

det tertiære aminet i trinn (b) blir valgt fra gruppen som består av N,N-dimetylanilin, N-etyl-N-metylanilin, N,N-dietylanilin, trimetylamin, trietylamin, N,N-dimetyl amin, N,N-dimetylisopropyl amin og N,N-dietylmetyl amin.

25

8.

Fremgangsmåte i følge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

alkyl nitrit i trinn (c) blir valgt fra gruppen fra gruppen som består av *tert*-butyl nitrit, *iso*-amyl nitrit, og *n*-butyl nitrit.

30

9.

Fremgangsmåte i følge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

den lavere alkoholen i trinn (c) blir valgt fra gruppen som består av metanol, 1-

- 5 propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol, amyl alkohol og isoamyl alkohol.

10.

Fremgangsmåte i følge krav 1,

- 10 k a r a k t e r i s e r t v e d a t

den uorganiske syren i trinn (c) blir valgt fra gruppen som består av saltsyre, bromsyre, salpetersyre og svovelsyre.

11.

- 15 Fremgangsmåte i følge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

basen i trinn (d) blir valgt fra gruppen som består av litium karbonat, natrium karbonat, kalium karbonat, cesium karbonat, natrium hydroksid, kalium hydroksid, natrium hydrid, natrium *tert*-butoksid og kalium *tert*-butoksid.

20

12.

Fremgangsmåte i følge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

oppløsningsmidlet i trinn (d) blir valgt fra gruppen som består av

- 25 dimetylformamid, dimetylacetamid, dimetylsulfoksid, heksametylfosforamid, 1,2-dimetoksyetan, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran og 2-metoksyetyl eter.

13.

Fremgangsmåte i følge krav 1,

- 30 k a r a k t e r i s e r t v e d a t

det alkoholiske oppløsningsmidlet i trinn (e) blir valgt fra gruppen som består av metanol, etanol, 1-propanol og 2-propanol.

14.

Fremgangsmåte for fremstilling av 2-[2-(4-klorfenyl)etoksy]adenosin

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

5 den omfatter

- (a) behandle guanosin med et overskudd av acyleringsmiddel i nærvær av en base og et oppløsningsmiddel ved en reaksjonstemperatur på 20 °C til 120 °C for en reaksjonstid på 20 minutter til 30 timer;
- (f) behandle produktet fra trinn (a) i et oppløsningsmiddel med en velegnet klorid kilde, ved en reaksjonstemperatur fra 10 °C til 120 °C for en reaksjonstid fra 5 minutter til 8 timer;
- (g) hydrolysere produktet fra trinn (b) ved diazotisering med en alkyl nitrit eller natrium nitrit og en uorganisk syre i en blanding av vann og en lavere alkohol ved en reaksjonstemperatur fra – 10 °C til 60 °C for en reaksjonstid på 20 minutter til 24 timer;
- (h) tilsette til det beskyttede 6-klor-2-hydroksy-9-(β-D-ribofuranosyl)purin fra trinn (c) i et oppløsningsmiddel, en base og et passende alkyleringsmiddel, ved en temperatur på 0 °C til 120 °C for en reaksjonstid på 30 minutter til 48 timer; og
- (i) oppløse produktet fra trinn (d) i et alkoholisk oppløsningsmiddel som deretter blir behandlet med ammoniakk eller et passende primært eller sekundært amin ved en reaksjonstemperatur på – 70 °C til 120 °C for en reaksjonstid på 20 minutter til 48 timer og ett til femti atmosfærers trykk; inndampe reaksjonsblandingen; deretter rense produktet ved rekrySTALLISERING fra et passende oppløsningsmiddel eller kromatografi eller en kombinasjon av disse to metodene.

15.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

30 k a r a k t e r i s e r t v e d a t

acyleringsmiddelet i trinn (a) blir valgt fra gruppen som består av acetyl klorid, eddik anhydrid, propionyl klorid, propion anhydrid, benzoyl klorid, benzo anhydrid, fenyl acetyl klorid og fenoksyacetyl klorid.

5 16.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

basen i trinn (a) blir valgt fra gruppen som består av pyridin, 4-

dimetylaminopyridin, 4-pyrrodinyl-pyridin, N,N-dimetylanilin, N-etyl-N-

10 metylanilin, N,N-dietylanilin, trimetylamin, trietylamin, N,N-dimetyl amin, N,N-dimetyl-isopropyl amin og N,N-dietylmetyl amin.

17.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

15 k a r a k t e r i s e r t v e d a t

oppløsningsmidlet i trinn (a) blir valgt fra gruppen som består av

dimetylformamid, dimetylacetamid, pyridin, acetonitril, tetrahydrofuran,

heksametylfosforamid og 1,4-dioksan.

20 18.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

oppløsningsmidlet i trinn (b) blir valgt fra gruppen som består av acetonitril,

diklormetan, kloroform, karbon tetraklorid, 1,2-dimetoksyetan, tetrahydrofuran,

25 dimetylformamid, heksametylfosforamid, 1,4-dioksan, 1,2-diklorethan, di(etylen glykol) dietyl eter og 2-metoksyetyl eter.

19.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

30 k a r a k t e r i s e r t v e d a t

klorid kilden i trinn (b) blir valgt fra gruppen som består av fosfor oksyklorid, tionyl klorid, fosfor pentaklorid, klorgass, karbon tetraklorid / trifenyfosfin, diklortrifenyfosforan eller trifenyantimon diklorid.

5 20.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

det tertiære aminet i trinn (b) blir valgt fra gruppen som består av N,N-dimetylanilin, N-etyl-N-metylanilin, N,N-dietylanilin, trimetylamin, trietylamin,

10 N,N-dimetyl amin, N,N-dimetylisopropyl amin og N,N-dietylmetyl amin.

21.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

15 alkyl nitrit i trinn (c) blir valgt fra gruppen som består av *tert*-butyl nitrit, *iso*-amyl nitrit, og *n*-butyl nitrit.

22.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

20 k a r a k t e r i s e r t v e d a t

den lavere alkoholen i trinn (c) blir valgt fra gruppen som består av metanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol, amyl alkohol og isoamyl alkohol.

25 23.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

den uorganiske syren i trinn (c) blir valgt fra gruppen som består av saltsyre, bromsyre, salpetersyre og svovelsyre.

30

24.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

basen i trinn (d) blir valgt fra gruppen som består av litium karbonat, natrium karbonat, kalium karbonat, cesium karbonat, natrium hydroksid, kalium hydroksid, natrium hydrid, natrium *tert*-butoksid og kalium *tert*-butoksid.

5

25.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

oppløsningsmidlet i trinn (d) blir valgt fra gruppen som består av

- 10 dimetylformamid, dimetylacetamid, dimetylsulfoksid, heksametylfosforamid, 1,2-dimetoksyetan, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran og 2-metoksyetyl eter.

26.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

- 15 k a r a k t e r i s e r t v e d a t

det alkoholiske oppløsningsmidlet i trinn (e) blir valgt fra gruppen som består av metanol, etanol, 1-propanol og 2-propanol.

27.

- 20 Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

acyleringsmidlet i trinn (a) er eddik anhydrid.

28.

- 25 Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

basen i trinn (a) er pyridin.

29.

- 30 Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

oppløsningsmidlet i trinn (a) er dimetylformamid.

30.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

5 reaksjonstemperaturen i trinn (a) er 90 °C til 100 °C.

31.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

10 reaksjonstiden i trinn (a) er 3 til 6 timer.

32.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

15 oppløsningsmidlet i trinn (b) er acetonitril.

33.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

20 klorid kilden i trinn (b) er fosfor oksyklorid.

34.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

25 det tertiære aminet i trinn (b) er N,N-dimetylanilin.

35.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

30 reaksjonstemperaturen i trinn (b) er mellom 40 °C og 80 °C.

36.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

5 reaksjonstiden i trinn (b) er mellom 5 minutter og 30 minutter.

37.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

10 alkyl nitrit i trinn (c) er *tert*-butyl nitrit.

38.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

15 den lavere alkoholen i trinn (c) er *tert*-butyl alkohol.

39.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

20 reaksjonstemperaturen i trinn (c) er fra 0 °C til 30 °C.

40.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

25 reaksjonstiden i trinn (c) er fra 1 time til 4 timer.

41.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

30 oppløsningsmidlet i trinn (d) er dimetylformamid.

42.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

5 basen er cesium karbonat.

43.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

10 reaksjonstiden i trinn (d) er fra 20 til 30 timer.

44.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

15 reaksjonstemperaturen i trinn (d) er fra 15 °C til 30 °C.

45.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

20 alkyleringsmidlet i trinn (d) blir valgt fra gruppen som består av 2-(4-
klorfenyl)etyl klorid, 2-(4-klorfenyl)etyl bromid, 2-(4-klorfenyl)etyl jodid, 2-(4-
klorfenyl)etyl mesylat, 2-(4-klorfenyl)etyl triflat, og 2-(4-klorfenyl)etyl tosylat.

46.

25 Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

oppløsningsmidlet i trinn (e) er etanol.

47.

30 Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

aminet i trinn (e) er ammoniakk.

48.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

5 reaksjonstemperaturen i trinn (e) er mellom 60 °C og 110 °C.

49.

Fremgangsmåte i følge krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

10 trykket i trinn (e) er mellom tretti og førti-fem atmosfærers trykk.