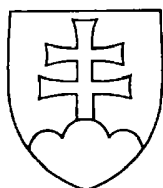


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **22. 9. 2000**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/156 828**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **30. 9. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **1. 4. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **4/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/IB00/01353**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO01/23399**

(11), (21) Číslo dokumentu:

418-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

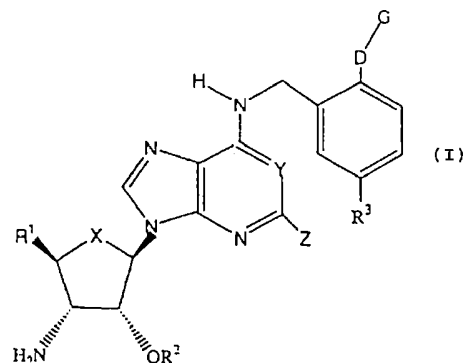
(51) Int. Cl.⁷:

**C07H 19/16,
C07D471/04,
C07D473/34,
A61K 31/7076,
A61K 31/437,
A61K 31/522,
A61P 9/10
/(C07D471/04,
C07D235:00,
C07D221:00)**

- (71) Prihlasovateľ: **Pfizer Products Inc., Groton, CT, US;**
(72) Pôvodca: **Masamune Hiroko, Noank, CT, US;
Deninno Michael Paul, Groton, CT, US;
Scott Robert William, Groton, CT, US;**
(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Zlúčeniny na liečenie ischémie**

- (57) Anotácia:
Agonisty receptora adenosínu A-3 všeobecného vzorca (I),
farmaceutické kompozície, ktoré takéto inhibítory obsahu-
jú, a použitie týchto inhibítorov na prípravu liečiva na lie-
čenie ischémie, najmä perioperačného ischemického po-
škodenia myokardu.



na použitie
Zlúčeniny na liečenie ischémie

Podstata vynálezu

Vynález sa týka agonistov receptoru adenosínu A-3, farmaceutických kompozícií, ktoré také inhibítory obsahujú a použitia týchto inhibítorov na liečenie napríklad ischémie, predovšetkým perioperačného ischemického poškodenia myokardu, u cicavcov, vrátane ľudí.

Doterajší stav techniky

Ischemické poškodenie myokardu sa vyskytuje pri ambulantných pacientoch a tiež ako perioperačná okolnosť a môže sa vyvinúť v náhlu smrť, infarkt myokardu alebo hromadivé srdcové zlyhanie. V medicíne stále pretrváva potreba ischemickému poškodeniu myokardu, predovšetkým perioperačnému, zabrániť alebo ho minimalizovať. O takej terapii je možné predpokladať, že bude terapiou zachraňujúcou život, ktorá zníži hospitalizáciu, zvýši kvalitu života a zníži celkové náklady zdravotnej starostlivosti o ohrozených pacientov.

Farmakologická kardioprotekcia by znížila incidencia a progresiu infarktu a dysfunkcie myokardu, ku ktorým dochádza pri operácii (perioperačne). Okrem zníženia poškodenia myokardu a zlepšenia postischemickej funkcie myokardu pri pacientoch s ischemickou chorobou srdcovou by kardioprotekcia tiež znížila incidenciu srdcovej morbidity a mortalitu, ktorej príčinou sú infarkty a dysfunkcie myokardu, pri ohrozených pacientoch (tzn. pacientoch, ktorí sú starší ako 65 rokov, neznášajú námahu, trpia chorobou koronárnych artérií, diabetes mellitus alebo hypertenziou), pri ktorých je potrebné vykonať nesrdcovú operáciu.

V US patente č. 5 604 210 je opísané použitie určitých zlúčenín adenosínového typu na prevenciu alebo liečenie edému mozgu, vnútrolebečného krvácania a mozgového infarktu.

V US patente č. 5 688 774 sú opísané selektívne agonisty A_3 , konkrétne adenínové zlúčeniny so zvolenými substituentmi v polohách 2, 6 a 9 a príbuzné substituované zlúčeniny, predovšetkým zlúčeniny, ktoré obsahujú substituenty na benzylovej a/alebo uroamidovej skupine, ako činidlá, ktoré aktivujú receptor A_3 .

V US patente č. 5 773 423 je opísaný N^6 -benzyladenozín-5'-N-uroamid a nemu príbuzné substituované zlúčeniny, predovšetkým zlúčeniny, ktoré obsahujú substituenty na benzylovej a/alebo uroamidovej skupine, a modifikované xantín-ribozidy na aktiváciu receptoru adenosínu A_3 .

V J. Med. Chem. 1994, 37, 636 až 646, "Structure-Activity Relationships of N^6 -Benzyladenosine-5'-uroamides as A_3 -Selective Agonists" je opísaná syntéza analógov adenosínu modifikovaných v 5' polohe ako uroamidy a/alebo ako N^6 -benzylderiváty, ktoré sú potenciálne užitočné ako farmakologické a biochemické sondy pre receptory A_3 .

V J. Med. Chem. 1995, 38, 1174 až 1188, "Search for New Purine- and Ribose-Modified Adenosine Analogues as Selective Agonists and Antagonists at Adenosine Receptors" sa uvádza, že bola stanovená väzbová afinita radu rôznych derivátov adenosínu v miestach receptorov adenosínu A_1 , A_2 a A_3 . Konkrétne sa zistilo, že 3'- β -aminozlúčeniny nevykazujú žiadnu aktivitu.

V J. Med. Chem. 1995, 38, 1720 až 1735, "Structure-Activity Relationship of 9-Alkyladenine and Ribose-Modified Adenosine Derivatives at Rat A_3 Adenosine Receptors" je opísaná syntéza 9-alkyladenínových derivátov a ribózamodifiko-

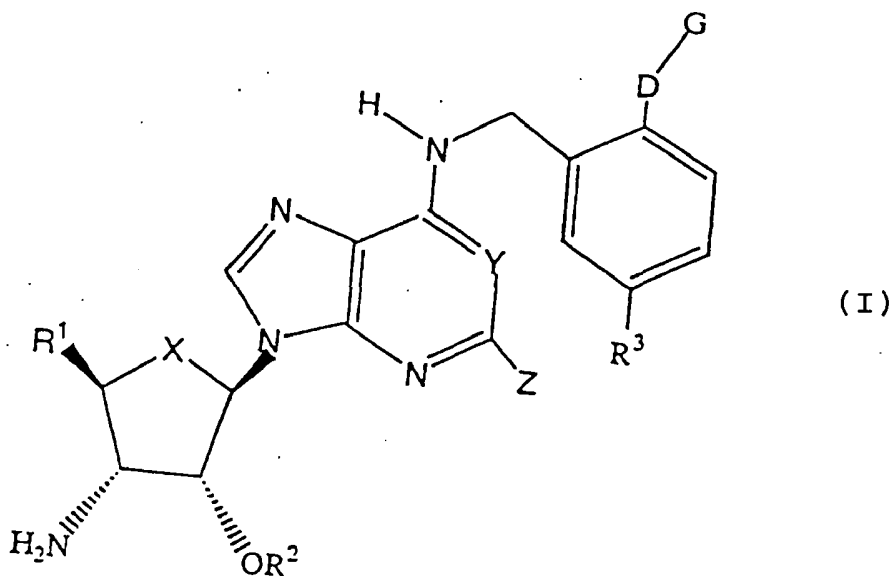
vaných derivátov N⁶-benzyladenozínu vedúca k vyvinutiu nových agonistov potkanieho receptora adenosínu A₃.

V US patente č. 5 817 760 sú opísané rekombinantné ľudské receptory adenosínu A₁, A_{2a}, A_{2b} a A₃, ktoré boli pripravené postupmi klonovania cDNA a polymerázou katalyzované reťazové reakcie. Rekombinantné receptory adenosínu je možné využiť pri skúškach vykonávaných za účelom identifikácie a hodnotenia entít, ktoré sa viažu alebo podporujú väzbu k receptorom adenosínu.

Napriek tomu, že došlo k určitému pokroku, je zjavné, že potreba liečenia perioperačnej ischémie myokardu pretrváva.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I



kde

X predstavuje oxy, metylén alebo tioskupinu;

- Y predstavuje skupinu CH alebo N;
- Z predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkyloxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, trifluórmetylskupinu alebo halogén;
- R¹ predstavuje hydroxymetylskupinu, alkoxy-metylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, cykloalkoxy-metylskupinu s 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkoxylovej časti, karboxyskupinu, alkoxy-karbonylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, cykloalkoxykarbonylskupinu s 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkoxylovej časti, 1,1-amino-iminometylskupinu, 1,1-(mono-N- alebo di-N,N-alkyl-amino)iminometylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, 1,1-(mono-N- alebo di-N,N-cykloalkylamino)iminometylskupinu s 3 až 5 atómami uhlíka v každej z cykloalkylových častí, karbamoylskupinu, mono-N- alebo di-N,N-alkylamino-karbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, mono-N- alebo di-N,N-cyklo-alkylaminokarbonylskupinu s 3 až 5 atómami uhlíka v každej z cykloalkylových častí alebo N-alkyl-N-cykloalkylaminokarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej a 3 až 5 atómami uhlíka v cyklo-alkylovej časti;
- R² predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinu s 3 až 5 atómami uhlíka;
- R³ predstavuje halogén, trifluórmetylskupinu, kyano-skupinu, alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, alkyl-oxyskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, etenylskupinu alebo etynylskupinu;

- D predstavuje oxyskupinu, tioskupinu, NH, alkyloxy-
skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltioskupinu
s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkylaminoskupinu
s 1 až 6 atómami uhlíka;
- G predstavuje sčasti nasýtený, úplne nasýtený alebo
úplne nenasýtený päť- až osemčlenný kruh, ktorý
prípadne obsahuje 1 až 3 heteroatómy nezávisle
zvolené z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický
kruh tvorený dvoma anelovanými sčasti nasýtenými,
úplne nasýtenými alebo úplne nenasýtenými troj-
až šesťčlennými kruhmi, brané nezávisle, prípadne
s 1 až 4 heteroatómami nezávisle zvolenými z dusíka,
síry a kyslíka; pričom G je prípadne mono-, di-
alebo trisubstituovaný substituentmi nezávisle
zvolenými z halogénu, alkylskupiny s 1 až 3 atómami
uhlíka, trifluórmetylskupiny, trifluórmtoxyskupinu,
nitroskupiny, kyanoskupiny, cykloalkylskupiny s 3
až 5 atómami uhlíka, hydroxyskupiny alebo alkoxy-
skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, alebo
- G predstavuje kyanoskupinu, alkoxykarbonylskupinu
s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, cyklo-
alkoxykarbonylskupinu s 3 až 5 atómami uhlíka v
cykloalkylovej časti, skupinu $C(O)NR^4R^5$, $C(S)NR^4R^5$,
 $C(NH)NR^4R^5$, $C(N\text{-alkyl})NR^4R^5$ s 1 až 3 atómami uhlíka
v alkylovej časti alebo $C(N\text{-cykloalkyl})NR^4R^5$ s 3 až
10 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti;
- R⁴ predstavuje väzbu, vodík, alkylskupinu s 1 až 10
atómami uhlíka, hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1
až 10 atómami uhlíka, cykloalkoxykupinu s 3 až 10
atómami uhlíka alebo sčasti nasýtený, úplne nasýtený
alebo úplne nenasýtený päť- až osemčlenný kruh,

ktorý je prípadne viazaný cez alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahuje 1 až 3 heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh alebo bicyklický kruh s prípadným mostíkom s 1 až 3 atómami uhlíka (napríklad adamantán) prípadne viazaný cez alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom tento bicyklický kruh alebo premostený bicyklický kruh prípadne obsahuje 1 až 4 heteroatómy nezávisle zvolené z dusíka, síry a kyslíka, a pričom alkylskupina s 1 až 10 atómami uhlíka, alkoxyskupina s 1 až 10 atómami uhlíka, cykloalkoxyskupina s 3 až 10 atómami uhlíka alebo kruh alebo kruhy uvedené v definícii R^4 sú prípadne mono-, di- alebo trisubstituované substituentmi nezávisle zvolenými z halogénu, alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, trifluórmetyl skupiny, nitro skupiny, kyanoskupiny, cykloalkylskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka, hydroxyskupiny alebo alkoxyskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka;

R^5 predstavuje väzbu, vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka; alebo

R^4 a R^5 brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria zvyšok zvolený z úplne nasýtených alebo sčasti nenasýtených štvor- až deväťčlenných kruhov, ktoré sú prípadne premostené a prípadne obsahujú 1 až 3 prídavné heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka a sú prípadne mono- alebo disubstituované substituentmi nezávisle zvolenými z oxoskupiny, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylskupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, aminoskupiny, mono-N- alebo di-N,N-alkylaminokarbonylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, mono-N- alebo di-N,N-

-cykloalkylaminokarbonylskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v každej z cykloalkylových častí, N-alkyl-N-cykloalkylaminokarbonylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej a 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, mono-N- alebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, mono-N- alebo di-N,N-cykloalkylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v každej z cykloalkylových častí, N-alkyl-N-cykloalkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej a 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, formylaminoskupiny, alkylkarbonylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylkarbonylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, alkoxykarbonylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, N-alkoxykarbonyl-N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alifatických častí, sulfamoylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, alkylsulfonylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylsulfonylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka a sčasti nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených päť- až osemčlenných kruhov, ktoré sú prípadne viazané prostredníctvom alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahujú 1 až 3 heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka, a bicyklických kruhov tvorených dvoma anelovanými sčasti nasýtenými, úplne nasýtenými alebo úplne nenasýtenými troj- až šesťčlennými kruhmi, brané nezávisle, prípadne viazanými prostredníctvom alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, prípadne obsahujúcimi 1 až 4 heteroatómy nezávisle zvolené z dusíka, síry a kyslíka a prípadne mono- alebo disubstituovanými halogénom, trifluórmetylskupinou, trifluórmetoxyskupinou, alkylskupinou s 1 až 3 atómami uhlíka alebo alkoxyskupinou s 1 až 3 atómami uhlíka;

a ich proliečivá a farmaceuticky vhodné soli týchto zlúčenín a proliečiv.

Skupina prednostných zlúčenín, ktorá je označená ako skupina A, obsahuje zlúčeniny všeobecného vzorca I, znázorneného hore, kde

- X predstavuje oxy;
- Y predstavuje dusík;
- Z predstavuje vodík;
- R¹ predstavuje alkylkarbamoylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti;
- R² predstavuje vodík;
- R³ predstavuje halogén, trifluórmetylskupinu, kyano-skupinu, alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, alkyl-oxyskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, etenylskupinu alebo etynylskupinu;
- D predstavuje oxyskupinu, tioskupinu, alkyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;
- G predstavuje fenyl-, pyridyl-, pyrimidiny-, pyrazinyl-, tiazolyl-, oxazolyl-, izoxazolyl-, pyridazinyl-, tetrazolyl-, izotiazolyl-, tiofenyl-, furyl-, 1,2,4-oxadiazolyl-, 1,2,4-tiadiazolyl-, pyrazolyl-, pyrolyl-, indolyl-, naftyl-, chinolyl-, izochinolyl-, benzo[b]furyl-, benzo[b]tiofenyl-, benzotiazolyl-, tetrahydrofuryl-, pyrrolidiny-, piperidiny-, tetrahydropyranyl- alebo morfolinylskupinu, pričom G

je prípadne mono-, di- alebo trisubstitúované substituentmi nezávisle zvolenými z halogénu, alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka alebo alkoxy skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Zo skupiny A sa venuje prednosť zlúčeninám, ktoré tvoria skupinu B. Skupina B obsahuje zlúčeniny, kde

R¹ predstavuje metylkarbamoylskupinu;

R³ predstavuje halogén;

D predstavuje alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

G predstavuje fenyl-, pyridyl-, tiazolyl-, oxazolyl-, izoxazolyl-, izotiazolyl-, furyl-, 1,2,4-oxadiazolyl-, 1,2,4-tiadiazolyl-, pyrazolyl- alebo pyrolylskupinu, pričom G je prípadne mono-, di- alebo trisubstitúované substituentmi nezávisle zvolenými z halogénu, alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, trifluórmetoxy skupiny alebo alkoxy skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Zo skupiny B sa venuje prednosť zlúčeninám, ktoré tvoria skupinu C. Skupina C obsahuje zlúčeniny, kde

D predstavuje alkoxy skupinu s 1 až 2 atómami uhlíka;

G predstavuje fenyl-, tiazolyl-, oxazolyl-, izoxazolyl-, tetrahydrofuryl-, pyrrolidiny-, piperidiny- alebo morfolinylskupinu, pričom G je prípadne mono-, di- alebo trisubstitúované substituentmi

nezávisle zvolenými z halogénu, alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka alebo alkoxy skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Zo skupiny B sa osobitná prednosť venuje zlúčeninám, kde

a) R^3 predstavuje chlór, D predstavuje metylénoxy-skupinu a G predstavuje fenylskupinu;

b) R^3 predstavuje chlór, D predstavuje metylénoxy-skupinu a G predstavuje 3-furylskupinu;

c) R^3 predstavuje chlór, D predstavuje metylénoxy-skupinu a G predstavuje 2-furylskupinu;

d) R^3 predstavuje chlór, D predstavuje metylénoxy-skupinu a G predstavuje 2-tiazolylskupinu;

e) R^3 predstavuje chlór, D predstavuje metylénoxy-skupinu a G predstavuje 5-(3-metylizoxazolyl)skupinu;

a ich farmaceuticky vhodným soliam.

Zo zlúčenín podľa vynálezu sa osobitná prednosť venuje zlúčeninám zvoleným zo súboru skladajúceho sa z

metylamidu (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benzyloxy-5-chlór-benzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny;

metylamidu (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(furan-3-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny;

metylamidu (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(furan-2-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny;

metylamidu (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(tiazol-2-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny;

metylamidu (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(3-metyl-izoxazol-5-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny;

a ich farmaceuticky vhodným soliam.

Skupina prednostných zlúčenín, ktorá je označená ako skupina D, obsahuje zlúčeniny všeobecného vzorca I, znázorneného hore, kde

X predstavuje oxy;

Y predstavuje dusík;

Z predstavuje vodík;

R¹ predstavuje alkylkarbamoylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti;

R² predstavuje vodík;

R³ predstavuje halogén, trifluórmetylskupinu, kyano-skupinu, alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, alkyl-oxyskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, etenylskupinu alebo etynylskupinu;

D predstavuje alkyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$ alebo $C(S)NR^4R^5$, kde

R^4 a R^5 brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria zvyšok zvolený z úplne nasýtených štvor- až deväťčlenných kruhov, ktoré prípadne obsahujú 1 až 3 prídavné heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka a sú prípadne mono- alebo disubstituované substituentmi nezávisle zvolenými z oxoskupiny, alkoxy skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylskupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, aminoskupiny, mono-N- alebo di-N,N-alkylaminokarbonylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, mono-N- alebo di-N,N-cykloalkylaminokarbonylskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v každej z cykloalkylových častí, N-alkyl-N-cykloalkylaminokarbonylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej a 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, mono-N- alebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, mono-N- alebo di-N,N-cykloalkylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v každej z cykloalkylových častí, N-alkyl-N-cykloalkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej a 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, formylaminoskupiny, alkylformylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylformylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, sulfamoylskupiny, alkylsulfonylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylsulfonylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka a sčasti nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených päť- až osemčlenných kruhov, ktoré sú prípadne viazané prostredníctvom alkylskupiny

s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahujú 1 až 3 heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka, a bicyklických kruhov tvorených dvoma anelovanými sčasti nasýtenými, úplne nasýtenými alebo úplne nenasýtenými troj- až šesťčlennými kruhmi, brané nezávisle, prípadne pripojenými prostredníctvom alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, prípadne obsahujúcimi 1 až 4 heteroatómy nezávisle zvolené z dusíka, síry a kyslíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Zo skupiny D sa venuje prednosť zlúčeninám, ktoré tvoria skupinu E. Skupina E obsahuje zlúčeniny, kde

R^1 predstavuje metylkarbamoylskupinu;

R^3 predstavuje halogén;

D predstavuje alkoxyskupinu s 1 až 2 atómami uhlíka;

G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$ alebo $C(S)NR^4R^5$, kde

R^4 a R^5 brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria zvyšok zvolený z piperidinylskupiny, piperazinylskupiny, morfolinylskupiny, azetidinylskupiny a pyrrolidinylskupiny, pričom uvedený kruh je prípadne mono- alebo disubstituovaný substituentmi nezávisle zvolenými z oxoskupiny, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylskupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, aminoskupiny, karbamoylskupiny, mono-N- alebo di-N,N-alkylaminokarbonylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, mono-N- alebo di-N,N-cykloalkylaminokarbonylskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v každej z cykloalkylových

častí, N-alkyl-N-cykloalkylaminokarbonylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej a 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, mono-N- alebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, mono-N- alebo di-N,N-cykloalkylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v každej z cykloalkylových častí alebo N-alkyl-N-cykloalkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej a 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, formylaminoskupiny, alkylformylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylformylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, sulfamoylskupiny, alkylsulfonylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylsulfonylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka a sčasti nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených štvor- až osemčlenných kruhov, ktoré sú prípadne viazané prostredníctvom alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahujú 1 až 2 heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka,

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Zo skupiny E sa venuje prednosť zlúčeninám, ktoré tvoria skupinu F. Skupina F obsahuje zlúčeniny, kde

G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$;

R^4 a R^5 brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria zvyšok zvolený z piperidinylskupiny, piperazinylskupiny, morfolinylskupiny, azetidinylskupiny a pyrrolidinylskupiny, pričom uvedený kruh je prípadne mono- alebo disubstituovaný substituentmi nezávisle zvolenými z hydroxyskupiny, oxoskupiny alkoxyskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylskupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, aminoskupiny,

karbamoylskupiny, mono-N- alebo di-N,N-alkylamino-karbonylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, mono-N- alebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, a sčasti nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených štvor- až osemčlenných kruhov, ktoré sú prípadne viazané prostredníctvom alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahujú 1 až 2 heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka,

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Zo skupiny F sa osobitná prednosť venuje zlúčeninám, kde

a) R^3 predstavuje chlór; D predstavuje metylénoxy-skupinu; G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria piperazinylskupinu, ktorá je v polohe 4 substituovaná metylskupinou;

b) R^3 predstavuje chlór; D predstavuje metylénoxy-skupinu; G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria piperazinylskupinu;

c) R^3 predstavuje chlór; D predstavuje metylénoxy-skupinu; G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria piperidinylskupinu, ktorá je v polohe 4 substituovaná N,N-dimetylaminoskupinou;

d) R^3 predstavuje chlór; D predstavuje metylénoxy-skupinu; G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria

piperidinylskupinu, ktorá je v polohe 4 substituovaná piperidin-1-ylskupinou;

e) R^3 predstavuje chlór; D predstavuje metylénoxy-skupinu; G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria piperidinylskupinu, ktorá je v polohe 4 substituovaná metyl-aminoskupinou;

a ich farmaceuticky vhodným soliam.

Skupina prednostných zlúčenín, ktorá je označená ako skupina G, obsahuje zlúčeniny všeobecného vzorca I, znázorneného hore, kde

X predstavuje oxy;

Y predstavuje dusík;

Z predstavuje vodík;

R^1 predstavuje alkylkarbamoylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti;

R^2 predstavuje vodík;

R^3 predstavuje halogén, trifluórmetylskupinu, kyano-skupinu, alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, alkyl-oxyskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, etenylskupinu alebo etynylskupinu;

D predstavuje alkyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$ alebo $C(S)NR^4R^5$, kde

R⁴ predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, cykloalkoxyskupinu s 3 až 10 atómami uhlíka alebo sčasti nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený päť- až osemčlenný kruh, ktorý je prípadne viazaný cez alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahuje 1 až 3 heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh tvorený dvoma anelovanými sčasti nasýtenými, úplne nasýtenými alebo úplne nenasýtenými troj- až šesťčlennými kruhy, brané nezávisle, ktorý je prípadne viazaný cez alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahuje 1 až 4 heteroatómy nezávisle zvolené z dusíka, síry a kyslíka,

R⁵ predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Zo skupiny G sa venuje prednosť zlúčeninám, ktoré tvoria skupinu H. Skupina H obsahuje zlúčeniny, kde

R¹ predstavuje metylkarbamoylskupinu;

R³ predstavuje halogén;

D predstavuje alkoxyskupinu s 1 až 2 atómami uhlíka;

G predstavuje skupinu C(O)NR⁴R⁵ alebo C(S)NR⁴R⁵;

R⁴ predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, cykloalkoxyskupinu s 3 až 10 atómami uhlíka alebo sčasti nasýtený, úplne nasýtený alebo

úplne nenasýtený päť- až osemčlenný kruh, ktorý je prípadne viazaný cez alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahuje 1 až 3 heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka;

R⁵ predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Zo skupiny H sa venuje prednosť zlúčeninám, ktoré tvoria skupinu I. Skupina I obsahuje zlúčeniny, v ktorých

G predstavuje skupinu C(O)NR⁴R⁵;

R⁴ predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka alebo cykloalkoxyskupinu s 3 až 10 atómami uhlíka;

R⁵ predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinu s 3 až 10 atómami uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Zo skupiny I sa osobitná prednosť venuje zlúčeninám, v ktorých

R³ predstavuje chlór;

D predstavuje metylénoxyskupinu;

G predstavuje skupinu C(O)NR⁴R⁵;

R⁴ predstavuje vodík; a

R⁵ predstavuje vodík;

a ich farmaceuticky vhodným soliam.

Skupina prednostných zlúčenín, ktorá je označená ako skupina J, obsahuje zlúčeniny všeobecného vzorca I, znázorneného hore, kde

D predstavuje oxyskupinu, tioskupinu, alkyloxy-skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkyltio-skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

G predstavuje fenyl-, pyridyl-, pyrimidinyl-, pyrazi-nyl-, tiazolyl-, oxazolyl-, izoxazolyl-, pyridín-aziny-, tetrazolyl-, izotiazolyl-, tiofenyl-, furyl-, 1,2,4-oxadiazolyl-, 1,2,4-tiadiazolyl-, pyrazolyl-, pyreryl-, indolyl-, naftyl-, chinolyl-, izochinolyl-, benzo[b]furyl-, benzo[b]tiofenyl-, benzotiazolyl-, tetrahydrofuryl-, pyrrolidinyl-, piperidinyl-, tetrahydropyranyl- alebo morfolinyl-skupinu, pričom G je prípadne mono-, di- alebo trisubstitovaný substituentmi nezávisle zvolenými z halogénu, alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka alebo alkoxy skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Zo skupiny J sa venuje prednosť zlúčeninám, ktoré tvoria skupinu K. Skupina K obsahuje zlúčeniny, v ktorých

D predstavuje alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

G predstavuje fenyl-, pyridyl-, tiazolyl-, oxazolyl-, izoxazolyl-, izotiazolyl-, furyl-, 1,2,4-oxadiazolyl-, 1,2,4-tiadiazolyl-, pyrazolyl- alebo pyrolylskupinu, pričom G je prípadne mono-, di- alebo trisubstituované nezávisle halogénom, alkylskupinou s 1 až 3 atómami uhlíka alebo alkoxy skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Skupina prednostných zlúčenín, označená ako skupina L, obsahuje zlúčeniny všeobecného vzorca I znázorneného hore, kde

D predstavuje alkyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$ alebo $C(S)NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria zvyšok zvolený z úplne nasýtených štvor- až deväťčlenných kruhov, ktoré prípadne obsahujú 1 až 3 prídavné heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka a sú prípadne mono- alebo disubstituované substituentmi nezávisle zvolenými z oxoskupiny, hydroxyskupiny, alkoxy skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylskupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, aminoskupiny, mono-N- alebo di-N,N-alkylaminokarbonylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, mono-N- alebo di-N,N-cykloalkylaminokarbonylskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v každej z cykloalkylových častí, N-alkyl-N-cykloalkylaminokarbonylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej a 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, mono-N- alebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, mono-N- alebo di-N,N-cykloalkyl-

aminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v každej z cykloalkylových častí, N-alkyl-N-cykloalkyl-aminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej a 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, formylaminoskupiny, alkylformylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkyl-formylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, sulfamoylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, alkylsulfonylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylsulfonylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka a sčasti nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených päť- až osemčlenných kruhov, ktoré sú prípadne viazané prostredníctvom alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahujú 1 až 3 heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka, a bicyklických kruhov tvorených dvoma anelovanými sčasti nasýtenými, úplne nasýtenými alebo úplne nenasýtenými troj- až šesťčlennými kruhmi, brané nezávisle, prípadne pripojenými prostredníctvom alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, prípadne obsahujúcimi 1 až 4 heteroatómy nezávisle zvolené z dusíka, síry a kyslíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Zo skupiny L sa venuje prednosť zlúčeninám, ktoré tvoria skupinu M. Skupina M obsahuje zlúčeniny, kde

D predstavuje alkoxy skupinu s 1 až 2 atómami uhlíka;

G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$ alebo $C(S)NR^4R^5$, kde

R^4 a R^5 brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria zvyšok zvolený z piperidinylskupiny, piperazinylskupiny, morfolinylskupiny, azetidinyl-

skupiny a pyrrolidinylskupiny, pričom uvedený kruh je prípadne mono- alebo disubstituovaný substituentmi nezávisle zvolenými z oxoskupiny, alkoxy skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylskupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, aminoskupiny, karbamoylskupiny, mono-N- alebo di-N,N-alkylaminokarbonylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, mono-N- alebo di-N,N-cykloalkylaminokarbonylskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v každej z cykloalkylových častí, N-alkyl-N-cykloalkylaminokarbonylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej a 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, mono-N- alebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, mono-N- alebo di-N,N-cykloalkylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v každej z cykloalkylových častí a N-alkyl-N-cykloalkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej a 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, formylaminoskupiny, alkylformylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylformylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, sulfamoylskupiny, alkylsulfonylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylsulfonylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka a sčasti nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených štvor- až osemčlenných kruhov, ktoré sú prípadne viazané prostredníctvom alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahujú 1 až 2 heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka,

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Zo skupiny M sa venuje prednosť zlúčeninám, ktoré tvoria skupinu N. Skupina N obsahuje zlúčeniny, kde

G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$; kde

R^4 a R^5 brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria zvyšok zvolený z piperidinylskupiny, piperazinylskupiny, morfolinylskupiny, azetidinylskupiny a pyrrolidinylskupiny, pričom uvedený kruh je prípadne mono- alebo disubstituovaný substituentmi nezávisle zvolenými z oxoskupiny, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylskupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, aminoskupiny, karbamoylskupiny, mono-N- alebo di-N,N-alkylamino-karbonylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, mono-N- alebo di-N,N-alkyl-aminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí a sčasti nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených štvor- až osemčlenných kruhov, ktoré sú prípadne viazané prostredníctvom alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahujú 1 až 2 heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka,

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Skupina prednostných zlúčenín, ktorá je označená ako skupina O, obsahuje zlúčeniny všeobecného vzorca I, znázorneného hore, kde

D predstavuje alkyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$ alebo $C(S)NR^4R^5$, kde

R^4 predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, cykloalkoxyskupinu s 3 až 10 atómami uhlíka alebo sčasti nasýtený, úplne nasý-

tený alebo úplne nenasýtený päť- až osemčlenný kruh, ktorý je prípadne viazaný cez alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahuje 1 až 3 heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický systém tvorený dvoma anelovanými sčasti nasýtenými, úplne nasýtenými alebo úplne nenasýtenými troj- až šesťčlennými kruhmi, brané nezávisle, ktorý je prípadne viazaný cez alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahuje 1 až 4 heteroatómy nezávisle zvolené z dusíka, síry a kyslíka,

R⁵ predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Zo skupiny O sa venuje prednosť zlúčeninám, ktoré tvoria skupinu P. Skupina P obsahuje zlúčeniny, kde

D predstavuje alkoxy skupinu s 1 až 2 atómami uhlíka;

R⁴ predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, hydroxy skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, cykloalkoxy skupinu s 3 až 10 atómami uhlíka alebo sčasti nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený päť- až osemčlenný kruh, ktorý je prípadne viazaný cez alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahuje 1 až 3 heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka;

R⁵ predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Zo skupiny P sa venuje prednosť zlúčeninám, ktoré tvoria skupinu Q. Skupina Q obsahuje zlúčeniny, v ktorých

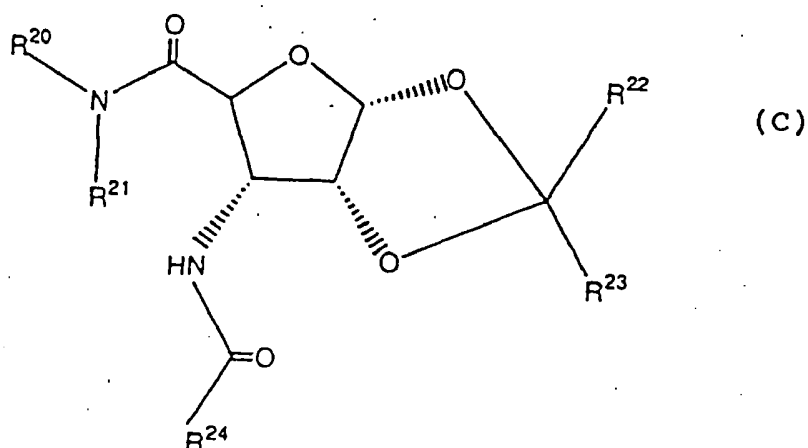
G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$;

R^4 predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka alebo cykloalkoxyskupinu s 3 až 10 atómami uhlíka;

R^5 predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinu s 3 až 10 atómami uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Predmetom vynálezu sú ďalej zlúčeniny všeobecného vzorca C



kde

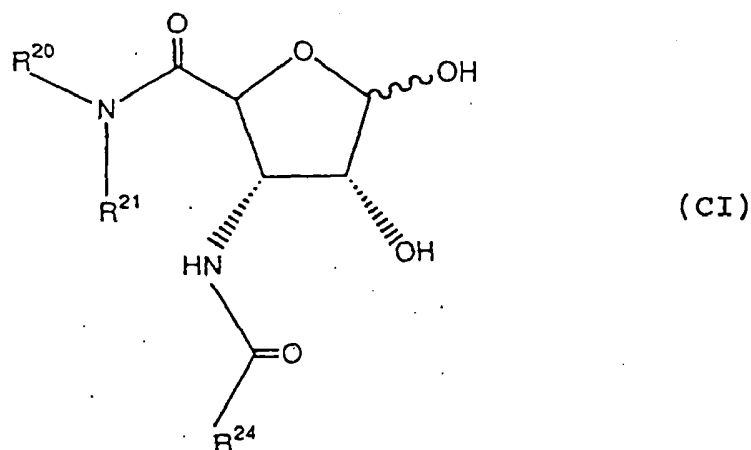
R^{20} a R^{21} predstavujú každý nezávisle alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, vodík, fenylskupinu, fenylalkylsku-

pinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo sú spolu spojené za vzniku piperidinylového, pyrrolidinylového alebo morfolinylového kruhu;

R^{22} a R^{23} predstavujú každý nezávisle alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo sú spolu spojené za vzniku päť- až šesťčlenného karbocyklického kruhu; a

R^{24} predstavuje alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fenylskupinu alebo fenylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, pričom fenylskupina alebo fenylalkylskupina je prípadne mono-, di- alebo trisubstituovaná na fenylovom zvyšku nezávisle nitroskupinou, halogénom alebo trifluórmetylskupinou.

Ďalším predmetom vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca CI

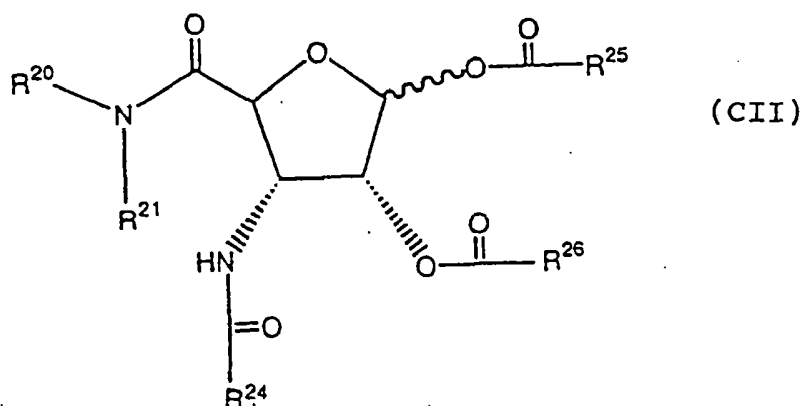


kde

R^{20} a R^{21} predstavuje každý nezávisle alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, vodík, fenylskupinu, fenylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo sú spolu spojené za vzniku piperidinylového, pyrrolidinylového alebo morfolinylového kruhu; a

R^{24} predstavuje alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fenylskupinu alebo fenylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, pričom fenylskupina alebo fenylalkylskupina je prípadne mono-, di- alebo trisubstituovaná na fenylovom zvyšku nezávisle nitroskupinou, halogénom alebo trifluórmetylskupinou.

Predmetom vynálezu sú ďalej zlúčeniny všeobecného vzorca CII



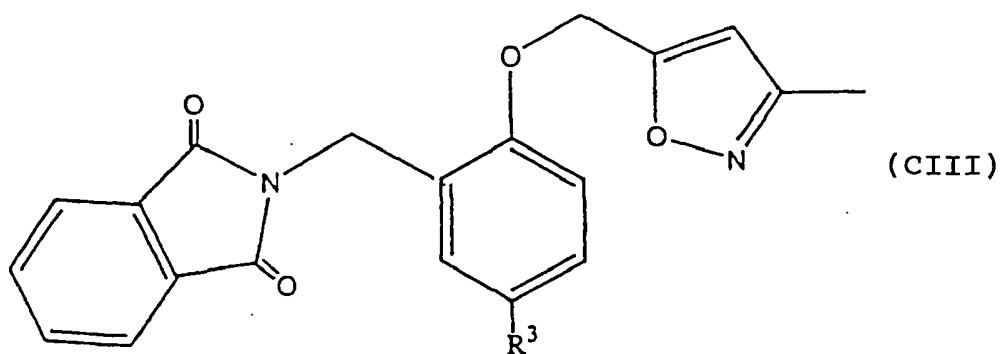
kde

R^{20} a R^{21} predstavuje každý nezávisle alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, vodík, fenylskupinu, fenylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo sú spolu spojené za vzniku piperidinylového, pyrrolidinylového alebo morfolinylového kruhu;

R^{24} predstavuje alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fenylskupinu alebo fenylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, pričom fenylskupina alebo fenylalkylskupina je prípadne mono-, di- alebo trisubstituovaná na fenylovom zvyšku nezávisle nitroskupinou, halogénom alebo trifluórmetylskupinou; a

R^{25} a R^{26} predstavuje každý nezávisle alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylskupinu.

Predmetom vynálezu sú tiež zlúčeniny všeobecného vzorca CIII



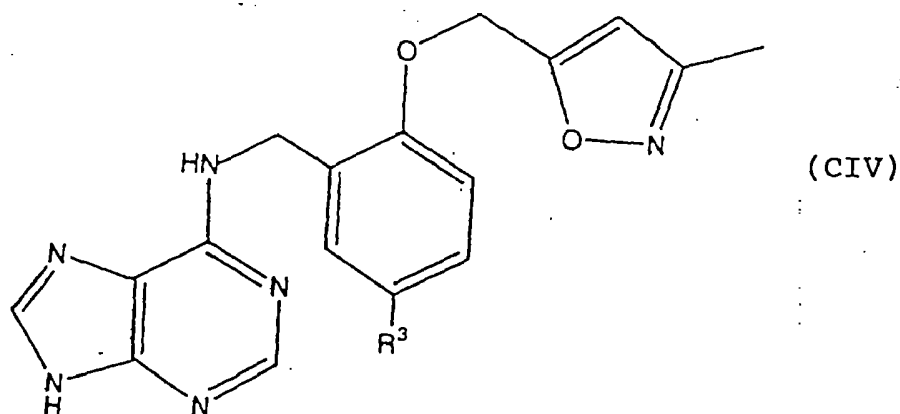
kde

R^3 predstavuje halogén, trifluórmetylskupinu, kyano-skupinu, alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, alkyloxyskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, etenylskupinu alebo etynylskupinu.

Zo zlúčenín všeobecného vzorca CIII sa osobitná prednosť venuje zlúčeninám, kde

- a) R^3 predstavuje trifluórmetylskupinu;
- b) R^3 predstavuje fluór; a
- c) R^3 predstavuje chlór.

Predmetom vynálezu sú ďalej zlúčeniny všeobecného vzorca CIV



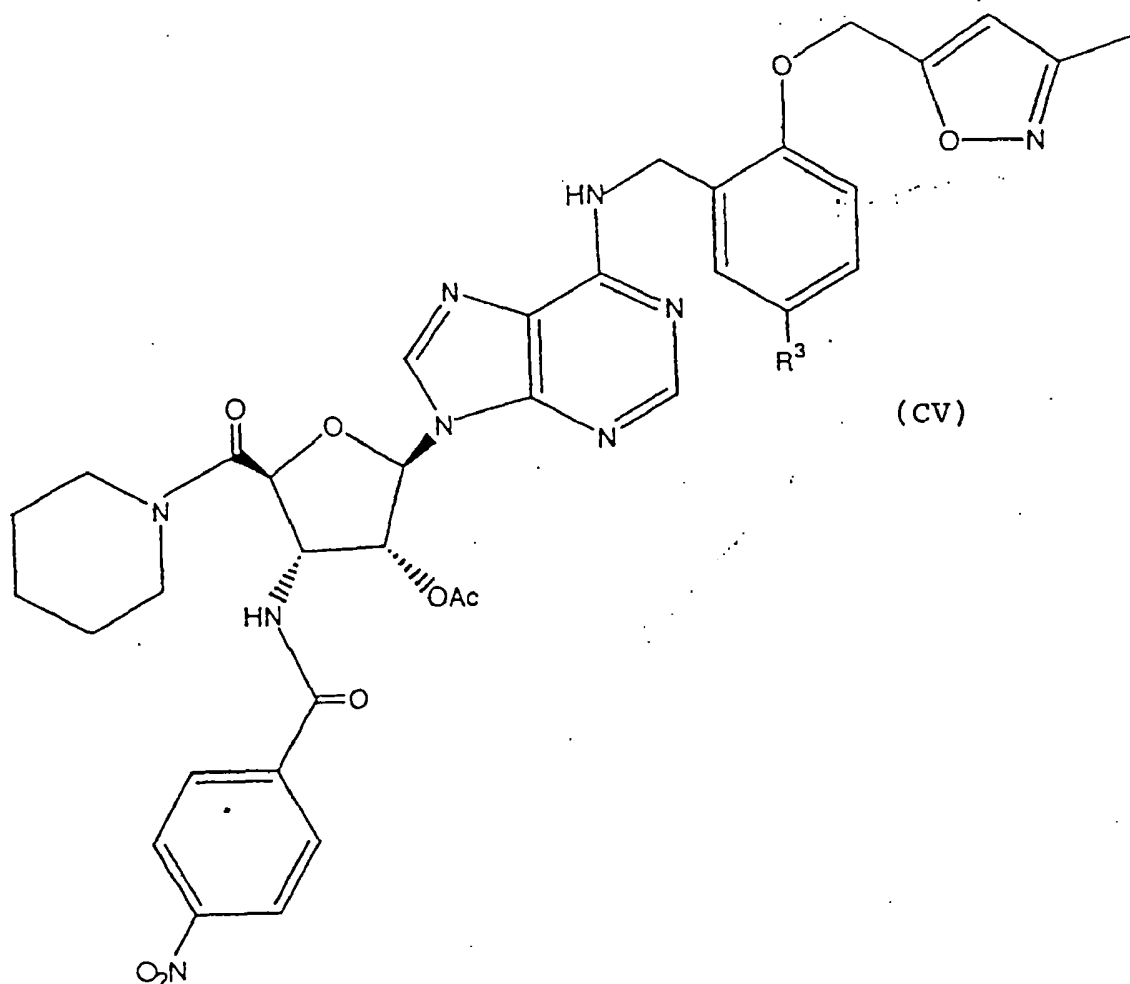
kde

R^3 predstavuje halogén, trifluórmetylskupinu, kyano-
skupinu, alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka,
alkyloxyskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, etenyl-
skupinu alebo etynylskupinu.

Zo zlúčenín všeobecného vzorca CIV sa osobitná pred-
nosť venuje zlúčeninám, kde

- a) R^3 predstavuje trifluórmetylskupinu;
- b) R^3 predstavuje fluór; a
- c) R^3 predstavuje chlór.

Predmetom vynálezu sú ďalej zlúčeniny všeobecného
vzorca CV



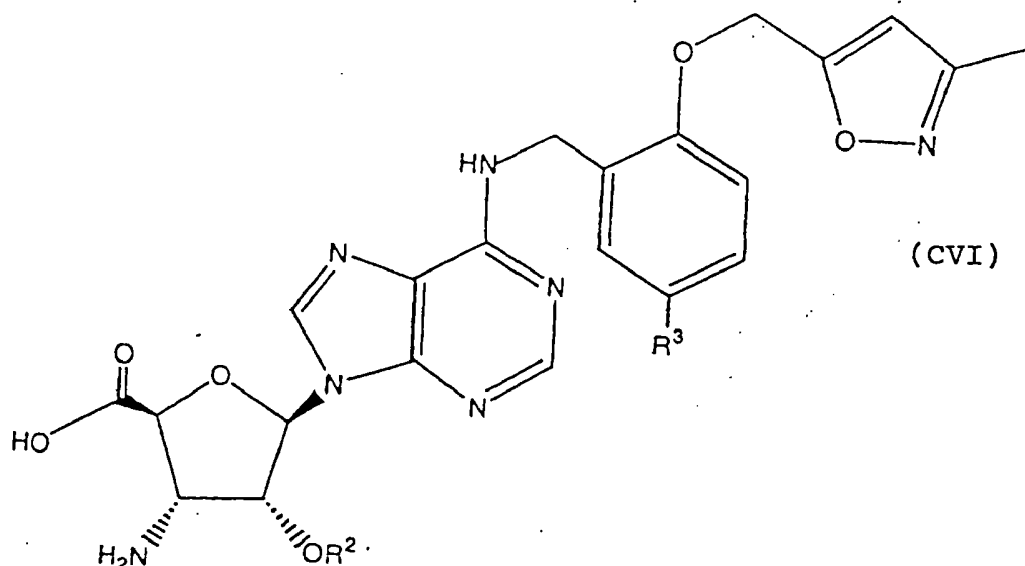
kde

R^3 predstavuje halogén, trifluórmetylskupinu, kyano-
skupinu, alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka,
alkyloxyskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, etenyl-
skupinu alebo etynylskupinu.

Zo zlúčenín všeobecného vzorca CV sa osobitná pred-
nosť venuje zlúčeninám, kde

- a) R^3 predstavuje trifluórmetylskupinu;
- b) R^3 predstavuje fluór; a
- c) R^3 predstavuje chlór.

Predmetom vynálezu sú ďalej zlúčeniny všeobecného vzorca CVI



kde

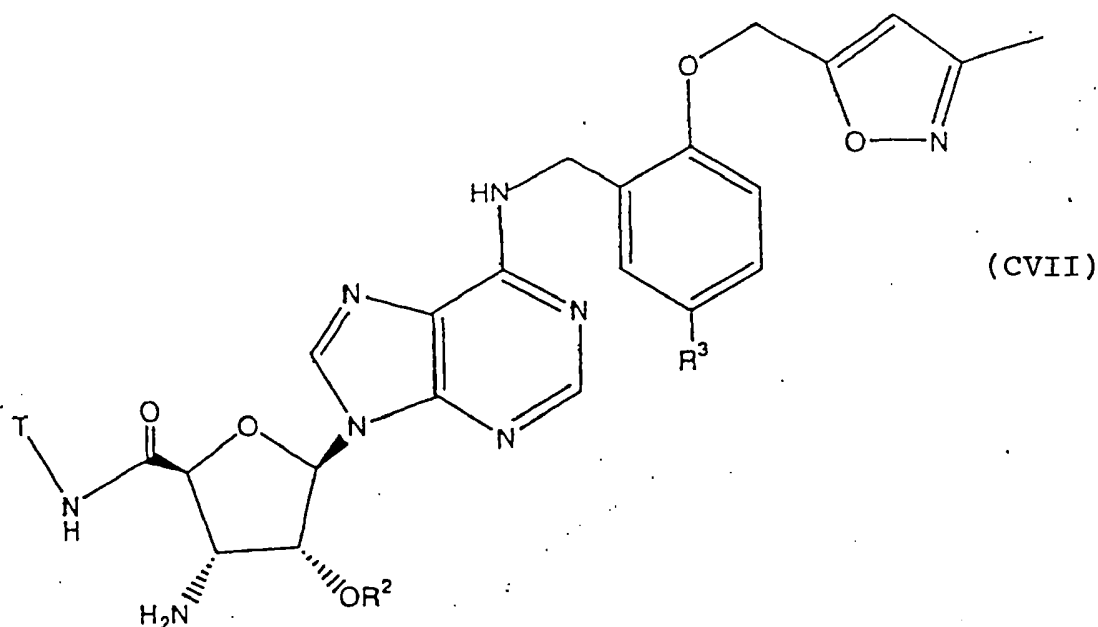
R^2 predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinu s 3 až 5 atómami uhlíka; a

R^3 predstavuje halogén, trifluórmetylskupinu, kyano-skupinu, alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, alkyloxyskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, etenylskupinu alebo etynylskupinu.

Zo zlúčenín všeobecného vzorca CVI sa osobitná prednosť venuje zlúčeninám, kde

- a) R^2 predstavuje vodík; a R^3 predstavuje chlór;
- b) R^2 predstavuje vodík; a R^3 predstavuje fluór; a
- c) R^2 predstavuje cyklopropylskupinu; a R^3 predstavuje fluór.

Predmetom vynálezu je tiež spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca CVII



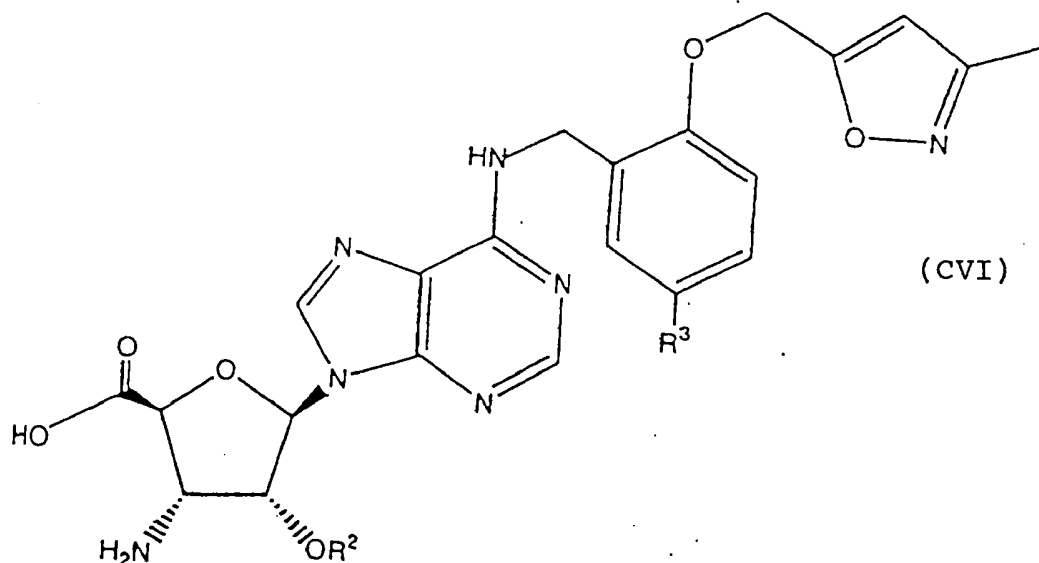
kde

T predstavuje alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

R² predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinu s 3 až 5 atómami uhlíka; a

R³ predstavuje halogén, trifluórmetylskupinu, kyano-skupinu, alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, alkyloxyskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, etenyl-skupinu alebo etynylskupinu;

ktorého podstata spočíva v tom, že sa alkylamín s 1 až 4 atómami uhlíka acyluje zlúčeninou všeobecného vzorca CVI



kde

R^2 predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinu s 3 až 5 atómami uhlíka; a

R^3 predstavuje halogén, trifluórmetylskupinu, kyano-skupinu, alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, alkyloxyskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, etenylskupinu alebo etynylskupinu.

Prednosť sa venuje hore uvedenému spôsobu, pri ktorom R^2 predstavuje vodík alebo cyklopropylskupinu; R^3 predstavuje fluór, chlór alebo trifluórmetylskupinu; a kyselina všeobecného vzorca sa pred acyláciou alkylamínu s 1 až 4 atómami uhlíka esterifikuje na alkylester s 1 až 6 atómami uhlíka.

Podľa osobitne prednostného rozpracovania spôsobu opísaného bezprostredne hore sa zlúčenina všeobecného vzorca CVI esterifikuje alkoholom v prítomnosti kyseliny pri teplote okolia až teplote spätného toku počas asi 1 až asi 12 hodín.

Podľa osobitne prednostného rozpracovania spôsobu opísaného bezprostredne hore sa ester nechá reagovať s aminosom približne pri teplote okolia až teplote spätného toku počas asi 1 až asi 12 hodín v alkoholickom rozpúšťadle.

Podľa osobitne prednostného rozpracovania spôsobu opísaného bezprostredne hore, ktoré je ďalej označované ako spôsob X, sa esterifikácia uskutočňuje pri teplote asi 50°C a acylácia sa uskutočňuje pri teplote asi 50°C.

V osobitne prednostnom rozpracovaní spôsobu X je alkoholom metanol; kyselinou je kyselina chlorovodíková; aminosom je metylamin; R^2 predstavuje vodík; a R^3 predstavuje chlór.

V osobitne prednostnom rozpracovaní spôsobu X je alkoholom metanol; kyselinou je kyselina chlorovodíková; aminosom je metylamin; R^2 predstavuje cyklopropylskupinu; a R^3 predstavuje fluór.

V osobitne prednostnom rozpracovaní spôsobu X je alkoholom metanol; kyselinou je kyselina chlorovodíková; aminosom je metylamin; R^2 predstavuje vodík; a R^3 predstavuje trifluórmetyl skupinu.

Predmetom vynálezu je ďalej spôsob liečenia cicavca, napríklad človeka, ktorý trpí chorobou alebo stavom mediovým receptorom adenosínu A_3 , ktorého podstata spočíva v tom, že sa takému cicavcovi podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo farmaceuticky vhodnej soli tejto zlúčeniny alebo jej proliečiva.

Ďalším predmetom vynálezu je spôsob znižovania poškodenia tkaniva (napríklad v podstate zabránenie poškodenia tkaniva, indukovanie ochrany tkaniva), ktoré je následkom

ischémie alebo hypoxie, ktorého podstata spočíva v tom, že sa cicavcovi (napríklad človeku ženského alebo mužského pohlavia), ktorý také liečenie potrebuje, podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo farmaceuticky vhodnej soli tejto zlúčeniny alebo jej proliečiva.

Prednostnými ischemickými/hypoxickými tkanivami, brané jednotlivo alebo ako skupina, sú ischemické/hypoxické tkanivá srdca, mozgu, pečene, obličiek, pľúc, čriev, kostrového svalstva, sleziny, podžalúdkovej žľazy, nervov, miechy, retiny, vaskulatúra alebo intestinálne tkanivo.

Mimoriadne prednostným ischemickým/hypoxickým tkanivom je tkanivo srdca.

V osobitne prednostnom rozpracovaní sa zlúčeniny podávajú za účelom zabránenia perioperačnému ischemickému poškodeniu myokardu.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa prednostne podávajú profylakticky.

K ischemickému/hypoxickému poškodeniu môže dôjsť počas transplantácie orgánu.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa prednostne podávajú pred operáciou, počas operácie alebo krátko po nej (napríklad troj- až štvordennou infúziou), pričom operácia môže byť srdcová alebo nesrdcová.

Podľa jedného rozpracovania tohto vynálezu sa zlúčenina všeobecného vzorca I podáva lokálne.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, ich proliečivá a farmaceuticky vhodné soli týchto zlúčenín alebo proliečiv

sa prednostne podávajú v denných dávkach od asi 0,001 do asi 100 mg/kg, najmä prednostne v denných dávkach od asi 0,01 do asi 50 mg/kg.

Ďalším predmetom vynálezu je spôsob znižovania poškodenia tkaniva myokardu (napríklad v podstate zabránenie poškodenia tkaniva, indukcia ochrany tkaniva) počas operácie (napríklad transplantačnej bypass operácie koronárnej artérie (CABG), operácie ciev, perkutánnej transluminálnej koronárnej angioplastiky (PTCA) alebo akejkoľvek perkutánnej transluminálnej koronárnej intervencie (PTCI), transplantácie orgánov alebo inej nesrdcovej operácie), ktorého podstata spočíva v tom, že sa cicavcovi (napríklad človeku ženského alebo mužského pohlavia) podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo farmaceuticky vhodnej soli tejto zlúčeniny alebo proliečiva.

Predmetom vynálezu sú ďalej spôsoby znižovania poškodenia tkaniva myokardu (napríklad v podstate zabránenie poškodenia tkaniva, indukcia ochrany tkaniva) pri pacientoch s prebiehajúcou príhodou sprevádzajúcou pokročilú srdcovú ischémiu (akútny koronárny syndróm, napríklad infarkt myokardu alebo nestabilná angína) alebo mozgovú ischémiu (napríklad mŕtvica), ktorých podstata spočíva v tom, že sa cicavcovi (napríklad človeku ženského alebo mužského pohlavia) podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo farmaceuticky vhodnej soli tejto zlúčeniny alebo proliečiva.

Predmetom vynálezu sú ďalej dlhodobé spôsoby znižovania poškodenia tkaniva myokardu (napríklad v podstate zabránenie poškodenia tkaniva, indukcia ochrany tkaniva) pri pacientoch s diagnostikovanou chorobou koronárnych artérií (napríklad absolvovaný infarkt myokardu alebo nestabilná angína) alebo pacientoch ohrozených infarktom

myokardu (napríklad pacientoch starších ako 65 rokov a pacientoch vykazujúcich aspoň dva rizikové faktory koronárnej srdcovej choroby), ktorých podstata spočíva v tom, že sa cicavcovi (napríklad človeku ženského alebo mužského pohlavia) podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo farmaceuticky vhodnej soli tejto zlúčeniny alebo proliečiva.

Predmetom vynálezu sú ďalej spôsoby prevencie ischemického/hypoxického poškodenia, ktorých podstata spočíva v tom, že sa cicavcovi, ktorý také liečenie potrebuje, dlhodobo perorálne podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo farmaceuticky vhodnej soli tejto zlúčeniny alebo proliečiva.

Predmetom vynálezu sú ďalej spôsoby liečenia kardiovaskulárnych chorôb, ktorých podstata spočíva v tom, že sa cicavcovi (napríklad človeku ženského alebo mužského pohlavia) podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo farmaceuticky vhodnej soli tejto zlúčeniny alebo proliečiva.

Predmetom vynálezu sú ďalej spôsoby liečenia arteriosklerózy, ktorých podstata spočíva v tom, že sa cicavcovi (napríklad človeku ženského alebo mužského pohlavia) podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo farmaceuticky vhodnej soli tejto zlúčeniny alebo proliečiva.

Predmetom vynálezu sú ďalej spôsoby liečenia arytmie, ktorých podstata spočíva v tom, že sa cicavcovi (napríklad človeku ženského alebo mužského pohlavia) podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo farmaceuticky vhodnej soli tejto zlúčeniny alebo proliečiva.

Predmetom vynálezu sú ďalej spôsoby liečenia angíny pectoris, ktorých podstata spočíva v tom, že sa cicavcovi (napríklad človeku ženského alebo mužského pohlavia) podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo farmaceuticky vhodnej soli tejto zlúčeniny alebo proliečiva.

Predmetom vynálezu sú ďalej spôsoby liečenia hypertrofie srdca, ktorých podstata spočíva v tom, že sa cicavcovi (napríklad človeku ženského alebo mužského pohlavia) podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo farmaceuticky vhodnej soli tejto zlúčeniny alebo proliečiva.

Predmetom vynálezu sú ďalej spôsoby liečenia renálnej choroby, ktorých podstata spočíva v tom, že sa cicavcovi (napríklad človeku ženského alebo mužského pohlavia) podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo farmaceuticky vhodnej soli tejto zlúčeniny alebo proliečiva.

Predmetom vynálezu sú ďalej spôsoby liečenia komplikácií diabetes, ktorých podstata spočíva v tom, že sa cicavcovi (napríklad človeku ženského alebo mužského pohlavia) podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo farmaceuticky vhodnej soli tejto zlúčeniny alebo proliečiva.

Predmetom vynálezu sú ďalej spôsoby liečenia res-tenózy, ktorých podstata spočíva v tom, že sa cicavcovi (napríklad človeku ženského alebo mužského pohlavia) podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo farmaceuticky vhodnej soli tejto zlúčeniny alebo proliečiva.

Predmetom vynálezu sú ďalej spôsoby liečenia hypertrofií alebo hyperplázií orgánov, ktorých podstata spočíva v tom, že sa cicavcovi (napríklad človeku ženského alebo mužského pohlavia) podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo farmaceuticky vhodnej soli tejto zlúčeniny alebo proliečiva.

Predmetom vynálezu sú ďalej spôsoby liečenia septického šoku alebo iných zápalových chorôb (septikémie, endotoxikémie), ktorých podstata spočíva v tom, že sa cicavcovi (napríklad človeku ženského alebo mužského pohlavia) podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo farmaceuticky vhodnej soli tejto zlúčeniny alebo proliečiva.

Predmetom vynálezu sú ďalej spôsoby liečenia cerebrochemických porúch, ktorých podstata spočíva v tom, že sa cicavcovi (napríklad človeku ženského alebo mužského pohlavia) podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo farmaceuticky vhodnej soli tejto zlúčeniny alebo proliečiva.

Predmetom vynálezu sú ďalej spôsoby liečenia myokardu, ktorých podstata spočíva v tom, že sa cicavcovi (napríklad človeku ženského alebo mužského pohlavia) podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo farmaceuticky vhodnej soli tejto zlúčeniny alebo proliečiva.

Predmetom vynálezu sú ďalej spôsoby liečenia dysfunkcie myokardu, ktorých podstata spočíva v tom, že sa cicavcovi (napríklad človeku ženského alebo mužského pohlavia) podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo farmaceuticky vhodnej soli tejto zlúčeniny alebo proliečiva.

Predmetom vynálezu sú ďalej spôsoby liečenia cerebrovaskulárnych chorôb, ktorých podstata spočíva v tom, že sa cicavcovi (napríklad človeku ženského alebo mužského pohlavia) podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo farmaceuticky vhodnej soli tejto zlúčeniny alebo proliečiva.

Predmetom vynálezu sú ďalej spôsoby liečenia hypertrofií alebo hyperplázií orgánov, ktorých podstata spočíva v tom, že sa cicavcovi (napríklad človeku ženského alebo mužského pohlavia) podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo farmaceuticky vhodnej soli tejto zlúčeniny alebo proliečiva.

Predmetom vynálezu sú tiež farmaceutické kompozície, ktorých podstata spočíva v tom, že obsahujú terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo farmaceuticky vhodnej soli tejto zlúčeniny alebo proliečiva a farmaceuticky vhodný nosič, vehikulum alebo riedidlo.

Ďalej sú predmetom vynálezu farmaceutické kompozície na znižovanie poškodenia tkaniva vyvolaného ischémiou alebo hypoxiou, ktorých podstata spočíva v tom, že obsahujú terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo farmaceuticky vhodnej soli tejto zlúčeniny alebo proliečiva a farmaceuticky vhodný nosič, vehikulum alebo riedidlo.

Predmetom vynálezu je tiež kit na použitie spotrebiteľom, ktorý trpí alebo je ohrozený chorobou alebo stavom vyvolaným napríklad ischémiou alebo hypoxiou, ktorý je možný zlepšiť agonistom A_3 . Tento kit obsahuje a) vhodnú dávkovaciu formu, ako roztok na injekčné parenterálne podávanie, ktorá je osobitne prispôsobená na intravenózne alebo intramuskulárne injekčné podávanie a obsahuje zlúčeninu všeobec-

ného vzorca I; a b) inštrukcie, ktoré opisujú spôsob akým použiť dávkovaciu formu za účelom znižovania poškodenia tkaniva vyvolaného ischémiou alebo hypoxiou.

Vo farmaceutických kompozíciách a pri spôsoboch opísaných hore sa prednostne používajú zlúčeniny všeobecného vzorca I z hore uvedených skupín prednostných zlúčenín označených ako skupiny A až Q.

Predmetom vynálezu sú ďalej kombinácie zlúčenín všeobecného vzorca I, ich proliečiv alebo farmaceuticky vhodných solí týchto zlúčenín a proliečiv, s inými zlúčeninami, ktoré sú uvedené ďalej.

Predmetom vynálezu je tiež farmaceutická kombinácia kompozícia, ktorej podstata spočíva v tom, že obsahuje: terapeuticky účinné množstvo kompozície obsahujúce

prvú zlúčeninu, pričom prvou zlúčeninou je zlúčenina všeobecného vzorca I, jej proliečivo alebo farmaceuticky vhodná soľ tejto zlúčeniny alebo proliečiva;

druhú zlúčeninu, pričom druhou zlúčeninou je kardiovaskulárne činidlo; a prípadne

farmaceutický nosič, vehikulum alebo riedidlo.

Ďalej je predmetom vynálezu spôsob znižovania poškodenia tkaniva (napríklad v podstate zabránenie poškodenia tkaniva, indukcia ochrany tkaniva) ktoré je, alebo by mohlo byť, vyvolané ischémiou alebo hypoxiou, ktorého podstata spočíva v tom, že sa cicavcovi (napríklad človeku ženského alebo mužského pohlavia) podáva

a) prvá zlúčenina, ktorou je zlúčenina všeobecného vzorca I, jej proliečivo alebo farmaceuticky vhodná soľ tejto zlúčeniny alebo proliečiva; a

b) druhá zlúčenina, ktorou je kardiovaskulárne činidlo;

pričom množstvo prvej a druhej zlúčeniny vedú k terapeutickému účinku.

Predmetom vynálezu je ďalej kit, ktorého podstata spočíva v tom, že obsahuje

a) zlúčeninu všeobecného vzorca I, jej proliečivo alebo farmaceuticky vhodnú soľ tejto zlúčeniny alebo proliečiva, a farmaceuticky vhodný nosič, vehikulum alebo riedidlo v prvej jednotkovej dávkovacej forme;

b) kardiovaskulárne činidlo a farmaceuticky vhodný nosič, vehikulum alebo riedidlo v druhej jednotkovej dávkovacej forme; a

c) prostriedky na obalenie prvej a druhej dávkovacej formy,

pričom množstvo prvej a druhej zlúčeniny vedie k terapeutickému účinku.

V hore opísaných kombinačných kompozíciách, kombinčných spôsoboch a kitoch sú prednostnými kardiovaskulárnymi činidlami a ich soľami (napríklad činidlami s kardiovaskulárnym účinkom) napríklad β -blokátory (napríklad acebutolol, atenolol, bopindolol, labetolol, mepindolol, nadolol, oxprenol, pindolol, propranolol, sotalol), blokátory vápnikového kanálu (napríklad amlodipin, nifedipin, nizoldipin, nitrendipin, verapamil), otvárače draslíkového kanálu,

adenozín, agonisty adenosínu, inhibítory sodíko-vodíkových meničov typu 1 (NHE-1), inhibítory ACE (napríklad kaptopril, enalapril), nitráty (napríklad izosorbid dinitrát, izosorbid 5-mononitrát, glyceryl trinitrát), diuretiká (napríklad hydrochlórtiazid, indapamid, piretanid, xipamid), glykozidy (napríklad digoxín, mitildigoxín), trombolytiká (napríklad tPA), inhibítory doštičiek (napríklad reopro), aspirín, dipyridamol, chlorid draselný, klonidín, prazosín, inhibítory pyruvát-dehydrogenáza kinázy (napríklad dichlóracetát), aktivátory pyruvát-dehydrogenázového komplexu, biguanidy (napríklad metformín) alebo iné agonisty adenosínu A_3 . Ako iné kardiovaskulárne činidlá je možné uviesť antagonisty receptoru angiotenzínu II (AII), inhibítory C5a, solubilný receptor komplementu typu 1 (sCR1) alebo jeho analógy, parciálne inhibítory oxidácie mastných kyselín (PFOX) (predovšetkým ranolazín), aktivátory acetyl CoA karboxylázy, inhibítory malonyl CoA dekarboxylázy, inhibítory 5'AMP-aktivovaný proteín kinázy (AMPK), inhibítory adenosín nukleozidu, antiapoptotické činidlá (napríklad inhibítory kaspázy), monofosforyl lipid A alebo jeho analógy, aktivátory/inhibítory oxid dusnatý syntázy, aktivátory proteín kinázy C (predovšetkým proteín kinázy epsilon), inhibítor proteín kinázy delta, inhibítory poly (ADP ribóza) syntetázy (PARS, PARP), metformín (inhibítory glukoneogenézy, látky zvyšujúce citlivosť na inzulín), inhibítory enzýmu konvertujúceho endotelín (ECE), antagonisty receptoru endotelínu ETA, inhibítory TAFI (fibrinolytické inhibítory aktivované trombínom) a modulátory meničov Na/Ca.

Ako inhibítorom NHE-1 sa osobitná prednosť venuje zlúčeninám zvoleným zo súboru skladajúceho sa z

[1-(8-brómchinolin-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbo-
nyl]guanidínu;

[1-(6-chlórchinolin-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(indazol-7-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(benzimidazol-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(1-izochinolyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[5-cyklopropyl-1-(4-chinolyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[5-cyklopropyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[5-cyklopropyl-1-(chinolin-8-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(indazol-6-yl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(indazol-5-yl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(benzimidazol-5-yl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(1-metylbenzimidazol-6-yl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

1-(5-chinolyl)-5-n-propyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

1-(5-chinolyl)-5-izopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[5-etyl-1-(6-chinolyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-metylbenzimidazol-5-yl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(benzotriazol-5-yl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(3-chlórindazol-5-yl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(5-chinolyl)-5-butyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[5-propyl-1-(6-chinolyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[5-izopropyl-1-(6-chinolyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlór-4-metylsulfonylphenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlórfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-trifluórmetyl-4-fluórfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-brómfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-fluórfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlór-5-metoxymetyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlór-4-metylaminosulfonfylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2,5-dichlórfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2,3-dichlórfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlór-5-aminokarbonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlór-5-aminosulfonfylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-fluór-6-trifluórmetylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlór-5-metylsulfonfylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlór-5-dimetylaminosulfonfylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-trifluórmetyl-4-chlórfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlórfenyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[5-metyl-1-(2-trifluórmetylfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[5-etyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[5-cyklopropyl-1-(2-trifluórmetylfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[5-cyklopropyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[5-cyklopropyl-1-(2,6-dichlórfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

a ich farmaceuticky vhodných solí.

Z hľadiska hore opísaných kombinačných kompozícií, kombinačných spôsobov a kitov sa venuje prednosť zlúčeninám všeobecného vzorca I, ktoré patria do skupín prednostných zlúčenín označených ako A až Q.

Predmetom vynálezu je tiež farmaceutická kombinačná kompozícia, ktorej podstata spočíva v tom, že obsahuje: terapeuticky účinné množstvo kompozície obsahujúce

prvú zlúčeninu, pričom prvou zlúčeninou je zlúčenina všeobecného vzorca I, jej proliečivo alebo farmaceuticky vhodná soľ tejto zlúčeniny alebo proliečiva;

druhú zlúčeninu, pričom druhou zlúčeninou je inhibítor glykogén fosforylázy; a prípadne

farmaceutický nosič, vehikulum alebo riedidlo.

Ďalej je predmetom vynálezu spôsob znižovania poškodenia tkaniva (napríklad v podstate zabránenie poškodenia tkaniva, indukcia ochrany tkaniva) ktoré je, alebo by mohlo byť, vyvolané ischémiou alebo hypoxiou, ktorého podstata

spočíva v tom, že sa cicavcovi (napríklad človeku ženského alebo mužského pohlavia) podáva

a) prvá zlúčenina, ktorou je zlúčenina všeobecného vzorca I, jej proliečivo alebo farmaceuticky vhodná soľ tejto zlúčeniny alebo proliečiva; a

b) druhá zlúčenina, ktorou je inhibítor glykogén fosforylázy;

pričom množstvo prvej a druhej zlúčeniny vedú k terapeutickému účinku.

Predmetom vynálezu je ďalej kit, ktorého podstata spočíva v tom, že obsahuje

a) zlúčeninu všeobecného vzorca I, jej proliečivo alebo farmaceuticky vhodnú soľ tejto zlúčeniny alebo proliečiva, a farmaceuticky vhodný nosič, vehikulum alebo riedidlo v prvej jednotkovej dávkovacej forme;

b) inhibítor glykogén fosforylázy a farmaceuticky vhodný nosič, vehikulum alebo riedidlo v druhej jednotkovej dávkovacej forme; a

c) prostriedky na obalenie prvej a druhej dávkovacej formy,

pričom množstvo prvej a druhej zlúčeniny vedie k terapeutickému účinku.

Z hľadiska hore opísaných kombinačných kompozícií, kombinačných spôsobov a kitov sa venuje prednosť zlúčeninám všeobecného vzorca I, ktoré náležia do skupín prednostných zlúčenín označených ako A až Q.

Z hľadiska hore opísaných kombinačných kompozícií, kombinačných spôsobov a kitov ako inhibítorom glykogén fosforylázy venuje prednosť zlúčeninám zvoleným zo súboru skladajúceho sa z

[(1S)-((R)-hydroxydimetylkarbamoylmetyl)-2-fenyletyl]-
amidu 5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

{(1S)-[(R)-hydroxy(metoxymetylkarbamoyl)metyl]-2-fenyl-
etyl}amidu 5,6-dichlór-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

{(1S)-[(R)-hydroxy(metoxymetylkarbamoyl)metyl]-2-fenyl-
etyl}amidu 5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

((1S)-{(R)-hydroxy-[(2-hydroxyetyl)metylkarbamoyl]metyl}-
-2-fenyletyl)amidu 5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

{(1S)-[(R)-hydroxy(metylpyridin-2-ylkarbamoyl)metyl]-2-
-fenyletyl}amidu 5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

((1S)-{(R)-hydroxy-[(metyl-(2-pyridin-2-yletyl)karbamoyl]-
metyl)-2-fenyletyl]amidu 5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej
kyseliny,

hydrochloridu [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-(4-metylpiperazin-
-1-yl)-3-oxopropyl]amidu 5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej
kyseliny,

[(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-(3-hydroxyazetidín-1-yl)-3-oxo-
propyl]amidu 5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

((1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-izoxazolidín-2-yl-3-oxopropyl)-
amidu 5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

((1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-[1,2]oxazinan-2-yl-3-oxopropyl)-
amidu 5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

[(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3S)-hydroxypyrolidin-1-yl)-3-oxopropyl]amidu 5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

[(1S)-benzyl-3-((3S,4S)-dihydroxypyrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxopropyl]amidu 5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

[(1S)-benzyl-3-((3R,4S)-dihydroxypyrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxopropyl]amidu 5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

((1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-morfolin-4-yl-3-oxopropyl)amidu 5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

[(1S)-benzyl-2-(3-hydroxyiminopyrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]amidu 5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

[2-(cis-3,4-dihydroxypyrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]amidu 5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

[2-((3S,4S)-dihydroxypyrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]amidu 5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

[(1S)-benzyl-2-(cis-3,4-dihydroxypyrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]amidu 5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

[2-(1,1-dioxotiazolidin-3-yl)-2-oxoethyl]amidu 5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

(2-oxo-2-tiazolidin-3-yletyl)amidu 5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

[(1S)-(4-fluórbenzyl)-2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-2-oxoethyl]amidu 5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

[(1S)-benzyl-2-((3RS)-hydroxypiperidin-1-yl)-2-oxoethyl]-
amidu 5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

[2-oxo-2-((1RS)-oxo-1-tiazolidin-3-yl)ethyl]amidu 5-chlór-
-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

[(1S)-(2-fluórbenzyl)-2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-2-oxo-
ethyl]amidu 5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

[(1S)-benzyl-2-((3S,4S)-dihydroxypyrolidin-1-yl)-2-oxo-
ethyl]amidu 5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

[(1S)-benzyl-2-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-2-oxoethyl]amidu
5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

[(1S)-benzyl-2-(3-hydroxyiminoazetidin-1-yl)-2-oxo-
ethyl]amidu 5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny,

[(1S)-benzyl-2-(4-hydroxyiminopiperidin-1-yl)-2-oxoethyl]-
amidu 5-chlór-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny.

Predmetom vynálezu je tiež farmaceutická kombinač-
ná kompozícia, ktorej podstata spočíva v tom, že obsahuje:
terapeuticky účinné množstvo kompozície obsahujúcej

prvú zlúčeninu, pričom prvou zlúčeninou je zlúčenina vše-
obecného vzorca I, jej proliečivo alebo farmaceuticky vhodná
soľ tejto zlúčeniny alebo proliečiva;

druhú zlúčeninu, pričom druhou zlúčeninou je inhibítor
aldóza reduktázy; a prípadne

farmaceutický nosič, vehikulum alebo riedidlo.

Ďalej je predmetom vynálezu spôsob znižovania po-
škodenia tkaniva (napríklad v podstate zabránenie poškodenia

tkaniva, indukcia ochrany tkaniva) ktoré je, alebo by mohlo byť, vyvolané ischémiou alebo hypoxiou, ktorého podstata spočíva v tom, že sa cicavcovi (napríklad človeku ženského alebo mužského pohlavia) podáva

a) prvá zlúčenina, ktorou je zlúčenina všeobecného vzorca I, jej proliečivo alebo farmaceuticky vhodná soľ tejto zlúčeniny alebo proliečiva; a

b) druhá zlúčeninu, ktorou je inhibítor aldóza reductázy;

pričom množstvo prvej a druhej zlúčeniny vedie k terapeutickému účinku.

Predmetom vynálezu je ďalej kit, ktorého podstata spočíva v tom, že obsahuje

a) zlúčeninu všeobecného vzorca I, jej proliečivo alebo farmaceuticky vhodnú soľ tejto zlúčeniny alebo proliečiva, a farmaceuticky vhodný nosič, vehikulum alebo riedidlo v prvej jednotkovej dávkovacej forme;

b) inhibítor aldóza reductázy a farmaceuticky vhodný nosič, vehikulum alebo riedidlo v druhej jednotkovej dávkovacej forme; a

c) prostriedky na obalenie prvej a druhej dávkovacej formy,

pričom množstvo prvej a druhej zlúčeniny vedie k terapeutickému účinku.

Z hľadiska hore opísaných kombinačných kompozícií, kombinačných spôsobov a kitov sa venuje prednosť zlúčeninám

všeobecného vzorca I, ktoré patria do skupín prednostných zlúčenín označených ako A až Q.

Z hľadiska hore opísaných kombinačných kompozícií, kombinačných spôsobov a kitov sa ako inhibítora aldóza reductázy venuje prednosť zopolrestatu, 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-trifluórmetyl)-2-benzotiazolyl]metyl]-1-ftalazín-octovej kyseline.

Pri spôsoboch liečenia pri použití hore opísaných kombinácií sa venuje prednosť spôsobom podávania apod., ktoré sú uvedené ďalej.

Prednostnými ischemickými/hypoxickými tkanivami, brané jednotlivo alebo ako skupina, sú ischemické/hypoxické tkanivá srdca, mozgu, pečene, obličiek, pľúc, čriev, kostrového svalstva, sleziny, podžalúdkovej žľazy, nervov, miechy, retiny, vaskulatúra alebo intestinálne tkanivo.

Mimoriadne prednostným ischemickým/hypoxickým tkanivom je tkanivo srdca.

V osobitne prednostnom rozpracovaní sa kombinácie podávajú za účelom zabránenia perioperačnému ischemickému poškodeniu myokardu.

Kombinácie podľa vynálezu sa prednostne podávajú profylakticky.

K ischemickému/hypoxickému poškodeniu môže dôjsť počas transplantácie orgánu.

Kombinácia podľa vynálezu sa prednostne podáva pred operáciou, počas operácie alebo krátko po nej, pričom operácia môže byť srdcová alebo nesrdcová.

Podľa jedného rozpracovania tohto vynálezu sa kombinácia podáva lokálne.

Podľa jedného rozpracovania sa poškodenie tkaniva myokardu znižuje počas operácie alebo po nej.

Podľa ďalšieho rozpracovania tohto vynálezu sa poškodenie tkaniva myokardu znižuje pri pacientoch s prebiehajúcimi srdcovými alebo mozgovými príhodami.

Podľa iného rozpracovania tohto vynálezu sa poškodenie tkaniva myokardu znižuje dlhodobým podávaním hore opísaných kombinácií pacientovi s diagnostikovanou koronárnou srdcovou chorobou.

Pod pojmom "zníženie" sa okrem úplného zabránenia rozumie prevencia čiastočná alebo prevencia, ktorá je menej ako 100%, ale je vyššia ako hodnota, ktorá by sa dosiahla pri použití placeba.

Pod pojmom "poškodenie vyvolané ischémiou alebo hypoxiou" alebo "poškodenie, ktoré je následkom ischémie alebo hypoxie" sa rozumejú stavy priamo spojené so zníženým prekrvením alebo zníženou dodávkou kyslíka do tkanív, ktoré sú napríklad následkami vzniku zrazeniny alebo obštrukcie v cievach zásobujúcich dané tkanivo a ktoré okrem iných vedú k zníženému transportu kyslíka k takom tkanive, zhoršeniu činnosti tkaniva, jej dysfunkcii a/alebo nekróze a/alebo apoptóze. V inom prípade môže byť prekrvenie alebo perfúzia orgánu kvantitatívne adekvátne, ale môže byť znížená kapacita krvi alebo perfúzneho média pre transport kyslíka, ako je to napríklad v hypoxickom prostredí, takže dôjde k zníženiu dodávky kyslíka do tkaniva a následne k zhoršeniu jej činnosti, dysfunkcii a/alebo nekróze a/alebo apoptóze.

Pod pojmom "liečenie" alebo "liečba" sa tiež rozumie liečenie preventívne (napríklad profylaktické) a paliatívne.

Prívlastok "farmaceuticky vhodný" sa používa na označenie nosičov, riedidiel, excipientov a/alebo solí, ktoré musia byť kompatibilné s ďalšími zložkami formulácie a nepoškodzujú recipienta.

Pod pojmom "proliečivá" sa rozumejú zlúčeniny, ktoré sú prekurzormi liečiv, ktoré po podaní pôsobením určitého chemického alebo fyziologického mechanizmu uvoľňujú liečivo in vivo (napríklad sa proliečivo vystaví fyziologickému pH alebo sa na požadovanú formu liečiva prevedie enzymatickým pôsobením).

Ako príklady päť- až šesťčlenných aromatických kruhov, ktoré prípadne obsahujú 1 alebo 2 heteroatómy nezávisle zvolené zo súboru skladajúceho sa z kyslíka, dusíka a síry, je možné uviesť fenyl-, furyl-, tienyl-, pyrolyl-, oxazolyl-, tiazolyl-, imidazolyl-, pyrazolyl-, izoxazolyl-, izotiazolyl-, pyridyl-, pyridazinyll-, pyrimidinyll- a pyrazinyllskupinu.

Ako príklady čiastočne nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených päť- až osemčlenných kruhov, ktoré prípadne obsahujú 1 až 3 heteroatómy nezávisle zvolené zo súboru skladajúceho sa z kyslíka, síry a dusíka, je možné uviesť cyklopentyl-, cyklohexyl-, cykloheptyl-, cyklooktyl- a fenylskupinu. Ako ďalšie príklady päťčlenných kruhov je možné uviesť furyl-, tienyl-, pyrolyl-, 2-pyrolinyll-, 3-pyrolinyll-, pyrolidinyll-, 1,3-dioxolanyll-, oxazolyl-, tiazolyl-, imidazolyl-, 2H-imidazolyl-, 2-imidazolinyl-, imidazolidinyll-, pyrazolyl-, 2-pyrazolinyl-, pyrazolidinyll-, izoxazolyl-, izotiazolyl-, 1,2-ditioyl-, 1,3-ditioyl-,

3H-1,2-oxatiolyl-, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl-, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,3,4-tiadiazolyl-, 3H-1,2,3-dioxazolyl-, 1,2,4-dioxazolyl-, 1,3,2-dioxazolyl, 1,3,4-dioxazolyl-, 5H-1,2,5-oxatiazolyl- a 1,3-oxatiolylskupinu.

Ako ďalšie príklady šesťčlenných kruhov je možné uviesť 2H-pyranyl-, 4H-pyranyl-, pyridyl-, piperidyl-, 1,2-dioxinyl-, 1,3-dioxinyl-, 1,4-dioxanyl-, morfolinyl-, 1,4-ditianyl-, tiomorfolinyl-, pyridazinyl-, pyrimidinyl-, pyrazinyl-, piperazinyl-, 1,3,5-triazinyl-, 1,2,4-triazinyl-, 1,2,3-triazinyl-, 1,3,5-tritianyl-, 4H-1,2-oxazinyl-, 2H-1,3-oxazinyl-, 6H-1,3-oxazinyl-, 6H-1,2-oxazinyl-, 1,4-oxazinyl-, 2H-1,2-oxazinyl-, 4H-1,4-oxazinyl-, 1,2,5-oxatiazinyl, 1,4-oxazinyl, o-izoxazinyl, p-izoxazinyl-, 1,2,5-oxatiazinyl-, 1,2,6-oxatiazinyl- a 1,4,2-oxadiazinylskupinu.

Ako ďalšie príklady sedemčlenných kruhov je možné uviesť azepinyl-, oxepinyl-, tiepinyl- a 1,2,4-diazepinylskupinu.

Ako ďalšie príklady osemčlenných kruhov je možné uviesť cyklooktyl-, cyklooktenyl- a cyklooktadienylskupinu.

Ako príklady bicyklických kruhov, ktoré sa skladajú z dvoch anelovaných nezávisle sčasti nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených päť- a/alebo šesťčlenných kruhov a ktoré brané nezávisle prípadne obsahujú 1 až 4 heteroatómy nezávisle zvolené zo súboru skladajúceho sa z dusíka, síry a kyslíka, je možné uviesť indolizinyl-, indolyl-, izoindolyl-, 3H-indolyl-, 1H-izoindolyl-, indoliny-, cyklopenta(b)-pyridinyl-, pyrano(3,4-b)pyrolyl-, benzofuryl-, izobenzofuryl-, benzo(b)tienyl-, benzo(c)tienyl-, 1H-indazolyl-, indoxazinyl-, benzoxazolyl-, antranilyl-, benzimidazolyl-, benztiazolyl-, purinyl-, 4H-chino-

lizinyľ-, chinolyľ-, izochinolyľ-, cinolinyľ-, ftalazinyľ-, chinazolinyľ-, chinoxalinyľ-, 1,8-naftyridinyľ-, pteridinyľ-, indenyľ-, izoindenyľ-, naftyľ-, tetralinyľ-, dekalinyľ-, 2H-1-benzopyranyľ-, 1,4-benzodioxanyľ-, pyrido(3,4-b)pyridinyľ-, pyrido(3,2-b)pyridinyľ-, pyrido(3,4-b)pyridinyľ-, 2H-1,3-benzoxazinyľ-, 2H-1,4-benzoxazinyľ-, 1H-2,3-benz-oxazinyľ-, 4H-3,1-benzoxazinyľ-, 2H-1,2-benzoxazinyľ- a 4H-1,4-benzoxazinyľskupinu.

Pod pojmom "alkylén" sa rozumie nasýtený uhľovodíkový zvyšok s reťazcom priamym alebo rozvetveným, z ktorého obidvoch terminálnych atómov uhlíka je odstránený vodíkový atóm. Ako príklady takých skupín (ktoré berú do úvahy stanovenú dĺžku reťazca) je možné uviesť metylén-, etylén-, propylén-, butylén-, pentylén-, hexylén- a heptylénskupinu. Také väzbové skupiny je možné samozrejme tiež označovať názvy bez sufixu "én" (napríklad metyl), čo odborníci v tomto odbore často robia. Pod týmto názvom sa však stále rozumie väzbová skupina.

Pod pojmom halogén sa rozumie chlór, bróm, jód alebo fluór.

Pod pojmom "alkyl" sa rozumie nasýtený uhľovodíkový zvyšok s priamym alebo rozvetveným reťazcom. Ako príklady takých alkylskupín (ktoré berú do úvahy stanovenú dĺžku reťazce) je možné uviesť metyl-, etyl-, propyl-, izopropyl-, butyl-, sek-butyl-, terc-butyl-, pentyl-, izopentyl-, neopentyl-, terc-pentyl-, 1-metylbutyl-, 2-metylbutyl-, 3-metylbutyl-, hexyl-, izohexyl-, heptyľ- a oktyľskupinu.

Pod pojmom "alkoxy" sa rozumie nasýtená alkylskupina s reťazcom priamym alebo rozvetveným, ktorá je viazaná cez atóm kyslíka. Ako príklady takých alkoxy skupín (ktoré berú do úvahy stanovenú dĺžku reťazca) je možné uviesť metoxy-,

etoxy-, propoxy-, izopropoxy-, butoxy-, izobutoxy-, terc-butoxy-, pentoxy-, izopentoxy-, neopentoxy-, terc-pentoxy-, hexoxy-, izohexoxy-, heptoxy- a oktoxyskupinu.

V uvedených mono-N- alebo di-N,N-alkylových skupinách s 1 až x atómami uhlíka v každej z alkylových častí (kde x predstavuje celé číslo), je počet atómov uhlíka každej z alkylových častí braný nezávisle.

Keď karbocyklický alebo heterocyklický zvyšok môže byť viazaný alebo inak pripojený k uvedenému substrátu prostredníctvom rôznych atómov kruhu a konkrétne miesto takého pripojenia nie je uvedené, potom prichádzajú do úvahy všetky možné miesta pripojenia, nech už prostredníctvom atómu uhlíka, alebo napríklad trojväzného atómu dusíka. Tak sa napríklad pod pojmom "pyridyl" rozumie 2-, 3- alebo 4-pyridylskupina, pod pojmom "tienyl" 2- alebo 3-tienylskupina apod.

Pod pojmom "farmaceuticky vhodné soli" sa rozumejú soli obsahujúce netoxické anióny. Ako neobmedzujúce príklady takých solí je možné uviesť chlorid, bromid, jodid, sulfát, hydrogensulfát, fosfát, acetát, maleát, fumarát, oxalát, laktát, tartrát, citrát, glukonát, metánsulfonát a 4-toluénsulfonát. Pokiaľ zlúčenina obsahuje viac ako jeden bázičný zvyšok, spadajú do tohto pojmu tiež viacnásobné soli (napríklad di-soli). Do rozsahu pojmu "farmaceuticky vhodné soli" rovnako spadajú soli s netoxickými kationmi. Ako neobmedzujúce príklady takých solí je možné uviesť soli, ktoré obsahujú kationy sodíka, draslíka, vápnika, horčíka, amónia alebo protónovaného benzatínu (N,N'-dibenzyletyléndiamínu), cholínu, etanolamínu, dietanolamínu, etyléndiamínu, meglumínu (N-metylglukamínu), benetamínu (N-benzylfenyletylamínu), piperazínu alebo trometamínu (2-amino-2-hydroxymetyl-1,3-propándiolu).

Pod pojmom "rozpúšťadlo inertné voči reakcii" alebo "inertné rozpúšťadlo" sa v tomto textu rozumie rozpúšťadlo, ktoré neinteraguje s východiskovými látkami, reakčnými činidlami, medziproduktmi alebo produktmi spôsobom, ktorý by mal nepriaznivé účinky na výťažok požadovaného produktu.

Odborníkovi v odbore chémie bude jasné, že určité zlúčeniny podľa tohto vynálezu budú obsahovať jeden alebo viac atómov, ktoré môžu byť v osobitných stereochemických alebo geometrických konfiguráciách za vzniku stereoizomérov, a konfiguračných izomérov. Všetky také izoméry a ich zmesi sú predmetom tohto vynálezu.

Do rozsahu vynálezu tiež spadajú hydráty a solváty zlúčenín podľa vynálezu.

Skratkou DMF sa označuje N,N-dimetylformamid a skratkou DMSO sa označuje dimetylsulfoxid a skratkou THF tetrahydrofurán.

Do rozsahu vynálezu tiež spadajú zlúčeniny značené izotopmi, ktoré sú identické so zlúčeninami všeobecného vzorca I až na to, že v nich je jeden atóm alebo viac atómov nahradených atómom s atómovou hmotnosťou alebo hmotnostným číslom odlišným od atómovej hmotnosti alebo hmotnostného čísla s akým sa zvyčajne nachádzajú v prírode. Ako príklady izotopov, ktoré je možné začleniť do nových medziproduktov podľa tohto vynálezu je možné uviesť izotopy vodíka, uhlíka, dusíka, kyslíka, fosforu, fluóru a chlóru, ako je ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F a ^{36}Cl . Zlúčeniny podľa vynálezu, ich proliečiva a farmaceuticky vhodné soli týchto zlúčenín, a proliečiv, ktoré obsahujú hore uvedené izotopy a/alebo iné izotopy iných atómov rovnako spadajú do tohto vynálezu. Určité izotopovo značené zlúčeniny podľa vynálezu, napríklad zlúčeniny značené rádioaktívnymi

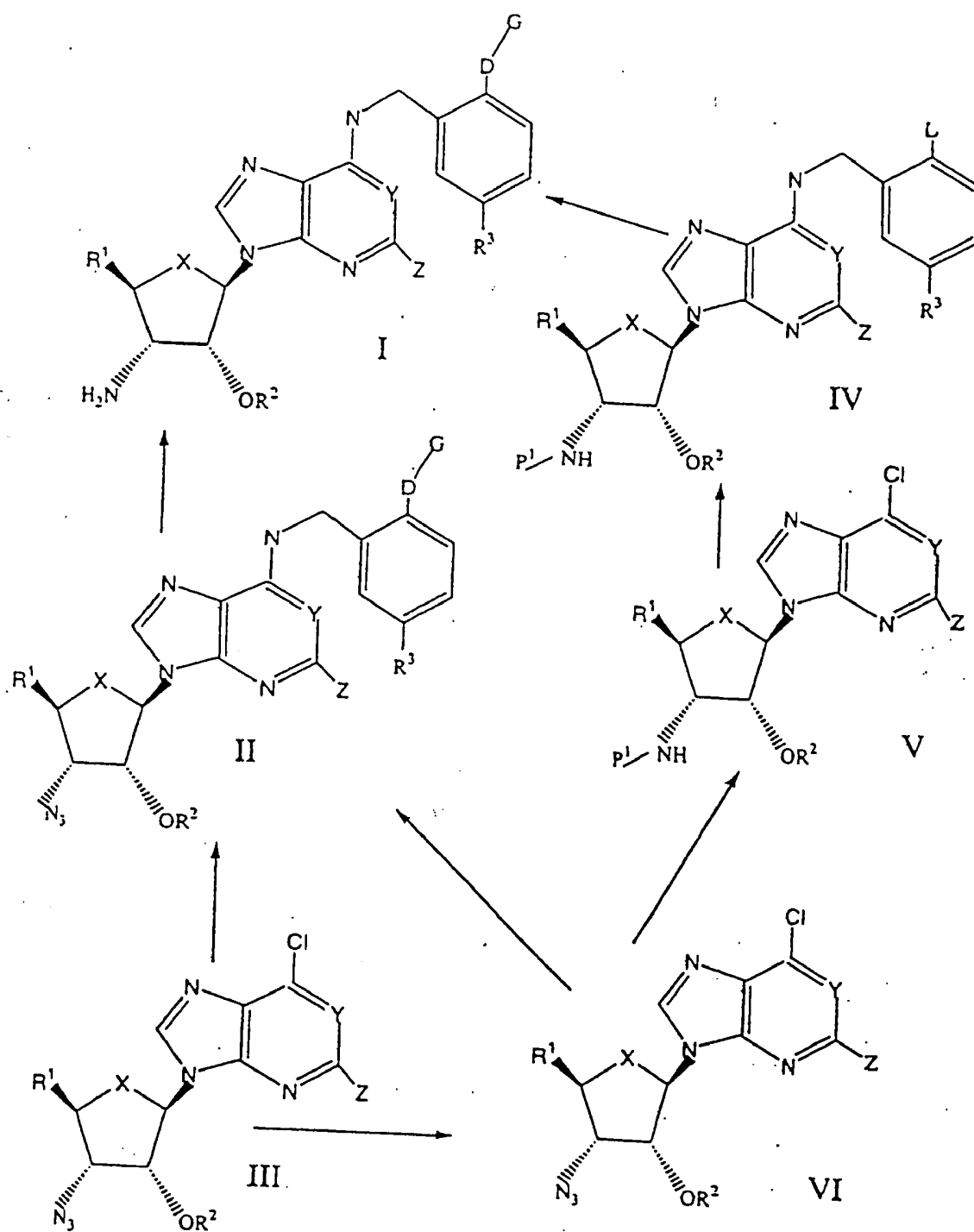
izotopmi, ako ^3H alebo ^{14}C , sú užitočné pri skúškach distribúcie liečiva alebo substrátu v tkanivách. Osobitná prednosť sa venuje trítiovaným izotopom tzn. ^3H , a ^{14}C izotopom, pretože je ich možné ľahko pripravovať a detekovať. Nahradením ťažšími izotopmi, ako deutériom, tzn. ^2H , je možné dosiahnuť určitých terapeutických výhod vyplývajúcich z vyššej metabolickej stability, napríklad predĺženie polčasu in vivo alebo zníženie potrebných dávok, čo má za určitých okolností prednosť. Izotopovo značené zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich proliečivá je možné zvyčajne pripravovať realizáciou spôsobov znázornených v schémach a/alebo opísaných v príkladoch uskutočnenia alebo preparatívnych postupoch, pri ktorých sa reakčné činidlo neznačené izotopom nahradí ľahko dostupným činidlom značeným izotopom.

Ďalšie znaky a výhody vynálezu budú zrejmé z tohto opisu a pripojených nárokov.

Nasleduje podrobnejší opis vynálezu.

Zlúčeniny podľa vynálezu je zvyčajne možné pripravovať pri použití spôsobov, ktoré sú analogické spôsobom známym, predovšetkým v svetle tohto opisu. Niektoré spôsoby výroby zlúčenín podľa vynálezu predstavujú ďalšie znaky tohto vynálezu a sú ilustrované v nasledujúcich reakčných schémach. Iné spôsoby sú opísané v príkladoch uskutočnenia.

S c h é m a I



S c h é m a I I

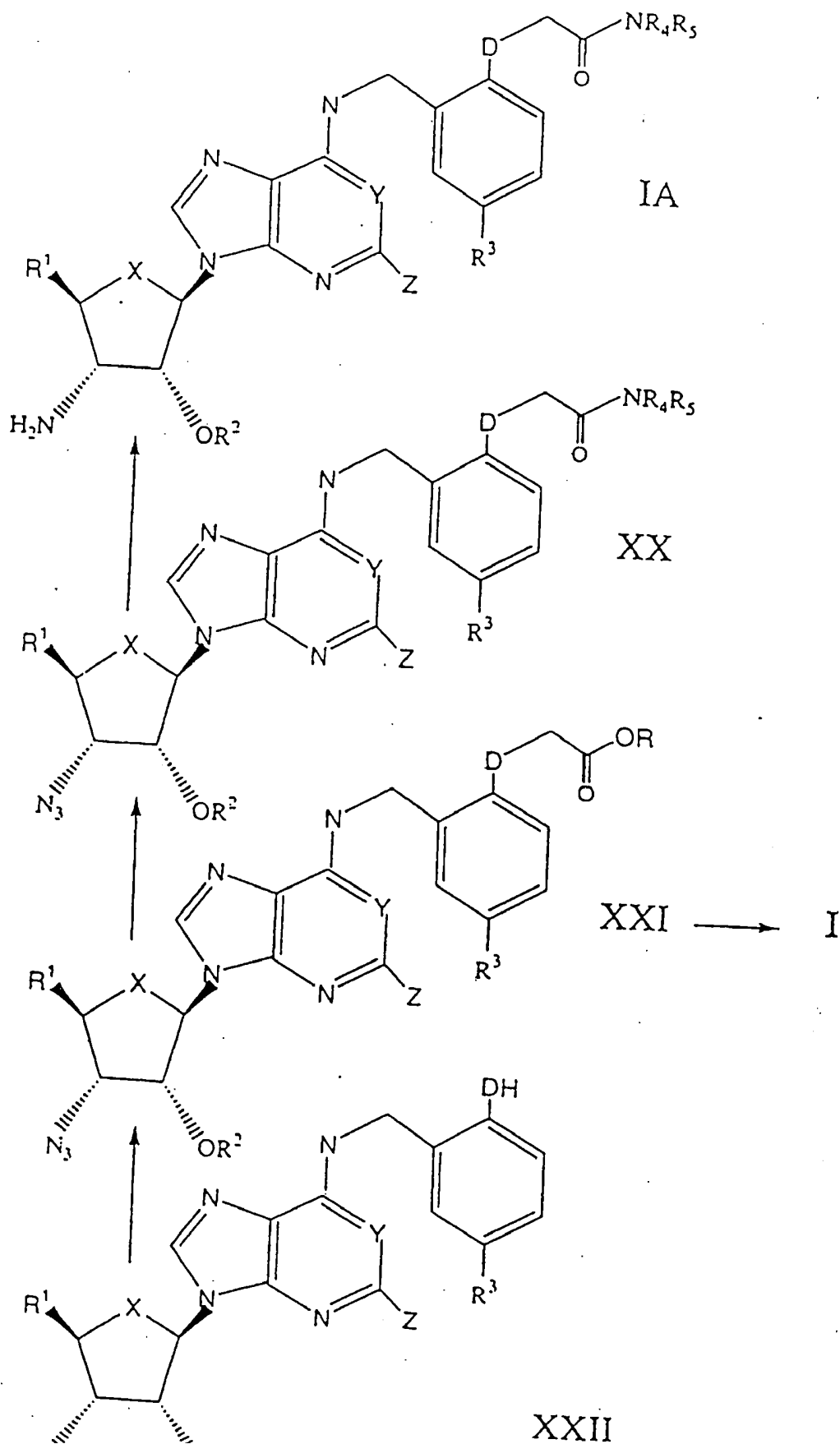


Schéma III

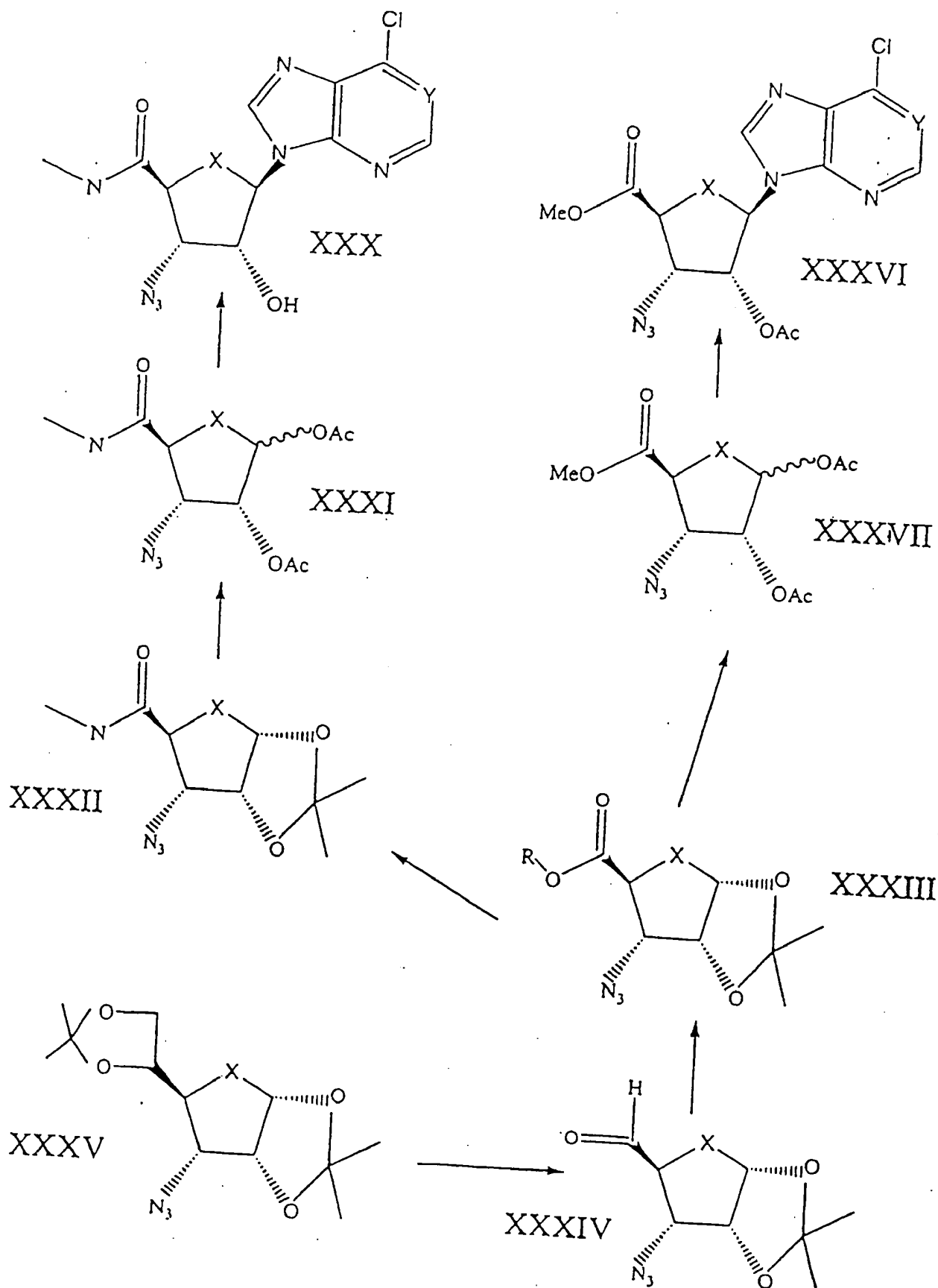
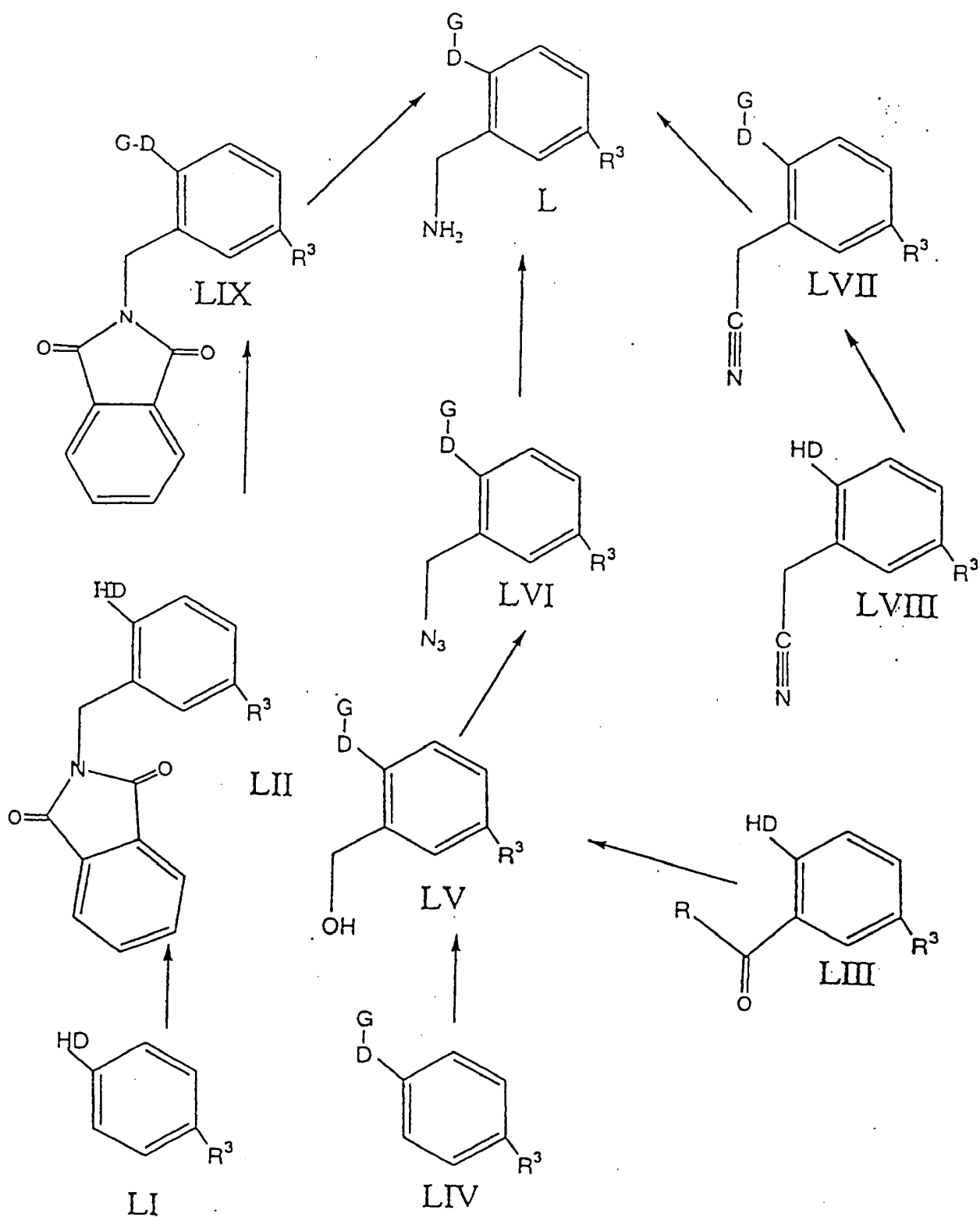


Schéma IV



Zlúčeniny podľa tohto vynálezu je zvyčajne možné vyrobiť kopuláciou požadovaného chlórpurínribozidu a benzylamínu a následnou redukciou azidu. Podrobnejší opis je uvedený v nasledujúcom texte, ktorý sa vzťahuje k predchádzajúcim schémam.

Pri postupe podľa schémy I je požadovanú zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, Z, D a G majú hore uvedený význam, je možné ľahko pripraviť redukciou azidu v zodpovedajúcej zlúčenine všeobecného vzorca II. Typicky sa táto redukcia vykonáva tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca II uvádza do styku s trialkyl- alebo triarylfosfínom, prednostne trifenyľfosfínom, v rozpúšťadle inertnom voči reakcii, ako tetrahydrofuránu, pri teplote od asi 0 do asi 65°C, typicky pri teplote okolia, počas asi 30 minút až asi 2 hodín. Na reakčnú zmes sa potom pôsobí bázou, prednostne amínovou bázou, najvýhodnejšie hydroxidom amónnym, počas asi 6 hodín až asi 48 hodín, pri teplote od asi 0 do asi 65°C, prednostne pri teplote okolia.

Požadovanú zlúčeninu všeobecného vzorca II, kde R^2 , R^3 , X, Y, Z, D a G majú hore uvedený význam a R^1 predstavuje ester, je možné pripraviť zo zodpovedajúcej zlúčeniny vzorca III a benzylamínového derivátu (kde R^3 , D a G majú význam uvedený hore). Kondenzačná reakcia sa zvyčajne vykonáva v polárnom rozpúšťadle, ako etanole, v prítomnosti bázy, prednostne amínovej bázy, najvýhodnejšie trietylamínu, pri zvýšenej teplote od asi 40 do asi 75°C, počas asi 2 až asi 24 hodín.

Podobne je požadovanú zlúčeninu všeobecného vzorca II, kde R^2 , R^3 , X, Y, Z, D a G majú hore uvedený význam a R^1 predstavuje amid, možné pripraviť zo zodpovedajúcej zlúčeniny vzorca VI a benzylamínového derivátu (kde R^3 , D a G majú hore uvedený význam). Kondenzačná reakcia sa zvyčajne vykonáva v polárnom rozpúšťadle, ako etanole, v prítomnosti

bázy, prednostne amínovej bázy, výhodnejšie trietylamínu, pri zvýšenej teplote od asi 40 do asi 75°C, počas asi 2 až asi 24 hodín.

Amid všeobecného vzorca VI je možné pripraviť zo zodpovedajúceho esteru všeobecného vzorca III reakciou s amínom. Typicky sa táto reakcia vykonáva tak, že sa vhodný amín nechá reagovať s esterom všeobecného vzorca III pri teplote od asi 15 do asi 50°C počas asi 1 hodiny až asi 24 hodín, v polárnom rozpúšťadle, ako metanole.

Niektoré spôsoby užitočné pri výrobe opísaných zlúčenín môžu vyžadovať chránenie vzdialených funkčných skupín (tzn. primárnych aminoskupín, sekundárnych aminoskupín a karboxyskupín v prekurzoroch zlúčenín všeobecného vzorca I). Potreba takého chránenia sa môže meniť v závislosti od druhu vzdialenej funkčnej skupiny a podmienok použitých pri príprave. Potrebu takého chránenia môže odborník v tomto odbore ľahko určiť. Používanie metód zavádzania/odštepovania chrániacich skupín leží v rozsahu skúseností bežného odborníka. Všeobecný opis chrániacich skupín a ich používania je možné nájsť v publikácii T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, USA, 1991.

Tak je napríklad požadovanú zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, Z, D a G majú hore uvedený význam, možné zo zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca VI alternatívne vyrobiť tak, že sa zavedie ochrana, vykoná sa reakcia s amínom a následne deprotektcia. Zlúčenina vzorca VI, kde R^1 , R^2 , X, Y a Z majú hore uvedený význam sa teda podrobí redukcii azidu. Zvyčajne sa táto redukcia vykonáva tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca VI nechá reagovať s trialkyl- alebo triarylfosfínom, prednostne trifenylyfosfínom, v rozpúšťadle inertnom voči reakcii, ako tetrahydrofuránu, pri teplote od asi 0 do asi 65°C, typicky pri teplote okolia, počas asi 30 minút až asi 2 hodín. Reakčná

zmes sa nechá reagovať s bázou, prednostne amínovou bázou, najvýhodnejšie hydroxidom amónnym, počas asi 6 až asi 48 hodín, pri teplote od asi 0 do asi 65°C. Po redukcii sa zavedie ochrana amínového zvyšku (P^1).

Amín sa prednostne chráni terc-butoxykarbonylskupinou. Zavedenie tejto skupiny sa dosiahne tak, že sa amín nechá reagovať s terc-butoxykarbonylanhydridom a bázou, prednostne amínovou bázou, najvýhodnejšie trietylamínom, v bezvodom rozpúšťadle, ako dichórmetáne, pri teplote okolia počas od asi 5 hodín do asi 24 hodín.

Požadovanú zlúčeninu všeobecného vzorca IV, kde R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, Z, D a g majú hore uvedený význam, je možné pripraviť z vhodnej zlúčeniny všeobecného vzorca V a benzylamínového derivátu (kde R^3 , D a G majú hore uvedený význam). Táto kondenzačná reakcia sa typicky vykonáva v polárnom rozpúšťadle, ako etanole, v prítomnosti bázy, prednostne amínovej bázy, najvýhodnejšie trietylamínu, pri zvýšenej teplote od asi 40 do asi 75°C, počas asi 2 hodín až asi 24 hodín.

Po reakcii s amínom je požadovanú zlúčeninu všeobecného vzorca I možné pripraviť zo zodpovedajúcej chránenej zlúčeniny všeobecného vzorca IV vhodne katalyzovanou deprotekčnou reakciou. V typickom rozpracovaní sa chránená (napríklad vo forme terc-butylesteru) zlúčenina nechá reagovať so silnou kyselinou, prednostne trifluóroctovou kyselinou, pri 10 až 50°C, prednostne pri teplote okolia, počas asi 1 hodiny až asi 8 hodín, čím sa odstráni chrániaca skupina.

Pri postupe podľa reakčnej schémy II je požadované zlúčeniny všeobecného vzorca IA, kde R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, Z, R^4 a R^5 majú hore uvedený význam a D predstavuje oxyskupinu, tioskupinu alebo skupinu NH, možné pripravovať reakciou azidu

v zodpovedajúcej zlúčenine všeobecného vzorca XX. Zvyčajne sa táto redukcia vykonáva tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca XX nechá reagovať s trialkyl- alebo triarylfosfínom, prednostne trifenylfosfínom, v rozpúšťadle inertnom voči reakcii, ako tetrahydrofuránu, pri teplote od asi 0 do asi 65°C, typicky pri teplote okolia, počas asi 30 minút až asi 2 hodín. Reakčná zmes sa potom nechá reagovať s bázou, prednostne amínovou bázou, najvýhodnejšie hydroxidom amónnym, počas asi 6 až asi 48 hodín, pri teplote od asi 0 do asi 65°C.

Ester všeobecného vzorca XXI (po konverzii na kyselinu) sa kopuluje s vhodným amínom v prítomnosti vhodného kopulačného činidla za vzniku požadovanej zlúčeniny všeobecného vzorca XX. Vhodným kopulačným činidlom je činidlo, ktoré mení karboxylovú kyselinu na reaktívne entity, ktoré pri reakcii s amínom tvoria amidovú väzbu.

Kopulačným činidlom môže byť činidlo, ktoré umožňuje uskutočniť kondenzačnú reakciu postupom v jednej reakčnej nádobe, kde sa spolu zmieša karboxylová kyselina a amín. Ako príklady kopulačných činidiel je možné uviesť hydrochlorid 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu/hydroxybenzotriazol (EDC/HOBT), dicyklohexylkarbodiimid/hydroxybenzotriazol (HOBT), 2-etoxy-1-etoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolín (EEDQ) a dietylfosforylkyanid. Kopulácia sa vykonáva v inertnom rozpúšťadle, prednostne aprotickom rozpúšťadle, pri teplote od asi -20 do asi 50°C, počas asi 1 hodiny až asi 48 hodín, v prítomnosti nadbytku amínu, ako bázy. Ako príklady rozpúšťadiel je možné uviesť acetonitril, dichlórmetán, dimetylformamid a chloroform a ich zmesi.

Kopulačným činidlom tiež môže byť činidlo, ktoré karboxylovú kyselinu mení na aktivovaný medziprodukt, ktorý sa izoluje a/alebo vznikne v prvom stupni, a v druhom stupni

sa nechá reagovať s amínom. Ako príklady takých kopulačných činidiel a aktivovaných medziproduktov je možné uviesť oxalylchlorid pri premene na chlorid kyseliny, fluorid kyseliny kyanurovej pri premene na fluorid kyseliny alebo alkylchlórformiát, ako je izobutyl- alebo izopropenylchlórformiát, alebo anhydrid propánfosfónovej kyseliny (PPA) (v prítomnosti terciárnej amínovej bázy) (týmto činidlom sa karboxylová kyselina mení na zmesový anhydrid karboxylovej kyseliny) alebo karbonyldiimidazol, ktorým sa kyselina mení na acylimidazol. Pokiaľ sa ako kopulačné činidlo používa oxalylchlorid, s výhodou sa ako pomocné rozpúšťadlo, ktoré sa pridáva k inému rozpúšťadlu (ako je napríklad dichlórmetán), používa malé množstvo dimetylformamidu za účelom katalýzy tvorby chloridu kyseliny. Tento aktivovaný derivát kyseliny je možné podrobiť kopulačnej reakcii s nadbytkom amínu vo vhodnom rozpúšťadle v prítomnosti vhodnej bázy. Ako príklady vhodných kombinácií rozpúšťadlo/báza je možné uviesť dichlórmetán, dimetylformamid alebo acetonitril alebo ich zmesi v prítomnosti nadbytku amínu, ako bázy. Ako iné vhodné kombinácie rozpúšťadlo/báza prichádzajú do úvahy kombinácie obsahujúce vodu alebo alkohol s 1 až 5 atómami uhlíka alebo ich zmesi spolu s pomocným rozpúšťadlom, ako dichlórmetánom, tetrahydrofuránom alebo dioxánom a bázou, ako sodíkom, draslíkom, hydroxidom lítnym v množstve, ktoré je dostatočné na spotrebovanie kyseliny uvoľnenej pri reakcii. Používanie týchto kopulačných činidiel a vhodná voľba rozpúšťadiel a teplôt leží v rozsahu skúseností odborníkov v tomto odbore a je možné ich tiež ľahko určiť na základe literárnych údajov. Tieto a iné príkladné podmienky, ktoré sú vhodné na kopuláciu karboxylových kyselín, sú opísané v publikácii Houben-Weyl, zv. XV, časť II, E. Winsch, Ed., G. Thieme Verlag, 174, Stuttgart a M. Bodansky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag Berlin, 1984 a The Peptides, Analysis, Synthesis and Biology (ed. E. Gross a J. Meienhofer), zv. 1 až 5 (Academic Press, NY, USA, 1979 až 1983).

Zlúčeniny všeobecného vzorca XXI je možné na zodpovedajúce kyseliny premeniť kyslo katalyzovanou deprotekciou. Typicky sa chránená (napríklad vo forme terc-butyl-esteru) zlúčenina nechá reagovať so silnou kyselinou, prednostne trifluóroctovou kyselinou pri teplote 10 až 50°C, prednostne pri teplote okolia, počas asi 1 hodiny až asi 8 hodín, za vzniku zodpovedajúcej kyseliny.

Požadovanú zlúčeninu všeobecného vzorca XXI, kde R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, Z, D majú hore uvedený význam a R účelne predstavuje esterový zvyšok (alkyl) je možné pripraviť z vhodnej zlúčeniny všeobecného vzorca XXII, kde R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, Z a D majú hore uvedený význam, alkylačnou reakciou (zvyšok D, ktorý je pred alkyláciou súčasťou skupiny DH, zvyčajne predstavuje oxyskupinu, tioskupinu alebo iminoskupinu). Zlúčenina všeobecného vzorca XXII sa zvyčajne nechá reagovať s alkylbrómacetátom v prítomnosti silnej bázy, ako hydridu sodného, v polárnom aprotickom rozpúšťadle, ako dimetylformamide, pri teplote od asi 0 do asi 30°C počas asi 1 hodiny až asi 24 hodín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca XXII, kde R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, Z a D majú hore uvedený význam, je možné pripravovať z vhodných zlúčenín všeobecného vzorca III a vhodného benzylamínového derivátu. Typicky sa táto kondenzačná reakcia vykonáva v polárnom rozpúšťadle, ako etanole, v prítomnosti bázy, prednostne amínovej bázy, najvýhodnejšie trietylamínu, pri zvýšenej teplote asi 40 až asi 75°C, počas asi 2 až asi 24 hodín.

Pri postupe podľa schémy III je zlúčeniny všeobecného vzorca XXX, kde X a Y majú hore uvedený význam, možné pripravovať glykozidačnou reakciou vhodnej zlúčeniny XXXI a silylovaného 6-chlórpurínu. Typicky je táto reakcia katalyzovaná Lewisovou kyselinou, prednostne trimetylsilyltri-

fluórmétánsulfonátom, a uskutočňuje sa v rozpúšťadle inertnom voči reakcii, ako dichlóretáne alebo acetonitrile, pri teplote od asi 30 do asi 75°C, typicky pri 60°C, počas asi 30 minút až asi 6 hodín.

Požadované zlúčeniny všeobecného vzorca XXXI, kde X má hore uvedený význam, je možné pripravovať hydrolýzou vhodnej zlúčeniny všeobecného vzorca XXXII katalyzovanou kyselinou. Táto reakcia sa typicky uskutočňuje pri použití silnej minerálnej kyseliny, prednostne kyseliny sírovej, v protickej rozpúšťadlovej zmesi kyseliny octovej a acetanhydridu pri teplote od asi 5 do asi 40°C počas asi 2 až asi 24 hodín.

Podobne je požadované zlúčeniny všeobecného vzorca XXXVI, kde Y a X majú hore uvedený význam, možné pripraviť zo zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca XXXIII pri použití hore opísaných glykozidačných a hydrolytických reakcií.

Požadované zlúčeniny všeobecného vzorca XXXII, kde X má hore uvedený význam, sa pripravujú zo zodpovedajúcich zlúčenín všeobecného vzorca XXXIII aktiváciou karboxylovej kyseliny a následnou reakciou s amínom. Zlúčeninu všeobecného vzorca XXXIII je typicky možné aktivovať premenou na chlorid kyseliny, napríklad reakciou s oxalylchloridom v nepolárnom aprotickom rozpúšťadle, prednostne dichlórmétáne, v prítomnosti katalytického množstva dimetylformamidu, pri teplote asi 0°C s následným zahriatím na teplotu miestnosti, počas asi 2 až asi 8 hodín. Chlorid kyseliny sa potom nechá reagovať s nadbytkom vhodného amínu pri teplote od asi 0 do asi 30°C.

Požadovanú zlúčeninu všeobecného vzorca XXXIII, kde X má hore uvedený význam, je možné pripraviť oxidáciou vhodnej zlúčeniny všeobecného vzorca XXXIV. Oxidačným či-

nidlom je zvyčajne oxid ruteničitý, pripravený pri použití katalytického množstva chloridu rutenitého a stechiometrického množstva jodistanu sodného v rozpúšťadlovej zmesi chloroformu, acetonitrilu a vody. Reakcia sa účelne vykonáva pri teplote okolia počas asi 4 až asi 24 hodín.

Požadovanú zlúčeninu všeobecného vzorca XXXIV, kde X má hore uvedený význam, je možné pripraviť zo zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca XXXV reakciou s kyselinou jodistou, ktorá hydrolyzuje izopropylidénovú skupinu a štiepi glykol za vzniku aldehydu. Reakcia sa vykonáva v éterových rozpúšťadlách, typicky v dietylétere, účelne pri teplote okolia počas asi 2 hodín až asi 24 hodín.

Požadovanú zlúčeninu všeobecného vzorca XXXV je možné pripraviť zo zodpovedajúcej hydroxylovej zlúčeniny aktiváciou a vytesnením hydroxylovej skupiny azidovým iónom. Aktivácia sa typicky vykonáva tak, že sa hydroxylová skupina reakciou s anhydridom trifluórmétánsulfónovej kyseliny v prítomnosti amínovej bázy, prednostne pyridínu, pri asi -30 až asi 0°C počas asi 30 minút až asi 2 hodín premení na zodpovedajúci trifluórmétánsulfonátový derivát. Výsledný trifluórmétánsulfonát sa nechá reagovať s azidom alkalickeho kovu, prednostne azidom sodným, v polárnom aprotickom rozpúšťadle, prednostne dimetylformamide, približne pri teplote okolia až asi 50°C počas asi 6 až asi 24 hodín.

V schéme IV sú znázornené spôsoby výroby benzylamínových medziproduktov podľa tohto vynálezu.

Benzylamíny všeobecného vzorca L, kde D, G a R³ majú hore uvedený význam (zvyšok D, ktorý je pred alkyláciou súčasťou skupiny DH, zvyčajne predstavuje oxyskupinu, tioskupinu alebo iminoskupinu) sa pripravujú napríklad jedným z troch spôsobov. Podľa prvého spôsobu sa zo zodpovedajúcej aromatickej zlúčeniny všeobecného vzorca LI imidoalkylačnou

reakciou pripraví imid všeobecného vzorca LII. Vhodná zlúčenina všeobecného vzorca LI sa teda nechá reagovať s N-chlórmetylftalimidom a kyselinou alebo katalytickou Lewi-sovou kyselinou, napríklad chloridom zinočnatým, v aprotickom rozpúšťadle inertnom voči reakcii, ako tetrahydrofuránu, pri teplote od teploty okolia do asi 100°C, prednostne asi 50°C.

Výsledná zlúčenina všeobecného vzorca LII sa alkyluje za vzniku zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca L tak, že sa uvádza do styku s vhodným alkylačným činidlom v polárnom aprotickom rozpúšťadle, ako dimetylformamide, pri teplote od asi 0 do asi 50°C, počas od asi 2 do asi 24 hodín. Alternatívne je možné alkyláciu vykonávať za Mitsunobuho podmienok pri použití vhodného alkoholu, trifenylfosfínu, dietylazadikarboxylátu v éterovom rozpúšťadle, prednostne tetrahydrofuráne, pri teplote okolia, počas asi 2 až asi 24 hodín.

Získaný ftalimid všeobecného vzorca LIX sa podrobí deprotektnej reakcii s hydrátom hydrazínu v protickom rozpúšťadle, ako etanole, pri teplote okolia až asi 100°C, prednostne si 50°C, počas asi 1 hodiny až asi 6 hodín. Alternatívne sa deprotektcia môže vykonať tak, že sa imid redukuje reakciou s hydridovým redukčným činidlom, prednostne tetrahydroboritanom sodným, a následne sa zahrieva s kyselinou octovou pri asi 50 až asi 100°C počas asi 10 až asi 24 hodín.

Alternatívne je zlúčeniny všeobecného vzorca L, kde L predstavuje benzylamín, možné pripravovať pri použití nasledujúcej reakčnej sekvencie. Zo zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca LIII sa dvojstupňovým spôsobom zahŕňajúcim alkyláciu a následnú redukciu hydridom kovu pripraví zlúčenina vzorca LV. Zlúčeninu LV je tiež možné získať zo zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca LIV reakciou

s borónovou kyselinou, prednostne fenylborónovou kyselinou, a formaldehydom a kyslým katalyzátorom, ako kyselinou propiónovou, v aprotickom rozpúšťadle, ako benzéne, pri teplote od asi 30 do asi 100°C počas asi 1 hodiny až asi 24 hodín.

Zlúčeninu všeobecného vzorca LVI, kde D, G a R³ má hore uvedený význam, je možné pripraviť zo zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca LV. Benzylalkohol všeobecného vzorca LV sa zvyčajne nechá reagovať s difenylfosforylazidom a bázou, prednostne silnou amínovou bázou, ako diazobicyklo-undekánom (DBU), v aprotickom rozpúšťadle, prednostne toluéne, pri teplote od asi 0 do asi 50°C, najvýhodnejšie pri teplote okolia, počas asi 1 hodiny až asi 24 hodín.

Vzniknutý azid je možné redukovať za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca L. Táto redukcia sa zvyčajne vykonáva tak, že sa zodpovedajúci azid všeobecného vzorca XVI zmieša s hydrogenačným katalyzátorom, prednostne paládiovým katalyzátorom, najvýhodnejšie 10% paládiom na uhlíku, v rozpúšťadle inertnom voči reakcii, ako alkoholickom rozpúšťadle, prednostne etanole. Reakčná nádoba sa umiestni pod atmosféru plynného vodíka, prednostne s tlakom asi 103 až 344 kPa, účelne pri teplote okolia, počas asi 30 minút až asi 4 hodín. Azid je možné redukovať tiež tak, že sa nechá reagovať s trialkyl- alebo triarylfosfínom, prednostne trifenylfosfínom, v rozpúšťadle inertnom voči reakcii, ako tetrahydrofuráne, pri teplote od asi 0 do asi 65°C, typicky pri teplote okolia, počas asi 0,5 hodiny až asi 2 hodín. Na reakčnú zmes sa potom pôsobí bázou, prednostne amínovou bázou, najvýhodnejšie hydroxidom amónnym, počas asi 6 až asi 48 hodín.

Pri treťom spôsobe sa zlúčenina všeobecného vzorca L získa z nitrilu všeobecného vzorca LVII katalytickou hydrogenáciou alebo redukciou hydridom kovu. Katalytická hydrogenácia sa zvyčajne vykonáva tak, že sa vhodná zlúčenina

všeobecného vzorca LVII zmieša s hydrogenačným katalyzátorom, prednostne Raney-niklom, v rozpúšťadle inertnom voči reakcii, ako alkohole, prednostne etanole obsahujúcom asi 1% vodný roztok hydroxidu amónneho. Reakčná nádoba sa umiestni pod atmosféru plynného vodíka, prednostne s tlakom asi 103 až 344 kPa, účelne pri teplote okolia, na asi 30 minút až asi 4 hodiny. Alternatívne je možné redukcii vykonať pri použití redukčného činidla na báze hydridu kovu, prednostne lítium-alumíniumhydridu v éterovom rozpúšťadle, prednostne tetrahydrofuráne, pri teplote od asi 0 do asi 60°C, prednostne pri teplote okolia, počas asi 1 až asi 6 hodín. Zlúčeniny všeobecného vzorca LVII sa pripravujú alkyláciou zodpovedajúcich zlúčenín všeobecného vzorca LVIII pri použití spôsobov, ktoré sú odborníkom v tomto odbore známe a sú opísané v súvislosti so zlúčeninami všeobecného vzorca LIX.

Východiskové látky a reakčné činidlá pre zlúčeniny opísané hore sú tiež ľahko dostupné, alebo je možné ich ľahko syntetizovať bežnými metódami organickej syntézy známymi odborníkom v tomto odbore. Tak napríklad veľa používaných zlúčenín je príbuzných prírodným zlúčeninám alebo ide o ich deriváty. Na látky tohto typu sa upiera značný vedecký záujem a existuje po nich značný obchodný dopyt, a v dôsledku toho sú mnohé z týchto medziproduktov obchodne dostupné alebo sú opísané v literatúre alebo sú ľahko pripraviteľné z iných bežne dostupných látok metódami citovanými v literatúre.

Niektoré zlúčeniny podľa vynálezu obsahujú asymetrické atómy uhlíka, a preto sa môžu vyskytovať vo forme enantiomérov alebo diastereomérov. Diasteromerické zmesi je možné deliť na individuálne diastereoméry na základe ich fyzikálne chemických odlišností známymi metódami, napríklad chromatografiou a/alebo frakčnou kryštalizáciou. Enantioméry je možné deliť tak, že sa enantiomerická zmes premení na diasteroméru zmes reakciou s vhodnou opticky aktívnou zlúčeninou (napríklad alkoholom), potom sa oddelia diastereo-

méry a jednotlivé diastereoméry sa premenia (napríklad hydrolýzou) na zodpovedajúce čisté enantioméry. Do rozsahu vynálezu spadajú všetky také izoméry, vrátane diastereomérov a enantiomérov, ako tiež ich zmesi. Niektoré zo zlúčenín podľa vynálezu sú tiež atropoizoméry (napríklad substituované biaryly), ktoré rovnako spadajú do rozsahu tohto vynálezu.

Odborníkom v tomto odbore bude zrejmé, že zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu vyskytovať v niekoľkých tautomérnych formách. Všetky tieto tautomérne formy spadajú do rozsahu tohto vynálezu. Do jeho rozsahu tiež spadajú zlúčeniny všeobecného vzorca I vo forme enolových foriem i ketoformiem.

Niektoré zlúčeniny podľa vynálezu sú kyslé, a môžu tvoriť soli s farmaceuticky vhodnými kationmi. Všetky zlúčeniny podľa vynálezu sú bázické a môžu tvoriť soli s farmaceuticky vhodným aniónom. Všetky také soli, vrátane di-solí, spadajú do rozsahu tohto vynálezu a je možné ich pripravovať konvenčnými metódami. Tak napríklad je možné ich pripraviť jednoducho tak, že sa kyslé a zásadité zložky zmiešajú, zvyčajne v stechiometrickom pomere, vo vodnom, nevodnom alebo sčasti vodnom prostredí. Soli sa izolujú buď filtráciou alebo zrážaním nerozpúšťadlom s nasledujúcou filtráciou, alebo odparením rozpúšťadla alebo v prípade vodných roztokov tiež lyofilizáciou.

Pokiaľ zlúčeniny podľa vynálezu tvoria metabolity, hydráty alebo solváty, potom tieto formy tiež spadajú do rozsahu tohto vynálezu.

Spolu so zlúčeninami podľa vynálezu je možné použiť tiež iné kardiovaskulárne činidlá (napríklad činidlá s kardiovaskulárnym účinkom), ktoré sú odborníkom v tomto odbore známe. Také zlúčeniny sú opísané hore v tomto texte.

Pri kombináčnej terapii sa ako zlúčeniny podľa vynálezu, tak ostatné zlúčeniny, cicavcom (napríklad ľuďom, ženského alebo mužského pohlavia) podávajú pri použití obvyklých spôsobov.

Pri kombináčnej terapii podľa vynálezu je ako druhú zlúčeninu možné použiť akýkoľvek inhibítor NHE-1. Pod pojmom "inhibítor NHE-1" sa rozumejú zlúčeniny, ktoré inhibujú transportný systém výmeny sodík/protón (Na^+/H^+) a sú teda užitočné ako terapeutické alebo profylaktické činidlá pri liečení chorôb vyvolaných alebo zhoršujúcich sa zrýchlením transportného systému výmeny sodík/protón (Na^+/H^+). Takú inhibíciu je odborník v tomto odbore schopný ľahko stanoviť na základe štandardných skúšok, ktoré sú opísané ďalej, a na základe obvyklých predklinických skúšok kardio-protektie [skúška in vivo pozri Klein, H. et al., Circulation 92: 912 až 917 (1995); skúška na izolovanom srdci pozri Scholz, W. et al., Cardiovascular Research 29: 260 až 268 (1995); antiarytmická skúška pozri Yasutake M. et al., Am. J. Physiol., 36: H2430-H2440 (1994); NMR skúška pozri Kolke et al., J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 112: 765 až 775 (1996)]. Rôzne inhibítory sú opísané a uvedené ďalej. Odborníkom v tomto odbore však budú známe aj iné inhibítory NHE-1, ako sú zlúčeniny opísané vo W099/43663, zverejnenej 2. septembra 1999. Ako príklady inhibítorov NHE-1 užitočných v kompozíciách a pri spôsoboch podľa tohto vynálezu, je teda možné uviesť zlúčeniny zvolené zo súboru skladajúceho sa z

[1-(8-brómchinolin-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbo-
nyl]guanidínu;

[1-(6-chlórchinolin-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-kar-
bonyl]guanidínu;

[1-(indazol-7-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidínu;

[1-(benzimidazol-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbo-
nyl]guanidínu;

[1-(1-izochinolyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidínu;

[5-cyklopropyl-1-(4-chinolyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guani-
dínu;

[5-cyklopropyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidínu;

[5-cyklopropyl-1-(chinolin-8-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidínu;

[1-(indazol-6-yl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(indazol-5-yl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(benzimidazol-5-yl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidínu;

[1-(1-metylbenzimidazol-6-yl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-karbo-
nyl]guanidínu;

1-(5-chinolyl)-5-n-propyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

1-(5-chinolyl)-5-izopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[5-etyl-1-(6-chinolyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-metylbenzimidazol-5-yl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(benzotriazol-5-yl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(3-chlórindazol-5-yl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(5-chinolyl)-5-butyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[5-propyl-1-(6-chinolyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[5-izopropyl-1-(6-chinolyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlór-4-metylsulfonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlórfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-trifluórmetyl-4-fluórfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-brómfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-fluórfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlór-5-metoxifyenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlór-4-metylaminosulfonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2,5-dichlórfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2,3-dichlórfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlór-5-aminokarbonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlór-5-aminosulfonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-fluór-6-trifluórmetylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlór-5-metylsulfonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlór-5-dimetylaminosulfonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-trifluórmetyl-4-chlórfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlórfenyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[5-metyl-1-(2-trifluórmetylfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[5-etyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[5-cyklopropyl-1-(2-trifluórmetylfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[5-cyklopropyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[5-cyklopropyl-1-(2,6-dichlórfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-guanidínu;

a ich farmaceuticky vhodných solí.

Ako druhú zlučeninu (účinnú látku) podľa tohto vynálezu je možné použiť akýkoľvek inhibítor aldóza reduktázy. Pod pojmom "inhibítor aldóza reduktázy" sa rozumejú zlúčeniny, ktoré inhibujú biokonverziu glukózy na sorbitol katalyzovanú enzýmom aldóza reduktázou. Takú inhibíciu odborník v tomto odbore ľahko stanoví pri použití štandardných skúšok (J. Malone, Diabetes, 29: 861 až 864, 1980, "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control"). Rôzne inhibítory aldóza reduktázy sú uvedené ďalej s príslušnými odkazmi. Odborníkom v tomto odbore však budú známe ešte ďalšie také látky. US patenty sú tu uvádzané náhradou za prenesenie celého ich obsahu do tohto textu. Spolu s odkazmi na príslušnú patentovú literatúru, ktorá sa týka daných zlúčenín, sú tieto látky opísané pri použití chemického názvoslovia USAN a ďalších označení v zátvorkách, pokiaľ sa dajú použiť.

Aktivitu inhibítora aldóza reduktázy v tkanivu je možné stanoviť tak, že sa skúša množstvo inhibítora aldóza reduktázy, ktoré je potrebné na zníženie tkanivového sorbitolu (tzn. inhibíciou ďalšej produkcie sorbitolu následkom blokovania aldóza reduktázy) alebo zníženie tkanivovej fruktózy (inhibíciou produkcie sorbitolu následkom blokovania aldóza reduktázy a následkom toho produkcie fruktózy). Bez toho aby sme sa chceli viazať akoukoľvek konkrétnou teóriou alebo mechanizmom, predpokladáme, že inhibítor aldóza reduktázy inhibíciou aldóza reduktázy zabraňuje poškodeniam následkom ischemie alebo ich znižuje, ako je opísané ďalej.

Ako príklady inhibítorov aldóza reduktázy, ktoré sú užitočné v kompozíciách a pri spôsoboch podľa vynálezu, je teda možné uviesť:

1. 3-(4-bróm-2-fluórbenzyl)-3,4-dihydro-4-oxo-1-ftalazínocetovú kyselinu (ponalrestat, US 4 251 528);

2. N-[(5-trifluórmetyl)-6-metoxi-1-naftalenyl]-tioxiometyl)-N-metylglycín (tolrestat, US 4 600 724);

3. 5-[(Z,E)- β -metylcinamylidén]-4-oxo-2-tioxi-3-tiazolidénocetovú kyselinu (epalrestat, US 4 464 382, US 4 791 126, US 4 831 045);

4. 3-(4-bróm-2-fluórbenzyl)-7-chlór-3,4-dihydro-2,4-dioxo-1(2H)-chinazolínocetovú kyselinu (zenarestat, US 4 734 419 a 4 883 800);

5. 2R,4R-6,7-dichlór-4-hydroxy-2-metylchromán-4-octovú kyselinu (US 4 883 410);

6. 2R,4R-6,7-dichlór-6-fluór-4-hydroxy-2-metylchromán-4-octovú kyselinu (US 4 883 410)

7. 3,4-dihydro-2,8-diizopropyl-3-oxo-2H-1,4-benzoxazín-4-octovú kyselinu (US 4 771 050);

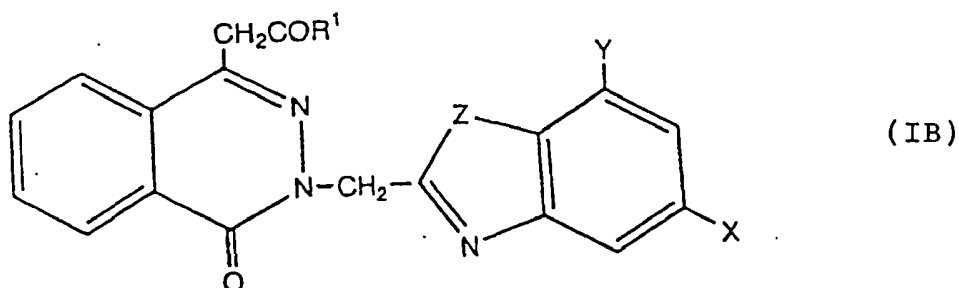
8. 3,4-dihydro-3-oxo-4-[(4,5,7-trifluór-2-benzotiazolyl)metyl]-2H-1,4-benzotiazín-2-octovú kyselinu (SPR-210, US 5 252 572);

9. N-[3,5-dimetyl-4-[(nitrometyl)sulfonyl]fenyl]-2-metylbenzénacetamid (ZD5522, US 5 270 342 a US 5 430 060);

10. (S)-6-fluórspiro[chromán-4,4'-imidazolidín]-2,5'-dión (sorbinil, US 4 130 714);

11. d-2-metyl-6-fluórspiro(chromán-4',4'-imidazolidín)-2',5'-dión (US 4 540 704);
12. 2-fluórspiro(9H-fluóren-9,4'-imidazolidín)-2',5'-dión (US 4 438 272);
13. 2,7-difluórspiro(9H-fluóren-9,4'-imidazolidín)-2',5'-dión (US 4 436 745, US 4 438 272);
14. 2,7-difluór-5-metoxyspiro(9H-fluóren-9,4'-imidazolidín)-2',5'-dión (US 4 436 745, US 4 438 272);
15. 7-fluórspiro(5H-indenol[1,2-b]pyridín-5,3'-pyrolidín)-2,5'-dión (US 4 436 745, US 4 438 272);
16. d-cis-6'-chlór-2',3'-dihydro-2'-methylspiro(imidazolidín-4,4'-4'-H-pyrano(2,3-b)pyridín)-2,5-dión (US 4 980 357);
17. spiro(imidazolidín-4,5'(6H)chinolín]-2,5-dión-3'-chlór-7',8'-dihydro-7'-metyl-(5'-cis) (US 5 066 659);
18. (2S,4S)-6-fluór-2',5'-dioxospiro(chromán-4,4'-imidazolidín)-2-karboxamid (US 5 447 946) a
19. 2-[(4-bróm-2-fluórfenyl)metyl]-6-fluórspiro[izochinolín-4(1H),3'-pyrolidín]-1,2',3,5'(2H)tetrón (ARI-509, US 5 037 831)

Ako príklady iných inhibítorov aldóza reduktázy je možné uviesť zlúčeniny všeobecného vzorca IB



kde

Z predstavuje kyslík alebo síru;

R¹ predstavuje hydroxyskupinu alebo skupinu, ktorú je možné odstrániť in vivo za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R¹ predstavuje hydroxyskupinu; a

X a Y sú rovnaké alebo rôzne a predstavujú každý nezávisle vodík, trifluórmetylskupinu, fluór alebo chlór;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Z hore uvedených inhibítorov aldóza reduktázy sa venuje prednosť zlúčeninám číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10 a 17 a nasledujúcim zlúčeninám všeobecného vzorca IB:

20. 3,4-dihydro-3-(5-fluórbenzotiazol-2-ylmetyl)-4-oxoftalazin-1-yloctovej kyseliny [R¹ = hydroxy, X = F, Y = H]

21. 3-(5,7-difluórbenzotiazol-2-ylmetyl)-3,4-dihydro-4-oxoftalazin-1-yloctovej kyseliny [R¹ = hydroxy, X = Y = F];

22. 3-(5-chlórbenzotiazol-2-ylmetyl)-3,4-dihydro-4-oxoftalazin-1-yloctovej kyseliny [R^1 = hydroxy, X = Cl, Y = H];

23. 3-(5,7-dichlórbenzotiazol-2-ylmetyl)-3,4-dihydro-4-oxoftalazin-1-yloctovej kyseliny [R^1 = hydroxy, X = Y = Cl];

24. 3,4-dihydro-4-oxo-3-(5-trifluórmetylbenzoxazol-2-ylmetyl)ftalazin-1-yloctovej kyseliny [R^1 = hydroxy, X = CF_3 , Y = H];

25. 3,4-dihydro-3-(5-fluórbenzoxazol-2-ylmetyl)-4-oxoftalazin-1-yloctovej kyseliny [R^1 = hydroxy, X = F, Y = H];

26. 3-(5,7-difluórbenzoxazol-2-ylmetyl)-3,4-dihydro-4-oxoftalazin-1-yloctovej kyseliny [R^1 = hydroxy, X = Y = F];

27. 3-(5-chlórbenzoxazol-2-ylmetyl)-3,4-dihydro-4-oxoftalazin-1-yloctovej kyseliny [R^1 = hydroxy, X = Cl, Y = H];

28. 3-(5,7-dichlórbenzoxazol-2-ylmetyl)-3,4-dihydro-4-oxoftalazin-1-yloctovej kyseliny [R^1 = hydroxy, X = Y = Cl] a

29. zopolrestatu, 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-(trifluórmetyl)-2-benzotiazolyl]metyl]-1-ftalazínocetovej kyseliny [R^1 = hydroxy, X = trifluórmetyl, Y = H].

V zlúčeninách 20 až 23 a 29 Z predstavuje síru a v zlúčeninách 24 až 28 Z predstavuje kyslík.

Z hore uvedenej podskupiny prednostných zlúčenín sa väčšia prednosť venuje zlúčeninám 20 až 29 a osobitná prednosť sa venuje zlúčenine 29.

Z inhibítorov aldóza reduktázy sa venuje prednosť predovšetkým 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-(trifluórmetyl)-2-benzotiazolyl]metyl]-1-ftalazínocetovej kyseline.

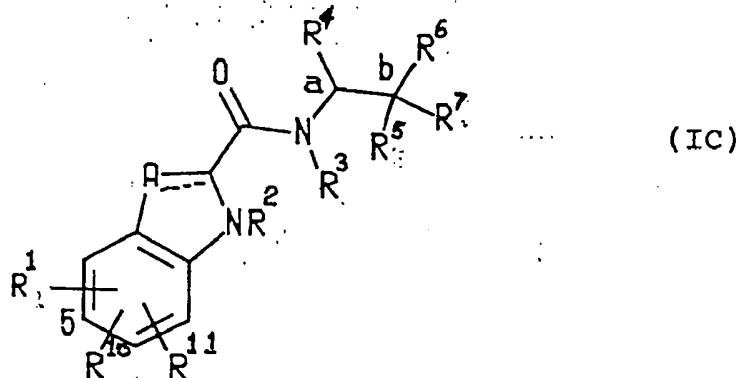
Zlúčeniny, ktoré sú inhibítormi aldóza reduktázy podľa vynálezu, sú ľahko dostupné alebo je odborník v tomto odbore môže ľahko syntetizovať pri použití obvyklých postupov syntézy organických zlúčenín, predovšetkým s ohľadom na opisy obsiahnuté v relevantnej patentovej literatúre.

Inhibítor aldóza reduktázy sa môže použiť v množstve, ktoré je účinné pri aktivitách podľa tohto vynálezu. Účinná dávka inhibítora aldóza reduktázy v kombinačných kompozíciách, spôsoboch a kitoch podľa tohto vynálezu typicky leží v rozmedzí od asi 0,1 do 100 mg/kg/deň, prednostne od 0,1 do 20 mg/kg/deň, a je možné ju podávať jednorázovo alebo vo forme niekoľkých čiastkových dávok.

Ako druhú zlúčeninu podľa vynálezu je možné použiť akýkoľvek inhibítor glykogén fosforylázy. Pod pojmom "inhibítor glykogén fosforylázy" sa rozumie akákoľvek látka, činidlo alebo kombinácia látok a/alebo činidiel redukujúca, retardujúca alebo eliminujúca enzymatické pôsobenie glykogén fosforylázy. Enzymatické pôsobenie glykogén fosforylázy, ktoré je v súčasnosti známe, spočíva v degradácii glykogénu katalýzou reverzibilnej reakcie makromolekuly glykogénu a anorganického fosfátu na glukóza-1-fosfát a makromolekulu glykogénu, ktorá je o jeden glukozylový zvyšok kratší ako pôvodná makromolekula glykogénu (pri reakcii prebiehajúcej v smere glykogenolýzy). Také účinky odborník v tomto odbore ľahko stanoví pri použití štandardných skúšok (aké sú na-

príklad opísané ďalej). Rôzne také zlúčeniny sú opísané v zverejnených PCT prihláškach WO 96/39384 a WO 96/39385. Odborníkom v tomto odbore však budú známe ešte ďalšie také inhibítory glykogén fosforylázy.

Ako inhibítorom glykogén fosforylázy sa venuje prednosť zlúčeninám všeobecného vzorca IC



kde

prerušovaná čara predstavuje prípadnú väzbu;

A predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-C(H)=$, $-C(alkyl)=$ s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo $-C(halogén)=$, keď prerušovaná čara predstavuje väzbu; alebo A predstavuje metylén-skupinu alebo skupinu všeobecného vzorca $-CH(alkyl)-$ s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, keď prerušovaná čara nepredstavuje väzbu;

R^1 , R^{10} a R^{11} predstavuje nezávisle vždy atóm vodíka, atóm halogénu, 4-, 6- alebo 7-nitroskupinu, kyanoskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fluórmetylskupinu, difluórmetylskupinu alebo trifluórmetylskupinu;

R^2 predstavuje atóm vodíka;

R^3 predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka;

R^4 predstavuje atóm vodíka, metylskupinu, etylskupinu, n-propylskupinu, hydroxyalkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, alkoxyalkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej a 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, fenylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, fenylhydroxyalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, fenylalkoxyalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, tien-2- alebo -3-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo fur-2- alebo -3-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom kruh obsiahnutý v R^4 je prípadne substituovaný na uhlíku jedným, dvoma alebo tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, trifluórmetyl skupinu, hydroxy skupinu, aminoskupinu a kyanoskupinu; alebo

R^4 predstavuje pyrid-2-, -3- alebo -4-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, tiazol-2-, -4- alebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, imidazol-1-, -2-, -4- alebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, pyrol-2- alebo -3-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, oxazol-2-, -4- alebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, pyrazol-3-, -4- alebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, izoxazol-3-, -4- alebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, izotiazol-3-, -4- alebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti,

pyridazin-3- alebo -4-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, pyrimidin-2-, -4-, -5- alebo -6-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, pyrazin-2- alebo -3-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo 1,3,5- triazin-2-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom heterocyklický kruh obsiahnutý v zvyšku R^4 je prípadne substituovaný na uhlíku jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahrňajúceho atóm halogénu, trifluórmetylskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, aminoskupinu a hydroxyskupinu;

R^5 predstavuje atóm vodíka, hydroxyskupinu, atóm fluóru, alkylskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, alkanoylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoalkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, mono-N- alebo di-N,N-alkylaminoalkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových a 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkoxylových častí, karboxyalkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alkoxykarbonylalkoxyskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka v prvej a 1 až 4 atómami uhlíka v druhej alkoxylovej časti, benzyloxykarbonylalkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti alebo karbonyloxyskupinu, pričom táto karbonyloxyskupina je prostredníctvom väzby uhlík-uhlík pripojená k fenylovému, tiazolylovému, imidazolylovému, 1H-indolylovému, furylovému, pyrolylovému, oxazolylovému, pyrazolylovému, izoxazolylovému, izotiazolylovému, pyridazinylovému, pyrimidinylovému, pyrazinylovému alebo 1,3,5-triazinylovému kruhu a pričom kruh obsiahnutý v zvyšku R^5 je prípadne substituovaný na atómu uhlíka jedným substituentom zvoleným zo súboru zahrňajúceho atóm halogénu,

alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, aminoskupinu a trifluórmetylskupinu;

R^7 predstavuje atóm vodíka, atóm fluóru alebo alkylskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka; alebo

R^5 a R^7 dohromady prípadne predstavujú oxoskupinu;

R^6 predstavuje karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkoxylovej časti alebo skupinu vzorca $C(O)NR^8R^9$ alebo $C(O)R^{12}$, kde

R^8 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, hydroxyskupinu alebo alkoxy skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; a

R^9 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, metylén-perfluórovanú alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, fenylskupinu, pyridylskupinu, tienylskupinu, furylskupinu, pyrolylskupinu, pyrolidinylskupinu, oxazolylskupinu, tiazolylskupinu, imidazolylskupinu, pyrazolylskupinu, pyrazolinylskupinu, pyrazolidinylskupinu, izoxazolylskupinu, izotiazolylskupinu, pyranylskupinu, piperidylskupinu, morfolinylskupinu, pyridazinylskupinu, pyrimidinylskupinu, pyrazinylskupinu, piperazinylskupinu alebo 1,3,5-triazinylskupinu, pričom kruh obsiahnutý v R^9 je pripojený prostredníctvom väzby uhlík-dusík; alebo

R^9 predstavuje alkylskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, ktorá je substituovaná jedným, dvoma alebo tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka, hydroxyskupinu, aminoskupinu,

mono-N- alebo di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka v každej z alkylových častí; alebo

R⁹ predstavuje alkylskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, ktorá je substituovaná jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho fenylskupinu, pyridylskupinu, furylskupinu, pyrilylskupinu, pyrolidinylskupinu, oxazolylskupinu, tiazolylskupinu, imidazolylskupinu, pyrazolylskupinu, pyrazolinylskupinu, pyrazolidinylskupinu, izoxazolylskupinu, izotiazolylskupinu, pyranylskupinu, pyridylskupinu, piperidylskupinu, morfolinylskupinu, pyridazinylskupinu, pyrimidinylskupinu, pyrazinylskupinu, piperazinylskupinu alebo 1,3,5-triazinylskupinu, pričom nearomatický kruh obsahujúci atóm dusíka, ktorý je súčasťou R⁹, je prípadne na atómu dusíka substituovaný jednou alkylskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, benzylskupinou, benzoylskupinou alebo alkoxykarbonylskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti a pričom ďalej kruh obsiahnutý v R⁹ je prípadne na atómu uhlíka substituovaný jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, aminoskupinu a mono-N- a di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, s tou podmienkou, že nezahŕňa kvaternizovaný atóm dusíka a žiadnu väzbu dusík-kyslík, dusík-dusík alebo dusík-halogén;

R¹² predstavuje piperazin-1-ylskupinu, 4-alkylpiperazin-1-ylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, 4-formylpiperazin-1-ylskupinu, morfolinoskupinu, tiomorfolinoskupinu, 1-oxotiomorfolinoskupinu, 1,1-dioxotiomorfolinoskupinu,

tiazolidin-3-ylskupinu, 1-oxotiazolidin-3-ylskupinu, 1,1-dioxotiazolidin-3-ylskupinu, 2-alkoxykarbonylpyrolidin-1-ylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, oxazolidin-3-ylskupinu alebo 2(R)-hydroxymetylpyrolidin-1-ylskupinu; alebo

R¹² predstavuje 3- a/alebo 4-mono- alebo -disubstituovanú oxazetidín-2-ylskupinu, 2-, 4- a/alebo 5-mono- alebo -disubstituovanú oxazolidín-3-ylskupinu, 2-, 4- a/alebo 5-mono- alebo -disubstituovanú tiazolidín-3-ylskupinu, 2-, 4- a/alebo 5-mono- alebo -disubstituovanú 1-oxotiazolidín-3-ylskupinu, 2-, 4- a/alebo 5-mono- alebo -disubstituovanú 1,1-dioxotiazolidín-3-ylskupinu, 3- a/alebo 4-mono- alebo -disubstituovanú pyrrolidin-1-ylskupinu, 3-, 4- a/alebo 5-mono-, -di- alebo -trisubstituovanú piperidín-1-ylskupinu, 3-, 4- a/alebo 5-mono-, -di- alebo -trisubstituovanú piperazín-1-ylskupinu, 3-substituovanú azetidín-1-ylskupinu, 4- a/alebo 5-mono- alebo -disubstituovanú 1,2-oxazínan-2-ylskupinu, 3- a/alebo 4-mono- alebo -disubstituovanú pyrazolidín-1-ylskupinu, 4- a/alebo 5-mono- alebo -disubstituovanú izoxazolidín-2-ylskupinu, 4- a/alebo 5-mono- a/alebo -disubstituovanú izotiazolidín-2-ylskupinu, pričom každý zo substituentov je nezávisle zvolený zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, aminoskupinu, mono-N- s di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, formylskupinu, oxoskupinu, hydroxyiminoskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, karboxyskupinu, karbamoylskupinu, mono- N- a di-N,N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, alkoxyiminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxymetoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alk-

oxylovej časti, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, karboxyalkylskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka v alkylovej časti a hydroxyalkylskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka;

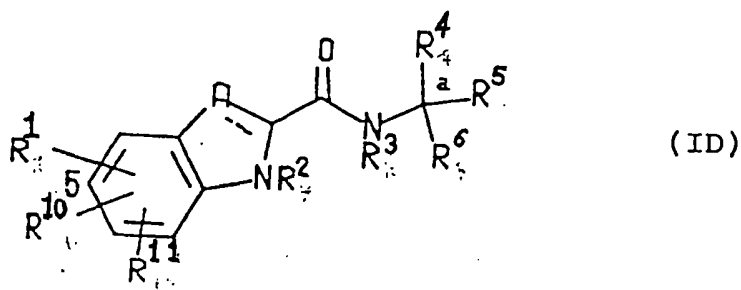
pričom však

pokiaľ R^4 predstavuje atóm vodíka, metylskupinu, etylskupinu alebo n-propylskupinu, potom R^5 predstavuje hydroxy- skupinu a/alebo

pokiaľ R^5 a R^7 predstavujú atómy vodíka, potom R^4 nepredstavuje atóm vodíka, metylskupinu, etylskupinu, n-propylskupinu, hydroxyalkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka alebo alkoxyalkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej a 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti a R^6 predstavuje skupinu $C(O)NR^8R^9$ alebo $C(O)R^{12}$ alebo alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti;

a ich farmaceuticky vhodným soliam a proliečivám.

Ako prednostné inhibítory glykogén fosforylázy je možné tiež uviesť zlúčeniny všeobecného vzorca ID



kde

prerušovaná čara predstavuje prípadnú väzbu;

- A predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-C(H)=$, $-C(\text{alkyl})=$ s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-C(\text{halogén})=$ alebo $-N=$, keď prerušovaná čara predstavuje väzbu; alebo A predstavuje metylénskupinu alebo skupinu všeobecného vzorca $-CH(\text{alkyl})-$ s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, keď prerušovaná čara nepredstavuje väzbu;
- R^1 , R^{10} a R^{11} predstavuje nezávisle vždy atóm vodíka, atóm halogénu, kyanoskupinu, 4-, 6- alebo 7-nitroskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxy-skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fluórmetylskupinu, difluórmetylskupinu alebo trifluórmetylskupinu;
- R^2 predstavuje atóm vodíka;
- R^3 predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka;
- R^4 predstavuje atóm vodíka, metylskupinu, etylskupinu, n-propylskupinu, hydroxyalkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, alkoxyalkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej a 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, fenylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, fenylhydroxyalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, fenylalkoxyalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, tien-2- alebo -3-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo fur-2- alebo -3-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom kruh obsiahnutý v R^4 je substituovaný na uhlíku jedným, dvoma alebo tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, trifluórmetylskupinu, hydroxysku-

pinu, aminoskupinu, kyanoskupinu a 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylskupinu; alebo

R^4 predstavuje pyrid-2-, -3- alebo -4-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, tiazol-2-, -4- alebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, imidazol-2-, -4- alebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, pyrol-2- alebo -3-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, oxazol-2-, -4- alebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, pyrazol-3-, -4- alebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, izoxazol-3-, -4- alebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, izotiazol-3-, -4- alebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, pyridazin-3- alebo -4-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, pyrimidin-2-, -4-, -5- alebo -6-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, pyrazin-2- alebo -3-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, 1,3,5-triazin-2-ylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo indol-2-alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom heterocyklický kruh obsiahnutý v zvyšku R^4 je prípadne substituovaný na uhlíku jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho atóm halogénu, trifluórmetylskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, aminoskupinu, hydroxyskupinu a kyanoskupinu; alebo

R^4 predstavuje skupinu R^{15} -karbonyloxymetyl, kde R^{15} predstavuje fenylskupinu, tiazolylskupinu, imidazolylskupinu, 1H-indolylskupinu, furylskupinu, pyrolylskupinu, oxazolylskupinu, pyrazolylskupi-

nu, izoxazolylskupinu, izotiazolylskupinu, pyridylskupinu, pyridazinylskupinu, pyrimidinylskupinu, pyrazinylskupinu alebo 1,3,5-triazinyskupinu, pričom hore uvedené kruhy obsiahnuté v skupine R^{15} sú prípadne substituované na uhlíku jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho atóm halogénu, aminoskupinu, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a trifluórmetylskupinu;

- R^5 predstavuje atóm vodíka, metylskupinu, etylskupinu, n-propylskupinu, hydroxymetylskupinu alebo hydroxyetylskupinu;
- R^6 predstavuje karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkoxylovej časti; benzyloxykarbonylskupinu alebo skupinu vzorca $C(O)NR^8R^9$ alebo $C(O)R^{12}$, kde
- R^8 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylalkylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovej a 1 až 5 atómami uhlíka v alkylovej časti, hydroxyskupinu alebo alkoxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka; a
- R^9 predstavuje atóm vodíka, cykloalkylskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylalkylskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej a 1 až 5 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkenylskupinu s 4 až 7 atómami uhlíka, cykloalkylalkoxyskupinu s 3 až 7 v cykloalkylovej a 1 až 5 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, cykloalkyloxyskupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, metylén-perfluórovajúcu alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alky-

lovej časti, fenylskupinu alebo heterocyklickú skupinu, zvolenú zo súboru zahŕňajúceho pyridylskupinu, furylskupinu, pyrolylskupinu, pyrolidinylskupinu, oxazolylskupinu, tiazolylskupinu, imidazolylskupinu, pyrazolylskupinu, pyrazolinylskupinu, pyrazolidinylskupinu, izoxazolylskupinu, izotiazolylskupinu, pyranylskupinu, pyridinyl, piperidylskupinu, morfolinylskupinu, pyridazinylskupinu, pyrimidinylskupinu, pyrazinylskupinu, piperazinylskupinu, 1,3,5-triazinylskupinu, benzotiazolylskupinu, benzoxazolylskupinu, benzimidazolylskupinu, tiochromanylskupinu a tetrahydrobenzotiazolylskupinu, pričom táto heterocyklická skupina je pripojená prostredníctvom väzby uhlík-dusík; alebo

R⁹ predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkoxy skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, z ktorých každá je prípadne substituovaná jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho cykloalken-1-yl-skupinu s 4 až 7 atómami uhlíka, fenylskupinu, tienylskupinu, pyridylskupinu, furylskupinu, pyrolylskupinu, pyrolidinylskupinu, oxazolylskupinu, tiazolylskupinu, imidazolylskupinu, pyrazolylskupinu, pyrazolinylskupinu, pyrazolidinylskupinu, izoxazolylskupinu, izotiazolylskupinu, pyranylskupinu, piperidylskupinu, morfolinylskupinu, tiomorfolinylskupinu, 1-oxotiomorfolinylskupinu, 1,1-dioxotiomorfolinylskupinu, pyridazinylskupinu, pyrimidinylskupinu, pyrazinylskupinu, piperazinylskupinu, 1,3,5-triazinylskupinu alebo indolylskupinu a každá z hore uvedených alkylskupín s 1 až 6 atómami uhlíka a alkoxy skupín s 1 až 8 atómami uhlíka je prípadne prídavne substituovaná jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, aminoskupinu,

mono-N- a di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, kyanoskupinu, karboxyskupinu a alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti;

a pričom každý z kruhov v R^9 je na uhlíku prípadne substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, hydroxyalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, aminoalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, mono-N- a di-N,N-alkylaminoalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, alkoxyalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, aminoskupinu, mono-N- a di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, kyanoskupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, karbamoylskupinu, formylskupinu alebo trifluórmetylskupinu a každý z kruhov v R^9 je prípadne prídavne substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho alkylskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka a atóm halogén;

s tou podmienkou, že v žiadnom z heterocyklov v R^9 nie je obsiahnutý kvaternizovaný atóm dusíka;

R^{12}

predstavuje morfolinoskupinu, tiomorfolinoskupinu, 1-oxotiomorfolinoskupinu, 1,1-dioxotiomorfolinoskupinu, tiazolidin-3-ylskupinu, 1-oxotiazolidin-3-ylskupinu, 1,1-dioxotiazolidin-3-ylskupinu, pyrrolidin-1-ylskupinu, piperidin-1-ylskupinu, piperazin-1-ylskupinu, piperazin-4-ylskupinu, azetidin-1-ylskupinu, 1,2-oxazinan-2-ylskupinu,

pyrazolidin-1-ylskupinu, izoxazolidin-2-ylskupinu, izotiazolidin-2-ylskupinu, 1,2-oxazetidín-2-ylskupinu, oxazolidin-3-ylskupinu, 3,4-dihydroizo-chinolin-2-ylskupinu, 1,3-dihydroizoindol-2-ylskupinu, 3,4-dihydro-2H-chinol-1-ylskupinu, 2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-ylskupinu, 2,3-dihydrobenzo[1,4]tiazin-4-ylskupinu, 3,4-dihydro-2H-chinoxalin-1-ylskupinu, 3,4-dihydrobenzo[c]-[1,2]oxazin-1-ylskupinu, 1,4-dihydrobenzo[d]-[1,2]oxazin-3-ylskupinu, 3,4-dihydrobenzo[e]-[1,2]oxazin-2-ylskupinu, 3H-benzo[d]izoxazol-2-ylskupinu, 3H-benzo[c]izoxazol-1-yl alebo azepan-1-ylskupinu;

kde každý kruh v R^{12} je prípadne substituovaný jedným, dvoma alebo tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahrňajúceho atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, hydroxy skupinu, aminoskupinu, mono-N- a di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, formylskupinu, karboxyskupinu, karbamoylskupinu, mono-N- a di-N,N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, alkoxyalkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v prvej a 1 až 3 atómami uhlíka v druhej z alkoxylových častí, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, benzyloxykarbonylskupinu, alkoxykarbonylalkylskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka v alkoxylovej a 1 až 5 atómami uhlíka alkylovej časti, alkoxykarbonylaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, karboxyalkylskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka v alkylovej časti, karbamoylalkylskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka v alkylovej časti, mono-N- a di-N,N-alkylkarbamoylalkylskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, hydro-

xyalkylskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, alkoxyalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, aminoalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, mono-N- a di-N,N-alkylaminoalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, oxoskupinu, hydroxyiminoskupinu a alkoxyiminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, pričom nie viac ako dva substituenty sú zvolené zo súboru zahŕňajúceho oxoskupinu, hydroxyiminoskupinu a alkoxyiminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a oxoskupina, hydroxyiminoskupina alebo alkoxyiminoskupina s 1 až 6 atómami uhlíka je pripojená k nearomatickému atómu uhlíka; a kde každý z kruhov v R^{12} je prípadne prídavne substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho alkylskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka a atóm halogénu;

s tou podmienkou, že keď R^6 predstavuje alkoxykarbonylskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka v alkoxylovej časti alebo benzyl-oxykarbonylskupinu, potom R^1 predstavuje skupinu 5-halogén, 5-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka alebo 5-kyano a R^4 predstavuje (fenyl)(hydroxy)alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, (fenyl)(alkoxy)alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, hydroxymetylskupinu alebo Ar-alkylskupinu s 1 až 2 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde Ar predstavuje tien-2- alebo -3-ylskupinu, fur-2- alebo -3-ylskupinu alebo fenylskupinu, pričom uvedený zvyšok Ar je prípadne substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho atómy halogénu; s tým, že keď R^4 predstavuje benzylskupinu a R^5 predstavuje metylskupinu, potom R^{12} nepredstavuje 4-hydroxypiperidin-1-ylskupinu, alebo keď R^4 predstavuje benzylskupinu a R^5 predstavuje metylskupinu, potom R^6 nepredstavuje skupinu vzorca $C(O)N(CH_3)_2$;

s tou podmienkou, že keď R^1 a R^{10} a R^{11} predstavujú atómy vodíka, potom R^4 nepredstavuje imidazol-4-ylmetylskupinu, 2-fenyletylskupinu alebo 2-hydroxy-2-fenyletylskupinu;

s tou podmienkou, že keď obidva z R^8 a R^9 predstavujú n-pentylskupiny, potom žiadna zo skupín R^1 nepredstavuje 5-chlór, 5-bróm, 5-kyano, 5-alkyl s 1 až 5 atómami uhlíka, 5-alkoxy s 1 až 5 atómami uhlíka alebo trifluórmetylskupinu;

s tou podmienkou, že keď R^{12} predstavuje 3,4-dihydroizo-chinol-2-ylskupinu, potom táto 3,4-dihydroizochinol-2-ylskupina nie je substituovaná karboxyalkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti;

s tou podmienkou, že keď R^8 predstavuje atóm vodíka a R^9 predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, potom R^9 nie je na atómu uhlíka, ktorý je pripojený k atómu dusíka skupiny NHR^9 , substituovaný karboxyskupinou alebo alkoxy-karbonylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti; a

s tou podmienkou, že keď R^6 predstavuje karboxyskupinu a každý z R^1 , R^{10} , R^{11} a R^5 predstavuje atóm vodíka, potom R^4 nepredstavuje benzylskupinu, atóm vodíka, (fenyl)(hydroxy)-metylskupinu, metylskupinu, etylskupinu alebo n-propylskupinu;

a ich farmaceuticky vhodné soli a proliečivá.

Účinná denná dávka kompozícií na báze farmakologickej kompozície podľa tohto vynálezu, napríklad v prípade kombinácií obsahujúcich inhibítory glykogénfosforylázy podľa vynálezu znižujúcich ischemické poškodenie, leží v rozmedzí od 0,005 do 50 mg/kg, prednostne od 0,01 do 25 mg/kg a najvýhodnejšie od 0,1 do 15 mg/kg.

Ako druhú zlúčeninu podľa tohto vynálezu je možné použiť akýkoľvek inhibítor glykogén fosforylázy. Pod pojmom inhibítor glykogén fosforylázy sa rozumie akákoľvek látka alebo činidlo alebo kombinácia látok a/alebo činidiel znižujúce, spomaľujúce alebo eliminujúce enzymatické pôsobenie glykogén fosforylázy. Podľa súčasných poznatkov enzymatické pôsobenie glykogén fosforylázy spočíva v degradácii glykogénu katalýzou reverzibilnej reakcie makromolekuly glykogénu a anorganického fosfátu na glukóza-1-fosfát a makromolekulu glykogénu, ktorá je o jeden glukozylový zvyšok kratšia ako pôvodná molekula glykogénu (v smere glykogenolýzy). Túto aktivitu je odborník v tomto odbore schopný ľahko stanoviť pri použití štandardných skúšok (napríklad skúšok opísaných ďalej). Rôzne také zlúčeniny sú uvedené v nasledujúcich zverejnených medzinárodných patentových prihláškach: PCT prihláške WO 96/39384 a WO96/39385. Odborníkom v tomto odbore však budú známe tiež iné inhibítory glykogén fosforylázy.

Ako druhú zlúčeninu podľa vynálezu je možné použiť akýkoľvek inhibítor sorbitol dehydrogenázy. Také zlúčeniny inhibujú tvorbu sorbitol dehydrogenázy. Túto aktivitu je odborník v tomto odbore schopný ľahko stanoviť pri použití štandardných skúšok (napríklad skúšok, aké sú opísané ďalej). Odborníkom v tomto odbore budú známe rôzne zlúčeniny vykazujúce hore uvedenú aktivitu (pozri napríklad US patent č. 5 728 704).

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu farmakologicky napodobujú kardioprotektívne účinky ischemického prekondicionovania aktiváciou receptorov adenosínu A-3, a sú teda užitočné ako terapeutické alebo profylaktické činidlá na liečenie chorôb, ktoré sú vyvolané alebo ktoré sa zhoršujú ischemiou alebo hypoxiou alebo ischemiou/reperfúziou. Ako príklady takých chorôb je možné uviesť kardiovaskulárne choroby (napríklad arteriosklerózu, arytmiu (napríklad

ischemickú arytmiu, arytmiu vyvolanú infarktom myokardu, omráčenie myokardu, dysfunkciu myokardu, arytmiu po PTCA alebo trombolýze apod.), angínu pectoris, hypertrofiu srdca, infarkt myokardu, srdcové zlyhanie (napríklad hromadivé srdcové zlyhanie, akútne srdcové zlyhanie, hypertrofiu srdca apod.), restenózu po PTCA, PTCI, šok (napríklad hemoragický šok, endotoxinový šok apod.)), choroby obličiek (napríklad diabetes mellitus, diabetickú nefropatiu, ischemické akútne zlyhanie obličiek apod.), poruchy orgánov spojené s ischemiou alebo ischemickou reperfúziou (napríklad poruchy spojené s ischemickou reperfúziou srdcového svalu, akútne zlyhanie obličiek alebo choroby indukované chirurgickým zákrokom, ako je transplantačná bypass operácia koronárnej artérie (CABG), operácia ciev, transplantácia orgánu, nekardiálna operácia alebo perkutánna transluminálna koronárna angioplastika (PTCA)), cerebrovaskulárne choroby (napríklad ischemickú mŕtvicu, hemoragickú mŕtvicu apod.), cerebroischemické poruchy (napríklad poruchy spojené s mozgovým infarktom, poruchy po mozgovej apoplexii, ako jej následky, alebo mozgový edém. Zlúčeniny podľa vynálezu je tiež možné používať na ochranu myokardu počas transplantačných bypass operácií koronárnych artérií (CABG), operácií ciev, alebo perkutánnej transluminálnej koronárnej angioplastike (PTCA), PTCI, transplantácie orgánu alebo nekardiálnych operáciách.

Prednostne je zlúčeniny podľa tohto vynálezu možné používať ako činidlá na ochranu myokardu pred, v priebehu alebo po transplantačných bypass operáciách koronárnej artérie (CABG), operáciách ciev, perkutánnej transluminálnej koronárnej angioplastike (PTCA), transplantáciách orgánov alebo nekardiálnych operáciách.

Prednostne je zlúčeniny podľa tohto vynálezu možné používať ako činidlá na ochranu myokardu pri pacientoch, pri ktorých prebieha srdcová (akútne koronárne syndrómy, naprí-

klad infarkt myokardu alebo nestabilná angína) alebo mozgová ischemická príhoda (napríklad mŕtvica).

Prednostne je zlúčeniny podľa tohto vynálezu možné používať ako činidlá na dlhodobú ochranu myokardu pri pacientoch s diagnostikovanou chorobou koronárnych artérií (napríklad absolvovaný infarkt myokardu alebo nestabilná angína) alebo pacientoch ohrozených infarktom myokardu (napríklad pacientoch starších ako 65 rokov a pacientoch vykazujúcich aspoň dva rizikové faktory koronárnej srdcovej choroby).

Zlúčeniny podľa tohoto vynálezu teda znižujú mortalitu.

Užitočnosť zlúčenín podľa vynálezu ako liečivých látok pri liečení chorôb cicavcov (napríklad ľudí), ktoré sú podrobne uvedené hore, ako je napríklad ochrana myokardu počas operácie alebo ochrana myokardu pri pacientoch, pri ktorých prebieha srdcová alebo mozgová ischemická alebo hypoxická príhoda, alebo dlhodobá kardioprotekcia pri pacientoch s diagnostikovanou koronárnou srdcovou chorobou, alebo pacientoch, ktorí sú touto chorobou ohrození, srdcovou dysfunkciou alebo omráčením myokardu je možné demonštrovať ako aktivitu pri obvyklých predklinických skúškach kardioprotekcie [pozri skúšku in vivo viď Klein, H. et al., Circulation 92: 912 až 917 (1995); skúšku na izolovanom srdci viď Scholz, W. et al., Cardiovascular Research 29: 260 až 268 (1995); antiarytmickú skúšku viď Yasutake M. et al., Am. J. Physiol., 36: H2430-H2440 (1994); NMR skúšku viď Kolke et al., J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 112: 765 až 775 (1996)] a ďalších skúškach in vitro a in vivo, ktoré sú opísané ďalej. Tieto skúšky tiež poskytujú prostriedky, ktorými je možné aktivitu zlúčenín podľa vynálezu porovnať s aktivitami iných známych zlúčenín. Výsledky týchto porovnaní sú užitočné.

točné pri stanovení úrovni dávok pri cicavcoch, ako ľudí, pri liečení takých chorôb.

Skúška s ľudským receptorom adenosínu A₁ a A₃

Látky

cDNA ľudských receptorov adenosínu A₁ a A₃ s plnou dĺžkou subklonované do eukaryontného expresného vektoru pRcCMV (Invitrogen) pochádzajú od The Garvan Institute, Sydney, Austrália. Bunky vaječníkov čínskeho chrčka (CHO-K1) boli získané zo zbierky American Type Tissue Collection (Rockville, MD, USA). Kultivačné médiá DMEM a DMEM/F12 a fetálne telacie sérum boli získané od firmy Gibco-BRL (Grand Island, NY, USA). Agonista receptora adenosínu A₁/A₃, N⁶-(4-amino-3-[¹²⁵I]jódbenzyl)adenozín (¹²⁵I-ABA), bol pripravený spoločnosťou New England Nuclear (Boston, MA, USA). Adenosín deamináza (ADA) bola získaná od firmy Boehringer Mannheim (Indianapolis, IN, USA). Inhibítor fosfodiesterázy RO-20-1724 bol získaný od firmy Research Biochemicals International (Matick, MA, USA).

Expresia ľudských receptorov adenosínu A₁ a A₃

Za účelom stabilnej expresnej štúdie receptora adenosínu A₁ a A₃ sa expresné plazmidy (20 µg) transfekujú do buniek CHO-K1 (A₁) alebo buniek HEK 293s (A₃) pestovaných v DMEM/F12 (CHO) alebo DMEM (HEK 293s) s 10% fetálnym telacím sérom pri použití kalciumfosfátového kitu na transfekciu do cicavčích buniek (5 Prime-3 Prime). Stabilné transfektanty sa získajú selekciou v úplnom médiu obsahujúcom 500 µg/ml (CHO) alebo 700 µg/ml (HEK 293s) aktívneho neomycínu (G418) a podrobia screeningu na expresiu podľa väzby [¹²⁵I]-ABA.

Príprava receptorovej membrány

Bunky stabilne exprimujúce ľudské receptory A_1 alebo A_3 sa zhromaždia päťminútovou centrifugáciou pri 300 x g. Supernatant sa odstráni a bunková peleta sa re-suspenduje v bunkovom tlmivom roztoku, ktorý obsahuje HEPES (10 mmol/l), síran horečnatý (5 mmol/l), PMSF (0,1 mmol/l), bacitracín (100 μ g/ml), leupeptín (10 μ g/ml), DNazu I (100 μ g/ml), ADA (2 U/ml) s pH 7,4. Surové bunkové membrány sa získajú opakovaným odsatím injekčnou ihlou 21, zhromaždia desaťminútovou centrifugáciou pri 60 000 x g a skladujú v bunkovom tlmivom roztoku pri -80°C.

Výpočet konštánt väzbovej aktivity zlúčenín

Receptorové membrány sa resuspendujú v inkubačnom tlmivom roztoku, ktorý obsahuje HEPES (10 mmol/l), EDTA (1 mmol/l), síran horečnatý (5 mmol/l) s pH 7,4. Väzbové reakcie (10 až 20 μ g membránového proteínu) sa uskutočňujú 1 hodinu pri teplote miestnosti v 250 μ l inkubačného tlmivého roztoku obsahujúceho 0,1nM ^{125} I-ABA (2200 Ci/mmol) so zvyšujúcou sa koncentráciou zlúčeniny (0,1nM až 30 μ M). Reakcia sa zastaví rýchlou filtráciou s ľadovo chladným PBS cez filtre zo sklenených vlákien (vopred máčané v 0,6% polyetylénimínu) pri použití zberacieho zariadenia pre 96 jamiek Tomtec (Orange, CT, USA). Filtre sa zrátajú v kvapalinovom scintilačnom počítači Wallac Mircobeta (Gaithersburg, MD, USA). Nešpecifická väzba sa stanoví v prítomnosti 5 μ M I-ABA. Inhibičné konštanty zlúčenín (K_i) sa vyrátajú tak, že sa väzbové údaje prostredníctvom nelineárnej regresnej analýzy najmenších štvorcov dosadia do rovnice:

$$\text{Inhibícia (\%)} = 100/[1+10^{C/10^X})^D]$$

kde $X = \log [\text{koncentrácia liečiva}]$

$C (IC_{50}) = \log [\text{koncentrácia liečiva pri 50\% inhibícii}]$ a

$D = \text{Hillova smernica}$

Pri koncentrácii rádioligandu použitej pri danej skúške ($10 \times < K_D$), $IC_{50} = K_i$.

Stanovenie agonistickej aktivity voči ľudskému receptoru adenozinu A3

Aktivita agonistu adenozinu A3 sa stanoví prostredníctvom inhibície izoproterenolom stimulovaných hladín cAMP zlúčeninou. Bunky HEK293s stabilne transfekované ľudskými receptormi A3 (hore opísaným spôsobom) sa premyjú fosfátom tlmným soľným roztokom (PBS) (bez Ca/Mg) a oddelia pri použití 1,0mM EDTA/PBS. Bunky sa zhromaždia päťminútovou centrifugáciou pri 300 x g a supernatant sa odloží. Bunková peleta sa disperguje a resuspenduje v bunkovom tlmivom roztoku (DMEM/F12 obsahujúcom 10mM HEPES, 20μM RO-20-1724 a 1 U/ml ADA). Po preinkubácii buniek (100 000/jamka) počas 10 minút pri 37°C (1 μM izoproterenol, so zvyšujúcimi sa koncentráciami (0,1nM až 300nM) skúšaných zlúčenín alebo bez nich), sa v inkubácii pokračuje ďalších 10 minút. Reakcia sa zastaví prídavkom 1,0M kyseliny chlorovodíkovej a potom sa vykoná desaťminútová centrifugácia pri 2000 x g. Vzorky supernatantov (10 μl) sa oddelia a rádioimunologickým stanovením (New England Nuclear, Boston, MA, USA) sa zistia hladiny cAMP. Bazálna a kontrolná akumulácia cAMP stimulovaného izoproterenolom (pmol/ml/100 000 buniek) je bežne 3 (bazálna) a 80 (kontrolná). Údajmi sa, pri použití nelineárnej regresnej analýzy metódou najmenších štvorcov a rovnice $cAMP = 100/[1+(10^C/10^X)^D]$, kde $X = \log [\text{koncentrácia liečiva}]$, $C (IC_{50}) = \log [\text{koncentrácia liečiva pri 50\% inhibícii}]$ a $D = \text{Hillova smernica}$, preloží vyhladená krivka.

Ako základnú informáciu je potrebné uviesť, že krátke periódy ischémie myokardu po reperfúzii koronárnych artérií chránia srdce pred následnou závažnou ischémií myokardu (Murry et al., Circulation 74: 1124 až 1136, 1986).

Terapeutické účinky zlúčenín podľa tohto vynálezu pri prevencii poškodenia srdcového tkaniva vyvolaného ischemickým infarktom je možné demonštrovať in vitro podľa Tracey et al., Cardiovasc. Res., 33: 410 až 415, 1997, ako je podrobne opísané ďalej. Kardioprotekciu, ktorá indikuje zmenšenie infarktu myokardu, je možné farmakologicky dosiahnuť pri použití agonistov receptora adenosínu v izolovanom retrográdne perfundovanom králičom srdci, ako in vitro model ischemického prekondicionovania myokardu (Tracey et al., Cardiovasc. Res., 33: 410 až 415, 1997). In vitro skúška opísaná ďalej ukazuje, že skúšaná zlúčenina (tzn. zlúčenina uvedená v patentových nárokoch) tiež môže indukovať kardioprotekciu, tzn. znižovať veľkosť infarktu myokardu po podaní do izolovaného králičieho srdca. Účinky skúšanej zlúčeniny sa porovnávajú s ischemickým prekondicionovaním. Presná metodológia tejto skúšky je opísaná ďalej.

Protokol použitý pri nasledujúcich skúškach je opísaný v Tracey et al.1, Cardiovasc. Res., 33: 410 až 415, 1997. Samčeka novozélandského bieleho králika (3 až 4 kg) sa anestetizujú sodnou soľou pentobarbitalu (30 mg/kg, i.v.). Po dosiahnutí hlbokkej anestézy (zistené na základe absencie mrkacieho reflexu) sa zviera intubuje a ventiluje 100% kyslíkom pri použití ventilátoru s pozitívnym tlakom. Vykoná sa ľavá torakotómia, srdca sa exponuje a okolo prominujúcej vetve ľavej koronárnej artérie sa voľne umiestni slučka (hodváb 2-0), asi 2/3 vzdialenosti od srdcového hrotu. Srdce sa vyberie z hrudi a rýchlo (<30 s) sa umiestni do Langendorffovho prístroja. Srdca sa retrográdne necirkulačne perfunduje modifikovaným Krebsovým roztokom (118,5 mM chlorid sodný, 4,7mM chlorid draselný, 1,2mM síran horečnatý, 1,2mM

fosforečnan draselný, 24,8mM hydrogenuhličitan sodný, 2,5mM chlorid vápenatý a 10mM glukóza) pri konštantnom tlaku 10664 Pa a teplote 37°C. Hodnota pH perfuzátu sa aeráciou zmesou 95% O₂/5% CO₂ udržiava na 7,4 až 7,5. Teplota srdca sa úzko reguluje pri použití zahrievaných nádrží pre fyziologické roztoky a vodného plášťa ako okolo perfúzných rúrok, tak srdca. Srdcová frekvencia a tlak v ľavom ventrikule sa stanoví pri použití latexového balónu, ktorý sa vloží do ľavého ventrikulu a pomocou nehrdzavejúcich rúrok spojí s tlakomerom. Intraventrikulárny balón sa nafúkne tak, aby sa dosiahol systolický tlak 10 664 až 13 330 Pa a diastolický tlak $\leq$ 1333 Pa. Priebežne sa tiež monitoruje srdcový prietok pri použití priamej prietokovej sondy a normalizuje sa na hmotnosť srdca.

Srdca sa 30 minút nechá ekvilibrovať a počas ekvilibrácie musí stabilný tlak v ľavom ventrikule vykazovať parametre spadajúce do hore uvedeného rozmedzia. Pokiaľ keďkoľvek pred 30minútovým obdobím miestna ischémia srdcovej frekvencie poklesne pod 180 tepov/min, srdca sa počas zvyšku skúšky stimuluje na frekvenciu asi 200 tepov/min. Ischemické prekondicionovanie sa indukuje tak, že sa na 5 minút úplne preruší perfúzia srdca (globálna ischémia) a potom sa v nej pokračuje počas asi 10 minút. Miestna ischémia sa dosiahne tak, že sa okolo vetve koronárnej artérie upevní slučka. Po 30 minútach miestnej ischémie sa slučka uvoľní a srdca sa reperfunduje počas ďalších 120 minút.

Farmakologická kardioprotekcia sa indukuje 5minútovou infúziou skúšanej zlúčeniny vo vopred stanovených koncentráciách, ktorá sa ukončí 10 minút pred 30minútovou miestnou ischémiou. Srdce ošetrované skúšanými zlúčeninami sa ischemickému prekondicionovaniu nepodrobia.

Po 120minútovej reperfúzii sa slučka okolo koronárnej artérie utiahne a srdce sa perfunduje fluorescenčnými

časticami síranu zinočnato-kademnatého (1 až 10 μ M) (Duke Scientific Corp., Palo Alto, CA, USA), ktoré farbía celý myokard s výnimkou plochy ohrozenej infarktom (ohrozené oblasti). Srdca sa vyberie z Langendorffovho prístroja, osuší savým materiálom, zabalí do hliníkovej fólie a skladuje cez noc pri -20°C. Nasledujúci deň sa nareže na 2mm priečne rezy smerom od hrotu k hornej časti ventrikul. Rezy sa farbía 1% trifenyltetrazóliumchloridom (TTC) vo fosfátom tlmenom soľnom roztoku 20 minút pri 37°C. Pretože TTC reaguje s živým tkanivom (obsahujúcim NAD-dependentné dehydrogenázy), tkanivo sa týmto farbením rozlíši na živé (červená farba) a mŕtve (neofarbené tkanivo postihnuté infarktom). Pre každý rez ľavého ventrikulu sa pri použití vopred kalibrovaného analyzátoru obrazu vyráta plocha infarktu (nefarbená) a ohrozená plocha (bez fluoreskujúcich častíc). Aby sa normalizovalo ischemické poškodenie z hľadiska rozdielov ohrozenej plochy medzi srdcami, údaje sa vyjadria ako pomer plocha infarktu verzus ohrozená plocha (%IA/AAR). Všetky údaje sa vyjadria ako stredná hodnota $\pm$ SE a štatisticky sa porovnajú pri použití Mann-Whitneyovho neparametrického testu s Monferroniho korekciou pre viacpočetnú komparáciu. Ráta sa s hladinou významnosti $p < 0,05$.

Výsledky hore opísanej in vitro skúšky ukazujú, že zlúčeniny podľa tohto vynálezu v porovnaní s kontrolnou skupinou indukujú významnú kardioprotekciu.

Terapeutické účinky zlúčenín podľa vynálezu pri prevencii poškodení srdcového tkaniva vyvolaného ischemickým inzultom je tiež možné demonštrovať in vivo pri použití postupu opísaného v Liu et al., Circulation, zv. 84: 350 až 356, 1991, ktorý je v konkrétnejšom rozpracovaní opísaný ďalej.

Pri tejto in vivo skúške sa skúma kardioprotekcia dosiahnutá pri použití skúšanej zlúčeniny vzhľadom na kon-

trolnú skupinu, ktorej sa podá iba vehikulum (solný roztok). Kardioprotekciu, ktorá sa prejaví ako zmenšenie infarktu myokardu, je možné pri intaktných anestetizovaných králikoch, ako in vivo modele ischemického prekondicionovania myokardu, farmakologicky indukovať intravenóznym podávaním agonistov receptora adenosínu (Liu et al., Circulation 84: 350 až 356, 1991). Pri tejto in vivo skúške sa skúma, či zlúčeniny môžu farmakologicky indukovať kardioprotekciu, tzn. zmenšiť veľkosť infarktu myokardu, pri parenterálnom podávaní intaktným anestetizovaným králikom. Účinky zlúčenín podľa vynálezu je možné porovnať s ischemickým prekondicionovaním. Metodológia je uvedená ďalej.

Chirurgický výkon

Samčeka novozélandského králika (3 až 4 kg) sa anestetizujú podaním sodnej soli pentobarbitalu vo forme bolu (30 mg/kg i.v.) a ďalej infúzie (100 mg/kg/h, i.v.), ktorou sa udržiava hĺbka anestézy pre chirurgický výkon. Cervikálnym rezom vedeným ventrálnou strednou čarou sa vykoná tracheotómia. Králiky sa ventilujú 100% kyslíkom pri použití ventilátoru s pozitívnym tlakom. Ventilácia sa nastaví tak, aby sa hodnoty pH a PCO_2 udržali vo fyziologickom rozmedzí. Pri použití vyhrievacej podušky sa udržiava stála telesná teplota 38°C. Katétre sa zavedú do ľavej jugulárnej vény (podávanie liečiva) a do ľavej karotidy (meranie krvného tlaku). Srdce sa exponuje ľavou torakotómiou a okolo prominujúcej ľavej vetve ľavej koronárnej artérie sa asi 2/3 vzdialenosti od srdcového hrotu umiestni slučka (hodváb 00). Utiahnutím slučky sa indukuje ischemia a jej uvoľnenie umožní reperfúziu ischemickej oblasti. Ischemia myokardu sa prejaví ako miestna kyanóza a reperfúzia sa prejaví ako reaktívna hyperémia.

Protokol

Skúška sa zaháji potom, čo sú arteriálny tlak a srdcová frekvencia aspoň 120 minút stabilizované. Ischemické prekondicionovanie sa indukuje 5minútovou oklúziou koronárnej artérie a následnou 10minútovou reperfúziou. Farmakologické prekondicionovanie sa indukuje infúziou skúšanej zlúčeniny, napríklad počas 5 minút, s 10minútovou prestávkou pred ďalšou intervenciou. Po ischemickom prekondicionovaní, farmakologickom prekondicionovaní alebo nulovom kondicionovaní (kontrolné vehikulum) sa artéria na 30 minút okluduje a potom reperfunduje počas 2 hodín, čím sa indukuje infarkt myokardu.

Po 2hodinovej reperfúzii sa srdcové orgány rýchlo vyberú, umiestni do Langendorffova prístroja a 1 minútu perfundujú normálnym solným roztokom zahriatym na telesnú teplotu (38°C). Hodváb použitý ako slučka sa pevne utiahne, čím sa vyvolá reoklúzia artérie. Spolu s perfuzátom sa infúziou podá 0,5% suspenzie fluorescenčných častíc síranu zinočnato-kademnatého (1 až 10 μm) (Duke Scientific Corp., Palo Alto, CA, USA), ktoré farbía celý myokard s výnimkou plochy ohrozenej infarktom (nefluoreskujúce ventrikulum). Srdcia sa vyberú z prístroja, osušia savým materiálom, zabalia do hliníkovej fólie a skladujú cez noc pri -20°C. Nasledujúci deň sa ventrikuly narežú na 2mm priečne rezy smerom od hrotu k báze. Rezy sa farbía 1% trifenylyltetrazóliumchloridom (TTC) vo fosfátom tlmenom solnom roztoku 20 minút pri 38°C. Pretože TTC reaguje s živým tkanivom (obsahujúcim NAD-dependentné dehydrogenázy), toto farbenie rozlíši živé (červená farba) a mŕtve (neofarbené tkanivo postihnuté infarktom) tkanivo. Pre každý rez sa pri použití vopred kalibrovaného analyzátoru obrazu vyráta plocha infarktu (nefarbená) a ohrozená plocha (bez fluoreskujúcich častíc). Aby sa normalizovalo ischemické poškodenie z hľadiska rozdielov ohrozenej plochy medzi srdcovými orgánmi,

údaje sa vyjadria ako pomer plocha infarktu verzus ohrozená plocha (% IA/% AAR). Všetky údaje sa vyjadria ako stredná hodnota $\pm$ SEM a štatisticky sa porovnajú pri použití jednofaktorovej analýzy ANOVA alebo Mann-Whitneyovho neparametrického testu. Ráta sa s hladinou významnosti $p < 0,05$.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu je možné skúšať na užitočnosť pri znižovaní alebo prevencii ischemického alebo hypoxického poškodenia nesrdcových tkanív, napríklad mozgu alebo pečene, pri použití postupov opísaných vo vedeckej literatúre. Zlúčeniny podľa vynálezu sa pri takých skúškach podávajú prednostným spôsobom, pri použití prednostného vehikula a v prednostný čas, pred ischemickou epizódou, počas ischemickej alebo hypoxickej epizódy (obdobie reperfúzie) alebo v priebehu ktoréhokoľvek z ďalej uvedených štádií skúšky.

Užitočnosť zlúčenín podľa vynálezu pri znižovaní ischemického alebo hypoxického poškodenia je možné pri cicavcoch demonštrovať napríklad pri použití postupu opísaného v Park et al. (Ann. Neurol. 1988, 24: 543 až 551). Pri tomto postupe sa dospelé samčeka potkana Sprague Dawley anestetizujú 2% halotanom a potom sa ventilujú zmesou oxidu dusného a kyslíka (70 % : 30 %) obsahujúcou 0,5 až 1 % halotanu. Potom sa vykoná tracheotómia. Zdvihový objem ventilátoru sa nastaví tak, aby sa arteriálny tlak oxidu uhličitého udržiaval asi na 4 kPa a aby sa zachovalo zodpovedajúce arteriálne okysličenie ($\text{PaO}_2 > 12 \text{ kPa}$). Telesnú teplotu je možné monitorovať rektálnym teplomerom a normálna telesná teplota zvierat sa v prípade nutnosti udržiava pri použití vonkajšieho zdroja tepla. Zvieratá sa potom podrobia subtemporálnej kranioektómii, ktorou sa pod spusteným mikroskopom exponuje hlavný kmeň ľavej strednej mozgovej artérie (MCA). Exponovaná artéria sa okluduje mikrobipolárnou koaguláciou, čím dôjde k vzniku veľkých ischemických lézií v mozgovej kore a bazálnom gangliu. Po 3 hodinách oklúzie

MCA sa potkania hlboko anestetizujú 2% halotanom a za účelom infúzneho podania heparinizovaného solného roztoku do ľavého ventrikulu sa na nich vykoná torakotómia. Vytekajúca kvapalina sa zhromažďuje pomocou rezu vedeného pravým átriom. Po premytí solným roztokom sa perfúzia uskutočňuje pri použití asi 200 ml roztoku 40% formamidu, ľadovej kyseliny octovej a absolútneho metanolu (FAM, v pomere 1 : 1 : 8 objemovo). Potom sa zvieratá dekapitujú a hlava sa skladuje vo fixatíve počas 24 hodín. Mozog sa vyberie, oddelí, uloží do parafínového vosku a nareže (asi 100 0,2mm rezov/mozog). Rezy sa farbja hematoxylín-eozínom alebo kombináciou violety Cresyl a modrosti Luxol^(R) a podrobia mikroskopickému skúmaniu za účelom identifikácie a kvantifikácie ischemického poškodenia pri použití vopred kalibrovaného analyzátoru obrazu. Objem a plocha ischémie sa vyjadrí v absolútnych jednotkách (mm^3 a mm^2) a ako percentuálny podiel celkovej skúmanej oblasti. Účinok zlúčenín, kompozícií a spôsobov podľa tohto vynálezu pri znižovaní ischemického poškodenia mozgu indukovaného oklúziou MCA sa zaznamená na základe zmenšenia plochy alebo objemu (relatívneho alebo absolútneho) ischemického poškodenia na rezoch z mozgu potkanov z ošetrenej skupiny v porovnaní s rezmi z mozgov potkanov z kontrolnej skupiny, ktorým bolo podané placebo.

Na demonštráciu užitočnosti kompozícií a spôsobov podľa vynálezu pri znížení ischemického poškodenia mozgu je alternatívne možné použiť napríklad postupy opísané v Nakayama et al., Neurology 1988, 38: 1667 až 1673, Memezawa et al., Stroke 1992, 23: 552 až 559, Folbergrova et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 1995, 92: 5057 až 5059 a Gotti et al., Brain Res. 1990, 522: 290 až 307.

Užitočnosť kompozícií a spôsobov podľa vynálezu pri znižovaní ischemického poškodenia pečene pri cicavcoch je možné demonštrovať napríklad pri použití postupu opísaného v Yokoyama et al., Am. J. Physiol. 1990, 258: G564 až G570.

Stručne je možné tento postup opísať takto: Dospelé samččky potkana Sprague Dawley sa nalačno anestetizujú sodnou soľou pentobarbitalu (40 mg/kg i.p.). Potom sa zvierať tracheotomizujú a mechanicky ventilujú vzduchom z miestnosti. Pečeň sa vyberie a uchováva v komore s riadeným prostredím pri konštantnej teplote 37°C. Následne sa pečeň premyje portálnou vénou za konštantného tlaku 147 Pa modifikovaným Krebsovým-Henseleitovým tlmivým roztokom bez hemoglobínu (118mM chlorid sodný, 4,7mM chlorid draselný, 27mM hydrogenuhličitan sodný, 2,5mM chlorid vápenatý, 1,2mM síran horečnatý, 1,2mM dihydrogenfosforečnan draselný, 0,05mM EDTA a 11mM glukóza s prídavkom 300 U heparínu). Hodnota pH perfuzátu sa udržiava na 7,4 tak, že sa tlmivý roztok aeruje zmesou kyslíka a oxidu uhličitého v pomere 95 : 5. Každá pečeň sa premýva jednocestným spôsobom rýchlosťou 20 ml/min počas 30 minút za účelom premytia a ekvibrácie (preischemické obdobie), potom počas dvojhodinového obdobia celkovej ischémie a počas ďalšieho dvojhodinového obdobia reperfúzie za podmienok aké sú opísané pre preischemické obdobie. Počas preischemického obdobia, bezprostredne po okluzívnom ischemickom období a každých 30 minút dvojhodinového reperfúzneho obdobia sa zhromaždia alikvóty (20 ml) perfuzátu. Vzorky perfuzátu sa skúšajú na prítomnosť hepatocelulárnych enzýmov, napríklad aspartát aminotransferázu (AST), alanín aminotransferázu (ALT) a laktát dehydrogenázu (LDH). Tieto vzorky sa odoberajú, aby kvantitatívne reflektovali stupeň ischemického poškodenia tkaniva pečene počas postupu. Aktivitu AST, ALT a LDH v perfuzáte je možné stanoviť niekoľkými postupmi, napríklad reflektometrickým postupom pri použití automatického analyzátoru Kodak Ektachem 500 (pozri Nakano et al., Hepatology 1995, 22: 539 až 545). Účinok kompozícií a spôsobov podľa vynálezu pri znižovaní ischemického poškodenia pečene indukovaného oklúziou sa zaznamenáva na základe zníženia uvoľňovania hepatocelulárnych enzýmov bezprostredne po okluzívnom období a/alebo počas postischemického-reperfúzneho obdobia v perfundovanej pečeni pri potkanoch z lie-

čenej skupiny v porovnaní s perfundovanou pečeňou potkanov z kontrolnej skupiny ošetrovanej placebom.

Ďalšie postupy a parametre, ktoré je možné alternatívne využiť na demonštráciu účinku kompozícií a spôsobov podľa vynálezu pri znižovaní ischemického poškodenia pečene je napríklad možné nájsť v Nakano et al., *Hepatology* 1995, 22: 539 až 545.

Meranie inhibičnej aktivity voči ľudskému NHE-1

Metodológia merania aktivity ľudského NHE-1 a účinnosti inhibítora je založená na postupe opísanom v Watson et al., *Am. J. Physiol.*, 24: G229 až G238, 1991, pri ktorom sa mieri obnovenie intracelulárneho pH mediovanej NHE po intracelulárnom okyslení. Postupuje sa takto: fibroblasty stabilne exprimujúce ľudský NHE-1 (Counillon, L. et al., *Mol. Pharmacol.*, 44: 1041 až 1045, 1993) sa navzorkujú na 96jamkové platne potiahnuté kolagénom (50 000/jamka) a v rastovom médiu (DMEM s vysokou glukózou, 10% fetálne hovädzie sérum, 50 U/ml penicilín a streptomycín) sa nechajú rásť až do konfluencie. Platne s konfluentným nárastom sa 30 minút inkubujú pri 37°C spolu s fluorescenčnou sondou citlivou na pH BCECF (5 μ M, Molecular Probes, Eugene, OR, USA). Bunky so zavedenou BCECF sa 30 minút inkubujú pri 37°C v kyselinovom zavádzacom médiu (70mM chlorid cholínu, 50mM chlorid amónny, 5mM chlorid draselný, 1mM chlorid horečnatý, 1,8mM chlorid vápenatý, 5mM glukóza, 10mM HEPES, pH 7,5) a umiestnia do snímacieho zariadenia Fluorescent Imaging Plate Reader (Molecular Devices, CA, USA). Fluorescencia BCECF sa monitoruje pri použití excitačnej vlnovej dĺžky 485 nm a emisnej vlnovej dĺžky 525 nm. Intracelulárne okyslenie sa vyvolá rýchlym nahradením kyselinového zavádzacieho média izolačným médiom (120mM chlorid sodný, 5mM chlorid draselný, 1mM chlorid horečnatý, 1,8mM chlorid vápenatý, 5mM glukóza, 10mM HEPES, pH 7,5) $\pm$ skúšaná zlúčenina. Obnovenie intracelulárneho pH

mediovanej NHE sa monitoruje ako následné zvýšenie BCECF fluorescencie v závislosti od času. Účinnosť inhibítorov ľudského NHE-1 sa vyráta ako koncentrácia, ktorá znižuje obnovenie intracelulárneho pH s 50 % (IC_{50}). Za týchto podmienok vykazujú referenčné inhibítory NHE, amilorid a NOE-642, IC_{50} hodnoty pre ľudský NHE-1 50 μ M a 0,5 μ M (v uvedenom poradí).

Skúška inhibičnej účinnosti na aldóza reduktázu

Pri samcoch potkana Sprague-Dawley sa i.v. injekčným podaním streptozocinu v dávke 55 mg/kg v citrátovom tlmivom roztoku s pH 4,5 vyvolá diabetes. Potkania sú kŕmené *ad libitum* za riadených chovných, teplotných a svetelných podmienok. Po 5 týždňoch diabetes sa potkania anestetizujú predávkovaním pentobarbitalom, tkanivá sa rýchlo odoberú a analyzujú na sorbitol a fruktózu.

Hladiny sorbitolu sa analyzujú postupom opísaným v Donald M. Eades et al., "Rapid Analysis of Sorbitol, Galactitol, Mannitol and Myoinositol Mixtures From Biological Sources", Journal of Chromatography, 490, 1 až 8, 1989.

Fruktóza sa stanoví enzymaticky pri použití modifikovaného postupu opísaného v Ameyama, Methods in Enzymology, 89: 20 až 29, 1982, pričom sa ferokyanid nahradí resazurínom, farbivom, ktoré sa redukuje na vysoko fluorescenčný resorufín. Množstvo resorufínovej fluorescencie je v stechiometrickom pomere k množstvu fruktózy oxidovanej fruktóza dehydrogenázou. Skúšobná zmes obsahuje 0,1 ml neutralizovaného extraktu z nervov, získaného pri použití 6% kyseliny chloristej, v konečnom objeme 1,5 ml. Po 60minútovej inkubácii pri teplote miestnosti v uzatvorenom priestore sa stanoví fluorescencia vzorky pri excitácii 560 nm, emisii 580 nm s 5mm štrbinami vo fluorescenčnom spektrometre Perkin-

Elmer model 650-40. Koncentrácia fruktózy sa vyráta porovnaním so sériou známych fruktózových štandardov.

Meranie aktivity SDH

Tieto skúšky sa uskutočňujú na samcoch potkana Sprague-Dawley s hmotnosťou 350 až 400 g. Pri niektorých potkanoch sa injekciou streptozocinu do chvostovej vény (85 mg/kg) vyvolá diabetes. Po 24 hodinách po injekcii sa štyrom skupinám diabetických potkanov perorálne žalúdočnou sondou podá jediná dávka skúšanej zlúčeniny (0,001 až 100 mg/kg). Po 4 až 6 hodinách po podaní sa zvieratá usmrtia a zhromaždia sa ich krv a sciatické nervy. Tkanivá a bunky sa extrahujú 6% kyselinou chloristou.

Sorbitol v erytrocytoch a nervoch sa mieri modifikovaným postupom opísaným v R. S. Clements et al., Science, 166: 1007 až 1008, 1969. Alikvóty tkanivových extraktov sa pridávajú do skúšobného systému s nasledujúcimi koncentráciami reagensov: 0,033M glycín, pH 9,4, 800mM β -nikotínadenín-dinukleotid a 4 jednotky/ml sorbitol dehydrogenáza. Po 30-minútovej inkubácii pri teplote miestnosti sa pri použití fluorescenčného spektrofotometru s excitáciou pri 366 nm a emisiou pri 452 nm stanoví fluorescencia vzorky. Po odčítaní zodpovedajúcich hodnôt nameraných pri slepom pokuse sa na základe lineárnej regresie sorbitolových štandardov podrobených rovnakému postupu ako tkanivové extrakty, stanoví množstvo sorbitolu v každej vzorke.

Fruktóza sa stanoví enzymaticky pri použití modifikovaného postupu opísaného v Ameyama, Methods in Enzymology, 89: 20 až 25, 1982, pričom sa feroxyanid nahradí resazurínom. Alikvóty tkanivových extraktov sa pridávajú do skúšobného systému, ktorý obsahuje (konečné koncentrácie): 1,2M kyselinu citrónovú, pH 4,5, 13mM resazurín, 3,3 jednotiek/ml fruktóza dehydrogenázu a 0,068% Triton X-100.

Po 60minútovej inkubácii pri teplote miestnosti sa pri použití fluorescenčného spektrofotometru s excitáciou pri 560 nm a emisiou pri 580 nm stanoví fluorescencia vzorky. Po odčítaní zodpovedajúcich hodnôt nameraných pri slepom pokuse sa na základe lineárnej regresie fruktózových štandardov podrobených rovnakému postupu ako tkanivové extrakty, stanoví množstvo fruktózy v každej vzorke.

SDH aktivita sa mieri modifikovaným postupom opísaným v U. Gerlach, *Methodology of Enzymatic Analyses*, ed. H. U. Bergmeyer, 3, 112 až 117 (1983). Alikvóty séra alebo moča sa pridajú do skúšobného systému, ktorý obsahuje (končné koncentrácie): 0,1M tlmivý roztok obsahujúci fosforečnan draselný, pH 7,4, 5mM NAD, 20mM sorbitol a 0,7 jednotiek/ml sorbitol dehydrogenáza. Po 10 minútovej inkubácii pri teplote miestnosti sa pri 340 nm stanoví priemerná zmena absorbancie vzorky. SDH aktivita sa vyjadrí ako milioD₃₄₀ jednotiek/min (OD₃₄₀ = optická hustota pri 340 nm).

Skúška inhibičnej účinnosti na glykogénfosforylázu

Ďalej opísanými postupmi je možné pripraviť tri rôzne purifikované izoenzyмы glykogén fosforylázy (GP), v ktorých je glykogénfosforyláza v aktivovanom "a" stave. V ďalšom opise sú tieto enzýmy označené ako glykogén fosforyláza a/alebo pod skratkou (GP_a), konkrétne glykogén fosforyláza a z ľudskej pečene (HLGP_a), glykogén fosforyláza a z ľudských svalov (HMGP_a) a glykogén fosforyláza a z ľudského mozgu (HBGP_a).

Expresia a fermentácia

HLGP a HMGP cDNA sa exprimujú z plazmidu pKK233-2 (Pharmacia Biotech. Inc. Piscataway, New Jersey, USA) v *E. coli* kmeň XL-1 Blue (Stratagene Cloning Systems, LaJolla, Kalifornia, USA). Týmto kmeňom sa inokuluje LB médium (ktoré

sa skladá z 10 g tryptónu, 5 g kvasinkového extraktu, 5 g chloridu sodného a 1 ml 1M hydroxidu sodného, vzťahnuté na 1 liter média) s prísadou 100 mg/liter ampicilínu, 100 mg/liter pyridoxínu a 600 mg/liter chloridu mangánatého. Bunky sa nechajú rásť pri 37°C do optickej denzity $OD_{550} = 1,0$. Potom sa bunky indukujú 1mM izopropyl-1-tio- β -D-galaktozidom (IPTG). Tri hodiny po indukcii sa bunky zoberú centrifugáciou a bunková peleta sa zmrazí pri -70°C. V tomto stave sa skladuje až do následnej purifikácie.

HBGP cDNA je možné exprimovať niekoľkými postupmi, napríklad postupom opísaným v Crerar et al., J. Biol. Chem. 270: 13748 až 13756. Postup na expresiu HBGP opísaný v Crerar et al., J. Biol. Chem. 270: 13748 až 13756 je nasledujúci: HBGP cDNA je možné exprimovať z plazmidu pTACTAC v *E. coli* kmeň 25A6. Týmto kmeňom sa inokuluje LB médium (ktoré sa skladá z 10 g tryptónu, 5 g kvasinkového extraktu, 5 g chloridu sodného a 1 ml 1M hydroxidu sodného, vzťahnuté na 1 liter média) s prísadou 50 mg/liter ampicilínu. Bunky sa nechajú rásť cez noc a potom resuspendujú v čerstvom LB médiu s prísadou 50 mg/liter ampicilínu. Bunkovou suspenziou sa zaočkuje 40násobný objem média LB/amp s obsahom 250 μ M izopropyl-1-tio- β -D-galaktozidu (IPTG), 0,5mM pyridoxínu a 3mM chloridu horečnatého. Bunky sa 48 až 50 hodín nechajú rásť pri 22°C a potom je možné ich zobrať centrifugáciou. Bunková peleta sa zmrazí pri -70°C a v tomto stave skladuje až do purifikácie.

HLGP cDNA sa exprimuje z plazmidu pBlue Bac III (Invitrogen Corp., San Diego, CA, USA), ktorý je kotransfekovaný lineárnou vírusovou DNA BaculoGold (Pharmingen, San Diego, CA, USA) do buniek Sf9. Rekombinantný vírus sa potom purifikuje cez plaky. Bunky Sf9 pestované v médiu bez séra sa za účelom produkcie proteínu infikujú pri multiplicitate infekcie (moi) 0,5 a denzite buniek 2×10^6 buniek/ml. Po 72 hodinovom raste pri 27°C sa bunky centrifugujú, bunkové

pelety sa zmrazia na -70°C a pri tejto teplote skladujú až do purifikácie.

Purifikácia glykogén fosforylázy exprimovanej v *E. coli*

Bunky *E. coli* z peliet opísaných hore sa resuspendujú v 25mM β -glycerofosfáte (pH 7,0) s prísadou DTT (0,2mM), chloridu horečnatého (1mM) a nasledujúcich inhibítorov proteázy:

pepstatín A	0,7 $\mu\text{g/ml}$
leupeptín	0,5 $\mu\text{g/ml}$
fenylmetylsulfonylfluorid (PMSF)	0,2mM
EDTA	0,5mM

Vykoná sa lýza buniek predbežným spracovaním 200 $\mu\text{g/ml}$ lysozymu a 3 $\mu\text{g/ml}$ DNAzy s následným spracovaním ultrazvukom na ľade (vždy 5 x 1,5 minúty pri použití 250ml várky) v ultrazvukovom zariadení na rozbiejanie buniek Branson Model 450 (Branson Sonic Power Co., Danbury, CT, USA). Lyzáty buniek *E. coli* sa vyčíria centrifugáciou pri 35 000 x g počas 1 hodiny a potom sa prefiltrujú cez filtre s priemerom otvorov 0,45 μm . GP v rozpustnej frakcii lyzátu (odhadom ide o množstvo pod 1 % celkového proteínu) sa purifikuje monitorovaním enzymatickej aktivity (ako je to opísané v časti "Skúšanie aktivity GPa", uvedenej ďalej), vo vzorkách získaných sériou chromatografických stupňov, ktorá je podrobne opísaná ďalej.

Imobilizovaná kovová afinitná chromatografia (IMAC)

Tento stupeň je založený na metóde Luonga et al. (Luong et al., Journal of Chromatography (1992) 584, 77 až 84). 500 ml prefiltrovanej rozpustnej frakcie bunkového lyzátu (pripravenej asi z 160 g až 250 g pôvodnej bunkovej pelety) sa naniesie na 130ml stípec IMAC Chelating-Sepharose

(Pharmacia LKB Biotechnology, Piscataway, New Jersey, USA), ktorý bol predbežne upravený ekvilibračným tlmivým roztokom s pH 7 s obsahom chloridu meďnatého (50mM), β -glycerofosfátu (25mM), chloridu sodného (250mM) a imidazolu (1mM). Stípec sa premýva ekvilibračným tlmivým roztokom tak dlho, kým sa hodnota A280 nevráti na základnú líniu. Potom sa vzorka eluuje zo stípcu rovnakým tlmivým roztokom, ktorý však obsahuje imidazol v 100mM koncentrácii, aby sa odstránil viazaný GP a iné viazané proteíny. Frakcia obsahujúca aktivitu GP sa zhromaždí (približne 600 ml) a pridá sa k nej etyléndiamín-tetraoctová kyselina (EDTA) do 0,3mM koncentrácie, DL-ditio-treitol (DTT) do 0,2mM koncentrácie, fenylmetylsulfonyl-fluorid (PMSF) do 0,2mM koncentrácie, leupeptín do 0,5 μ g/ml a pepstatín A do 0,7 μ g/ml. Spojená GP frakcie sa odsolia na stípci Sephadex G-25 (Sigma Chemical Company, St. Louis, Missouri, USA) ekvilibrovanom tlmivým roztokom A (tlmivý roztok A: 25mM Tris-HCl (pH 7,3), 3mM DTT), aby sa odstránil imidazol. Takto spracovaná frakcia sa až do uskutočnenia druhého chromatografického stupňa skladuje na ľade.

Chromatografia na 5'-AMP-Sepharose

Odsolená zhromaždená vzorka GP (približne 600 ml) sa potom zmieša so 70 ml 5'-AMP Sepharose (Pharmacia LKB Biotechnology, Piscataway, New Jersey, USA), ktorá bola ekvilibrovaná s tlmivým roztokom A (pozri hore). Zmes sa 1 hodinu jemne mieša pri 22°C a potom sa uloží do kolóny. Kolóna sa premýva tlmivým roztokom A tak dlho, kým sa hodnota A280 nevráti na základnú líniu. GP a iné proteíny sa zo stípcu eluujú tlmivým roztokom B (tlmivý roztok B: 25mM Tris-HCl, 0,2mM DTT a 10mM adenosín-5'-monofosfát (AMP), pH 7,3). Frakcie obsahujúce GP sa spoja po ich identifikácii stanovením aktivity enzýmu (pozri ďalej) a vizualizuje sa M, približne 97kDa GP proteínový pás elektroforézou na polyakrylamidovom géli s natriumdodecylsulfátom (SDS-PAGE) a následným ofarbením striebrom (2D-silver Stain II "Daichi

Kit", Daiichi Pure Chemicals Company, Ltd., Tokyo, Japonsko) a GP sa zhromaždí. Zhromaždený GP sa dialyzuje do tlmivého roztoku C (tlmivý roztok C: 25mM β -glycerofosfát, 0,2mM DTT, 0,3mM EDTA, 200mM chlorid sodný, pH 7,0) a potom skladuje na ľade až do nasledujúceho použitia.

Pred použitím sa GP enzým premení z neaktívnej formy exprimovanej v *E. coli* kmeň XL-1 Blue (označenej GPb) (Stratagene Cloning Systems, La Jolla, Kalifornia, USA) na aktívnu formu (označenú GPa) postupom opísaným v časti (A) aktivácie GP, ktorá je uvedená ďalej.

Purifikácia glykogén fosforylázy exprimovanej v bunkách Sf9

Bunky Sf9 z peliet opísaných hore sa resuspendujú v 25mM β -glycerofosfátu (pH 7,0) s prísadou DTT (0,2mM), chloridu horečnatého (1mM) a nasledujúcich inhibítorov proteázy:

pepstatín A	0,7 μ g/ml
leupeptín	0,5 μ g/ml
fenylmetylsulfonylfluorid (PMSF)	0,2mM
EDTA	0,5mM

Vykoná sa lýza buniek predbežným spracovaním pri použití 3 μ g/ml DNAzy s následným spracovaním ultrazvukom (3 x 1 min na ľade) po dávkach pri použití ultrazvukového zariadenia na rozbiejanie buniek Branson Model 450 (Branson Sonic Power Co., Danbury, CT, USA). Lyzáty buniek Sf9 sa vyčíria centrifugáciou pri 35 000 x g počas 1 hodiny a potom sa prefiltrujú cez filtre s priemerom otvorov 0,45 μ m. GP v rozpustnej frakcii lyzátu (odhadom ide o množstvo 1,5 % celkového proteínu) sa purifikuje monitorovaním enzymatickej aktivity (ako je to opísané v časti "Skúšanie aktivity GPa" uvedenej

ďalej) vo vzorkách získaných sériou chromatografických stupňov, ktorá je podrobne opísaná ďalej.

Imobilizovaná kovová afinitná chromatografia (IMAC)

Imobilizovaná kovová afinitná chromatografia sa vykonáva spôsobom opísaným hore. Zhromaždená odsolená GP sa až do ďalšieho spracovania skladuje na ľade.

Aktivácia GP:

Pred ďalšou chromatografiou sa frakcia inaktívneho enzýmu premení z inaktívnej formy, v ktorej je exprimovaný bunkami Sf9 (táto forma sa označuje skratkou GPb) na aktívnu formu (táto forma sa označuje skratkou GPa) postupom opísaným ďalej v časti (A) nazvanej Aktivácia GP.

Chromatografia na anexe

Aktivácia IMAC purifikovanej GPb na GPa sa vykonáva reakciou s imobilizovanou fosforyláza kinázou. Zhromaždené frakcie GPa sa dialyzujú proti 25mM Tris HCl, pH 7,5, s obsahom 0,5mM DTT, 0,2mM EDTA, 1,0mM fenylmetylsulfonylfluoridu (PMSF), 1,0 µg/ml leupeptínu a 1,0 µg/ml pepstatínu A. Vzorka sa umiestni na stĺpec pre anexovú chromatografiu MonoQ (Pharmacia Biotech. Inc., Piscataway, New Jersey, USA). Stĺpec sa potom premýva ekvilibračným tlmivým roztokom, kým sa A_{280} nevráti na základnú líniu. Vzorka sa zo stĺpca eluuje lineárnym gradientom 0 až 0,25M chloridu sodného, aby sa odstránila GP a ďalšie naviazané proteíny. Frakcie obsahujúce GP sa eluujú pri koncentračnom rozmedzí chloridu sodného 0,1 až 0,2M, ako sa stanoví monitorovaním eluantu na pik absorbancie proteínu pri A_{280} . GP proteín sa identifikuje vizualizáciou Mr približne 97kDa GP proteínového pásu elektroforézou na polyakrylamidovom géli s nátriumdodecylsulfátom (SDS-PAGE) a následným ofarbením striebrom (2D-Silver

Stain II "Daiichi Kit", Daiichi Pure Chemicals Company, Ltd., Tokyo, Japonsko) a potom zhromaždí. Shromaždená GP sa dialyzuje do tlmivého roztoku (tlmivý roztok: 25mM N,N-bis[2-hydroxyetyl]-2-aminoetánsulfónová kyselina, 1,0mM DTT, 0,5mM EDTA, 5mM chlorid sodný, pH 6,8) a potom skladuje na ľade až do nasledujúceho použitia.

Stanovenie enzymatickej aktivity GP

A) Aktivácia GP: Konverzia GPb na GPa

Pred stanovením enzymatickej aktivity GP sa enzým premení z inaktívnej formy, v ktorej je exprimovaný *E. coli* kmeň XL-1 (táto forma sa označuje skratkou GPb) (Stratagene Cloning Systems, LaJolla, Kalifornia, USA) na aktívnu formu (táto forma sa označuje skratkou GPa) fosforyláciou GP pri použití fosforyláza kinázy postupom opísaným ďalej. Frakcia inaktívneho enzýmu, ako je exprimovaný v bunkách Sf9 (táto forma sa označuje skratkou GPb) sa rovnako premení na aktívnu formu (ktorá sa označuje skratkou GPa) pri použití nasledujúceho postupu.

Reakcia GP s imobilizovanou fosforyláza kinázou

Fosforyláza kináza (Sigma Chemical Company, St. Louis, Missouri, USA) sa imobilizuje na afinitnom géli Affi-Gel 10 (BioRad Corp. Melville, New York, USA) podľa inštrukcií výrobcu. V krátkosti je možné použitý postup opísať takto: Enzým fosforyláza kináza (10 mg) sa inkubuje s premytými perlami Affi-Gelu (1 ml) v 2,5 ml 100mM HEPES a 80mM chloridu vápenatého s pH 7,4 4 hodiny pri 4°C. Potom sa perly Affi-Gelu raz premyjú rovnakým tlmivým roztokom, potom nasleduje blokovanie jednohodinovým pôsobením 50mM HEPES a 1M metylesteru glycínu s pH 8,0 pri teplote miestnosti. Blokovací tlmivý roztok sa odstráni a nahradí sa 50mM HEPES (pH 7,4), 1mM β -merkaptoetanolom a 0,2% azidom

sodným na skladovanie. Pred použitím na konverziu GPb na GPa sa fosforyláza kináza imobilizovaná na perlách Affi-Gelu ekvilibruje premývaním tlmivým roztokom použitým na uskutočnenie reakcie s kinázou, ktorý sa skladá z β -glycerofosfátu (25mM), DTT (0,3mM) a EDTA (0,3mM) a má pH 7,8 (tlmivý roztok na stanovenie kinázy).

Sčasti purifikovaný inaktívny GPb získaný pri hore uvedenej chromatografii na 5'-AMP-Sepharose (z *E. coli*) alebo zmes GPa a GPb získaná chromatografiou IMAC (z buniek Sf9) sa zriedi v pomere 1 : 10 tlmivým roztokom na stanovenie kinázy a potom zmieša s hore opísaným enzýmom fosforyláza kinázou, ktorý je imobilizovaný na perlách Affi-Gelu. K zmesi sa pridá NaATP (do 5mM koncentrácie) a chlorid horečnatý (do 6mM koncentrácie). Vzniknutá zmes sa 30 až 60 minút jemne mieša pri 25°C. Vzorka sa oddelí od periel a stanoví sa aktivácia (v %) spočívajúca v konverzii GPb na GPa. Stupeň aktivácie sa odhaduje na základe stanovenia aktivity enzýmu GP v prítomnosti a neprítomnosti 3,3mM AMP. Percentuálna aktivita celkového GP, tzn. aktivita enzýmu GPa (aktivita nezávislá od AMP) sa potom vyráta pomocou nasledujúceho vzorca:

$$\text{Podiel HLGPa (\%)} = \frac{\text{Aktivita HLGP - AMP}}{\text{Aktivita HLGP + AMP}}$$

Alternatívne je konverziu GPb na GPa možné monitorovať izoelektrickou fokusáciou na základe posunu v elektroforetickej mobilite, ktorá je zaznamenaná po konverzii GPb na GPa. Vzorky GP sa analyzujú izoelektrickou fokusáciou (IEF) pri použití Pharmacia PfastGel System (Pharmacia Biotech. Inc., Piscataway, New Jersey, USA) pri použití predliatych gélov (pI v rozmedzí 4 až 6,5) a podľa pokynov výrobcu. Pásky rozdelené GPa a GPb sa vizualizujú na géli následným ofarbením striebrom (2D-silver Stain II "Daichi

Kit", Daiichi Pure Chemicals Company, Ltd., Tokyo, Japonsko). GPa a GPb sa identifikujú porovnaním so štandardami GPa a GPb z *E. coli*, ktoré sa získajú paralelne na rovnakých géloch, ako pri experimentálnych vzorkách.

B) Stanovenie aktivity GPa

Kuratívnu a profylatickú účinnosť proti uvedeným chorobám alebo chorobným stavom je pri zlúčeninách podľa vynálezu možné nepriamo stanoviť zistením účinku zlúčenín podľa vynálezu na aktivitu aktivovanej formy glykogén fosforylázy (GPa) pri použití niektorej z dvoch ďalej uvedených metód. Buď sa aktivita glykogén fosforylázy mieri pri reakcii prebiehajúcej v smere tvorby glukóza-1-fosfátu z glykogénu (štepná reakcia) na základe sledovania obsahu glukóza-1-fosfátu alebo sa mieri pri reverznej reakcii (syntetická reakcia), pri ktorej sa syntetizuje glykogén z glukóza-1-fosfátu, na základe sledovania uvoľňovania anorganického fosfátu. Všetky reakcie sa uskutočňujú s tromi replikáciami v 96-jamkových mikrotitrových miskách a mieri sa zmena absorbancie vplyvom tvorby reakčného produktu pri vlnovej dĺžke uvedenej ďalej pri použití čítacieho zariadenia MCC/340 MKII Elisa Reader (Lab Systems, Fínsko) pripojeného k zariadeniu Titertech Microplate Stacker (ICN Biomedical Co., Huntsville, Alabama, USA).

Pri meraní aktivity enzýmu GPa pri reakcii prebiehajúcej v smere štiepenia sa sleduje tvorba glukóza-1-fosfátu z glykogénu multienzymovým spojeným všeobecným postupom, ktorý opísali Pesce et al. (Pesce M. A., Bodourian S. H., Harris R. C. a Nicholson J. F. (1977) *Clinical Chemistry* 23, 1711 až 1717), ktorý je modifikovaný takto: 1 až 100 μg GPa, 10 jednotiek fosfoglukomutázy a 15 jednotiek glukóza-6-fosfát dehydrogenázy (Boehringer Mannheim Biochemicals, Indianapolis, IN, USA) sa zriedi na 1 ml tlmivým roztokom A (tlmivý roztok A: pH 7,2, 50mM HEPES, 100mM chlorid dra-

selný, 2,5mM etylénglykoltetraoctová kyselina (EGTA), 2,5mM chlorid horečnatý, 3,5mM dihydrogenfosforečnan draselný a 0,5mM ditiotreitol). 20 μ l rezervnej vzorky sa pridá k 80 μ l tlmivému roztoku A s obsahom 0,47 mg/ml glykogénu, 9,4mM glukózou a 0,63mM oxidovanou formou nikotínamidadenínidinu-kleotid fosfátu (NADP^+). Skúšaná zlúčenina sa pridá vždy v podobe 5 μ l roztoku v 14% dimetylsulfoxidu pred pridaním enzýmu. Základná hodnota aktivity enzýmu HLGPa v neprítomnosti inhibítorov sa stanoví pri použití prídavku 5 μ l 14% dimetylsulfoxidu a úplne inhibovaná hodnota aktivity enzýmu GPa sa stanoví pri použití prídavku 20 μ l 50mM roztoku pozitívnej kontrolnej skúšobnej látky, kofeínu. Reakcia sa sleduje pri teplote miestnosti meraním konverzie oxidovaného NADP^+ na redukovaný NADPH pri 340 nm.

Pri meraní aktivity enzýmu GPa pri reverznej reakcii (tzn. syntetickej reakcii), pri ktorej z glukóza-1-fosfátu vzniká glykogén a anorganický fosfát, sa používa všeobecný spôsob, ktorý opísali Engers et al. (Engers H. D., Shechosky, S. a Madsen N. B. (1970) Can. J. Biochem. 48, 746 až 754), ktorý je modifikovaný takto: 1 až 100 μ g GPa sa zriedi na 1 ml tlmivým roztokom B (tlmivý roztok B: pH 7,2, 50mM HEPES, 100mM chlorid draselný, 2,5mM etylénglykoltetraoctová kyselina (EGTA), 2,5mM chlorid horečnatý a 0,5mM ditiotreitol). 20 μ l rezervnej vzorky sa pridá k 80 μ l tlmivého roztoku B s obsahom 1,25 mg/ml glykogénu, 9,4mM glukózou a 0,63mM glukóza-1-fosfátom. Skúšaná zlúčenina sa pridá vždy v podobe 5 μ l roztoku v 14% dimetylsulfoxidu pred pridaním enzýmu. Základná hodnota aktivity enzýmu GPa v neprítomnosti pridaných inhibítorov sa stanoví pri použití prídavku 5 μ l 14% dimetylsulfoxidu a hodnota úplnej inhibície aktivity enzýmu GPa sa stanoví pri použití prídavku 20 μ l 50mM roztoku kofeínu. Zmes sa inkubuje 1 hodinu pri teplote miestnosti a anorganický fosfát uvoľnený z glukóza-1-fosfátu sa mieri všeobecným postupom, ktorý opísali Lanzetta et al. (Lanzetta P. A., Alvarez L. J., Reinach P. S. a Candia O. A.

(1979) Anal. Biochem. 100, 95 až 97), ktorý je modifikovaný takto: k 100 μ l zmesi obsahujúcej enzým sa pridá 150 μ l roztoku molybdénanu amónneho s koncentráciou 10 mg/ml a malachitová zeleň (0,38 mg/ml) v 1M kyseline chlorovodíkovej. Vzniknutá zmes sa 20 minút inkubuje pri teplote miestnosti a mieri sa absorbancia pri 620 nm.

Hore uvedené skúšky vykonávané v rozmedzí koncentrácií skúšaných zlúčenín umožňujú stanoviť hodnotu IC_{50} (koncentráciu skúšanej zlúčeniny potrebnú na 50% inhibíciu) na in vitro inhibíciu aktivity enzýmu GPa týmito skúšanými zlúčeninami.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu podávať akoukoľvek metódou, pomocou ktorej je možné ich dodať prednostne do požadovaného tkaniva, (napríklad do tkanív pečene a/alebo srdca). Tieto metódy zahŕňajú perorálnu, parenterálnu, intraduodenálnu cestu apod. Zlúčeniny podľa vynálezu sa zvyčajne podávajú v jedinej dávke, napríklad raz denne, alebo v niekoľkých dávkach, alebo konštantnou infúziou.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú užitočné pri znižovaní alebo minimalizácii priameho poškodenia všetkých tkanív, ktoré môžu byť susceptibilné k ischemickému/reperfúznemu poškodeniu alebo poškodeniu vyvolanému hypoxiou (napríklad srdce, mozog, pľúca, obličky, pečeň, črevá, kostrové svalstvo a retina) následkom ischemickej alebo hypoxickej príhody (napríklad infarktu myokardu). Účinné zlúčeniny podľa vynálezu sa teda s výhodou využívajú profylakticky za účelom zabránenia, tzn. (prospektívneho alebo profylaktického) zmiernenia alebo zastavenia poškodenia tkanív (napríklad tkaniva myokardu) pri pacientoch, ktorí sú ohrození ischemiou alebo hypoxiou (napríklad ischemiou myokardu):

Zlúčeniny podľa vynálezu sa zvyčajne podávajú perorálne alebo parenterálne (napríklad intravenózne, intramu-

skulárne, subkutánne alebo intramedulárne podávanie). Tiež môže byť indikované topické podávanie, napríklad keď pacient trpí gastrointestinálnymi poruchami alebo keď lekár dôjde k záveru, že najvhodnejší spôsob aplikácie liečiva je na povrch tkaniva alebo orgánu.

Množstvo a čas podávania zlúčenín budú samozrejme závislé od liečeného subjektu, od závažnosti postihnutia, spôsobu podávania a úsudku ošetrojúceho lekára. S ohľadom na značnú variabilitu pacientov je potrebné považovať ďalej uvedené dávkovanie iba za vodidlo, pričom lekár môže dávku liečiva upraviť tak, aby dosiahol účinnosť, ktorú považuje pre pacienta za vhodnú. Pri úvahách o požadovanom stupni účinku, ktorý sa má dosiahnuť, musí lekár zvážiť najrôznejšie faktory, ako je vek pacienta, skôr absolvované choroby, ako tiež prítomnosť ďalších chorôb (napríklad kardiovaskulárne choroby).

Tak napríklad pri jednom režime podávania je kombináciu podľa vynálezu možné podať tesne pred operáciou (napríklad počas 24 hodín pred operáciou, napríklad operáciou srdca), keď dochádza k ohrozeniu ischémiou, napríklad ischémiou myokardu. Pri alternatívnom režime je zlúčeniny možné podať v úvodnej zavádzacej dávke (napríklad injekcie alebo infúzie bolu), po ktorej nasleduje konštantná infúzie, a to pred operáciou, počas operácie alebo po nej. Zlúčeniny podľa vynálezu je možné rovnako podávať v dennom dlhodobom režime.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa používajú v množstve, ktoré je účinné na ochranu pred ischémiou alebo hypoxiou. Prednostná denná dávka zlúčeniny podľa tohto vynálezu leží v rozmedzí od asi 0,001 do asi 100 mg/kg, výhodnejšie od asi 0,01 do asi 50 mg/kg.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa zvyčajne podávajú v podobe farmaceutických kompozícií obsahujúcich prinajmenšom jednu zlúčeninu podľa vynálezu a ďalej tiež farmaceuticky vhodné vehikulum alebo riedidlo. Zlúčeniny podľa vynálezu je teda možné podávať jednotlivo alebo spoločne v akýchkoľvek vhodných perorálnych, parenterálnych (tzn. intravenózných alebo intramuskulárnych), rektálnych alebo transdermálnych dávkovacích formách.

V prípade perorálneho podávania sa môžu používať farmaceutické kompozície v podobe roztokov, suspenzií, tabliet, pilúl, toboliek, práškov apod. Tablety obsahujúce rôzne excipienty, ako je citrát sodný, uhličitan vápenatý a fosforečnan vápenatý, sa používajú spolu s rôznymi rozvoľňovacími látkami, ako je škrob, prednostne zemiakový alebo tapiokový škrob a určité komplexné silikáty a rôznymi spojivami, ako je polyvinylpyrolidón, sacharóza, želatína a živica. Na tabletovacie účely sa ďalej tiež hodia lubrikanty, ako je stearan horečnatý, natriumlaurylsulfát a mastenec. Podobné kompozície sa tiež môžu používať ako náplne pre mäkké a tvrdé želatínové tobolky. Prednostné kompozície tohto typu obsahujú tiež laktózu a vysokomolekulárne polyetylénglykoly. Keď sa majú na perorálne podávanie použiť vodné suspenzie a/alebo elixíry, môžu sa zlúčeniny podľa vynálezu miešať s rôznymi sladidlami, látkami zlepšujúcimi chuť, farbiacimi činidlami, emulgátormi a/alebo suspenznými činidlami, ako tiež inými riedidlami, ako je voda, etanol, propylénglykol, glycerol a ich rôzne kombinácie.

Na účely parenterálneho podávania sa môžu použiť roztoky v sezamovom alebo arašidovom oleji alebo vo vodnom propylénglykole, ako tiež sterilných vodných roztokov zodpovedajúcich vodorozpustných solí. Také vodné roztoky môžu byť účelne tlmené a kvapalné riedidlo je vopred izotonizované dostatočným množstvom roztoku chloridu sodného alebo glukózy. Také vodné roztoky sa osobitne hodia na intrave-

nózne, intramuskulárne, subkutánne a intraperitoneálne injekčné podávanie. Sterilné vodné médiá vhodné na tieto aplikácie je možné ľahko vyrobiť štandardnými technológiami, ktoré sú dobre známe odborníkom v tomto odbore.

Na účely transdermálneho (napríklad topického) podávania sa môžu použiť zriedené sterilné vodné alebo sčasti vodné roztoky (zvyčajne s približnou koncentráciou 0,1 až 5 % hmotnostných). Inak sú tieto roztoky podobné hore uvedeným parenterálnym roztokom.

Spôsoby výroby rôznych farmaceutických kompozícií s určeným množstvom účinnej prísady sú známe alebo sú zrejmé odborníkom v tomto odbore na základe tohto opisu. Ako vhodné vodidlo je možné použiť štandardnú farmaceutickú príručku, ako je Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, PA, USA, 15. vydanie, z roku 1975).

Farmaceutické kompozície podľa vynálezu môžu obsahovať napríklad 0,0001 až 95 % zlúčeniny alebo zlúčenín podľa vynálezu. V každom prípade je vhodné zaistiť, aby podávaný prostriedok obsahoval zlúčeninu alebo zlúčeniny podľa vynálezu v množstve, ktoré je účinné na liečenie choroby stavu liečeného subjektu.

Predmetom vynálezu sú tiež kity na použitie spotrebiteľom, ktorý trpí alebo je ohrozený chorobou alebo stavom vyvolaným napríklad ischémiou alebo hypoxiou, ktorý je možné liečiť agonistom A_3 . Súčasťou takého kitu sú vhodné dávkovacie formy, ako je roztok na parenterálne injekcie osobitne prispôsobený na intravenózne alebo intramuskulárne injekčné podávanie a inštrukcie, v ktorých je opísaný spôsob, akým má spotrebiteľ takú dávkovaciu formu použiť za účelom zníženia rizika poškodenia tkaniva. Inštrukcie by spotrebiteľovi alebo zdravotníckemu personálu mali poskytnúť pokyny na podanie parenterálneho roztoku v súlade so spô-

sobmi podávania, ktoré sú známe odborníkom v tomto odbore. Kity môžu s výhodou byť balené a predávané vo forme jednotiek na jednorázové alebo niekoľkonásobné podávanie.

Dve rôzne zlúčeniny podľa vynálezu je možné podávať súčasne alebo postupne v akomkoľvek poradí, alebo je možné podávať jedinú farmaceutickú kompozíciu, ktorá obsahuje hore opísanú zlúčeninu všeobecného vzorca I a hore opísaný inhibítor aldóza reduktázy alebo hore opísaný inhibítor glykogén fosforylázy alebo inhibítor sorbitol dehydrogenázy alebo kardiovaskulárne činidlo.

Pretože vynález obsahuje aspekt, ktorý sa týka napríklad liečenia chorôb/stavov uvedených v tomto texte pri použití kombinácie účinných zložiek, ktoré môžu byť podávané oddelene, je predmetom vynálezu tiež kombinácia oddelených farmaceutických kompozícií vo forme kitu. Kit zahŕňa dve oddelené farmaceutické kompozície: na báze zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo soli takej zlúčeniny alebo proliečiva a hore opísanej druhej zlúčeniny. Súčasťou kitu je obalový prostriedok pre oddelené kompozície, ako kontejner, rozdelenú fľaštičku alebo rozdelené fóliové balenie. Kit zvyčajne obsahuje pokyny pre podávanie oddelených zložiek. Forma kitu je osobitne výhodná, keď sa oddelené zložky prednostne podávajú v rôznych dávkovacích formách (napríklad perorálne a parenterálne), s rôznymi intervalmi podávania alebo keď predpisujúci lekár vyžaduje odmerovanie jednotlivých zložiek kombinácie.

Ako príklad takého kitu je možné uviesť tzv. blisterové (pretlačovacie) balenia. V obalovom priemysle sú blistre dobre známe a vo veľkom meradle sa používajú na balenia farmaceutických jednotkových dávkovacích foriem (tabliet, toboliek apod.). Blistre sa zvyčajne skladajú z listu relatívne tuhého materiálu potiahnutého fóliou prednostne z transparentného plastového materiálu. Počas

baliaceho procesu sa v plastovej fólii vytvarujú dvorce. Dvorce majú veľkosť a tvar balených tabliet alebo toboliek. Potom sa do dvorcov umiestnia tablety alebo tobolky a na opačnú stranu (vzhľadom na smer v ktorom boli vytvorené dvorce) plastovej fólie sa pripevní list relatívne tuhého materiálu. Výsledkom je, že tablety alebo tobolky sú uzavreté v dvorcoch medzi plastovou fóliou a listom. Pevnosť listu je prednostne taká, že tablety alebo tobolky je možné z blistru vyberať tak, že sa rukou zatlačí na dvorec, pričom otvor v liste vznikne v mieste dvorca. Tablety alebo tobolky je možné vyberať hore opísaným postupom.

Do blízkosti tabliet alebo toboliek je vhodné umiestniť pomôcku uľahčujúcu kontrolu odberania dávkových foriem z balenia. Táto pomôcka môže mať podobu čísel, ktoré zodpovedajú dňom režimu, v ktorom majú byť tablety brané. Ako ďalší príklad je možné uviesť kalendár, ako "Prvý týždeň, pondelok, utorok ... apod., Druhý týždeň, pondelok, utorok ..." apod. Ďalšie varianty takých pomôcok sú celkom zrejmé. "Dennú dávku" je možné podávať vo forme jedinej tablety alebo tobolky alebo vo forme niekoľkých pilúl alebo toboliek, ktoré sa berú v daný deň. Denná dávka prvej zlúčeniny sa môže skladať z jednej tablety alebo tobolky, zatiaľ čo denná dávka druhej zlúčeniny sa môže skladať z niekoľkých tabliet alebo toboliek, alebo naopak. Tento prípad by mal byť vzatý do úvahy v pomôckach uľahčujúcich kontrolu odberania dávkových foriem z balenia.

Podľa iného konkrétneho rozpracovania sa používa dávkovač liekov (dispenzér) prispôsobený na dávkovanie denných dávok v určitý čas v zamýšľanom poradí. Dávkovač je prednostne opatrený pomôckou uľahčujúcou odberanie dávkových foriem, pokiaľ to napomáha zvyšovaniu kompliance s režimom. Ako príklad pomôcky uľahčujúcej kontrolu odberania dávkových foriem je možné uviesť mechanické počítadlo oddelených denných dávok. Iným príkladom takej pomôcky je mikročipová

pamäť napájaná z batérie spojená s displejom s tekutými kryštálmi alebo zvukovým upomínacím signálom, ktorý napríklad ukazuje dátum, kedy bola odoberaná posledná dávka a/alebo pripomína, kedy sa má brať ďalšia dávka.

Zlúčeniny podľa vynálezu samotné alebo vo vzájomnej kombinácii alebo v kombinácii s inými zlúčeninami sa budú podávať vo forme obvyklých formulácií. Ďalej uvedené príklady formulácií majú len ilustratívny charakter a rozsah vynálezu nijak neobmedzujú.

Pod pojmom "účinná zložka" sa rozumie zlúčenina alebo zlúčeniny podľa vynálezu.

Formulácia 1: Želatínové tobolky

Tvrdé želatínové tobolky sa pripravujú pri použití nasledujúcich zložiek:

Zložka	Množstvo (mg/tobolka)
Účinná zložka	0,25 až 100
Škrob, NF	0 až 650
Škrobový sypký prášok	0 až 50
Kvapalný silikón	
s kinetickou viskozitou $350 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$	0 až 15

Pri použití ďalej uvedených zložiek sa pripraví tabletová formulácia:

Formulácia 2: Tablety

Zložka	Množstvo (mg/tableta)
Účinná zložka	0,25 až 100
Mikrokryštalická celulóza	200 až 650
Sublimovaný oxid kremičitý	10 až 650
Kyselina stearová	5 až 15

Zložky sa zmiešajú a vzniknutá zmes sa lisuje na tablety.

Tablety, z ktorých každá obsahuje 0,25 až 100 mg účinných zložiek sa alternatívne pripraví nasledujúcim postupom:

Formulácia 3: Tablety

Zložka	Množstvo (mg/tableta)
Účinná zložka	0,25 až 100
Škrob	45
Mikrokryštalická celulóza	35
Polyvinylpyrolidón (ako 10% roztok vo vode)	4
Sodná soľ karboxymetylcelulózy	4,5
Stearan horečnatý	0,5
Mastenec	1

Účinné zložky, škrob a celulóza sa pretlačia sitom s veľkosťou ôk 355 μm a dôkladne premiešajú. Výsledný prášok sa zmieša s roztokom polyvinylpyrolidónu a vzniknutá zmes sa pretlačí cez sito s veľkosťou ôk 1400 μm . Takto pripravené granuly sa vysušia pri 50 až 60°C a pretlačia cez sito s

veľkosťou ôk 1000 μm . Ku granulám sa pridajú sodná soľ karboxymetylcelulózy, stearan horečnatý a mastenec, preosiate cez sito s veľkosťou ôk 250 μm . Zložky sa premiešajú a na tabletovacom stroji sa lisujú tablety.

Suspenzia obsahujúca 0,25 až 100 mg účinnej zložky na 5ml dávku sa pripraví nasledujúcim spôsobom:

Formulácia 4: Suspenzia

Zložka	Množstvo (mg/5 ml)
Účinná zložka	0,25 až 100 mg
Sodná soľ karboxymetylcelulózy	50 mg
Sirup	1,25 mg
Roztok benzoovej kyseliny	0,10 ml
Látka upravujúca arómu alebo chuť	q.v.
Farbiaca látka	q.v.
Purifikovaná voda	do 5 ml

Účinná zložka sa pretlačí sitom s veľkosťou ôk 355 μm a zmieša so sodnou soľou karboxymetylcelulózy a sirupom za vzniku hladkej pasty. Roztok kyseliny benzoovej, látka upravujúca arómu alebo chuť a farbiaca látka sa zriedi vodou a za miešania pridajú k paste. K vzniknutej zmesi sa pridá voda v množstve dostatočnom na dosiahnutie požadovaného objemu.

Aerosolový roztok sa pripraví pri použití nasledujúcich zložiek:

Formulácia 5: Aerosol

Zložka	Množstvo (% hmotn.)
Účinná zložka	0,25
Etanol	25,75
Hnacia látka 22 (chlórdifluórmétán)	70,00

Účinná zložka sa zmieša s etanolom a vzniknutá zmes sa pridá k časti hnacej látky 22, výsledná zmes sa ochladí na 30°C a premiestni sa do plniaceho zariadenia. Nehrdzavjúca nádoba sa naplní požadovaným množstvom a jej obsah sa zriedi zostávajúcou hnacou látkou. Nádoba sa potom opatrí ventilom.

Čapíky sa pripravujú nasledujúcim postupom:

Formulácia 6: Čapíky

Zložka	Množstvo (mg/čapík)
Účinná zložka	250
Glyceridy nasýtených mastných kyselín	2000

Účinná zložka sa pretlačí sitom s veľkosťou ôk 250 µm a suspenduje v glyceridoch nasýtených mastných kyselín roztopených pri použití minimálne nezbytného tepla. Zmes sa potom naleje do formy pre čapíky s nominálnou kapacitou 2 g a nechá schladnúť.

Intravenózne formulácie sa pripravujú nasledujúcim postupom:

Formulácia 7: Intravenózný roztok

Zložka	Množstvo
Účinná zložka	25 až 10 000 mg
Izotonický solný roztok	1000 ml

Roztok hore uvedených zložiek sa pacientovi podáva intravenózne.

Do rozsahu pojmu "účinná zložka" tiež spadajú kombinácie činidiel.

Vynález je bližšie objasnený v nasledujúcich príkladoch uskutočnenia. Tieto príklady majú výhradne ilustratívny charakter a rozsah vynálezu v žiadnom ohľade neobmedzujú.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Všeobecné experimentálne postupy

NMR spektrá sa získali na spektrometri VARIAN XL 300 (Varian Co., Palo Alto, Kalifornia, USA), Bruker AM-300 (Bruker Co., Billerica, Massachusetts, USA) alebo Varian Unity 400 pri teplote asi 23°C a frekvencii 300 alebo 400 MHz v prípade protónov. Chemický posun sa vyjadruje ako diely na milión dielov smerom dole od trimetylsilánu. Tvary pikov sú vyjadrené nasledujúcim spôsobom: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet a bs = široký singlet. Rezonancie označené ako zameniteľné sa nevyskytli v separátnom NMR pokuse, keď bola vzorka pretrepaná s niekoľkými kvapkami D₂O v rovnakom rozpúšťadle. Hmotnostné spektrá s chemickou ionizáciou za atmosferického tlaku (APCIMS) boli získané pri použití spektrometru Fisons Platform II a hmotnostné spektrá s chemickou ionizáciou (CIMS) sa merajú na prístroji Hewlett-Packard 5989 (Hewlett-Packard Co., Palo

Alto, Kalifornia, USA) (amóniová ionizácia, PBMS). Pokiaľ je opisovaná intenzita iónov obsahujúcich chlór alebo bróm, bol pozorovaný očakávaný pomer intenzít (približne 3 : 1 pre ióny s obsahom $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ a 1 : 1 pre ióny s obsahom $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) a základom pre M je ^{35}Cl a ^{79}Br . V niektorých prípadoch sú v ^1H NMR a APCIMS uvedené iba reprezentatívne piky.

Stĺpcová chromatografia sa vykonáva pri použití silikagélu Baker Silica Gel (40 μm) (J. T. Baker, Philipsburg, N. J., USA) alebo Silica Gel 60 (EM Sciences, Gibbstown, N. J. v sklenenej kolóne alebo kolóne Flash 40^(R) alebo Flash 12^(R) (Biotage Charlottesville, VA, USA) pod tlakom dusíka. Radiálna chromatografia sa uskutočňuje pri použití Chromatron (Harrizon Research, Palo Alto, CA, USA). Pokiaľ to nie je uvedené inak, používajú sa reakčné činidlá z obchodných zdrojov. Dimetylformamid, 2-propanol, tetrahydrofurán a dichlórmetán (reakčné rozpúšťadlá) sa používajú v bezvodom stave a ide o produkty získané od Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin, USA). Mikroanalýzy boli vykonané v laboratóriu Schwarzkopf Microanalytical Laboratory (Woodside, NY, USA). Pokiaľ sú v príkladoch uvádzané koncentračné a odparovacie postupy, ide o postupy odstraňovania rozpúšťadiel za podtlaku vodnej vývevy v rotačnom odparovači pri teplote kúpeľa nižšej ako 50°C.

Do rozsahu pojmu "hydrochloridová soľ" použitého v názvoch zlúčenín v príkladoch uskutočnenia spadajú ako mono-, tak i disoli.

Príklady uskutočnenia vynálezu

P r í k l a d 1

Odštiepenie BOC

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(3-metyl-izoxazol-5-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

terc-Butylester (5-{6-[5-chlór-2-(3-metylizoxazol-5-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxy-2-metylkarbamoyltetrahydrofuran-3-yl)karbámovej kyseliny (1,0 mmol) sa rozpustí v bezvodom tetrahydrofuráne (10 ml). K vzniknutému roztoku sa pridá voda (10 ml) a potom metánsulfónová kyselina (1,5 ml, 15 mmol). Reakčná zmes sa 6 hodín mieša pri 70°C a potom 15 hodín pri teplote miestnosti, potom sa z nej v rotačnom odparovači odstráni organické rozpúšťadlo. Výsledný vodný roztok sa 1M roztokom hydroxidu sodného zneutralizuje na pH 7, potom sa vyzráža titulná zlúčenina, ktorá sa odfiltruje. Teplota topenia: 152,0 až 155,0°C; $[\alpha]_{22} = -30,5^\circ$ (c = 0,56, MeOH)

C₂₃H₂₅ClN₈O₅. MW 528,96. MS 529,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (s, 1H); 8,45 (q, 1H, J = 4,6 Hz); 8,35 (bs, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,23 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,4 Hz); 7,11 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,07 (bs, 1H); 6,48 (s, 1H); 5,99 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,87 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 5,29 (s, 2H); 4,62 (bs, 2H); 4,38 - 4,32 (mult, 1H); 4,08 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,58 - 3,51 (mult, 1H); 2,64 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 2,19 (s, 3H); 1,73 (bs, 2H).

P r í k l a d 2

Acetonidové štiepenie

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(3,4,5,6-

-tetrahydropyran-2-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-
-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

K roztoku metylamidu 3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(2,2,7,7-tetrametyltetrahydrobis[1,3]dioxolo[4,5-b;4',5'-d]-pyran-5-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny (59 mg, 0,09 mmol) v chlo-roforme (7 ml) sa pridá trifluóroctová kyselina (0,7 ml). Reakčná zmes sa 2 hodiny mieša za bezvodých podmienok pri teplote miestnosti, potom sa k nej pridá voda (10 ml). Vodná zmes sa 5 dní mieša pri teplote miestnosti a potom sa z nej v rotačnom odparovači odstráni rozpúšťadlo. Pevný zvyšok sa triture s dietyléterom. Získa sa zlúčenina uvedená v nad-pise vo forme béžového prášku (60 mg) s teplotou topenia 212,0 až 218,0°C. $C_{24}H_{30}ClN_7O_9$. MW 596,00. MS 596,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 - 8,36 (mult, 5H); 8,35 - 8,24 (mult, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,25 - 7,16 (mult, 1H); 7,10 - 6,90 (mult, 2H); 6,88 - 6,78 (mult, 1H); 6,21 - 6,16 (mult, 1H); 5,2 - 4,4 (mult, 2H); 5,02 - 4,88 (mult, 2H); 4,71 - 4,59 (mult, 2H); 4,53 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 4,30 (d, 1H, J = 6,8 Hz); 4,26 - 4,20 (mult, 1H); 4,20 - 4,11 (mult, 1H); 4,10 - 3,99 (mult, 1H); 3,95 - 3,88 (mult, 1H); 3,84 - 3,76 (mult, 1H); 3,62 - 3,55 (mult, 1H); 3,34 - 3,25 (mult, 1H); 2,61 (d, 3H, J = 4,4 Hz).

P r í k l a d 3

Redukcia azidu

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benzyloxy-5-chlór-benzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxy-lovej kyseliny

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benzyloxy-5-chlórbenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny (456 mg, 0,83 mmol) sa rozpustí v bez-vodom tetrahydrofuráne (50 ml). Reakčná zmes sa ochladí na

0°C a pridá sa k nej trifenyľfosfín (304 mg, 1,2 mmol). Reakčná zmes sa 30 minút mieša pri 0°C a pridá sa k nej koncentrovaný hydroxid amónny (0,4 ml) a voda (0,5 ml). Reakčná zmes sa nechá pomaly zahriať na teplotu miestnosti a pri tejto teplote 15 hodín mieša a potom sa z nej v rotačnom odparovači odstráni rozpúšťadlo. Produkt sa vopred naadsorbuje na silikagél a prečistí rýchlou chromatografiou (SiO₂, 5% a potom 18% metanol v dichlórmétáne). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky. Teplota topenia 114,2 až 115,2°C

$[\alpha]_{22} = -34,34^\circ$ ($c = 0,265$, MeOH)

C₂₅H₂₆ClN₇O₄. MW 523,98. MS 524,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,58 (s, 1H); 8,47 (q, 1H, J = 4,6 Hz); 8,35 (bs, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,48 - 7,46 (mult, 2H); 7,38 - 7,33 (mult, 2H); 7,33 - 7,25 (mult, 1H); 7,25 - 7,20 (mult, 1H); 7,10 - 7,05 (mult, 2H); 6,01 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 5,95 - 5,85 (mult, 1H); 5,17 (s, 2H); 4,85 - 4,75 (mult, 2H); 4,38 - 4,34 (mult, 1H); 4,11 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,56 (t, 1H, J = 5,8 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 1,9 - 1,7 (mult, 2H).

Nasledujúce zlúčeniny uvedené v nadpisoch príkladov 4 až 93 sa vyrobia podobnými spôsobmi, aké sú opísané v predchádzajúcom príklade 3.

P r í k l a d 4

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(2-morfolin-4-yloxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 99,0 až 108,0°C

$[\alpha]_{22} = -29,64^\circ$ ($c = 0,280$, MeOH)

$C_{24}H_{31}ClN_8O_5$. MW 547,02. MS 547,2 ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 (s, 1H); 8,45 (q, 1H, $J = 4,6$ Hz); 8,28 (bs, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,22 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,4$ Hz); 7,05 (bs, 1H); 7,01 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); 6,02 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz); 6,05 - 5,80 (mult, 1H); 4,63 (bs, 2H); 4,40 - 4,30 (mult, 1H); 4,12 (t, 3H, $J = 5,5$ Hz); 3,55 - 3,50 (mult, 5H); 2,70 - 2,60 (mult, 5H); 2,55 - 2,45 (mult, 4H); 2,25 - 1,95 (mult, 2H).

P r í k l a d 5

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[5-(5-chlór-2-cyklobutyl-metoxibenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-
-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 107,0 až 117,0°C

$[\alpha]_{21,5} = -31,28^\circ$ ($c = 0,390$, MeOH)

$C_{23}H_{28}ClN_7O_4$. MW 501,98. MS 501,9 ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 1H); 8,45 - 8,40 (mult, 1H); 8,25 (bs, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,18 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,7$ Hz); 7,05 - 7,00 (mult, 1H); 6,95 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz); 5,99 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz); 5,90 - 5,80 (mult, 1H); 4,65 - 4,60 (mult, 2H); 4,35 - 4,30 (mult, 1H); 4,09 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz); 3,95 (d, 2H, $J = 6,2$ Hz); 3,53 (t, 1H, $J = 5,8$ Hz); 2,75 - 2,65 (mult, 1H); 2,63 (d, 3H, $J = 4,6$ Hz); 2,05 - 1,95 (mult, 2H); 1,90 - 1,80 (mult, 4H); 1,80 - 1,70 (mult, 2H).

P r í k l a d 6

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(3-metoxibenzylloxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-
-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 102,0 až 108,0°C

$[\alpha]_{21,5} = -28,89^\circ$ ($c = 0,450$, MeOH)

$C_{26}H_{28}ClN_7O_5$. MW 554,01. MS 553,8 ($M+H$)⁺.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,56 (s, 1H); 8,46 (q, 1H, $J = 4,4$ Hz); 8,35 (bs, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,26 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,25 (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,6$ Hz); 7,10 - 7,05 (mult, 1H); 7,05 - 7,00 (mult, 3H); 6,84 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz); 5,99 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz); 5,95 - 5,85 (mult, 1H); 5,13 (s, 2H); 4,75 - 4,65 (mult, 2H); 4,37 - 4,30 (mult, 1H); 4,09 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz); 3,71 (s, 3H); 3,54 (t, 1H, $J = 4,9$ Hz); 2,64 (d, 3H, $J = 4,4$ Hz); 1,80 - 1,75 (mult, 2H).

P r í k l a d 7

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(2,5-dimethoxybenzyloxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 112,0 až 115,0 °C

$[\alpha]_{21,5} = -30,48^\circ$ ($c = 0,420$, MeOH)

$C_{27}H_{30}ClN_7O_6$. MW 584,04. MS 583,8 ($M+H$)⁺.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,59 (s, 1H); 8,50 (q, 1H, $J = 3,7$ Hz); 8,37 (bs, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,22 (dd, 1H, $J = 8,9$ Hz, $J = 2,7$ Hz); 7,10 - 7,05 (mult, 1H); 7,05 - 7,00 (mult, 2H); 6,97 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz); 6,86 (dd, 1H, $J = 8,9$ Hz, $J = 2,7$ Hz); 6,02 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz); 5,95 - 5,90 (mult, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,75 - 4,65 (mult, 2H); 4,40 - 4,35 (mult, 1H); 4,12 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz); 3,78 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 3,60 - 3,55 (mult, 1H); 2,67 (d, 3H, $J = 3,7$ Hz); 1,85 - 1,75 (mult, 2H).

P r í k l a d 8

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(3-chlórbenzyloxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 85,0 až 90,0 °C

$C_{25}H_{25}Cl_2N_7O_4$. MW 558,43. MS 557,8 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H); 8,48 (q, 1H, J = 4,8 Hz); 8,40 (bs, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,50 - 7,35 (mult, 3H); 7,24 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,17 - 7,12 (bs, 1H); 7,05 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,02 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 5,95 - 5,85 (mult, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,75 - 4,65 (mult, 2H); 4,40 - 4,35 (mult, 1H); 4,12 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,57 (t, 1H, J = 5,8 Hz); 2,67 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 1,85 - 1,75 (mult, 2H).

P r í k l a d 9

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(4-chlór-benzyloxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 88,0 až 92,0°C

$C_{25}H_{25}Cl_2N_7O_4$. MW 558,43. MS 558,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (s, 1H); 8,49 (q, 1H, J = 4,4 Hz); 8,39 (bs, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,53 (d, 2H, J = 8,9 Hz); 7,45 (d, 2H, J = 8,9 Hz); 7,23 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 3,6 Hz); 7,09 (bs, 1H); 7,02 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,04 (d, 1H, J = 6,3 Hz); 5,95 - 5,87 (mult, 1H); 5,19 (s, 2H); 4,75 - 4,68 (mult, 2H); 4,41 - 4,36 (mult, 1H); 4,13 (d, 1H, J = 5,1 Hz); 3,58 (t, 1H, J = 5,1 Hz); 2,68 (d, 3H, J = 4,4 Hz); 1,91 - 1,77 (mult, 2H).

P r í k l a d 10

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(2-chlór-benzyloxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 88,0 až 92,0°C

$[\alpha]_{24} = -16,67^\circ$ ($c = 0,36$, DMSO)

$C_{25}H_{25}Cl_2N_7O_4$. MW 558,43. MS 558,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (s, 1H); 8,49 (q, 1H, $J = 4,6$ Hz); 8,36 (bs, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,70 - 7,65 (mult, 1H); 7,55 - 7,50 (mult, 1H); 7,42 - 7,36 (mult, 2H); 7,27 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,6$ Hz); 7,17 - 7,09 (mult, 2H); 6,03 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz); 5,95 - 5,88 (mult, 1H); 5,24 (s, 2H); 4,79 - 4,67 (mult, 2H); 4,40 - 4,36 (mult, 1H); 4,15 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz); 3,58 (t, 1H, $J = 6,3$ Hz); 2,67 (d, 3H, $J = 4,6$ Hz); 1,87 - 1,77 (mult, 2H).

P r í k l a d 1 1

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 114,0 až 118,0°C

$C_{23}H_{28}ClN_7O_5$. MW 517,98. MS 518,0 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,58 (s, 1H); 8,47 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz); 8,31 (bs, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,21 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,7$ Hz); 7,06 (bs, 1H); 6,99 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); 6,01 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz); 5,89 (bs, 1H); 4,64 (bs, 2H); 4,36 (bs, 1H); 4,11 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz); 4,00 - 3,87 (mult, 2H); 3,80 - 3,70 (mult, 2H); 3,67 - 3,60 (mult, 1H); 3,59 - 3,50 (mult, 2H); 2,66 (d, 3H, $J = 4,4$ Hz); 2,60 (bs, 1H); 2,04 - 1,96 (mult, 1H); 1,78 (bs, 2H); 1,74 - 1,62 (mult, 1H).

P r í k l a d 1 2

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(4-metylbenzyloxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 82,0 až 86,0°C

$C_{26}H_{28}ClN_7O_4$. MW 538,01. MS 538,2 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (bs, 1H); 8,48 (q, 1H, J = 4,8 Hz); 8,36 (bs, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,45 (d, 1H, J = 7,3 Hz); 7,27 - 7,15 (mult, 4H); 7,14 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,09 (bs, 1H); 6,01 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,90 (bs, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,68 (bs, 2H); 4,38 (bs, 1H); 4,11 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,56 (t, 1H, J = 5,8 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 2,34 (s, 3H); 1,82 (bs, 2H).

P r í k l a d 1 3

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(2-metylbenzyloxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 76,0 až 80,0 °C

$C_{26}H_{29}ClN_4O_4$. MW 538,01. MS 538,2 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H); 8,48 (q, 1H, J = 4,6 Hz); 8,35 (bs, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,35 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 7,21 - 7,15 (mult, 3H); 7,22 - 7,17 (mult, 2H); 6,01 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 5,88 (bs, 1H); 5,12 (s, 2H); 4,70 (bs, 2H); 4,37 (bs, 1H); 4,11 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,56 (t, 1H, J = 5,8 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 2,28 (s, 3H); 1,79 (bs, 2H).

P r í k l a d 1 4

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(3-metylbenzyloxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 92,0 až 97,0 °C

$C_{26}H_{28}ClN_7O_4$. MW 538,01. MS 538,2 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (s, 1H); 8,45 (q, 1H, J = 4,6 Hz); 8,32 (bs, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,25 - 7,21 (mult, 3H); 7,21 - 7,16 (mult, 1H); 7,11 - 7,00 (mult,

3H); 5,99 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 5,87 (bs, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,67 (bs, 2H); 4,34 (bs, 1H); 4,09 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,54 (t, 1H, J = 5,8 Hz); 2,63 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 2,25 (s, 3H); 1,84

P r í k l a d 1 5

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(2-metoxýbenzyloxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 102,0 až 123,0°C

$[\alpha]_{21} = -49,39^\circ$ (c = 0,225, MeOH)

C₂₆H₂₈ClN₇O₅. MW 554,01. MS 554,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H); 8,48 (q, 1H, J = 4,6 Hz); 8,34 (bs, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,44 (dd, 1H, J = 7,5 Hz, J = 1,5 Hz); 7,30 (td, 1H, J = 7,5 Hz, J = 1,5 Hz); 7,22 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,08 - 7,01 (mult, 3H); 6,94 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 6,02 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 5,91 (bs, 1H); 5,12 (s, 2H); 4,68 (bs, 2H); 4,37 (t, 1H, J = 4,1 Hz); 4,11 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,82 (s, 3H); 3,57 (t, 1H, J = 5,8 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 1,91 (bs, 2H).

P r í k l a d 1 6

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(furan-3-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 93,0 až 97,0°C

C₂₃H₂₄ClN₇O₅. MW 513,94. MS 513,8 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H); 8,48 (q, 1H, J = 4,6 Hz); 8,34 (bs, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,22 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,10 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,06 (bs, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,01 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,90 (bs, 1H); 5,03 (s, 2H); 4,64 (bs, 2H); 4,36 (bs, 1H); 3,56 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 3,14 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 1,77 (bs, 2H).

P r í k l a d 1 7

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(4-metoxybenzyloxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

C₂₆H₂₈ClN₇O₅. MW 554,01. MS 553,8 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (s, 1H); 8,44 (q, 1H, J = 4,4 Hz); 8,32 (bs, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,37 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,18 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,11 - 7,04 (mult, 2H); 6,89 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 6,00 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 6,95 (bs, 1H); 5,06 (s, 2H); 4,62 - 4,59 (mult, 2H); 4,37 (bs, 1H); 4,11 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 3,70 (s, 3H); 3,60 - 3,56 (mult, 1H); 2,63 (d, 3H, J = 4,4 Hz).

P r í k l a d 1 8

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-chlór-2-cyklopentyl-metoxybenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 110,6 až 116,2 °C

[α]₂₂ = -25,88 ° (c = 0,255, MeOH)

C₂₄H₃₀ClN₇O₄. MW 516,00. MS 515,8 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H); 8,47 (q, 1H, J = 4,2 Hz); 8,29 (bs, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,19 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,3 Hz); 7,03 (bs, 1H); 6,97 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,01 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 5,91 (bs, 1H); 4,64 (bs, 2H); 4,37 (bs, 1H); 4,11 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,87 (d, 2H, J = 6,4 Hz); 3,60 - 3,55 (mult, 1H); 2,65 (d, 3H, J = 4,2 Hz); 2,36 - 2,22 (mult, 1H); 2,22 - 1,90 (mult, 2H); 1,80 - 1,70 (mult, 2H); 1,62 - 1,44 (mult, 4H); 1,39 - 1,28 (mult, 2H).

P r í k l a d 1 9

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-chlór-2-[3-(2-morfolin-4-yloxy)benzyloxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{31}H_{37}ClN_8O_6$. MW 653,14. MS 653,0 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (s, 1H); 8,45 (q, 1H, J = 4,4 Hz); 8,37 (bs, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,26 (t, 1H, J = 8,5 Hz); 7,21 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,5 Hz); 7,09 (bs, 1H); 7,06 - 7,00 (mult, 3H); 6,87 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,02 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,95 (bs, 1H); 5,14 (s, 2H); 4,70 (bs, 2H); 4,42 - 4,36 (mult, 1H); 4,14 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 4,06 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 3,62 - 3,57 (mult, 1H); 3,53 (mult, 4H); 2,67 - 2,61 (mult, 5H); 2,42 - 2,38 (mult, 4H).

P r í k l a d 2 0

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 132,0 až 161,0°C

[α]_D²¹ = -16,47° (c = 0,170, MeOH)

$C_{23}H_{28}ClN_7O_5$. MW 517,98. MS 518,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 1H); 8,42 (q, 1H, J = 4,4 Hz); 8,29 (bs, 1H); 8,19 (s, 1H); (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,04 (s, 1H); 6,97 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,11 (bs, 1H); 6,01 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,61 (bs, 2H); 4,44 - 4,40 (mult, 1H); 4,15 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 3,99 - 3,92 (mult, 1H); 3,91 - 3,85 (mult, 1H); 3,78 - 3,65 (mult, 2H); 3,64 - 3,58 (mult, 2H); 3,57 - 3,50 (mult, 1H); 2,95 (q, 1H, J = 7,3 Hz); 2,69 - 2,58 (mult, 5H); 2,02 - 1,93 (mult, 1H); 1,70 - 1,59 (mult, 1H).

P r í k l a d 2 1

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{23}H_{28}ClN_7O_5$. MW 517,98. MS 518,0 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (s, 1H); 8,47 - 8,40 (mult, 1H); 8,29 (bs, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,18 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,3 Hz); 7,03 (bs, 1H); 6,97 (d, 1H, J =

8,5 Hz); 5,99 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz); 5,97 (bs, 1H); 4,61 (bs, 2H); 4,40 - 4,35 (mult, 1H); 4,11 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz); 3,98 - 3,92 (mult, 1H); 3,91 - 3,83 (mult, 1H); 3,78 - 3,68 (mult, 2H); 3,62 - 3,48 (mult, 3H); 2,87 - 2,82 (mult, 1H); 2,65 - 2,57 (mult, 5H); 2,02 - 1,93 (mult, 1H); 1,69 - 1,59 (mult, 1H).

P r í k l a d 2 2

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(furan-2-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 187,0 až 192,0 °C

$C_{23}H_{24}ClN_7O_5$. MW 513,95. MS 514,1 ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 1H); 8,44 (q, 1H, $J = 4,4$ Hz); 8,27 (bs, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,67 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz); 7,21 (dd, 1H, $J = 8,9$ Hz, $J = 2,7$ Hz); 7,15 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz); 7,02 (bs, 1H); 6,57 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz); 6,44 (dd, 1H, $J = 3,3$ Hz, $J = 1,9$ Hz); 5,99 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz); 5,86 (bs, 1H); 5,11 (s, 2H); 4,58 (bs, 2H); 4,39 - 4,32 (mult, 1H); 4,09 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz); 3,59 - 3,53 (mult, 1H); 2,63 (d, 3H, $J = 4,4$ Hz); 1,85 (bs, 2H).

P r í k l a d 2 3

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(2,2,7,7-tetrametyltetrahydrobis[1,3]dioxolo[4,5-b;4',5'-d]pyran-5-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

$C_{30}H_{38}ClN_7O_9$. MW 676,13. MS 676,1 ($M+H$)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 1H); 8,47 (q, 1H, $J = 4,4$ Hz); 8,26 (bs, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,22 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,3$ Hz); 7,06 (bs, 1H); 7,02 (d, 1H, J

= 8,7 Hz); 6,02 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 5,48 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 4,65 (bs, 2H); 4,60 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, J = 2,3 Hz); 4,42 - 4,39 (mult, 1H); 4,39 - 4,37 (mult, 1H); 4,37 - 4,28 (mult, 2H); 4,20 - 4,13 (mult, 2H); 4,09 - 3,98 (mult, 2H); 3,62 (t, 1H, J = 5,4 Hz); 2,65 (d, 3H, J = 4,4 Hz); 1,37 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,25 (s, 6H).

P r í k l a d 2 4

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(2,5-dimetylfuran-3-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 85,0 až 88,0°C

C₂₅H₂₈ClN₇O₅. MW 542,00. MS 542,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H); 8,48 (q, 1H, J = 4,6 Hz); 8,29 (bs, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,22 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,3 Hz); 7,07 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,05 (bs, 1H); 6,07 (s, 1H); 6,01 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,89 (bs, 1H); 4,88 (s, 2H); 4,60 (bs, 2H); 4,36 (bs, 1H); 4,10 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 3,55 (t, 1H, J = 5,0 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 2,23 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 1,77 (bs, 2H).

P r í k l a d 2 5

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(pyridin-3-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 200,0 až 218,0°C

C₂₄H₂₅ClN₈O₄. MW 524,97. MS 525,0 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 (s, 1H); 8,52 (q, 1H, J = 4,6 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,45 - 8,39 (mult, 1H); 8,35 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 8,20 (s, 1H); 7,89 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,40 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 4,8 Hz); 7,24 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,3 Hz); 7,11 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,17 (d, 1H, J = 4,4 Hz); 5,22 (s, 2H); 4,90 - 4,84 (mult, 1H); 4,76 - 4,63 (mult, 2H); 4,60 - 4,56 (mult, 1H); 4,55 - 4,51 (mult, 1H); 4,18 - 4,09 (mult, 2H); 2,61 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

P r í k l a d 2 6

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(5-di-methylaminometylfuran-2-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 78,0 až 81,0°C

C₂₆H₃₁ClN₈O₅. MW 571,04. MS 571,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,24 (bs, 1H); 7,20 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,10 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,43 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 6,26 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 5,08 (s, 2H); 4,73 (bs, 2H); 4,59 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 4,30 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,74 (t, 1H, J = 5,4 Hz); 3,48 (s, 2H); 2,82 (s, 3H); 2,20 (s, 6H).

P r í k l a d 2 7

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(tiazol-2-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 208,0 až 209,0°C

[α]₂₁ = -32,08° (c = 0,265, MeOH)

C₂₂H₂₃ClN₈O₄S. MW 531,00. MS 531,0 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (s, 1H); 8,45 (q, 1H, J = 4,2 Hz); 8,38 (bs, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,82 (d, 1H, J = 3,2 Hz); 7,75 (d, 1H, J = 3,2 Hz); 7,23 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,3 Hz); 7,13 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,07 (s, 1H); 5,99 (d, 1H, J = 3,5 Hz); 5,90 - 5,84 (mult, 1H); 5,49 (s, 2H); 4,69 (bs, 2H); 4,34 (bs, 1H); 4,09 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,59 - 3,50 (mult, 1H); 2,64 (d, 3H, J = 4,2 Hz); 1,74 (bs, 2H).

P r í k l a d 2 8

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[2-(benzotiazol-2-yl-metoxy)-5-chlórbenzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydro-furán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 127,0 až 129,0°C

C₂₆H₂₅ClN₈O₄S. MW 581,06. MS 581,0 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H); 8,51 - 8,39 (mult, 2H); 8,21 (s, 1H); 8,09 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 8,00 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,50 (t, 1H, J = 8,1 Hz); 7,42 (t, 1H, J = 8,1 Hz); 7,25 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,16 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,09 (bs, 1H); 6,00 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,91 - 5,84 (mult, 1H); 5,65 (s, 2H); 4,78 (bs, 2H); 4,34 (bs, 1H); 4,09 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,59 - 3,50 (mult, 1H); 2,64 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 1,74 (bs, 2H).

P r í k l a d 2 9

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[2-(benzofuran-2-yl-metoxy)-5-chlórbenzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydro-furán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 127,0 až 130,0°C

C₂₇H₂₆ClN₇O₅. MW 564,01. MS 564,0 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (s, 1H); 8,46 (q, 1H, J = 4,4 Hz); 8,33 (bs, 1H); 8,16 (s, 1H); 7,61 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,56 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,32 - 7,24 (mult, 1H); 7,24 - 7,19 (mult, 3H); 7,08 - 7,01 (mult, 2H); 5,99 (d, 1H, J = 3,5 Hz); 5,87 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 5,33 (s, 2H); 4,63 (mult, 2H); 4,38 - 4,30 (mult, 1H); 4,08 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,59 - 3,48 (mult, 1H); 2,63 (d, 3H, J = 4,4 Hz); 1,73 (bs, 2H).

P r í k l a d 3 0

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(izotiazol-5-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 180,0 až 183,0 °C

$C_{22}H_{23}ClN_8O_4S$. MW 531,00. MS 531,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H); 8,53 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 8,47 (q, 1H, J = 4,8 Hz); 8,39 (bs, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,47 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 7,26 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,15 - 7,08 (mult, 2H); 6,02 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,90 (bs, 1H); 5,59 (s, 2H); 4,69 (bs, 2H); 4,36 (bs, 1H); 4,11 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,56 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 1,79 (bs, 2H).

P r í k l a d 3 1

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(tiofen-2-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 135,0 až 141,0 °C

$C_{23}H_{24}ClN_7O_4S$. MW 530,01. MS 530,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H); 8,47 (q, 1H, J = 4,6 Hz); 8,35 (bs, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,55 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, J = 1,2 Hz); 7,27 - 7,19 (mult, 2H); 7,15 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,09 - 7,00 (mult, 2H); 6,07 - 5,87 (mult, 1H); 6,02 (d, 1H, J = 3,3 Hz); 5,36 (s, 2H); 4,64 (bs, 2H); 4,41 (bs, 1H); 4,14 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,66 - 3,56 (mult, 1H); 2,65 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

P r í k l a d 3 2

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(chinolin-2-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 130,0 až 134,0 °C

$C_{28}H_{27}ClN_8O_4$. MW 575,03. MS 575,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (s, 1H); 8,50 - 8,36 (mult, 3H); 8,21 (s, 1H); 8,02 - 7,93 (mult, 2H); 7,78 - 7,67 (mult, 2H); 7,62 - 7,53 (mult, 1H); 7,18 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,13 (bs, 1H); 7,06 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,00 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,88 (d, 1H, J = 4,6 Hz); 5,42 (s, 2H); 4,78 (bs, 2H); 4,34 (bs, 1H); 4,09 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,57 - 3,48 (mult, 1H); 2,64 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 1,73 (bs, 2H).

P r í k l a d 3 3

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(4-metyl-[1,2,3]tiadiazol-5-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 107,0 až 110,0°C

C₂₂H₂₄ClN₉O₄S. MW 546,01. MS 546,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (s, 1H); 8,48 (bs, 1H); 8,39 (bs, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,36 - 7,23 (mult, 1H); 7,18 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,13 (bs, 1H); 6,02 (bs, 1H); 5,92 (bs, 1H); 5,60 (s, 2H); 4,66 (bs, 2H); 4,36 (bs, 1H); 4,12 (bs, 1H); 3,57 (bs, 1H); 2,68 (bs, 6H); 1,78 (bs, 2H).

P r í k l a d 3 4

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(naftalen-1-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 115,0 až 119,0°C

C₂₉H₂₈ClN₇O₄. MW 574,04. MS 574,9 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H); 8,53 - 8,45 (mult, 1H); 8,34 (bs, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,16 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,99 - 7,86 (mult, 2H); 7,72 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 7,63 - 7,45 (mult, 3H); 7,35 - 7,23 (mult, 2H); 7,09 (bs, 1H); 6,01 (bs, 1H); 5,90 (bs, 1H); 5,63 (s, 2H); 4,64 (bs, 2H); 4,36 (bs, 1H); 4,11 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 3,56 (bs, 1H); 2,66 (d, 3H, J = 4,2 Hz); 1,77 (bs, 2H).

P r í k l a d 3 5

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(3,5-dimetylizoxazol-4-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{24}H_{27}ClN_8O_5$. MW 542,99. MS 543,2 (M+H)⁺.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (bs, 1H); 8,44 (bs, 1H); 8,31 (bs, 1H); 8,16 (s, 1H); 7,25 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,11 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,08 (bs, 1H); 5,98 (bs, 1H); 5,83 (bs, 1H); 4,95 (s, 2H); 4,58 (bs, 2H); 4,37 (bs, 1H); 4,11 (d, 1H, J = 4,9 Hz); 3,57 (bs, 1H); 2,64 (d, 3H, J = 3,8 Hz); 2,39 (s, 3H); 2,22 (s, 3H), 1,15 (bs, 2H).

P r í k l a d 3 6

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(2-oxo-2-piperidin-1-yletoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{25}H_{31}ClN_8O_5$ M.W. 567,00. MS 567 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (s, 1H); 8,29 (bs, 1H); 7,3 (bs, 1H); 7,18 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,89 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 4,91 (s, 2H); 4,82 (bs, 2H); 4,64 (t, 1H, J = 4,3 Hz); 4,38 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,79 (t, 1H, J = 5,4 Hz); 3,51 (m, 4H); 2,8 (s, 3H); 1,6 (m, 6H).

P r í k l a d 3 7

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-chlór-2-fenylkarbamoylmetoxybenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{26}H_{27}ClN_8O_5$ M.W. 567,00. MS 567 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 8,6 (bs, 1H); 8,5 (bd, 1H, J = 5,5 Hz); 8,4 (bs, 1H); 7,6 (d, 2H, J = 8,2 Hz); 7,33 (t, 2H, J = 8,2 Hz); 7,23 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 7,12 (bs, 1H); 7,03 (t, 1H, J = 8,2 Hz); 6,96 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,0 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 5,9 (bs, 1H); 4,8 (s, 2H); 4,78 (bs, 2H); 4,39 (bs, 1H); 4,1 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 3,59 (m, 1H); 2,62 (d, 3H, J = 4,0 Hz); 1,94 (bs, 2H).

P r í k l a d 3 8

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-chlór-2-dimetyl-
karbamoylmetoxybenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetra-
hydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

C₂₂H₂₇ClN₈O₅ M.W. 518,96. MS 519 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,31 (s, 1H); 8,26 (bs, 1H); 7,28 (bs, 1H); 7,17 (dd, 1H, J = 8,9, 2,5 Hz); 6,83 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,03 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 4,9 (s, 2H); 4,82 (bs, 2H); 4,6 (t, 1H, J = 4,6 Hz); 4,26 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,7 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 3,02 (s, 3H); 2,9 (s, 3H); 2,8 (s, 3H).

P r í k l a d 3 9

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[2-(benzylkarbamoyl-
metoxy)-5-chlórbenzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetra-
hydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

C₂₇H₂₉ClN₈O₅ M.W. 581,04. MS 581 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,3 (s, 1H); 8,2 (s, 1H); 7,3 d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,19 (dd, 1H, J = 8,8, 2,6 Hz); 6,9 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,02 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 4,82 (bs, 2H); 4,64 (s, 2H); 4,58 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 4,4 (s, 2H); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,78 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 2,78 (s, 3H).

P r í k l a d 4 0

(2R,3R,4S,5S)-(2-{[9-(4-Amino-3-hydroxy-5-metylkarbamoyl-
tetrahydrofuran-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]metyl}-4-chlór-
fenoxy)octová kyselina

C₂₀H₂₂ClN₇O₆ M.W. 491,90. MS 492 (M+H⁺).

P r í k l a d 4 1

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetoxy]benzylamino}purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{25}H_{32}ClN_9O_5$ M.W. 574,04. MS 574 ($M+H^+$)

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H); 8,29 (bs, 1H); 7,29 (bs, 1H); 7,19 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz); 6,92 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz); 6,06 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz); 4,91 (s, 2H); 4,82 (bs, 2H); 4,59 (t, 1H, $J = 5,3$ Hz); 4,30 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz); 3,79 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz); 3,6 (m, 4H); 2,80 (m, 3H); 2,4 (m, 4H); 222 (s, 3H).

P r í k l a d 4 2

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-chlór-2-propylkarbamoylmetoxybenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{23}H_{29}ClN_8O_5$: M.W. 532,99. MS 533 ($M+H$) $^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,27 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz); 7,2 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,6$ Hz); 6,95 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 6,07 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz); 4,82 (bs, 2H); 4,6 (m, 3H); 4,3 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz); 3,8 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz); 3,2 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz); 2,8 (s, 3H); 1,5 (m, 1H); 0,83 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

P r í k l a d 4 3

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(2-morfolin-4-yl-2-oxoetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{24}H_{29}ClN_8O_6$ M.W. 561,00. MS 561 ($M+H$) $^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H); 8,28 (bs, 1H); 7,3 (bs, 1H); 7,2 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz); 6,94 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz); 6,07 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz); 4,94 (s, 2H); 4,82 (bs, 2H); 4,63 (t, 1H, $J = 5,3$ Hz); 4,35 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz); 3,92 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz); 3,65 (m, 4H); 3,58 (m, 4H); 2,8 (s, 3H).

P r í k l a d 4 4

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(2-oxo-2-pyrolidin-1-yletoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{24}H_{29}ClN_8O_5$ M.W. 545,00. MS 545 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,28 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,24 (bs, 1H); 7,18 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,89 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,82 (bs, 2H); 4,8 (s, 2H); 4,64 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 4,38 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,92 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 3,51 (t, 2H, J = 6,7 Hz); 3,41 (t, 3H, J = 6,7 Hz); 2,8 (s, 3H); 1,92 (m, 2H); 1,82 (m, 2H).

P r í k l a d 4 5

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-chlór-2-dipropyl-karbamoylmetoxybenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{26}H_{35}ClN_8O_5$ M.W. 575,07. MS 575 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,32 (s, 1H); 8,27 (bs, 1H); 7,28 (bs, 1H); 7,2 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,86 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,04 (d, 1H, J = 3,8 Hz); 4,92 (s, 2H); 4,82 (bs, 2H); 4,6 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,8 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 3,3 (m, 4H); 2,8 (s, 3H); 1,65 (m, 1H); 1,48 (m, 1H); 0,97 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 0,88 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

P r í k l a d 4 6

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-chlór-2-[(2-metoxetylkarbamoyl)metoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{23}H_{29}ClN_8O_6$ M.W. 548,99. MS 549 (M+H)⁺.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H); 8,3 (s, 1H); 7,3 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz); 7,2 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,5$ Hz); 6,95 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 6,07 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz); 4,82 (bs, 2H); 4,6 (m, 3H); 4,3 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz); 3,8 (m, 1H); 3,41 (s, 3H); 3,3 (m, 4H); 2,8 (s, 3H).

P r í k l a d 4 7

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-chlór-2-metylkarbamoylmetoxybenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_8\text{O}_5$ M.W. 504,93. MS 505 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,24 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz); 7,2 (dd, 1H, $J = 8,9, 2,5$ Hz); 6,83 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz); 6,04 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz); 4,82 (bs, 2H); 4,6 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz); 4,58 (s, 2H); 4,3 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz); 3,8 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz); 2,8 (s, 6H).

P r í k l a d 4 8

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-chlór-2-cyklohexylkarbamoylmetoxybenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_8\text{O}_5$ M.W. 573,05. MS 573 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H NMR (400 MHz, D_6 DMSO) δ 8,6 (s, 1H); 8,43 (m, 1H); 8,4 (bs, 1H); 8,2 (s, 1H); 7,8 (bd, 1H, $J = 9$ Hz); 7,2 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 7,1 (bs, 1H); 6,82 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 6,0 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz); 5,95 (bs, 1H); 4,7 (bs, 2H); 4,52 (s, 2H); 4,4 (m, 1H); 4,1 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz); 3,6 (m, 2H); 2,62 (d, 3H, $J = 4,2$ Hz); 1,65 (m, 4H); 1,5 (m, 1H); 1,2 (m, 5H).

P r í k l a d 4 9

Etylester (2R,3R,4S,5S)-[(2-[(9-(4-amino-3-hydroxy-5-methylkarbamoyltetrahydrofuran-2-yl)-9H-purin-6-ylamino)methyl]-4-chlórfenoxy)acetyl]piperazín-1-karboxylovej kyseliny

$C_{27}H_{34}ClN_9O_7$ M.W. 632,07. MS 632 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,3 (bs, 1H); 7,2 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,93 (s, 2H); 4,82 (bs, 2H); 4,6 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 4,1 (q, 2H, J = 7,1 Hz); 3,79 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 3,6 (m, 4H); 3,42 (m, 4H); 2,8 (s, 3H); 1,22 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

P r í k l a d 5 0

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[2-(2-azetidin-1-yl-2-oxoetoxy)-5-chlórbenzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{23}H_{27}ClN_8O_5$ M.W. 530,97. MS 531 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,2 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,85 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 4,82 (bs, 2H); 4,63 (s, 2H); 4,61 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 4,37 (m, 3H); 4,02 (m, 2H); 3,82 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 2,8 (s, 3H); 2,3 (m, 2H).

P r í k l a d 5 1

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-chlór-2-[(2-morfolin-4-yletylkarbamoyl)metoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{26}H_{34}ClN_9O_6$ M.W. 604,07. MS 604 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,2 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,08 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 4,84 (bs, 2H); 4,63 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 4,6 (s, 2H); 4,38 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,9 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 3,55 (m, 4H); 3,4 (t, 2H, J = 6,4 Hz); 2,8 (s, 3H); 2,42 (t, 2H, J = 6,4 Hz); 2,4 (m, 4H).

P r í k l a d 5 2

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-chlór-2-[2-oxo-2-(4-fenylpiperazin-1-yl)etoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

$C_{30}H_{34}ClN_9O_5$ M.W. 636,12. MS 636 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,32 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,2 (m, 3H); 6,9 (m, 4H); 6,07 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,92 (s, 2H); 4,82 (bs, 2H); 4,59 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,72 (m, 5H); 3,11 (m, 4H); 2,8 (s, 3H).

P r í k l a d 5 3

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-chlór-2-[2-(4-cyklohexylpiperazin-1-yl)-2-oxoetoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

$C_{30}H_{40}ClN_9O_5$ M.W. 642,16. MS 642 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,8, 2,6 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,08 (d, 1H, J = 3,8 Hz); 4,93 (s, 2H); 4,82 (bs, 2H); 4,63 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 4,38 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,83 (m, 1H); 3,6 (m, 4H); 2,8 (s, 3H); 2,6 (m, 4H); 2,32 (m, 1H); 1,8-1,2 (m, 10H).

P r í k l a d 5 4

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-chlór-2-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)-2-oxoetoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

$C_{26}H_{34}ClN_9O_5$ M.W. 588,07. MS 588 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8,32 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,3 (bs, 1H); 7,2 (d, 1H, J

= 8,7 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,93 (s, 2H); 4,82 (s, 2H); 4,64 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 4,38 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 3,9 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 3,6 (bs, 4H); 2,8 (s, 3H); 2,45 (m, 6H); 1,05 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

P r í k l a d 5 5

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-chlór-2-cyklopropylkarbamoylmetoxybenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{23}H_{27}ClN_8O_5$ M.W. 530,98. MS 531 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,37 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 7,3 (bs, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,6, 2,6 Hz); 6,85 (d, 1H, J = 8,6 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,82 (bs, 2H); 4,58 (m, 3H); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,75 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 2,8 (s, 3H); 2,63 (m, 1H); 0,7 (m, 2H); 0,5 (m, 2H).

P r í k l a d 5 6

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-karbamoylmetoxy-5-chlórbenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{20}H_{23}ClN_8O_5$

M.W. 490,91. MS 491 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,37 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 7,36 (d, 1H, 2,65 Hz); 7,25 (dd, 1H, J = 8,6, 2,6 Hz); 6,96 (d, 1H, J = 8,6 Hz); 6,09 (d, 1H, J = 4,28 Hz); 4,88 (s, 2H); 4,62 (m, 3H); 4,33 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,77 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 2,84 (s, 3H).

P r í k l a d 5 7

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-chlór-2-[2-(4-cyklopropylpiperazin-1-yl)-2-oxoetoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

$C_{27}H_{34}ClN_9O_5$ M.W. 600,08. MS 600 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,32 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,3 (bs, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,8, 2,8 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 4,06 Hz); 4,89 (s, 2H); 4,83 (bs, 2H); 4,64 (t, 1H, J = 4,9 Hz); 4,35 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,86 (t, 1H, J = 5,7 Hz); 3,53 (m, 4H); 2,80 (s, 3H); 2,60 (m, 4H); 1,63 (m, 1H); 0,47 (m, 2H); 0,42 (m, 2H).

P r í k l a d 5 8

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-chlór-2-[2-(4-izopropylpiperazin-1-yl)-2-oxoetoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

$C_{27}H_{36}ClN_9O_5$ M.W. 602,1. MS 602 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,28 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,29 (bs, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,8, 2,6 Hz); 6,9 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,11 (d, 1H, J = 3,2 Hz); 4,93 (s, 2H); 4,9 (m, 1H); 4,82 (s, 2H); 4,53 (d, 1H, J = 6,2 Hz); 4,28 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 3,74 (bs, 4H); 3,04 (m, 1H); 2,84 (m, 4H); 2,75 (s, 3H); 1,66 (d, 6H, J = 6,4 Hz).

P r í k l a d 5 9

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-chlór-2-[2-oxo-(4-propylpiperazin-1-yl)etoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

$C_{27}H_{36}ClN_9O_5$ M.W. 602,1. MS 602 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,26 (s, 2H); 7,28 (bs, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 6,1 (d, 1H, J = 3,2 Hz); 4,92 (s, 2H); 4,9 (m, 1H);

4,82 (s, 2H); 4,54 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 4,33 (t, 1H, J = 6,19 Hz); 3,66 (bs, 4H); 2,74 (s, 3H); 2,66 (m, 4H); 2,49 (t, 2H, J = 7,9 Hz); 1,57 (m, 2H); 0,93 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

P r í k l a d 6 0

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-chlór-2-[2-(4-cyklopentylpiperazin-1-yl)-2-oxoetoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

$C_{29}H_{38}ClN_9O_5$ M.W. 628,14. MS 628 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,31 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,6, 2,6 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,6 Hz); 6,08 (d, 1H, J = 3,8 Hz); 4,89 (s, 2H); 4,82 (s, 2H); 4,70 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 4,4 (d, 1H, J = 5,9 Hz); 3,98 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 3,6 (m, 4H); 2,78 (s, 3H); 2,55 (m, 4H); 1,9-1,2 (m, 9H).

P r í k l a d 6 1

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{2-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-2-oxoetoxy]-5-chlórbenzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

$C_{31}H_{36}ClN_9O_5$ M.W. 650,1. MS 650 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,30 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,27 (m, 7H); 6,90 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 4,85 (s, 2H); 4,81 (s, 2H); 4,61 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 4,32 (d, 1H, J = 5,7 Hz); 3,79 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 3,56 (m, 4H); 3,5 (s, 2H); 2,79 (s, 3H); 2,43 (m, 4H).

P r í k l a d 6 2

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-chlór-2-[2-oxo-(3-oxopiperazin-1-yl)etoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

$C_{24}H_{28}ClN_9O_6$ M.W. 574,00. MS 574 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,32 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,2 (m, 1H); 6,94 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,93 (s, 2H); 4,82 (bs, 2H); 4,62 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 4,33 (d, 1H, J = 5,7 Hz); 4,13 (s, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,8 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 3,76 (bs, 2H); 3,38 (m, 1H); 3,30 (m, 1H); 2,80 (s, 3H).

P r í k l a d 6 3

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(2-oxo-2-piperazin-1-yletoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{24}H_{30}ClN_9O_5$ M.W. 560,01. MS 560 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,19 (dd, 1H, J = 8,6, 2,6 Hz); 6,92 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,3 Hz); 4,89 (s, 2H); 4,82 (s, 2H); 4,59 (dd, 1H, J = 5,0, 4,5 Hz); 4,30 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,74 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,54 (m, 4H); 2,80 (m, 7H).

P r í k l a d 6 4

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-chlór-2-[2-(4-etyl-3-oxopiperazin-1-yl)-2-oxoetoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{26}H_{32}ClN_9O_6$ M.W. 602,1. MS 602 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,30 (m, 1H); 7,2 (t, 1H, J = 6,2 Hz); 6,94 (dd, 1H, J = 8,7, 3,9 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 4,92 (s, 2H); 4,83 (m, 2H); 4,61 (t, 1H, J = 4,2 Hz); 4,32 (d, 1H, J = 5,7 Hz); 4,22 (s, 1H); 4,13 (s, 1H); 3,8 (m, 3H); 3,46 (m, 4H); 2,81 (s, 3H); 1,12 (q, 3H, J = 7,3).

P r í k l a d 6 5

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-chlór-2-{2-[4-(2-chlórphenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetoxy}benzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{30}H_{33}ClN_9O_5$ M.W. 670,55. MS 670 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,33 (m, 2H); 7,2 (m, 2H); 6,97 (m, 3H); 6,03 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 4,92 (s, 2H); 4,83 (s, 2H); 4,56 (t, 1H, J = 4,6 Hz); 4,28 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,73 (m, 5H); 2,98 (m, 4H); 2,77 (s, 3H).

P r í k l a d 6 6

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(fenetylkarbamoylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{28}H_{31}ClN_8O_5$ M.W. 595,06. MS 595 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,37 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,3 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,2-7,02 (m, 6H); 6,83 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,3 Hz); 4,76 (s, 2H); 4,57 (m, 3H); 4,3 (d, 1H, J = 5,7 Hz); 3,74 (t, 1H, 5,6 Hz); 3,5 (t, 4H, 7 Hz); 2,80 (s, 3H); 2,76 (t, 1H, J = 7 Hz).

P r í k l a d 6 7

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-chlór-2-fenetyloxybenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{26}H_{28}ClN_7O_4$. M.W. =

538,01. M.S. 538 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,3-7,05 (m, 7H); 6,92 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,05 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 5,45 (s, 2H); 4,65 (bs, 2H); 4,59 (m, 1H); 4,25 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 4,2 (dd, 2H, J = 6,5, 6,0 Hz); 3,74 (m, 1H); 3,02 (dd, 2H, J = 6,5, 6,0 Hz); 2,8 (s, 3H).

P r í k l a d 6 8

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-chlór-2-[2-(3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-2-oxoetoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

$C_{26}H_{34}ClN_9O_5$ M.W. 588,1. MS 588 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz. CD₃OD) δ 8,34 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,18 (dd, 1H, J = 8,7, 2,6 Hz); 6,92 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 4,81 (m, 2H); 4,60 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 4,4 (d, 1H, J = 12 Hz); 4,31 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,83 (d, 1H, 12,9 Hz); 3,76 (m, 1H); 3,13 (m, 1H); 2,81 (s, 3H); 2,72 (m, 2H); 2,51 (s, 1H); 2,27 (t, 1H, J = 12 Hz); 1,27 (s, 1H); 1,09 (d, 6H, J = 6,4 Hz).

P r í k l a d 6 9

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-chlór-2-[4-(4-dimetylaminopiperidin-1-yl)-2-oxoetoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

$C_{27}H_{36}ClN_9O_5$ M.W. 602,09. MS 602 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz. CD₃OD) δ 8,32 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,16 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4 Hz); 6,90 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 4,81 (s, 2H); 4,58 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 4,55 (d, 1H, J = 12,0 Hz); 4,28 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 4,0 (d, 1H, J = 13 Hz); 3,72 (s, 1H); 3,05 (t, 1H, J = 5,7 Hz); 2,79 (s, 3H); 2,62 (t, 1H, J = 13 Hz); 2,39 (m, 1H); 2,21 (s, 6H); 1,87 (s, 2H); 1,4 -1,25 (m, 4H).

P r í k l a d 7 0

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-5-(6-{2-[2-(4-adamantan-2-ylpiperazin-1-yl)-2-oxoetoxy]-5-chlórbenzylamino}purin-9-yl)-3-amino-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

$C_{34}H_{44}ClN_9O_5$ M.W. 694,24. MS 694 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,31 (d, 1H, J = 2,1 Hz); 7,2 (dd, 1H, J = 8,7, 2,6 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,3 Hz); 4,83 (m, 2H); 4,58 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,74 (t, 1H, 5,48 Hz); 3,59 (t, 4H, 4,87 Hz); 2,82 (s, 3H); 2,4 (s, 4H); 2,1-1,27 (m, 17H).

P r í k l a d 7 1

Amid (2R,3R,4S,5S)-1-[(2-[[9-(4-amino-3-hydroxy-5-methyl-karbamoyltetrahydrofuran-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]methyl]-4-chlórfenoxy)acetyl]piperidín-4-karboxylovej kyseliny

$C_{26}H_{32}ClN_9O_6$ M.W. 602,05. MS 602 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,18 (dd, 1H, J = 8,7, 2,6 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,3 Hz); 4,90 (s, 3H); 4,61 (t, 1H, J = 4,3 Hz); 4,4 (d, 1H); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 4,05 (d, 1H); 3,76 (t, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,81 (s, 3H); 2,75 (m, 1H); 2,5 (m, 1H); 1,83 (d, 2H); 1,63 (m, 3H).

P r í k l a d 7 2

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-chlór-2-[2-(4-cykloheptylpiperazin-1-yl)-2-oxoetoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{31}H_{42}ClN_9O_5$ M.W. 656,19. CIMS 656.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,31 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,20 (dd, 1H, J = 8,71, 2,69 Hz); 6,94 (d, 1H, J = 8,71 Hz); 6,08 (d, 1H, J = 3,74 Hz); 4,90 (s, 2H); 4,82 (s, 2H); 4,72 (t, 1H, J = 4,56 Hz); 4,42 (d, 1H, J = 6,02 Hz); 4,03 (t, 1H, J = 4,56 Hz); 3,62 (s, 4H); 2,78 (s, 3H); 2,66 (s, 5H); 1,81-1,38 (m, 12H)

P r í k l a d 7 3

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-5-{6-[2-(adamentan-2-ylkarbamoyl-metoxi)-5-chlórbenzylamino]purin-9-yl}-3-amino-4-hydroxy-tetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{30}H_{37}ClN_8O_5$ M.W. 625,13. CIMS 625.0 (M+1). ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,34 (d, 1H, $J = 2,49$ Hz); 7,24 (dd, 1H, $J = 8,72$, 2,49Hz); 6,94 (d, 1H, $J = 8,93$ Hz); 6,06 (d, 1H, $J = 4,15$); 4,83 (s, 2H); 4,64 (s, 2H); 4,58 (t, 1H, $J = 4,77$ Hz); 4,30 (d, 1H, $J = 5,61$ Hz); 4,01 (s, 1H); 3,74 (t, 1H, 5,61Hz); 2,81 (s, 3H); 1,81-1,43 (m, 14H).

P r í k l a d 7 4

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(1-fenyletoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{26}H_{28}ClN_7O_4$. M.W. 538,01. M.S. 538 (M+H) $^+$ = 538,01. M.S. 538 (M+H) $^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,42-7,08 (m, 6H); 7,0 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz); 6,74 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz); 6,05 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz); 5,4 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz); 4,82 (bs, 2H); 4,59 (m, 1H); 4,3 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz); 3,73 (m, 1H); 2,8 (s, 3H); 1,58 (bs, 3H).

P r í k l a d 7 5

terc-Butylester (2R,3R,4S,5S)-4-[(2-{[9-(4-amino-3-hydroxy-5-metylkarbamoyltetrahydrofuran-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]-metyl}-4-chlórfenoxy)acetyl]piperazín-1-karboxylovej kyseliny

$C_{29}H_{38}ClN_9O_7$ M.W. 660,13. MS 660 (M+H) $^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H); 8,28 (bs, 1H); 7,3 (bs, 1H); 7,2 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz); 6,93 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz); 6,07 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz); 4,91 (s, 2H); 4,82 (bs, 2H); 4,6 (t, 1H, $J = 4,5$ Hz); 4,3 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz); 3,81 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz); 3,6 (m, 4H); 3,42 (m, 4H); 2,8 (s, 3H); 1,42 (s, 9H).

P r í k l a d 7 6

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-chlór-2-kyano-metoxymethylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

$C_{20}H_{21}ClN_8O_4$ M.W. 472,89. MS 473 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,32 (bs, 1H); 7,28 (dd, 1H, J = 8,9, 2,5 Hz); 7,08 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 5,05 (s, 2H); 4,8 (bs, 2H); 4,6 (t, 1H, J = 4,9 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,78 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 2,8 (s, 3H).

P r í k l a d 7 7

Metylester (2R,3R,4S,5S)-(2-([9-(4-amino-3-hydroxy-5-methylkarbamoyltetrahydrofuran-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]-methyl)-4-chlórphenoxy)octovej kyseliny

$C_{21}H_{38}ClN_7O_6$ M.W.505,92. MS 506 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,3 (bs, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,9, 2,5 Hz); 6,9 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,04 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 4,8 (m, 4H); 4,6 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,78 (m, 4H); 2,8 (s, 3H).

P r í k l a d 7 8

Etylester (2R,3R,4S,5S)-(2-([9-(4-amino-3-hydroxy-5-methylkarbamoyltetrahydrofuran-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]-methyl)-4-chlórphenoxy)octovej kyseliny

$C_{22}H_{26}ClN_7O_6$ M.W.519,95. MS 520 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,3 (bs, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,9, 2,5 Hz); 6,9 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,04 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 4,82 (s, 2H); 4,8 (s, 2H); 4,6 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 4,21 (q, 2H, J = 7,1 Hz); 3,78 (t, 1H, J = 5,4 Hz); 2,8 (s, 3H); 1,22 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

P r í k l a d 7 9

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(4,5-di-hydro-1H-imidazol-2-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{22}H_{26}ClN_9O_4$ M.W.515,96. MS 516 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,4 (s, 1H); 8,3 (s, 1H); 7,32 (bs, 1H); 7,2 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,97 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,05 (d, 1H, J = 3,8 Hz); 4,84 (m, 4H); 4,6 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,75 (t, 1H, J = 5,4 Hz); 3,62 (m, 4H); 2,8 (s, 3H).

P r í k l a d 8 0

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[1-(2-benzyloxy-5-chlórfenyl)etylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{26}H_{28}ClN_7O_4$.

M.W. = 538,01. M.S. 538 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,39 (bs, 1H); 8,2 (d, 1H, J = 4,5 Hz); 7,5-7,22 (m, 5H); 7,18 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,0 (d, 2H, J = 8,6 Hz); 6,05 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 5,79 (bs, 1H); 5,18 (s, 2H); 4,6 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,7 (m, 1H); 2,8 (s, 3H); 1,6 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

P r í k l a d 8 1

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benzyloxy-5-chlór-benzylamino)-2-chlórpurin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{25}H_{25}Cl_2N_7O_4$.

M.W. = 558,43. M.S. 558 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, D₆DMSO) δ 8,82 (m, 1H); 8,6 (bs, 1H); 8,2 (bs, 1H); 7,43-7,02 (m, 7 H); 5,95 (bs, 2H); 4,62 (bs, 2H); 4,3 (bs, 1H); 4,1 (m, 2H); 3,52 (m, 1H); 3,1 (d, 3H, J = 5,0 Hz); 2,42 (bs, 2H); 1,75 (bs, 2H).

P r í k l a d 8 2

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benzylsulfanyl-5-chlórbenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{25}H_{26}ClN_7O_4S$. M.W.

= 540,05. M.S. 540 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,4-7,1 (m, 8H); 6,07 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,8 (bs, 2H); 4,61 (m, 1H); 4,35 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 4,08 (s, 2H); 3,82 (m, 1H); 2,8 (s, 3H).

P r í k l a d 8 3

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benzyloxy-5-bróm-benzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{25}H_{26}BrN_7O_4$. M. W. =

568,43. M.S. 568 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,42-7,23 (m, 7H); 6,97 (d, 1H, J = 9,3 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 5,13 (s, 2H); 4,8 (bs, 2H); 4,6 (m, 1H); 4,3 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 3,79 (m, 1H); 2,8 (s, 3H).

P r í k l a d 8 4

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benzyloxy-5-fluór-benzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{25}H_{26}FN_7O_4$. M. W. =

507,53. M.S. 508 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,32 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,42-7,22 (m, 4H); 7,1-6,9 (m, 4H); 6,06 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 5,13 (s, 2H); 4,8 (bs, 2H); 4,5 (m, 1H); 4,3 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 3,79 (m, 1H); 2,8 (s, 3H).

P r í k l a d 8 5

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benzyloxy-5-jód-benzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{25}H_{26}IN_7O_4$. M.W. =

615,43. M.S. 490 (M-I)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,32 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,42-7,18 (m, 5H); 7,02-6,82 (m, 3H); 6,05 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 5,1 (d, 2H, J = 4,9 Hz); 4,83 (bs, 2H); 4,55 (m, 1H); 4,29 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 3,7 (m, 1H); 2,8 (s, 3H).

P r í k l a d 8 6

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benzyloxy-5-tri-fluórmethylbenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{26}H_{26}F_3N_7O_4$.

M.W. = 557,54. M.S. 558 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,6-7,18 (m, 8H); 6,06 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 5,21 (s, 2H); 4,83 (bs, 2H); 4,6 (m, 1H); 4,3 (d, 1H, J = 5,7 Hz); 3,75 (m, 1H); 2,8 (s, 3H).

P r í k l a d 8 7

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benzyloxy-5-kyano-benzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{26}H_{26}N_8O_4$. M. W. =

514,55. M.S. 515 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,63-7,2 (m, 8H); 6,06 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 5,24 (s, 2H); 4,83 (bs, 2H); 4,6 (m, 1H); 4,32 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 3,76 (m, 1H); 2,8 (s, 3H).

P r í k l a d 8 8

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benzyloxy-5-methylbenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

$C_{26}H_{29}N_7O_4$. M. W. =

503,56. M.S. 504 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,31 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,4-6,9 (m, 8H); 6,03 (d, 1H, J = 4,3 Hz); 5,04 (s, 2H); 4,8 (bs, 2H); 4,58 (m, 1H); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,7 (m, 1H); 2,8 (s, 3H); 2,2 (s, 3H).

P r í k l a d 8 9

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benzyloxy-5-vinylbenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

$C_{27}H_{29}N_7O_4$. M. W. =

515,57. M.S. 516 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,42-7,2 (m, 7H); 6,98 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,6 (dd, 1H, J = 8,2, 6,0 Hz); 6,03 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 5,58 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 5,1 (s, 2H); 4,8 (bs, 2H); 4,58 (m, 1H); 4,26 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 3,72 (m, 1H); 2,8 (s, 3H).

P r í k l a d 9 0

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benzyloxy-5-etylnylbenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

$C_{27}H_{27}N_7O_4$. M. W. =

513,56. M.S. 514 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,7-7,23 (m, 7H); 7,0 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 5,18 (s, 2H); 4,8 (bs, 2H); 4,6 (m, 1H); 4,3 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 3,75 (m, 1H); 3,3 (s, 1H); 2,8 (s, 3H).

P r í k l a d 9 1

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(2-oxo-2-
-(4-piperidin-1-yl)piperidin-1-yletoxy)benzylamino]purin-
-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{30}H_{40}ClN_9O_5$ M.W. 642,18. MS 642 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,4 (s, 1H); 8,32 (bs, 1H); 7,35 (bs, 1H); 7,22 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,96 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 4,91 (s, 2H); 4,82 (bs, 2H); 4,6 (m, 2H); 4,33 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 4,2 (bd, 1H, J = 10,5 Hz); 3,79 (t, 1H, J = 5,4 Hz); 3,18 (m, 1H); 2,82 (s, 3H); 2,6 (m, 6H); 1,9 (m, 2H); 1,65-1,3 (m, 8H).

P r í k l a d 9 2

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-chlór-2-[2-(4-
-methylaminopiperidin-1-yl)-2-oxoetoxy]benzylamino}purin-
-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{26}H_{34}ClN_9O_5$ M.W. 588,07. MS 588 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,39 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,22 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4 Hz); 6,94 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 4,95 (s, 2H); 4,81 (s, 2H); 4,62 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 4,5 (bd, 1H, J = 12,0 Hz); 4,36 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 4,02 (bd, 1H, J = 13 Hz); 3,79 (t, 1H, J = 5,7 Hz); 3,2 (m, 1H); 2,82 (s, 3H); 2,79 (t, 1H, J = 13 Hz); 2,62 (m, 1H); 2,4 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,4-1,15 (m, 2H).

P r í k l a d 9 3

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-chlór-2-[2-(4-ami-
nopiperidin-1-yl)-2-oxoetoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-
-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{25}H_{32}ClN_9O_5$ M.W. 574,04. MS 574 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz. CD₃OD) δ 8,37 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4 Hz); 6,92 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 4,95 (s, 2H); 4,81 (s, 2H); 4,6 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 4,4 (bd, 1H, J = 12,0 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 3,95 (bd, 1H, J = 13 Hz); 3,75 (t, 1H, J = 5,7 Hz); 3,1 (m, 1H); 2,8 (s, 3H); 2,79 (m, 2H); 2,62 (m, 1H); 1,82 (m, 2H); 1,4 -1,15 (m, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p A 1

Štiepenie BOC

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(2-oxo-2-piperazin-1-yloxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

K trifluóroctovej kyseline (30 ml) sa pri teplote okolia pridá metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(2-oxo-2-(4-terc-butyloxykarbonyl)piperazin-1-yloxy)-benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny (3 g, 4,5 mmol). Vzniknutá zmes sa po 1 hodine skoncentruje. Zvyšok sa trikrát rekoncentruje z chloroformu. Surový produkt sa rozpustí v metanole (80 ml) a dichlórmetáne (100 ml). Výsledný roztok sa zneutralizuje živicom Amberlite IR 400 (OH), zmes sa prefiltruje a skoncentruje. Zvyšok sa nechá prejsť cez vrstvu silikagélu (7,5 až 10% metanol/dichlórmetán/0,1% hydroxid amónny). Získa sa 2,24 g zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bezfarbej pevnej látky.

Podobným spôsobom sa zo zodpovedajúcich chránených amínov vyrobia zlúčeniny z ďalej uvedených preparatívnych postupov A2 až A3.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p A 2

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-chlór-2-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-2-oxoetoxylbenzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p A 3

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-chlór-2-[2-(4-methylaminopiperidin-1-yl)-2-oxoetoxylbenzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 1

Kopulácia amidu

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-chlór-2-[2-oxo-2-(3-oxopiperazin-1-yl)etoxylbenzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

EDCI (44 mg, 0,23 mmol), HOBt (30 mg, 0,22 mmol) a DMAP (40 mg) sa pridajú k zmesi (2R,3R,4S,5S)-(2-{[9-(4-azido-3-hydroxy-5-metylkarbamoyltetrahydrofuran-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]metyl}-4-chlór-fenoxy)octovej kyseliny (60 mg, 0,116 mmol) a piperizín-2-onu (35 mg, 0,35 mmol) v bezvodom dimetylformamide (3 ml). Po 20 hodinách pri teplote miestnosti sa zmes skoncentruje. Zvyšok sa vopred naadsorbuje na silikagél a prečistí rýchlou chromatografiou (6 až 8% metanol v dichlórmetáne). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky. MS: 600 (M+H)⁺

Podobným spôsobom, aký je opísaný v preparatívnom postupe B1, sa zo zodpovedajúcich amínov vyrobia zlúčeniny uvedené v nasledujúcich preparatívnych postupoch B2 až B38.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 2

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(2-oxo-2-piperidin-1-yloxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 3

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-chlór-2-fenylkarbamoylmetoxybenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 4

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-chlór-2-dimethylkarbamoylmetoxybenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 5

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[2-(benzylkarbamoylmetoxy)-5-chlórbenzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 6

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-chlór-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 7

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-chlór-2-propylkarbamoylmetoxybenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 8

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(2-morfolin-4-yl-2-oxoetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 9

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yloxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 1 0

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-chlór-2-dipropylkarbamoylmetoxybenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 1 1

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-chlór-2-[(2-metoxetylkarbamoyl)metoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 1 2

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-chlór-2-methylkarbamoylmetoxybenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 1 3

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-chlór-2-cyklohexylkarbamoylmetoxybenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 1 4

Etylester (2R,3R,4S,5S)-4-[(2-[(9-(4-azido-3-hydroxy-5-metylkarbamoyltetrahydrofuran-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]-metyl)-4-chlórfenoxy)acetyl]piperazín-1-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 1 5

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[2-(2-azetidin-1-yl-2-oxoetoxy)-5-chlórbenzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 1 6

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-chlór-2-[(2-morfolin-4-yletylkarbamoyl)metoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 1 7

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-chlór-2-(2-oxo-2-(4-fenylpiperazin-1-yl)etoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 1 8

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-chlór-2-[2-(4-cyklohexylpiperazin-1-yl)-2-oxoetoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 1 9

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-chlór-2-[2-(4-ethylpiperazin-1-yl)-2-oxoetoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 2 0

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-chlór-2-cyklopropyl-karbamoylmetoxybenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 2 1

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-karbamoylmetoxy-5-chlórbenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 2 2

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-chlór-2-[2-(4-cyklopropylpiperazin-1-yl)-2-oxoetoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 2 3

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-chlór-2-[2-(4-izopropylpiperazin-1-yl)-2-oxoetoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 2 4

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-chlór-2-[2-oxo-2-(4-propylpiperazin-1-yl)etoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 2 5

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-chlór-2-[2-(4-cyklopentylpiperazin-1-yl)-2-oxoetoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 2 6

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{2-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-2-oxoetoxy]-5-chlórbenzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 2 7

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-chlór-2-[2-(4-ethyl-3-oxopiperazin-1-yl)-2-oxoetoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 2 8

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-chlór-2-{2-[4-(2-chlórfenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetoxy}benzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 2 9

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(fenetylkarbamoylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 3 0

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-chlór-2-[2-(3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2-oxoetoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 3 1

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-chlór-2-[2-(4-dimethylaminopiperidin-1-yl)-2-oxoetoxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 3 2

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-5-(6-{2-[2-(4-adamantan-2-ylpiperazin-2-yl)-2-oxoetoxý]-5-chlórbenzylamino}purin-9-yl)-3-azido-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 3 3

Amid (2R,3R,4S,5S)-1-[(2-{[9-(4-azido-3-hydroxy-5-metylkarbamoyltetrahydrofuran-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]metyl}-4-chlórfenoxy)acetyl]piperidin-4-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 3 4

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-chlór-2-[2-(4-cykloheptylpiperazin-1-yl)-2-oxoetoxý]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 3 5

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-5-{6-[2-(adamantan-2-ylkarbamoylmetoxy)-5-chlórbenzylamino]purin-9-yl}-3-azido-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 3 6

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(2-oxo-2-(4-terc-butyloxykarbonyl)piperazin-1-yletoxy)benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 3 7

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-chlór-2-[2-(4-terc-butyloxykarbonylaminopiperidin-1-yl)-2-oxoetoxý]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B 3 8

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-chlór-2-[2-(4-terc-butyloxykarbonylmethylaminopiperidin-1-yl)-2-oxoetoxy]-benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p C 1

Deprotekcia terc-butylesteru

(2R,3R,4S,5S)-(2-{[9-(4-azido-3-hydroxy-5-methylkarbamoyltetrahydrofuran-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]methyl}-4-chlór-fenoxy)octová kyselina

terc-Butylester (2R,3R,4S,5S)-(2-{[9-(4-azido-3-hydroxy-5-methylkarbamoyltetrahydrofuran-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]methyl}-4-chlór-fenoxy)octovej kyseliny (1 g, 1,9 mmol) sa pridá k trifluóroctovej kyseline (15 ml). Vzniknutá zmes sa 3 hodiny mieša pri teplote miestnosti a potom skoncentruje. Zvyšok sa trikrát rekoncentruje z chloroformu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme peny. MS. 518 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,5 (m, 2H); 7,38 (bs, 1H); 7,25 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 6,95 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 6,0 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 5,0 (m, 1H); 4,85 (m, 2H); 4,75 (s, 2H); 4,4 (m, 2H); 2,8 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p D 1

Alkylácia fenolu

Etylester (2R,3R,4S,5S)-(2-{[9-(4-azido-3-hydroxy-5-methylkarbamoyltetrahydrofuran-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]methyl}-4-chlór-fenoxy)octovej kyseliny

Hydrid sodný (115 mg, 4,8 mmol) sa za chladenia v ľadovom kúpeli pridá k roztoku metylamidu (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-hydroxybenzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny (2,06 g, 4,37 mmol) v bezvodom dimetylformamide (30 ml). Po 30 minútach sa k vzniknutej zmesi pridá etylbrómacetát (0,58 ml, 5,25 mmol). Reakčná zmes sa zahreje na teplotu okolia, cez noc mieša, rozloží metanolom a skoncentruje. Zvyšok sa vopred naadsorbuje na silikagél a prečistí rýchlou chromatografiou (2 až 6% metanol v dichlórmetáne). Získa sa 1,7 g produktu vo forme bezfarebnej pevnej látky. MS 546 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (bs, 1H); 8,3 (s, 1H); 7,32 (bs, 1H); 7,22 (dd, 1H, J = 8,9, 2,6 Hz); 6,9 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,02 (d, 1H, J = 7,1 Hz); 5,07 (dd, 1H, J = 7,1, 4,9 Hz); 4,85 (bs, 2H); 4,8 (s, 2H); 4,42 (m, 2H); 4,25 (q, 2H, J = 6,9 Hz); 3,0 (s, 1H); 2,85 (s, 3H); 1,28 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

Podobným spôsobom, aký je opísaný v preparatívnom postupe D1, sa z vhodných východiskových látok vyrobia zlúčeniny uvedené v preparatívnych postupoch D2 až D3.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p D 2

Metylester (2R,3R,4S,5S)-(2-{[9-(4-azido-3-hydroxy-5-metylkarbamoyltetrahydrofuran-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]-metyl}-4-chlórfenoxy)octovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p D 3

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-chlór-2-kyano-metoxibenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p E 1

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-Azido-5-{6-[5-chlór-2-(2-morfolin-4-yloxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

K zmesi metylesteru 4-acetoxy-3-azido-5-(6-chlór-purin-9-yl)tetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny (485 mg, 1,27 mmol) a v bezvodom metanole (20 ml) sa pridá trietylamin (0,51 ml, 3,8 mmol). Reakčná zmes sa za bezvodých podmienok zahreje na 50°C, potom 15 hodín mieša pri teplote spätného toku, potom sa k nej pridá metylamin (3,8 ml, 1,0M v metanole). Reakčná zmes sa ďalších 15 hodín mieša pri teplote miestnosti, potom sa z nej v rotačnom odparovači odstráni rozpúšťadlo. Produkt sa vopred naadsorbuje na silikagél a prečistí rýchlou chromatografiou (SiO₂, 2,5% metanol v etylacetáte). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

C₂₄H₂₉ClN₁₀O₅. MW 573,02. MS 573.1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (q, 1H, J = 4,6 Hz); 8,46 (s, 1H); 8,35 (bs, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,21 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,05 (bs, 1H); 7,01 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,30 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 5,98 (d, 1H, J = 6,2 Hz); 4,98 (q, 1H, J = 5,5 Hz); 4,64 (bs, 2H); 4,50 - 4,45 (mult, 1H); 4,31 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 4,12 (t, 2H, J = 5,7 Hz); 3,57 - 3,51 (mult, 4H); 2,72 - 2,62 (mult, 5H); 2,51 - 2,45 (mult, 4H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p E 2

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benzyloxy-5-chlór-benzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

C₂₅H₂₄ClN₉O₄. MW 549,98. MS 550,1 (M+H)⁺.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (q, 1H, $J = 4,6$ Hz); 8,47 (s, 1H); 8,42 (bs, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,49 - 7,45 (mult, 2H); 7,40 - 7,35 (mult, 2H); 7,30 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz); 7,21 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,5$ Hz); 7,20 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz); 6,31 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz); 5,98 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz); 5,17 (s, 2H); 4,96 (quart, 1H, $J = 5,8$ Hz); 4,71 (bs, 2H); 4,52 - 4,45 (mult, 1H); 4,35 - 4,30 (mult, 1H); 2,66 (d, 3H, $J = 4,6$ Hz).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p E 3

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-chlór-2-cyklobutyl-metoxymethylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_9\text{O}_4$. MW 527,97. MS 527.7 (M+H) $^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (q, 1H, $J = 4,6$ Hz); 8,47 (s, 1H); 8,35 (bs, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,20 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,7$ Hz); 7,03 (bs, 1H); 6,98 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); 6,31 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz); 5,98 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz); 4,96 (q, 1H, $J = 5,2$ Hz); 4,64 (bs, 2H); 4,48 (bs, 1H); 4,30 - 4,32 (mult, 1H); 3,97 (d, 2H, $J = 6,2$ Hz); 2,71 (bs, 1H); 2,66 (d, 3H, $J = 4,6$ Hz); 2,03 (bs, 2H); 1,86 (bs, 4H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p E 4

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(3-metoxymethoxy)benzyloxy]benzylamino}purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_9\text{O}_5$. MW 580,01. MS 579.8 (M+H) $^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (q, 1H, $J = 4,6$ Hz); 8,47 (s, 1H); 8,43 (bs, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,28 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz); 7,21 (dd, 1H, $J = 8,6$ Hz, $J = 2,5$ Hz); 7,10 - 7,00 (mult, 4H); 6,86 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz); 6,31 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz); 5,98 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz); 5,15 (s, 2H); 4,96 (q, 1H, $J = 5,5$ Hz); 4,71 (bs, 2H); 4,50 - 4,45 (mult, 1H); 4,31 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz); 3,72 (s, 3H); 2,66 (d, 3H, $J = 4,6$ Hz).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p E 5

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(2,5-di-metoxibenzyloxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

C₂₇H₂₈ClN₉O₆. MW 610,03. MS 609.9 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (q, 1H, J = 4,8 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,41 (bs, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,21 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,07 (bs, 1H); 7,05 - 7,00 (mult, 2H); 6,96 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,86 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 3,1 Hz); 6,31 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,98 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,10 (s, 2H); 4,95 (q, 1H, J = 5,8 Hz); 4,69 (bs, 2H); 4,49 - 4,48 (mult, 1H); 4,31 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 3,77 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p E 6

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(3-chlór-benzyloxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 89,0 až 95,0 °C

C₂₅H₂₃Cl₂N₉O₄. MW 584,43. MS 583,8 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (q, 1H, J = 4,4 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,45 (bs, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,45 - 7,32 (mult, 3H); 7,21 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,7 Hz); 7,10 (bs, 1H); 7,02 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,29 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 5,96 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,17 (s, 2H); 4,98 - 4,90 (mult, 1H); 4,69 (bs, 2H); 4,48 - 4,44 (mult, 1H); 4,30 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 2,64 (d, 3H, J = 4,4 Hz).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p E 7

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(4-chlór-benzyloxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 79,0 až 84,0°C

$C_{25}H_{23}Cl_2N_9O_4$. MW 584.43. MS 584.1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (q, 1H, J = 4,4 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,44 (bs, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,50 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,47 - 7,41 (mult, 2H); 7,25 - 7,20 (mult, 1H); 7,15 - 7,05 (mult, 2H); 6,32 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,99 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 5,17 (s, 2H); 4,96 (q, 1H, J = 5,2 Hz); 4,70 (bs, 2H); 4,49 (bs, 1H); 4,32 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 2,67 (d, 3H, J = 4,4 Hz).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p E 8

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(2-chlór-benzyloxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 66,0 až 70,0°C

$C_{25}H_{23}Cl_2N_9O_4$. MW 584,43. MS 584,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (q, 1H, J = 4,8 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,42 (bs, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,67 - 7,61 (mult, 1H); 7,52 - 7,48 (mult, 1H); 7,41 - 7,34 (mult, 2H); 7,27 - 7,18 (mult, 1H); 7,11 (d, 2H, J = 9,1 Hz); 6,32 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,98 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,22 (s, 2H); 4,96 (q, 1H, J = 5,8 Hz); 4,70 (bs, 2H); 4,50 - 4,45 (mult, 1H); 4,32 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,8 Hz).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p E 9

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

$C_{23}H_{26}ClN_9O_5$. MW 543.97. MS 544.1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (q, 1H, J = 4,6 Hz); 8.47 (s, 1H); 8.38 (bs, 1H); 8.24 (s, 1H); 7.21 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7.06 (bs, 1H); 6.99 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6.31 (dd, 1H, J = 5,4 Hz, J = 2,1 Hz); 5.99 - 5.97 (mult, 1H); 4.97 - 4.95 (mult, 1H); 4.65 (bs, 2H); 4.50 - 4.45 (mult, 1H); 4.35 - 4.29 (mult, 1H); 4.01 - 3.88 (mult, 2H); 3.83 - 3.72 (mult, 2H); 3.65 - 3.60 (mult, 1H); 3.59 - 3.53 (mult, 1H); 2.70 - 2.60 (mult, 4H); 2.05 - 1.95 (mult, 1H); 1.75 - 1.62 (mult, 1H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p E 1 0

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(4-metylbenzyloxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 88,0 až 95,0°C

$C_{26}H_{26}ClN_9O_4$. MW 564,01. MS 564,2 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (q, 1H, J = 4,8 Hz); 8.47 (s, 1H); 8.42 (bs, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.45 (d, 1H, J = 7,1 Hz); 7.27 - 7.16 (mult, 4H); 7.14 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7.06 (bs, 1H); 6.32 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5.99 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5.15 (s, 2H); 4.96 (q, 1H, J = 5,5 Hz); 4.68 (bs, 2H); 4.50 - 4.45 (mult, 1H); 4.32 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 2.67 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 2.34 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p E 1 1

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(2-metylbenzyloxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 58,0 až 62,0°C

$C_{26}H_{26}ClN_9O_4$. MW 564,01. MS 564,2 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (q, 1H, J = 4,8 Hz); 8.48 (s, 1H); 8.41 (bs, 1H); 8.24 (s, 1H); 7.35 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7.21 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7.20 - 7.15 (mult, 3H); 7.06 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6.99 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6.32 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5.99 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5.12 (s, 2H); (q, 1H, J = 5,8 Hz); 4.68 (bs, 2H); 4.50 - 4.47 (mult, 1H); 4.32 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2.67 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 2.28 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p E 1 2

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(3-metyl-benzyloxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 80,0 až 84,0°C

C₂₆H₂₆ClN₉O₄. MW 564.01. MS 564.2 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (q, 1H, J = 4,8 Hz); 8,48 (s, 1H); 8,41 (bs, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,28 - 7,24 (mult, 3H); 7,22 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,13 - 7,05 (mult, 3H); 6,31 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,99 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,13 (s, 2H); 4,96 (q, 1H, J = 5,7 Hz); 4,69 (bs, 2H); 4,50 - 4,45 (mult, 1H); 4,32 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,67 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 2,28 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p E 1 3

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(2-metoxymenzyloxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

C₂₆H₂₆ClN₉O₅. MW 580,01. MS 580,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (q, 1H, J = 4,8 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,36 (bs, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,41 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 1,7 Hz); (t, 1H, J = 7,2 Hz); 7,19 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,05 - 6,99 (mult, 3H); 6,92 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 6,28 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,96 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,09 (s, 2H); 4,98 - 4,90 (mult, 1H); 4,65 (bs, 2H); 4,48 - 4,42 (mult, 1H); 4,29 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 3,80 (s, 3H); 2,64 (d, 3H, J = 4,8 Hz).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p E 1 4

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(furan-3-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 86,0 až 90,0°C

$C_{23}H_{22}ClN_9O_5$. MW 539,94. MS 540,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (q, 1H, J = 4,6 Hz); 8,48 (s, 1H); 8,39 (bs, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,22 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,11 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,06 (bs, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,31 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,99 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,03 (s, 2H); 4,96 (q, 1H, J = 5,6 Hz); 4,64 (bs, 2H); 4,49 - 4,47 (mult, 1H); 4,32 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,67 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Preparatívny postup E15

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(4-metoxymetyleoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

$C_{26}H_{26}ClN_9O_5$. MW 580,01. MS 580,0 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (q, 1H, J = 4,6 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,37 (bs, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,37 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,19 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,5 Hz); 7,05 (d, 2H, J = 8,9 Hz); 6,89 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 6,28 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 5,96 (d, 1H, J = 6,2 Hz); 5,06 (s, 2H); 4,98 - 4,90 (mult, 1H); 4,63 (bs, 2H); 4,46 - 4,42 (mult, 1H); 4,29 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 3,70 (s, 3H); 2,64 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Preparatívny postup E16

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-chlór-2-cyklo-
pentylmetoxybenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydro-
furán-2-karboxylovej kyseliny

$$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_9\text{O}_4. \text{ MW } 542,00. \text{ MS } 541,8 \text{ (M+H)}^+.$$

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (q, 1H, J = 4,8 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,33 (bs, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,17 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,9 Hz); 7,00 (bs, 1H); 6,95 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,29 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 5,96 (d, 1H, J = 6,2 Hz); 4,95 - 4,90 (mult, 1H); 4,62 (bs, 2H); 4,47 - 4,43 (mult, 1H); 4,29 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 3,85 (d, 2H, J = 6,9 Hz); 2,64 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 2,32 - 2,21 (mult, 1H); 1,78 - 1,66 (mult, 2H); 1,60 - 1,42 (mult, 4H); 1,37 - 1,25 (mult, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p E 1 7

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-chlór-2-[3-(2-morfolin-4-yloxy)benzyloxy]benzylamino}purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

C₃₁H₃₅ClN₁₀O₆. MW 679,14. MS 678,7 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62 (q, 1H, J = 5,0 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,40 (bs, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,27 - 7,17 (mult, 2H); 7,05 - 7,03 (mult, 1H); 7,03 - 6,98 (mult, 3H); 6,84 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 6,30 - 6,25 (mult, 1H); 5,99 - 5,92 (mult, 1H); 5,12 (s, 2H); 4,95 - 4,88 (mult, 1H); 4,73 - 4,65 (mult, 2H); 4,45 - 4,41 (mult, 1H); 4,30 - 4,26 (mult, 1H); 4,07 - 4,00 (mult, 2H); 3,55 - 3,45 (mult, 4H); 2,67 - 2,60 (mult, 5H); 2,42 - 2,37 (mult, 4H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p E 1 8

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(2,2,7,7-tetrametyltetrahydrobis[1,3]dioxolo[4,5-b;4',5']pyran-5-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

C₃₀H₃₆ClN₉O₉. MW 702,13. MS 702,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 - 8,65 (mult, 1H); 8,47 (s, 1H); 8,38 (bs, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,21 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,3 Hz); 7,06 (bs, 1H); 7,03 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,38 (bs, 1H); 5,98 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,48 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 4,95 (t, 1H, J = 5,8 Hz); 4,65 (bs, 2H); 4,60 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 4,51 - 4,45 (mult, 1H); 4,39 - 4,35 (mult, 1H); 4,35 - 4,29 (mult, 2H); 4,21 - 4,16 (mult, 1H); 4,08 - 3,99 (mult, 2H); 2,67 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 1,35 (d, 6H, J = 11,4 Hz); 1,25 (s, 6H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p F 1

terc-Butylester (5-{6-[5-chlór-2-(3-metylizoxazol-5-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxy-2-metylkarbamoyl-tetrahydrofuran-3-yl)karbámovej kyseliny

K zmesi terc-butylesteru [5-(6-chlórpurin-9-yl)-4-hydroxy-2-metylkarbamoyltetrahydrofuran-3-yl]karbámovej kyseliny (500 mg, 1,2 mmol) a (3-metylizoxazol-5-ylmetoxy)-benzylamínu (1,4 mmol) v bezvodom etanole (10 ml) sa pridá trietylamin (0,5 ml, 3,6 mmol). Reakčná zmes sa zahreje na 65°C a potom 15 hodín mieša pri teplote spätného toku za bezvodých podmienok, potom sa z nej v rotačnom odparovači odstráni rozpúšťadlo. Produkt sa vopred naadsorbuje na silikagél a prečistí rýchlou chromatografiou. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

Teplota topenia: 135,0 až 137,0°C

C₂₈H₃₃ClN₈O₇. MW 629,08. MS 629,2 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (bs, 1H); 8,41 - 8,33 (mult, 2H); 8,19 (s, 1H); 7,23 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,12 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,07 (bs, 1H); 6,96 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 6,47 (s, 1H); 5,98 (d, 1H, J = 4,6 Hz); 5,91 (bs, 1H); 5,29 (s, 2H); 4,63 (bs, 2H); 4,55 - 4,43 (mult, 1H); 4,28 - 4,17 (mult, 2H); 2,63 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 2,20 (s, 3H); 1,35 (s, 9H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 1

terc-Butylester (2R,3R,4S,5S)-(2-([9-(4-azido-3-hydroxy-5-metylkarbamoyltetrahydrofuran-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]-metyl)-4-chlórfenoxy)octovej kyseliny

Trietylamin (0,3 ml, 2,1 mmol) sa pri teplote miestnosti pridá k roztoku metylamidu (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-chlórpurin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny (302 mg, 0,9 mmol) a terc-butylesteru 2-aminometyl-4-chlórfenoxyoctovej kyseliny (290 mg, 1,07 mmol) v etanole. Reakčná zmes sa 2,5 hodiny zahrieva na 70°C, potom ochladí a vytvorená pevná látka sa premyje chladným etanolom a vysuší. Získa sa 420 mg (81 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky. Alternatívne je možné produkt prečistiť rýchlou chromatografiou (2 až 5% metanol v dichlórmetáne). MS 574 (M+H)⁺. ¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ 8,28 (bs, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,32 (bs, 1H); 7,18 (dd, 1H, J = 8,9, 2,6 Hz); 6,92 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 5,95 (d, 1H, J = 7,1 Hz); 5,03 (dd, 1H, J = 7,1, 4,9 Hz); 4,82 (bs, 2H); 4,83 (s, 2H); 4,39 (m, 2H); 3,0 (s, 1H); 2,8 (s, 3H); 1,4 (s, 9H).

Podobným spôsobom, aký je opísaný v preparatívnom postupe G1, sa pri použití vhodných východiskových látok vyrobia zlúčeniny uvedené v preparatívnych postupoch G2 až G30.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 2

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(3-metyl-izoxazol-5-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 94,0 až 98,0°C

C₂₃H₂₃ClN₁₀O₅. MW 554,96. MS 55,1 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (q, 1H, J = 4,6 Hz); 8,46 (s, 1H); 8,41 (bs, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,23 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,11 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,06 (bs, 1H); 6,48 (s, 1H); 6,29 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 5,97 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,29 (s, 2H); 4,94 (q, 1H, J = 5,6 Hz); 4,63 (bs, 2H); 4,48 - 4,42 (mult, 1H); 4,30 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 2,64 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 2,19 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 3

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

C₂₃H₂₆ClN₉O₅. MW 543,97. MS 544,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (q, 1H, J = 4,6 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,38 (bs, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,21 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,06 (bs, 1H); 6,99 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,31 (dd, 1H, J = 5,4 Hz, J = 2,1 Hz); 5,99 - 5,97 (mult, 1H); 4,97 - 4,95 (mult, 1H); 4,65 (bs, 2H); 4,50 - 4,45 (mult, 1H); 4,35 - 4,29 (mult, 1H); 4,01 - 3,88 (mult, 2H); 3,83 - 3,72 (mult, 2H); 3,65 - 3,60 (mult, 1H); 3,59 - 3,53 (mult, 1H); 2,70 - 2,60 (mult, 4H); 2,05 - 1,95 (mult, 1H); 1,75 - 1,62 (mult, 1H)

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 4

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

C₂₃H₂₆ClN₉O₅. MW 543,97. MS 544,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (quart, 1H, J = 4,6 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,38 (bs, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,21 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,06 (bs, 1H); 6,99 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,31 (dd, 1H, J = 5,4 Hz, J = 2,1 Hz); 5,99 - 5,97 (mult, 1H); 4,97 - 4,95 (mult, 1H); 4,65 (bs, 2H); 4,50 - 4,45 (mult, 1H); 4,35 - 4,29 (mult, 1H); 4,01 - 3,88 (mult, 2H); 3,83 - 3,72 (mult, 2H); 3,65 - 3,60 (mult, 1H); 3,59 - 3,53 (mult, 1H); 2,70 - 2,60 (mult, 4H); 2,05 - 1,95 (mult, 1H); 1,75 - 1,62 (mult, 1H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 5

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(furan-2-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 182,0 až 185,0°C

C₂₃H₂₂ClN₉O₅. MW 539,94. MS 540,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (d, 1H, J = 4,6 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,38 (bs, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,68 (d, 1H, J = 1,9 Hz); 7,23 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,17 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,03 (bs, 1H); 6,60 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 6,45 (dd, 1H, J = 3,1 Hz, J = 1,9 Hz); 6,31 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,98 (d, 1H, J = 6,2 Hz); 5,13 (s, 2H); 4,96 (q, 1H, J = 6,0 Hz); 4,60 (bs, 2H); 4,51 - 4,45 (mult, 1H); 4,31 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 6

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(2,5-dimetylfuran-3-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 85,0 až 87,0°C

C₂₅H₂₆ClN₉O₅. MW 568,00. MS 568,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (q, 1H, J = 4,6 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,33 (bs, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,19 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,05 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,02 (bs, 1H); 6,28 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 6,06 (s, 1H); 5,96 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 4,93 (q, 1H, J = 5,2 Hz); 4,86 (s, 2H); 4,59 (bs, 2H); 4,47 - 4,42 (mult, 1H); 4,29 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,64 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 2,21 (s, 3H); 2,14 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 7

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(5-dimetylaminometylfuran-2-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

C₂₆H₂₉ClN₁₀O₅. MW 597,04. MS 597,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (q, 1H, J = 4,6 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,34 (bs, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,22 - 7,16 (mult, 1H); 7,13 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,00 (bs, 1H); 6,49 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 6,29 (bs, 1H); 6,22 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 5,96 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 5,06 (s, 2H); 4,92 (bs, 1H); 4,56 (bs, 2H); 4,48 - 4,41 (mult, 1H); 4,36 - 4,22 (mult, 1H); 3,28 (bs, 2H); 2,63 (d, 1H, J = 4,6 Hz); 2,14 - 2,04 (mult, 6H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 8

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(thiazol-2-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 88,0 až 92,0°C

C₂₂H₂₁ClN₁₀O₄S. MW 556,99. MS 557,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (q, 1H, J = 4,4 Hz); 8,52 - 8,40 (mult, 2H); 8,24 (s, 1H); 7,84 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 7,77 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 7,25 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,15 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,08 (bs, 1H); 6,31 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,98 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,51 (s, 2H); 5,00 - 4,91 (mult, 1H); 4,72 (bs, 2H); 4,49 (bs, 1H); 4,32 (bs, 1H); 2,66 (d, 3H, J = 4,4 Hz).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 9

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[2-(benzotiazol-2-yl-metoxi)-5-chlórbenzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 95,0 až 100,0°C

C₂₆H₂₃ClN₁₀O₄S. MW 607,05. MS 607,0 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (q, 1H, J = 4,4 Hz); 8,49 (bs, 2H); 8,24 (s, 1H); 8,11 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 8,01 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,52 (t, 1H, J = 7,7 Hz); 7,44 (t, 1H, J = 7,7 Hz); 7,26 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,17 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,10 (bs, 1H); 6,32 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 5,99 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,67 (s, 2H); 5,00 - 4,96 (mult, 1H); 4,80 (bs, 2H); 4,49 (bs, 1H); 4,32 (bs, 1H); 2,66 (d, 3H, J = 4,4 Hz).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 1 0

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[2-(benzofuran-2-yl-metoxi)-5-chlórbenzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 89,0 až 100,0°C

C₂₇H₂₄ClN₉O₅. MW 590,00. MS 590,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (q, 1H, J = 4,4 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,41 (bs, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,63 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,57 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,31 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,26 - 7,20 (mult, 3H); 7,07 (mult, 2H); 6,31 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 5,98 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,35 (s, 2H); 4,95 (q, 1H, J = 5,8 Hz); 4,66 (bs, 2H); 4,48 (bs, 1H)

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 1 1

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(izotiazol-5-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 96,0 až 99,0°C

$C_{22}H_{21}ClN_{10}O_4S$. MW 556,99. MS 557,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (q, 1H, J = 4,6 Hz); 8,51 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,42 (bs, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,24 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,12 - 7,07 (mult, 2H); 6,29 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,97 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,57 (s, 2H); 4,94 (q, 1H, J = 5,8 Hz); 4,67 (bs, 2H); 4,49 - 4,41 (mult, 1H); 4,30 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,65 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 1 2

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(tiofen-2-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 91,0 až 112,0°C

$C_{23}H_{22}ClN_9O_4S$. MW 556,01. MS 556,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (q, 1H, J = 4,6 Hz); 8,46 (s, 1H); 8,42 (bs, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,52 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 7,25 - 7,18 (mult, 2H); 7,13 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,03 (bs, 1H); 7,01 - 6,98 (mult, 1H); 6,30 (bs, 1H); 5,97 (d, 1H, J = 6,2 Hz); 5,34 (s, 2H); 4,97 - 4,90 (mult, 1H); 4,62 (bs, 2H); 4,48 - 4,41 (mult, 1H); 4,30 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,64 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 1 3

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(chinolin-2-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 117,0 až 120,0°C

$C_{28}H_{25}ClN_{10}O_4$. MW 601,03. MS 601,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (q, 1H, J = 4,6 Hz); 8,47 (bs, 1H), 8,46 (s, 1H); 8,37 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 8,24 (s, 1H); 8,03 - 7,92 (mult, 2H); 7,80 - 7,67 mult, 2H); 7,58 (t, 1H, J = 7,1 Hz); 7,18 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,1 Hz); 7,12 (bs, 1H); 7,07 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,30 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,97 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,42 (s, 2H); 4,95 (q, 1H, J = 5,2 Hz); 4,78 (bs, 2H); 4,51 - 4,44 (mult, 1H); 4,30 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,64 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 1 4

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(4-metyl-
-[1,2,3]tiadiazol-5-ylmetoxy)benzylamino}purin-9-yl}-4-
-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 105,0 až 107,0°C

$C_{22}H_{22}ClN_{11}O_4S$. MW 572,01. MS 572,0 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (q, 1H, J = 4,8 Hz); 8,46 (s, 1H); 8,42 (bs, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,27 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,16 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,09 (bs, 1H); 6,30 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,96 (d, 1H, J = 6,6 Hz); 5,57 (s, 2H); 4,94 (q, 1H, J = 5,2 Hz); 4,63 (bs, 2H); 4,49 - 4,42 (mult, 1H); 4,30 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 2,70 - 2,60 (mult, 6H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 1 5

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(naftalen-
-1-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydro-
furán-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 115,0 až 119,0°C

$C_{29}H_{26}ClN_9O_4$. MW 600,04. MS 600,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (q, 1H, J = 4,8 Hz); 8,44 (s, 1H); 8,38 (bs, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,14 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,98 - 7,86 (mult, 2H); 7,70 (d, 1H, J =

6,6 Hz); 7,59 - 7,43 (mult, 3H); 7,32 - 7,21 (mult, 2H); 7,06 (bs, 1H); 6,29 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 5,96 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,61 (s, 2H); 4,93 (q, 1H, J = 5,6 Hz); 4,62 (bs, 2H); 4,49 - 4,42 (mult, 1H); 4,30 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 2,64 (d, 3H, J = 4,8 Hz).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 1 6

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-chlór-2-hydroxy-benzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,04 (bs, 1H); 8,63 (q, 1H, J = 4,6 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,40 (bs, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,05 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,5 Hz); 7,00 (bs, 1H); 6,77 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,30 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,96 (d, 1H, J = 6,2 Hz); 4,94 (q, 1H, J = 5,8 Hz); 4,56 (bs, 2H); 4,49 - 4,43 (mult, 1H); 4,30 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 2,65 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 1 7

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benzyloxy-5-chlór-benzylamino)-2-chlórpurin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 1 8

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-chlór-2-fenetyloxy-benzylamino)-2-chlórpurin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 1 9

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-[5-chlór-2-(1-fenyletoxy)benzylamino]purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 2 0

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmetoxy)benzylamino}purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 2 1

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[1-(2-benzyloxy-5-chlórphenyl)ethylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 2 2

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benzyloxy-5-brómbenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 2 3

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benzyloxy-5-fluórbenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 2 4

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benzyloxy-5-jódbenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 2 5

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benzyloxy-5-trifluórmethylbenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 2 6

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benzyloxy-5-
-kyanobenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydro-
furán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 2 7

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benzyloxy-5-
-methylbenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydro-
furán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 2 8

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benzyloxy-5-
-vinylbenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydro-
furán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 2 9

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benzyloxy-5-
-etynylbenzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydro-
furán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G 3 0

Metylamid 3-azido-5-{6-[5-chlór-2-(3,5-dimetylizoxazol-4-
-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-
-2-karboxylovej kyseliny

C₂₄H₂₅ClN₁₀O₅. MW 568.98. MS 569.1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 (quart, 1H, J = 4,8 Hz); 8,40 (s, 1H); 8,35 (bs, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,25 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,11 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,07 (bs, 1H); 6,28 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 6,05 (d, 1H, J = 6,6 Hz); 4,95 (s, 2H); 4,85 - 4,77 (mult, 1H); 4,67 - 4,52 (mult, 2H); 4,49 - 4,42 (mult, 1H); 4,39 - 4,32 (mult, 1H); 2,65 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 2,38 (s, 3H); 2,22 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p H 1

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-chlórpurin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

Trietylamín (4,4 ml, 0,032 ml) sa pridá k roztoku metylamidu (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-chlórpurin-9-yl)-4-acetoxytetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny (4 g, 0,011 mmol) v metanole (80 ml). Vzniknutá zmes sa 15 hodín mieša a potom skoncentruje. Zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou (5% metanol v dichlórmetáne). Získa sa 2,7 g (77 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bezfarbej pevnej látky. MS 339 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,62 (bs, 1H), 5,98 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,07 (t, 1H, J = 6,2 Hz), 4,65 (dd, 1H, J = 5,4, 2,7 Hz), 4,58 (m, 1H), 4,2 (bs, 1H), 2,88 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 1,67 (bs, 1H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p I 1

Alternatívna príprava metylamidu (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-chlórpurin-9-yl)-5-metylkarbamoyltetrahydrofuran-2-karboxylovej kyseliny

K roztoku 4-azido-2-(6-chlórpurin-9-yl)-5-metylkarbamoyltetrahydrofuran-3-ylesteru octovej kyseliny (1,1 g, 2,9 mmol) v bezvodom metanole (100 ml), ochladenému na 0°C sa pridá metylamín (1,2 ml, 8,6 mmol). Výsledný roztok sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti za bezvodých podmienok, potom sa z nej v rotačnom odparovači odstráni rozpúšťadlo. Pevný zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou (7% metanol v dichlórmetáne). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej peny.

C₁₁H₁₁ClN₈O₃. MW 338,72. MS 339,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,01 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 8,22 (q, 1H, J = 4,2 Hz); 6,41 (dd, 1H, J = 5,2 Hz, J = 2,1 Hz); 6,12 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 5,03 (q, 1H, J = 5,2 Hz); 4,57 - 4,47 (mult, 1H); 4,41 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 2,61 (d, 3H, J = 4,2 Hz).

Preparatívny postup J1

Glykozidácia

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-chlórpurin-9-yl)-4-acetoxymurán-2-karboxylovej kyseliny

6-Chlórpurin (20,4 g, 0,132 mmol) sa suspenduje v hexametyldisilazáne (165 ml). Vzniknutá suspenzia sa zahreje na 110°C a po 2 hodinách sa vzniknutá homogénna zmes skoncentruje. Pevný zvyšok sa dvakrát rekoncentruje z toluénu a na 1 hodinu umiestni do vysokého vákua. Získaná pevná látka sa zmieša s metylamidom 1,2-bis-O-acetyl-3-azido-3-deoxy-D-ribofuránurónovej kyseliny (12,7 g, 0,044 mol) a výsledná zmes sa rozpustí v bezvodom dichlóretáne (350 ml). K zmesi sa pridá molekulárne sito 4A (15 g), zmes sa 15 minút mieša a pridá sa k nej TMSOTf (16,0 ml, 0,088 mol). Reakčná zmes sa 2 hodiny zahrieva na 60°C, ochladí a rozloží opatrným prídavkom nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (200 ml). K výslednej zmesi sa pridá etylacetát (350 ml) a etylacetátová zmes sa prefiltruje cez sklenenú fritu. Filtrát sa extrahuje etylacetátom (3x). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia síranom sodným, prefiltrujú a filtrát sa skoncentruje. Zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou (15% a potom 20% acetón v dichlórmetáne). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (10,6 g) vo forme špinavo bielej peny. MS 381 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,8 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,6 (bs, 1H), 6,13 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 5,87 (dd, 1H, J = 7,0, 5,6 Hz), 4,85 (dd, 1H, J = 5,6, 3,0 Hz), 4,58 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 2,9 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 2,11 (s, 3H).

Pri použití podobného spôsobu, aký je opísaný v preparatívnom postupe J1, sa zo zodpovedajúcich východiskových látok vyrobí zlúčenina z preparatívneho postupu J2.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p J 2

Metylamid (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(2,6-dichlórpurin-9-yl)-
-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p K 1

Metylamid 1,2-bis-O-acetyl-3-azido-3-deoxy-D-ribofurán-
urónovej kyseliny

Metylamid 3-azido-3-deoxy-1,2-O-izopropylidén- α -
-D-ribofuránurónovej kyseliny (12 g, 0,05 mmol) sa rozpustí
v kyseline octovej (150 ml) a acetanhydridu (50 ml). Výsledná
zmes sa ochladí v ľadovom kúpeli a pridá sa k nej roztok ky-
seliny sírovej (1 ml v 5 ml kyseliny octovej). Výsledná zmes
sa nechá zahriať na teplotu miestnosti, 18 hodín mieša a
prikvapká k nasýtenému roztoku hydrogenuhličitanu sodného
(2 litre). Vzniknutá zmes sa extrahuje chloroformom (3x).
Spojené organické vrstvy sa premyjú vodou (2x) a nasýteným
hydrogenuhličitanom sodným (2x) a vodným roztokom chloridu
sodného (1x), vysuší síranom sodným, prefiltrujú a filtrát
sa skoncentruje. Získa sa zmes anomérnych acetátov vo forme
zlatohnedého oleja.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L 1

Metylamid 3-azido-3-deoxy-1,2-O-izopropylidén- α -D-ribo-
furánurónovej kyseliny

Oxalylchlorid (15 ml) sa pri 0°C pridá k roztoku
3-azido-3-deoxy- α -D-ribofuránurónovej kyseliny (30 g) v bez-
vodom tetrahydrofuráne (250 ml). K vzniknutej zmesi sa pridá
dimetylformamid (1 ml). Reakčná zmes sa nechá zahriať na
teplotu miestnosti, pri ktorej sa začne vyvíjať plyn. Po
5 hodinách sa zmes skoncentruje a zvyšok sa rozpustí v
dichlórmétáne (100 ml). Dichlórmétánový roztok sa ochladí

na 0°C a pomaly sa k nemu pridá roztok metylamínu v tetrahydrofuráne (260 ml 2M roztoku). Po 30 minútach sa reakčná zmes zriedi vodou (500 ml) a vodná zmes sa extrahuje chloroformom (3x). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom sodným, prefiltrujú a skoncentrujú. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme svetlohnedej pevnej látky. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,39 (bs, 1H), 5,80 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 4,67 (dd, 1H, $J = 4,0, 3,7$ Hz), 4,42 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 3,6 (dd, 1H, $J = 9,3, 4,0$ Hz), 2,9 (d, 3H, $J = 5,0$ Hz), 1,54 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p M 1

Metylester (2S,3S,4R,5R)-4-acetoxy-3-azido-5-(6-chlórpurin-9-yl)tetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny

Roztok 6-chlórpurínu (4,96 g, 32 mmol) a hexametyldisilazánu (40 ml) sa 3 hodiny zahrieva na 100°C za bezvodých podmienok. Výsledná zmes sa nechá schladnúť na teplotu miestnosti a skoncentruje v rotačnom odparovači pri použití toluénu (3 x 50 ml) na uľahčenie odstránenia rozpúšťadla. Pevný zvyšok sa na 15 minút umiestni pod vysoké vákuum, potom sa k nemu pridá bezvodý acetonitril (50 ml). Metylester 1,2-bis-O-acetyl-3-azido-3-deoxy-D-ribofuránurónovej kyseliny (3,09 g, 10,7 nmol) sa rozpustí v bezvodom acetonitrile (20 ml) a pridá k reakčnej zmesi. K reakčnej zmesi sa pridá trimetylsilyltrifluórmétánsulfonát (7,5 ml, 41,4 mmol). Reakčná zmes sa 15 hodín mieša za bezvodých podmienok pri 70°C, potom rozloží nasýteným vodným hydrogenuhličitanom sodným (200 ml) a pridá sa k nej voda (160 ml). Výsledná zmes sa extrahuje etylacetátom (4 x 100 ml), vysuší síranom sodným a skoncentruje v rotačnom odparovači. Pevný zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou (hexán : etylacetát, 7 : 3).

Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (2,88 g) vo forme bielej peny.

Teplota topenia 94,0 až 96,0°C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,73 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 6,36 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz); 5,83 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz); 4,83 - 4,77 (mult, 1H); 4,65 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz); 3,84 (s, 3H); 2,14 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p N 1

Metylester 1,2-bis-O-acetyl-3-azido-3-deoxy-4-ribofurán-
urónovej kyseliny

Zmieša sa etylester 3-azido-3-deoxy-1,2-O-izopropylidén- α -D-ribofuránurónovej kyseliny (4,85 g, 20 mmol), koncentrovaná kyselina sírová (5,5 ml), ľadová kyselina octová (65 ml) a acetanhydrid (18 ml, 20 mmol). Výsledná zmes sa 15 hodín mieša pri teplote miestnosti za bezvodých podmienok a potom vyberie do vody (500 ml). Vodná zmes sa pevným hydroxidom sodným zneutralizuje na pH 7 a extrahuje etylacetátom (3 x 250 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú nasýteným vodným chloridom sodným (500 ml), vysušia síranom sodným a skoncentrujú v rotačnom odparovači. Pevný zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou pri použití zmesi hexánu a etylacetátu v pomere 2 : 1. Získa sa 3,09 g titulnej zlúčeniny vo forme číreho bezfarebného oleja.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,18 (s, 1H); 5,33 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz); 4,53 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 4,44 - 4,38 (mult, 1H); 3,83 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,08 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p O 1

Metylester 3-azido-3-deoxy-1,2-O-izopropylidén- α -D-ribo-
furánurónovej kyseliny

K roztoku 3-azido-3-deoxy-1,2-izopropylidén- α -D-ribofuránurónovej kyseliny (4,23 g, 18 mmol) v dimetylformamide (50 ml) sa pridá uhličitan draselný (3 g, 22 mmol) a jódmétán (2,3 ml, 37 mmol). Reakčná zmes sa 15 hodín mieša pri teplote miestnosti za bezvodých podmienok a potom vyberie do etylacetátu (500 ml). Etylacetátová zmes sa premyje vodou (500 ml), nasýteným vodným hydrogenuhlčitanom sodným (2 x 50 ml) a nasýteným vodným chloridom sodným (500 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom sodným a koncentrujú v rotačnom odparovači. Olejovitý zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou pri použití zmesi hexánu a etylacetátu v pomere 7 : 3. Získa sa 4,45 g zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme číreho bezfarebného oleja.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,89 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 4,74 - 4,68 (mult, 1H), 4,53 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 3,82 (s, 3H), 3,69 - 3,63 (mult, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p P 1

3-Azido-3-deoxy-1,2-izopropylidén- α -D-ribofuránurónová kyselina

Roztok 3-azido-1,2,5,6-bis-O-izopropylidén-3-deoxy-D-alofuranózy (451 g, 1,58 mol) v dietylétere (4,5 litru) sa pri teplote okolia, ktorá sa udržiava pomocou vodného kúpeľa, zmieša s kyselinou jodistou (540 g, 2,37 mol). Po 24 hodinách sa vyzrážaná soľ odfiltruje a premyje éterom. Filtrát sa koncentruje a surový aldehyd sa pridá k zmesi chloroformu (2,5 litru), acetonitrilu (2,5 litru) a vody (3,4 litru). K vzniknutej zmesi sa za intenzívneho miešania pri teplote miestnosti udržiavanej pri použití vodného kúpeľa pridá jodistan sodný (1211 g, 5,67 mol) a hydrát chloridu rutenitého (14,5 g, 0,69 mol). Po 20 hodinách sa vzniknutá zmes zriedi chloroformom (4 litre) a vodou (4 litre). Výsledná zmes sa prefiltruje cez pomocnú filtračnú látku Celit. Vrstvy sa oddelia a vodná fáza sa extrahuje chloroformom.

Spojené organické vrstvy sa skoncentrujú pri zníženom tlaku a zvyšok sa rozdelí medzi nasýtený vodný hydrogenuhličitan sodný (2 litre) a etylacetát (3 litre). Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa extrahuje etylacetátom (2 litre). Vodná vrstva sa okyslí 2M kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje etylacetátom (3 x 3 litre). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom sodným, prefiltrujú a skoncentrujú. Získa sa 208 g zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme špinavo bielej pevnej látky. Tento produkt je podľa TLC a NMR čistý. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,5 (bs, 1H), 5,95 (d, 1H, $J = 3,7$), 4,8 (dd, 1H, $J = 4,0, 3,7$ Hz), 4,6 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz), 3,72 (dd, 1H, $J = 9,5, 4,0$ Hz), 1,58 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p Q 1

3-Azido-1,2,5,6-bis-O-izopropylidén-3-deoxy-D-alofuranóza

Anhydrid trifluórmétánsulfónovej kyseliny (1500 g, 5,3 mmol) sa pri -15°C prikvapká k roztoku pyridínu (493 g, 6,2 mol) v dichlórmétáne (7,5 litru). Po 30 minútach sa k vzniknutej zmesi pridá roztok 1,2,5,6-bis-O-izopropylidén-D-glukofuranózy (735 g, 2,84 mol) vo forme roztoku v dichlórmétáne (2,5 litru). Po 1 hodine sa reakčná zmes rozloží prikvapkaním vody (4 litre) a nechá zahriať na 0°C . Vrstvy sa oddelia a organická vrstva sa vysuší síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje na červený olej. Vzniknutý trifluórmétánsulfonát sa ihneď rozpustí v dimetylformamide (8 litrov). Výsledný roztok sa zmieša s azidom sodným (554 g, 8,5 mol). Získaná zmes sa zahreje na 35°C a po 18 hodinách naleje do vody (12 litrov). Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (3 x 4 litre). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodou (2 x 3 litre) a vodným roztokom chloridu sodného (1 x 3 litre), vysušia síranom sodným, prefiltrujú a filtrát sa skoncentruje. Zvyšok sa vopred naadsorbuje na silikagél a prečistí rýchlou chromatografiou pri použití zmesi hexánu a etylacetátu najskôr v pomere

6 : 1 a potom 4 : 1. Získa sa 228 g zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bezfarebného oleja. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,77 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 4,7 (dd, 1H, $J = 4,4, 3,7$ Hz), 4,15 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,5 (dd, 1H, $J = 9,1, 4,4$ Hz), 1,56 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p R 1

5-Chlór-2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmetoxy)benzylamín

30% roztok chlorovodíka v étere (0,5 ml) sa pridá k roztoku terc-butylesteru [5-chlór-2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmetoxy)benzyl]karbámovej kyseliny (146 mg, 0,43 mmol) v metanole (5 ml). Vzniknutá zmes sa cez noc mieša, potom skoncentruje a zvyšok sa triture s éterom, odfiltruje, premyje éterom a vysuší. Získa sa 76 mg zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,4 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p S 1

terc-Butylester (5-chlór-2-kyanometoxybenzyl)karbámovej kyseliny

Diterc-butyldikarbonát (0,45 g, 2,03 mmol) sa pri teplote okolia pridá k roztoku (2-aminometyl-4-chlórfenoxy)-acetonitrilu (0,2 g, 1,01 mmol) a trietylamínu (0,57 ml, 4 mmol) v suchom tetrahydrofuráne (10 ml). Po 4 hodinách sa reakčná zmes zriedi etylacetátom (30 ml). Etylacetátová zmes sa premyje 1M roztokom kyseliny chlorovodíkovej (1x), nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (1x) a vodným roztokom chloridu sodného (1x), vysuší síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje. Zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou pri použití 5 až 20% etylacetátu v

hexáne. Získa sa 218 mg (74 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bezfarbej pevnej látky. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7,3 (m, 2H), 6,92 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 4,91 (bs, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 1,41 (s, 9H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p T 1

terc-Butylester 2-aminometyl-4-chlórphenoxyoctovej kyseliny

Raney-nikel (asi 0,5 g) sa pridá k miešanému roztoku terc-butylesteru 2-kyano-4-chlórphenoxyoctovej kyseliny (560 mg, 0,21 mmol) v metanole (25 ml) obsahujúcim 1 ml nasýteného hydroxidu amónneho. Výsledná zmes sa umiestni pod atmosféru vodíka s tlakom 275 kPa, 2 hodiny trepe, potom prefiltruje a filtrát sa skoncentruje. Zvyšok sa rozdelí medzi 1M kyselinu chlorovodíkovú a éter. Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa extrahuje éterom. Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa opäť extrahuje éterom. Vodná vrstva sa roztokom uhličitanu draselného zalkalizuje na pH asi 10 a extrahuje éterom (3x). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým, prefiltrujú a filtrát sa skoncentruje. Získa sa 360 mg zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme oleja. MS 272 $(\text{M}+\text{H})^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,22 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,61 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 4,5 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,62 (bs, 2H), 1,41 (s, 9H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p U 1

terc-Butylester 2-kyano-4-chlórphenoxyoctovej kyseliny

Hydrid sodný (96 mg, 4,1 mmol) sa pri -10°C pridá k roztoku 2-kyano-4-chlórphenolu (0,5 g, 3,26 mmol) v bezvodom dimetylformamidu (6 ml). Po 15 minútach vznikne homogénna zmes, ku ktorej sa prikvapká terc-butylbromacetát. Po 2 hodinách sa zmes rozloží vodou a vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (2x). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodou (2x),

vodným roztokom chloridu sodného (1x), vysušia síranom sodným, prefiltrujú a filtrát sa skoncentruje. Zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou pri použití 10% etylacetátu v hexánoch. Získa sa 850 mg zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bezfarebného sirupu (97 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,46 (dd, 1H, $J = 9,1, 2,7$ Hz), 6,78 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 4,63 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p V 1

(-)-5-Chlór-2-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)benzylamín

Hydrochlorid 5-chlór-2-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)-benzylamínu sa najskôr premení na voľnú bázu, ktorá sa podrobí chirálnej HPLC. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

$[\alpha]_{22} = -23,57^\circ$ ($c = 0,140$, MeOH)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,35 (bs, 3H); 7,49 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz); 7,37 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,7$ Hz); 7,07 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); 4,00 - 3,90 (mult, 4H); 3,80 - 3,70 (mult, 2H); 3,65 - 3,60 (mult, 1H); 3,60 - 3,55 (mult, 1H); 2,75 - 2,71 (mult, 1H); 2,05 - 1,95 (mult, 1H); 1,77 - 1,63 (mult, 1H).

Podobným spôsobom, aký je opísaný v preparatívnom postupe V1, sa vyrobí zlúčenina z nasledujúceho preparatívneho postupu V2.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p V 2

(+)-5-Chlór-2-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)benzylamín

Hydrochlorid 5-chlór-2-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)-benzylamínu sa najskôr premení na voľnú bázu, ktorá sa podrobí chirálnej HPLC. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

$[\alpha]_{22} = +16,32^\circ$ ($c = 0,190$, MeOH)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (bs, 3H); 7,49 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz); 7,37 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,7$ Hz); 7,07 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); 4,00 - 3,90 (mult, 4H); 3,80 - 3,70 (mult, 2H); 3,65 - 3,60 (mult, 1H); 3,60 - 3,55 (mult, 1H); 2,75 - 2,71 (mult, 1H); 2,05 - 1,95 (mult, 1H); 1,77 - 1,63 (mult, 1H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 1

Hydrochlorid 5-chlór-2-(2-morfolin-4-yletoxy)benzylamínu

Roztok 5-chlór-2-(2-morfolin-4-yletoxy)benzonitrilu (412 mg, 1,54 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (15 ml) sa pri teplote miestnosti pridá k roztoku lítiumalumíniumhydridu (3,53 ml, 1,0M v tetrahydrofuráne). Reakčná zmes sa 15 hodín mieša pri teplote miestnosti za bezvodých podmienok, potom ochladí na 0°C a pridá sa k nej 1M vodný hydroxid sodný (0,54 ml). Vzniknutá zmes sa 0,5 hodiny mieša pri 0°C , potom sa z nej odfiltruje pevná látka, ktorá sa premyje tetrahydrofuránom. Filtrát sa skoncentruje v rotačnom odparovači a vzniknutá pevná látka sa rozpustí v 30 ml absolútneho etanolu. K reakčnej zmesi sa pridá vodný HCl roztok (1,0M, 1,7 ml). Zo vzniknutej zmesi sa v rotačnom odparovači odparí rozpúšťadlo a výsledná pevná látka sa triture s dietyléterom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$. MW 270,76. MS 271,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 - 7,40 (mult, 2H); 7,13 (d, 1H, $J = 5,9$); 4,34 (bs, 2H); 4,15 (s, 2H); 3,79 (bs, 4H); 3,35 - 3,25 (mult, 4H); 3,08 (bs, 2H); 2,83 (bs, 2H)

Podobným spôsobom, aký je opísaný v preparatívnom postupe W1, sa zo zodpovedajúcich východiskových látok vyrobia zlúčeniny uvedené v nasledujúcich preparatívnych postupoch W2 až W26.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 2

Hydrochlorid 2-benzyloxy-5-chlórbenzylamínu

Teplota topenia 150,5 až 152,5°C

$C_{14}H_{14}ClNO$. MW 247,73. MS 248,1 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (bs, 3H); 7,49 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,47 - 7,38 (mult, 2H); 7,43 - 7,33 (mult, 3H) 7,32 - 7,25 (mult, 1H); 7,10 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,14 (s, 2H); 3,96 (s, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 3

Hydrochlorid 5-chlór-2-cyklobutylmetoxybenzylamínu

Teplota topenia: 168,0 až 170,0°C

$C_{12}H_{16}ClNO$. MW 225,72. MS 225,8 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,36 (bs, 3H); 7,48 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,36 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,06 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 3,97 (d, 2H, J = 6,4 Hz); 3,92 (bs, 2H); 2,76 - 2,71 (mult, 1H); 2,09 - 1,97 (mult, 2H); 1,97 - 1,77 (mult, 4H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 4

Hydrochlorid 5-chlór-2-(3-metoxybenzyloxy)benzylamínu

Teplota topenia: 159,0 až 160,0°C

$C_{15}H_{16}ClNO_2$. MW 277,75. MS 277,9 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (bs, 3H); 7,51 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,38 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,28 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 7,10 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,06 7,00 (mult, 2H); 6,87 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 5,13 (s, 2H); 3,99 (s, 2H); 3,74 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 5

Hydrochlorid 2-chlór-2-(2,5-dimetoxybenzyloxy)benzylamínu

Teplota topenia: 212,0 až 213,0°C

C₁₆H₁₈ClNO₃. MW 307,78. MS 307,8 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (bs, 3H); 7,50 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,38 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,7 Hz); 7,11 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,02 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 6,96 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,86 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 3,1 Hz); 5,09 (s, 2H); 3,98 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,68 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 6

Hydrochlorid 5-chlór-2-(3-chlórbenzyloxy)benzylamínu

Teplota topenia: 164,0 až 166,0°C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (bs, 3H); 7,58 (s 1H); 7,52 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,50 - 7,37 (mult, 4H); 7,11 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 5,19 (s, 2H); 4,02 (bs, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 7

Hydrochlorid 5-chlór-2-(2-chlórbenzyloxy)benzylamínu

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (bs, 3H); 7,85 - 7,80 (mult, 1H); 7,55 - 7,45 (mult, 2H); 7,45 - 7,35 (mult, 3H); 7,17 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,22 (s, 2H); 4,00 (d, 2H, J = 5,2 Hz).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 8

Hydrochlorid 5-chlór-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetoxy)benzyl-
amínu

Teplota topenia: 105,5 až 108,0°C

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (bs, 3H); 7,49 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz); 7,37 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,7$ Hz); 7,07 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); 4,00 - 3,90 (mult, 4H); 3,80 - 3,70 (mult, 2H); 3,65 - 3,60 (mult, 1H); 3,60 - 3,55 (mult, 1H); 2,75 - 2,71 (mult, 1H); 2,05 - 1,95 (mult, 1H); 1,77 - 1,63 (mult, 1H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 9

Hydrochlorid 5-chlór-2-(4-metylbenzyloxy)benzylamínu

Teplota topenia: 155,0 až 157,0°C

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,33 (bs, 3H); 7,50 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz); 7,40 - 7,35 (mult, 3H); 7,17 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz); 7,12 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz); 5,11 (s, 2H); 3,96 (bs, 2H); 2,28 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 1 0

Hydrochlorid 2-chlór-2-(2-metylbenzyloxy)benzylamínu

Teplota topenia: 176,0 až 178,0°C

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,38 (bs, 3H); 7,53 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz); 7,45 - 7,38 (mult, 2H); 7,25 - 7,17 (mult, 4H); 5,15 (s, 2H); 3,97 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz); 2,31 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 1 1

Hydrochlorid 5-chlór-2-(3-metylbenzyloxy)benzylamínu

Teplota topenia: 137,0 až 140,0°C

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,26 (bs, 3H); 8,49 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz); 7,39 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,7$ Hz); 7,29 - 7,22 (mult, 3H); 7,12 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz); 5,12 (s, 2H); 4,02 - 3,97 (mult, 2H); 2,30 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 1 2

Hydrochlorid 5-chlór-2-(2-metoxybenzyloxy)benzylamínu

Teplota topenia: 199,5 až 200,5°C

$C_{15}H_{16}ClNO_2$. MW 277,75. MS 278,1 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (bs, 3H); 7,51 (d, 1H, J = 2,3 Hz); 7,41 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,37 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,33 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, J = 7,5 Hz); 7,12 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,04 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 6,94 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 5,12 (s, 2H); 3,97 (bs, 2H); 3,81 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 1 3

Hydrochlorid 5-chlór-2-(furan-3-ylmetoxy)benzylamínu

Teplota topenia: 137,0 až 140,0°C

$C_{12}H_{12}ClNO_2$. MW 237,7. MS 238,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (bs, 3H); 7,80 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,49 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,39 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,7 Hz); 7,17 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,62 (s, 1H); 5,03 (s, 2H); 3,92 (q, 2H, J = 5,7 Hz).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 1 4

5-Chlór-2-(4-metoxybenzyloxy)benzylamín

Teplota topenia: 142,0 až 147,0°C

$C_{15}H_{16}ClNO_2$. MW 277,75. MS 278,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,38 (bs, 2H); 8,25 (bs, 1H); 7,50 (d, 1H, J = 2,1 Hz); 7,43 - 7,36 (mult, 3H); 7,14 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,95 - 6,90 (mult, 2H); 5,07 (s, 2H); 3,96 - 3,90 (mult, 2H); 3,73 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 1 5

5-Chlór-2-cyklopentylmetoxybenzylamín

Teplota topenia: 155,0 až 157,0°C

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,34 (bs, 3H); 7,47 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz); 7,36 (dd, 1H, $J = 8,9$ Hz, $J = 2,5$ Hz); 7,06 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz); 3,94 (bs, 2H); 3,88 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz); 2,32 (sept, 1H, $J = 7,5$ Hz); 1,80 - 1,70 (mult, 2H); 1,62 - 1,45 (mult, 4H); 1,38 - 1,28 (mult, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 1 6

Hydrochlorid 5-chlór-2-[3-(2-morfolin-4-yletoxy)benzyloxy]-benzylamínu

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3$. MW 376,89. MS 377,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (bs, 3H); 7,51 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz); 7,39 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,7$ Hz); 7,31 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz); 7,12 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz); 7,07 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 6,93 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz); 5,14 (s, 2H); 4,47 - 4,27 (mult, 2H); 4,02 - 3,98 (mult, 2H); 3,98 - 3,70 (mult, 4H); 3,59 - 3,39 (mult, 4H); 3,35 - 3,25 (mult, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 1 7

Hydrochlorid 5-chlór-2-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)-benzylamínu

Teplota topenia: 105,5 až 108,0°C

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (bs, 3H); 7,49 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz); 7,37 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,7$ Hz); 7,07 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); 4,00 - 3,90 (mult, 4H); 3,80 - 3,70 (mult, 2H); 3,65 - 3,60 (mult, 1H); 3,60 - 3,55 (mult, 1H); 2,75 - 2,71 (mult, 1H); 2,05 - 1,95 (mult, 1H); 1,77 - 1,63 (mult, 1H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 1 8

Hydrochlorid 5-chlór-2-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)benzylamínu

Teplota topenia: 105,5 až 108,0°C

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (bs, 3H); 7,49 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz); 7,37 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,7$ Hz); 7,07 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); 4,00 - 3,90 (mult, 4H); 3,80 - 3,70 (mult, 2H); 3,65 - 3,60 (mult, 1H); 3,60 - 3,55 (mult, 1H); 2,75 - 2,71 (mult, 1H); 2,05 - 1,95 (mult, 1H); 1,77 - 1,63 (mult, 1H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 1 9

Hydrochlorid 5-chlór-2-(furan-2-ylmetoxy)benzylamínu

Teplota topenia: 145,0 až 150,0°C

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (bs, 3H); 7,69 (s, 1H); 7,50 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz); 7,39 (dd, 1H, $J = 8,9$ Hz, $J = 1,9$ Hz); 7,25 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz); 6,60 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz); 6,46 (bs, 1H); 5,14 (s, 2H); 3,89 (d, 2H, $J = 4,4$ Hz).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 2 0

Hydrochlorid 5-chlór-2-(2,2,7,7-tetrametyltetrahydrobis-[1,3]dioxolo[4,5-b;4',5']pyran-5-ylmetoxy)benzylamínu

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (bs, 3H); 7,48 - 7,42 (mult, 1H); 7,34 (dd, 1H, $J = 8,9$ Hz, $J = 2,7$ Hz); 7,13 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz); 5,43 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz); 4,59 (dd, 1H, $J = 8,1$ Hz, $J = 2,3$ Hz); 4,36 - 4,40 (mult, 2H); 4,01 (s, 2H); 4,05 - 3,80 (mult, 3H); 1,30 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz); 1,23 (d, 6H, $J = 11,0$ Hz).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 2 1

5-chlór-2-(5-dimetylaminometylfuran-2-ylmetoxy)benzylamín

$C_{15}H_{19}ClN_2O_2$. MW 294.78. MS 295.2 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (bs, 3H); 7,52 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 7,43 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, J = 2,4 Hz); 7,29 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 6,77 - 6,68 (mult, 2H); 5,18 (s, 2H); 4,39 - 4,34 (mult, 2H); 3,93 (d, 2H, J = 5,6 Hz); 2,76 - 2,61 (mult, 6H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 2 2

Hydrochlorid 5-chlór-2-(naftalen-1-ylmetoxy)benzylamínu

Teplota topenia: 196,0 až 198,0°C

$C_{18}H_{16}ClNO$. MW 297,79. MS 297,9 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (bs, 3H); 8,14 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,7 Hz); 8,03 - 7,92 (mult, 2H); 7,72 (d, 1H, J = 6,9 Hz); 7,63 - 7,41 (mult, 5H); 7,40 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 5,66 (s, 2H); 3,95 (d, 2H, J = 5,6 Hz).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 2 3

Hydrochlorid 5-chlór-2-(4-chlórbenzyloxy)benzylamínu

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (bs, 3H); 7,54 - 7,47 (mult, 3H); 7,46 - 7,35 (mult, 3H); 7,10 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 5,16 (s, 2H); 3,99 (bs, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 2 4

5-Chlór-2-(2,5-dimetylfuran-2-ylmetoxy)benzylamín

Modifikáciou spôsobu opísaného v preparatívnom postupe W1, pri ktorej sa namiesto hydrochloridovej soli

izoluje zlúčenina uvedená v nadpise vo forme voľnej bázy, sa voľná báza, 5-chlór-2-(2,5-dimetylfuran-3-ylmetoxy)-benzonitril, premení na titulnú zlúčeninu. Po rozložení zmesi hydroxidom sodným a filtrácii sa pevná látka premyje tetrahydrofuránom a filtrát sa skoncentruje v rotačnom odparovači. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme svetložltého oleja.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,31 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz); 7,15 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,7$ Hz); 6,98 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); 6,00 (s, 1H); 4,78 (s, 2H); 3,56 (s, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 1,65 (bs, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 2 5

5-Chlór-2-benzylamín

Modifikáciou spôsobu opísaného v preparatívnom postupe W1, pri ktorej sa namiesto hydrochloridovej soli izoluje zlúčenina uvedená v nadpise vo forme voľnej bázy, sa 5-chlór-2-metoxybenzonitril premení na titulnú zlúčeninu. Po rozložení zmesi hydroxidom sodným a filtrácii sa pevná látka premyje tetrahydrofuránom. Filtrát sa skoncentruje v rotačnom odparovači. Výsledný viskózný olej sa vyberie do dietyléteru (100 ml) a vody (100 ml). Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa extrahuje ešte dvakrát dietyléterom. Spojené organické vrstvy sa premyjú vodnou nasýtenou kyselinou chlorovodíkovou, vysušia síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa v rotačnom odparovači odparí rozpúšťač. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltého oleja.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,43 - 7,38 (mult, 1H); 7,25 - 7,15 (mult, 1H); 6,92 (td, 1H, $J = 11$ Hz, $J = 8,7$ Hz); 3,75 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz); 3,65 - 3,55 (mult, 2H); 1,72 (bs, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W 2 6

[3-(2-Morfolin-4-yletoxy)fenyl]metanol

Modifikáciou spôsobu opísaného v preparatívnom postupe W1, pri ktorej sa namiesto pridania vodného HCl roztoku titulná zlúčenina extrahuje ako alkohol, sa 3-(2-morfolin-4-yletoxy)benzaldehyd premení na titulnú zlúčeninu. Po rozložení zmesi hydroxidom sodným a filtrácii sa pevná látka premyje tetrahydrofuránom. Filtrát sa skoncentruje v rotačnom odparovači. Výsledný viskózný olej sa vyberie do dietyléteru (100 ml) a vody (100 ml). Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa extrahuje ešte dvakrát dietyléterom. Spojené organické vrstvy sa premyjú vodným nasýteným chloridom sodným, vysušia síranom horečnatým, prefiltrujú a z filtrátu sa v rotačnom odparovači odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltého oleja.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,18 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz); 6,87 - 6,81 (mult, 2H); 6,76 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 5,17 - 5,09 (mult, 1H); 4,43 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz); 4,04 (t, 2H, $J = 5,6$ Hz); 3,59 - 3,51 (mult, 4H); 2,70 - 2,62 (mult, 2H); 2,50 - 2,38 (mult, 4H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p X 1

5-Chlór-2-(3-metylizoxazol-5-ylmetoxy)benzylamín

Do nádoby obsahujúcej bezvodý 2-propanol (40 ml), hydrát hydrazínu (4 ml) a bezvodý tetrahydrofurán (60 ml) sa pri teplote miestnosti pridá 2-[5-chlór-2-(3-metylizoxazol-5-ylmetoxy)benzyl]izoindol-1,3-dión (5 g, 13 mmol). Reakčná zmes sa 3 hodiny mieša pri 50°C. Pevná látka sa odfiltruje a premyje tetrahydrofuránom. Filtrát sa skoncentruje a zvyšok sa rozpustí v étere (100 ml). Éterový roztok sa premyje 1M hydroxidom sodným (1x) a chloridom sodným, vysuší síranom horečnatým a skoncentruje. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme pevnej látky.

Teplota topenia: 32,0 až 35,0 °C

$C_{12}H_{13}ClN_2O_2$. MW 252,70. MS 253,1 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,37 (d, 1H, J = 2,6 Hz); 7,18 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2,6 Hz); 7,04 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,42 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 3,60 (s, 2H); 2,18 (s, 3H); 1,71 (bs, 2H).

Podobným spôsobom, aký je opísaný v preparatívnom postupe X1, sa z vhodných východiskových látok vyrobia zlúčeniny uvedené v preparatívnych postupoch X2 až X6.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p X 2

5-Chlór-2-(pyridin-3-ylmetoxy)benzylamín

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 8,50 (dd, 1H, J = 4,8 Hz, J = 1,5 Hz); 7,83 (dd, 1H, J = 6,0 Hz, J = 3,1 Hz); 7,42 - 7,35 (mult, 2H); 7,20 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,9 Hz); 7,02 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,13 (s, 2H); 3,67 (s, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p X 3

5-Chlór-2-(thiazol-2-ylmetoxy)benzylamín

Teplota topenia: 74,0 až 76,0 °C

$C_{11}H_{11}ClN_2OS$. MW 254,74. MS 255,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (d, 1H, J = 3,3 Hz); 7,74 (d, 1H, J = 3,3 Hz); 7,39 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,19 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, J = 2,7 Hz); 7,05 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,41 (s, 2H); 3,68 (s, 2H); 1,78 (bs, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p X 4

2-(Benzotiazol-2-ylmetoxy)-5-chlórbenzylamín

Teplota topenia: 72,0 až 79,0°C

$C_{15}H_{13}ClN_2OS$. MW 304,80. MS 305,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,97 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,49 (dd, 1H, J = 8,1 Hz, J = 7,3 Hz); 7,44 - 7,39 (mult, 2H); 7,20 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, J = 2,6 Hz); 7,07 (d, 1H, J = 8,6 Hz); 5,57 (s, 2H); 3,75 (s, 2H); 1,83 (bs, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p X 5

2-(Benzofuran-2-ylmetoxy)-5-chlórbenzylamín

Teplota topenia: 75,5 až 77,0°C

$C_{16}H_{14}ClNO_2$. MW 287,75. MS 288,0 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,54 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,36 (d, 1H, J = 2,1 Hz); 7,28 (t, 1H, J = 7,3 Hz); 7,25 - 7,16 (mult, 2H); 7,13 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,99 (s, 1H); 5,25 (s, 2H); 3,61 (s, 2H); 1,78 (bs, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p X 6

5-Chlór-2-(tiofen-2-ylmetoxy)benzylamín

$C_{12}H_{12}ClNOS$. MW 253,75. MS 254,0 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,53 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, J = 1,2 Hz); 7,40 - 7,36 (mult, 1H); 7,22 - 7,16 (mult, 2H); 7,07 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,3 Hz); 7,04 - 6,98 (mult, 1H); 5,29 (s, 2H); 3,62 (s, 2H); 1,79 (bs, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p Y 1

5-Chlór-2-(izotiazol-5-ylmetoxy)benzylamín

K zmesi 2-[5-chlór-2-(izotiazol-5-ylmetoxy)benzyl]izoindol-1,3-diónu (464 mg, 1,20 mmol), 2-propanolu (20 ml), vody (2,5 ml) a tetrahydrofuránu (25 ml) sa pridá tetrahydroboritan sodný (295 mg, 7,80 mmol). Reakčná zmes sa 16

hodín mieša pri teplote miestnosti, potom sa z nej v rotačnom odparovači odstráni rozpúšťadlo. Olejovitý zvyšok sa vyberie do dichlórmetánu (50 ml). Organická vrstva sa premyje vodou (50 ml), nasýteným vodným chloridom sodným (50 ml), vysuší síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje v rotačnom odparovači. Zvyšok sa vyberie do 2-propanolu (20 ml), ľadovej kyseliny octovej (1,2 ml) a vody (1,0 ml). Reakčná zmes sa v uzatvorenej nádobe 24 hodín zahrieva na 80°C, potom so z nej v rotačnom odparovači odstráni organické rozpúšťadlo. Olejovitý zvyšok sa vyberie do dichlórmetánu (50 ml). Organická vrstva sa premyje vodou (50 ml), nasýteným vodným chloridom sodným (50 ml), vysuší síranom sodným a skoncentruje v rotačnom odparovači. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,50 (s, 1H); 7,42 - 7,38 (mult, 2H); 7,19 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,7$ Hz); 7,02 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); 5,50 (s, 2H); 3,65 (s, 2H); 1,73 (bs, 2H).

Podobným spôsobom, aký je opísaný v preparatívnom postupe Y1, sa z vhodných azidov vyrobia zlúčeniny uvedené v preparatívnych postupoch Y2 a Y3.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p Y 2

5-Chlór-2-(chinolin-2-ylmetoxy)benzylamín

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$. MW 298,77. MS 299,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,40 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz); 8,03 - 7,96 (mult, 2H); 7,76 (t, 1H, $J = 6,8$ Hz); 7,65 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz); 7,60 (t 1H, $J = 6,8$ Hz); 7,42 (s, 1H); 7,18 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz); 7,01 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz); 5,37 (s, 2H); 3,78 (s, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p Y 3

5-Chlór-2-(4-metyl-[1,2,3]tiadiazol-5-ylmetoxy)benzylamín

Teplota topenia: 64,0 až 66,0°C

C₁₁H₁₂ClN₃OS. MW 269,75. MS 270,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,42 (d, 1H, J = 2,3 Hz); 7,25 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,3 Hz); 7,10 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,53 (s, 2H); 3,65 (s, 2H); 2,66 (s, 3H); 1,84 (bs, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p Z 1

2-Benzyloxy-5-kyanobenzylamín

Trifenylfosfín (1,64 g, 6,24 mmol) sa pri 0°C pridá k roztoku 2-benzyloxy-5-kyanobenzylazidu (1,1 g, 4,16 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (10 ml). Po 1 hodine sa k vznikutej zmesi pridá hydroxid amónny (0,5 ml). Výsledná zmes sa zahreje na teplotu miestnosti, cez noc mieša a potom skoncentruje. Zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou pri použití 3% metanolu v dichlórmetáne. Získa sa 677 mg (69 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bezfarebného oleja. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,6 - 7,3 (m, 7H), 6,95 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 5,18 (s, 2H), 3,9 (s, 2H)

Podobným spôsobom, aký je opísaný v preparatívnom postupe Z1, sa zo zodpovedajúcich azidov vyrobia zlúčeniny uvedené v preparatívnych postupoch 72 až 74.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p Z 2

2-Benzyloxy-5-etenylbenzylamín

P r e p a r a t í v n y p o s t u p Z 3

2-Benzyloxy-5-etynylbenzylamín

P r e p a r a t í v n y p o s t u p Z 4

(2-Aminometyl-4-chlórfenoxy)acetonitril

P r e p a r a t í v n y p o s t u p A A 1

2-Benzyloxy-5-trifluórmetylbenzylamín

Lítiumalumíniumhydrid (136 mg, 3,58 mmol) sa pri 0°C pridá k roztoku 2-benzyloxy-5-trifluórmetylbenzylazidu (1,1 g, 3,58 mmol). Po 1 hodine sa reakčná zmes rozloží postupným prídavkom vody (136 µl), 15% hydroxidu sodného (136 µl) a vody (400 µl), zriedi dichlórmetánom, vysuší síranom horečnatým, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje. Zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou pri použití 3% metanolu v dichlórmetáne. Získa sa 825 mg (82 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bezfarebného oleja. MS 282 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,6 - 7,3 (m, 7H), 6,92 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 5,18 (s, 2H), 3,9 (s, 2H), 2,65 (bs, 2H).

Podobným spôsobom, aký je opísaný v preparatívnom postupe AA1, sa z vhodných azidov vyrobí zlúčeniny uvedené v preparatívnych postupoch AA2 až AA5.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p A A 2

2-Benzyloxy-5-brómbenzylamín

P r e p a r a t í v n y p o s t u p A A 3

2-Benzyloxy-5-fluórbenzylamín

P r e p a r a t í v n y p o s t u p A A 4

2-Benzyloxy-5-jódbenzylamín

P r e p a r a t í v n y p o s t u p A A 5

2-Benzyloxy-5-metylbenzylamín

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B B 1

2-Benzyloxy-5-trifluórmetylbenzylazid

DBU (1 ml, 6,62 mmol) a difenylfosforylazid (1,6 ml, 7,5 mmol) sa pri teplote miestnosti pridajú k roztoku 2-benzyloxy-5-trifluórmetylbenzylalkoholu (1,24 g, 4,41 mmol) v bezvodom toluéne (10 ml). Po 3 hodinách sa k vznikutej zmesi pridá voda a vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (3 x). Spojené organické vrstvy sa premyjú 1M kyselinou chlorovodíkovou (1x), vodným chloridom sodným (1x), vysušia síranom sodným, prefiltrujú a filtrát sa skoncentruje pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou pri použití 3% etylacetátu v hexánoch. Získa sa 1,14 g zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bezfarebného oleja (84 %). MS 280 (M-N₂). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,6 - 7,3 (m, 7H), 7,01 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 5,18 (s, 2H), 4,42 (s, 2H)

Podobným spôsobom, aký je opísaný v preparatívnom postupe BB1, sa z vhodných alkoholov vyrobia zlúčeniny uvedené v preparatívnych postupoch BB2 až BB7.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B B 2

2-Benzyloxy-5-brómbenzylazid

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B B 3

2-Benzyloxy-5-fluórbenzylazid

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B B 4

2-Benzyloxy-5-metylbenzylazid

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B B 5

2-Benzyloxy-5-kyanobenzylazid

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B B 6

2-Benzyloxy-5-jódbenzylazid

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B B 7

(2-Azidometyl-4-chlórfenoxy)acetonitril

P r e p a r a t í v n y p o s t u p C C 1

2-Benzyloxy-5-trifluórmetylbenzylalkohol

Uhličitan cézny (2,24 g, 6,9 mmol) sa pri teplote miestnosti pridá k roztoku 2-hydroxy-5-trifluórmetylbenzylalkoholu (886 mg, 4,6 mmol) a benzylbromidu (547 μ l, 4,6 mmol) v bezvodom dimetylformamide (8 ml). Reakčná zmes sa 2 hodiny zahrieva na 50°C, ochladí a zriedi etylacetátom (25 ml). Etylacetátová zmes sa premyje vodou (3 x 25 ml) a vodným chloridom sodným (1 x 25 ml), vysuší síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje. Získa sa 1,3 g zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,6 - 7,3 (m, 7H), 7,01 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 5,18 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 2,8 (bs, 1H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p D D 1

2-Hydroxy-5-trifluórmetylbenzylalkohol

Paraformaldehyd (3,4 g, 0,114 mol) sa počas 6 hodín po 0,5g dávkach pridá k refluxujúcej zmesi 4-trifluórmetyl-fenolu (2,3 g, 0,0142 mol), fenyloborónovej kyseliny (2,1 g, 0,017 mol) a propiónovej kyseliny (530 μ l, 7 mmol) v benzéne za azeotropického odstraňovania vody (Dean-Starkov odlučovač). Po dokončení prídavku sa reakčná zmes ďalšiu hodinu zahrieva, potom ochladí v ľadovom kúpeli a zriedi tetrahydrofuránom. Tetrahydrofuránová zmes sa zmieša s 5 ml 30% roztoku per-oxidu vodíka. Po jednoodhodinovom miešaní sa zmes rozdelí medzi voľu (50 ml) a etylacetát (50 ml). Organická vrstva sa premyje roztokom hydrogensiričitanu sodného (1 x 50 ml), vodným roztokom chloridu sodného (1 x 50 ml), vysuší síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje. Zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou pri použití 30% etylacetátu v hexánoch. Získa sa 950 mg (35 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 7,3 (s, 1H), 6,95 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 4,89 (s, 2H).

Podobným spôsobom, aký je opísaný v preparatívnom postupe DD1, sa zo zodpovedajúceho fenolu vyrobí zlúčenina uvedená v preparatívnom postupe DD2.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p D D 2

2-Hydroxy-5-kyanobenzylalkohol

P r e p a r a t í v n y p o s t u p E E 1

2-Benzyloxy-5-fluórbenzylalkohol

Lítiumaluminiumhydrid (226 mg, 5,95 mmol) sa pri 0°C pridá k roztoku benzylesteru 2-benzyloxy-5-fluórbenzoovej kyseliny (2 g, 5,95 mmol). Reakčná zmes sa zahreje na teplotu miestnosti a po 1 hodine rozloží postupným prídavkom vody (225 µl), 15% hydroxidu sodného (226 µl) a vody (760 µl). Výsledná zmes sa zriedi etylacetátom. Etylacetátová zmes sa vysuší síranom horečnatým, prefiltruje a skoncentruje. Zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou pri použití 10% etylacetátu v hexánoch. Získa sa 1,13 g (82 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bezfarebného oleja. MS 250 ($M+NH_4$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,4 (m, 5H), 7,05 (dd, 1H), J = 9,1, 4,3 Hz), 6,92 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 2,2 (bs, 1H).

Podobným spôsobom, aký je opísaný v preparatívnom postupe EE1, sa z vhodných alkoholov vyrobia zlúčeniny uvedené v preparatívnych postupoch EE2 až EE3.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p E E 2

2-Benzyloxy-5-jódbenzylalkohol

P r e p a r a t í v n y p o s t u p E E 3

2-Benzyloxy-5-metylbenzylalkohol

P r e p a r a t í v n y p o s t u p F F 1

2-Benzyloxy-5-etynylbenzylazid a 2-benzyloxy-5-etenylazid

Lítiumaluminiumhydrid (95 mg, 2,49 mmol) sa pri 0°C pridá k roztoku benzylesteru 2-benzyloxy-5-etynylbenzoovej kyseliny (680 mg, 1,99 mmol) v tetrahydrofuráne (5 ml). Po 15 minútach sa reakčná zmes rozloží postupným prídavkom vody (100 µl), 15% hydroxidu sodného (100 µl) a vody (300 µl). Výsledná zmes sa zriedi etylacetátom (10 ml), vy-

suší síranom horečnatým, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje. Zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou pri použití 10% etylacetátu v hexánoch. Získa sa 600 mg zmesi 2-benzyloxy-5-etynylbenzylalkoholu a 2-benzyloxy-5-etynylbenzylalkoholu v pomere približne 1 : 1. Táto zmes sa rozpustí v toluéne (8 ml). Toluénový roztok sa pri teplote miestnosti zmieša s DBU (0,7 ml, 4,52 mmol) a difenylfosforylazidom (1,1 ml, 5,12 mmol). Po 18 hodinách sa k zmesi pridá voda a vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (3 x). Spojené organické vrstvy sa premyjú 1M kyselinou chlorovodíkovou (1 x) a vodným chloridom sodným (1 x), vysušia síranom sodným, prefiltrujú a filtrát sa skoncentruje pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou pri použití 3,5% tetrahydrofuránu v hexánoch. Zmesové frakcie sa podrobia ďalšej chromatografii pri použití 3% éteru v petrolétere. Získa sa 206 mg 2-benzyloxy-5-etynylbenzylazidu ako rýchlejšie eluovanej frakcie. MS 238 (M-N₂)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,4 (m, 7H), 6,95 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 6,62 (dd, 1H, J = 17,5, 10,5 Hz), 5,61 (d, 1H, J = 17,5 Hz), 5,15 (m, 3H), 4,40 (s, 2H). Ďalšou elúciou sa získa 135 mg 2-benzyl-oxy-5-etynylbenzylazid. MS 236 (M-N₂)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,4 (m, 7H), 7,95 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 5,1 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,0 (s, 1H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G G 1

Benzylester 2-benzyloxy-5-etynylbenzoovej kyseliny

Tetrabutylamóniumfluorid (2,97 ml 1M roztoku v tetrahydrofuráne, 2,97 mmol) sa pri teplote miestnosti pridá k roztoku benzylesteru 2-benzyloxy-5-(2-trimetylsilyletynyl)benzoovej kyseliny (1,07 g, 2,58 mmol) v tetrahydrofuráne (10 ml). Po 30 minútach sa zmes zriedi éterom (20 ml). Éterová zmes sa premyje vodou (3 x 30 ml) a vodným roztokom chloridu sodného (1 x 30 ml), vysuší síranom horečnatým, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje. Zvyšok sa prečistí

rýchlou chromatografiou pri použití 5% etylacetátu v hexánoch. Získa sa 687 mg (78 %) produktu vo forme svetlooranžového oleja. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,52 (dd, 1H, $J = 9,1, 1$ Hz), 7,38 (m, 10H), 6,95 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 5,35 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,0 (s, 1H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p H H 1

Benzylester 2-benzyloxy-5-(2-trimetylsilyletynyl)benzoovej kyseliny

Chlorid difenylfosfínpaladnatý (194 mg, 0,277 mmol), jodid meďný (106 mg, 0,554 mmol) a trietylamin (0,8 ml, 5,44 mmol) sa pri teplote miestnosti pridajú k roztoku benzylesteru 2-benzyloxy-5-jódbenzoovej kyseliny (1,23 g, 2,77 mmol) a trimetylsilylacetylénu (0,5 ml, 3,32 mmol) v bezvodom dimetylformamide (15 ml). Reakčná nádoba sa zakryje hliníkovou fóliou a vzniknutá zmes sa cez noc mieša, potom zriedi etylacetátom (50 ml) a premyje vodou (3x), 1M kyselinou chlorovodíkovou (1x) a vodným chloridom sodným (1x), vysuší síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa koncentruje. Zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou pri použití 5% etylacetátu v hexánoch. Získa sa 1,07 g (93 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme oleja. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,52 (dd, 1H, $J = 9,1, 1$ Hz), 7,38 (m, 10H), 6,95 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 5,31 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 0,1 (s, 9H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p I I 1

Benzylester 2-benzyloxy-5-fluórbenzoovej kyseliny

Benzylbromid (0,86 ml, 7,2 mmol) a uhličitan cézny (2,6 g, 8 mmol) sa pri teplote miestnosti pridá k roztoku 2-hydroxy-5-fluórbenzoovej kyseliny (0,5 g, 3,2 mmol) v bezvodom dimetylformamide (8 ml). Reakčná zmes sa 2 hodiny za-

hrieva na 80°C, ochladí a zriedi vodou (50 ml). Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (3 x 40 ml), spojené organické vrstvy sa premyjú vodou (1 x 50 ml) a vodným chloridom sodným (1 x 50 ml), vysušia síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje. Získa sa 1,02 g zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bezfarebného oleja (93 %). MS: 337 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (dd, 1H, J = 8,7, 3,1 Hz), 7,35 (m, 10H), 7,1 (m, 1H), 6,97 (dd, 1H, J = 9,1, 4,3 Hz), 5,3 (s, 2H), 5,1 (s, 2H).

Podobným spôsobom, aký je opísaný v preparatívnom postupe II1, sa z vhodných východiskových látok vyrobia zlúčeniny uvedené v preparatívnych postupoch II2 a II3.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p I I 2

Benzylester 2-benzyloxy-5-jódbenzoovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p I I 3

Benzylester 2-benzyloxy-5-metylbenzoovej kyseliny

P r e p a r a t í v n y p o s t u p J J 1

2-Benzyloxy-5-brómbenzylalkohol

Tetrahydroboritan sodný (339 mg, 8,93 mmol) sa pri 0°C pridá k roztoku 2-benzyloxy-5-brómbenzaldehydu (2,6 g, 8,93 mmol) v bezvodom etanole (20 ml). Reakčná zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a po 3 hodinách skoncentruje. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte (50 ml) a etylacetátový roztok sa premyje vodou (1 x 25 ml), 1M kyselinou chlorovodíkovou (1 x 25 ml) a vodným chloridom sodným (1 x 25 ml), vysuší síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje. Zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou pri použití 8% etylacetátu v hexáne. Získa sa 2,58 g zlúčeniny

uvedenej v nadpise vo forme bezfarebneho oleja (98 %).

MS 292 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (m, 9H), 6,9 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 5,06 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 2,2 (bs, 1H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p K K 1

2-Benzyloxy-5-brómbenzaldehyd

Benzylbromid (18 ml, 14,9 mmol) a uhličitan cézny (8,1 g, 24,9 mmol) sa pri teplote miestnosti pridajú k roztoku 2-hydroxy-5-brómbenzaldehydu (2 g, 9,95 mmol) v bezvodom dimetylformamide (25 ml). Reakčná zmes sa 2 hodiny zahrieva na 80°C, potom ochladí a zriedi vodou (50 ml). Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (3 x 40 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodou (1 x 50 ml) a vodným chlóridom sodným (1 x 50 ml), vysušia síranom sodným, prefiltrujú a filtrát sa skoncentruje. Zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou pri použití 10% etylacetátu v hexáne. Získa sa 2,67 g zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bezfarebneho oleja (92 %). MS 291 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (s, 1H), 7,6 (dd, 1H, J = 8,9, 2,7 Hz), 7,39 (m, 6H), 6,92 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 5,18 (s, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 1

2-[5-Chlór-2-(3-metylizoxazol-5-ylmetoxy)benzyl]izoindol-1,3-dión

K zmesi 2-[5-chlór-2-hydroxybenzyl]izoindol-1,3-diónu (800 mg, 2,78 mmol), 5-hydroxymetyl-3-metylizoxazolu (373 mg, 3,3 mmol) a trifenylfosfínu (1,0 g, 4,2 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (10 ml) sa pridá dietylazodikarboxylát (0,657 ml, 4,7 mmol). Vzniknutý roztok sa 15 hodín mieša pri teplote miestnosti za bezvodých podmienok, potom sa z nej v rotačnom odparovači odstráni rozpúšťadlo.

Produkt sa vopred naadsorbuje na silikagél a prečistí rých-
chlou chromatografiou. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise
(555 mg, 52 %).

$C_{20}H_{15}ClN_2O_4$. MW 382,81. MS 382,2 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 - 7,79 (mult, 4H); 7,28 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2,6 Hz); 7,18 (d, 1H, J = 2,6 Hz); 7,16 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,39 (s, 1H); 5,25 (s, 2H); 4,67 (s, 2H); 2,17 (s, 3H).

Podobným spôsobom, aký je opísaný v preparatívnom
postupe LL1, sa reakciou východiskovej látky s vhodným alko-
holom vyrobia zlúčeniny uvedené v preparatívnych postupoch
LL2 až LL32.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 2

5-Chlór-2-(2-morfolin-4-yletoxy)benzonitril

Teplota topenia: 78,0 až 80,0°C

$C_{13}H_{15}ClN_2O_2$. MW 266,73. MS 267,2 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,55 - 7,45 (mult, 2H); 6,92 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 4,20 (t, 2H, J = 5,6 Hz); 3,72 (t, 4H, J = 4,6 Hz); 2,86 (t, 2H, J = 5,6 Hz); 2,62 (t, 4H, J = 4,6 Hz).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 3

2-Benzyloxy-5-chlórbenzonitril

Teplota topenia: 75,0 až 76,5°C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,68 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,45 - 7,36 (mult, 4H); 7,35 - 7,28 (mult, 2H); 5,25 (s, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 4

5-Chlór-2-cyklobutylmetoxybenzonitril

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz); 7,65 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,7$ Hz); 7,45 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); 4,06 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz); 2,75 - 2,63 (mult, 1H); 2,05 - 1,95 (mult, 2H); 1,92 - 1,75 (mult, 4H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 5

5-Chlór-2-(3-metoxybenzyloxy)benzonitril

Teplota topenia: 90,0 až 92,0°C

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz); 7,70 (dd, 1H, $J = 8,9$ Hz, $J = 2,5$ Hz); 7,35 - 7,25 (mult, 2H); 7,05 - 6,95 (mult, 2H); 6,88 (dd, 1H, $J = 8,3$ Hz, $J = 2,5$ Hz); 5,25 (s, 2H); 3,73 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 6

5-Chlór-2-(2,5-dimetoxybenzyloxy)benzonitril

Teplota topenia: 99,0 až 102,0°C

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,90 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz); 7,69 (dd, 1H, $J = 8,9$ Hz, $J = 2,7$ Hz); 7,33 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz); 7,02 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz); 6,97 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz); 6,87 (dd, 1H, $J = 8,9$ Hz, $J = 3,1$ Hz); 5,17 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,68 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 7

5-chlór-2-(3-chlórbenzyloxy)benzonitril

Teplota topenia: 101,0 až 104,0°C

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,93 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz); 7,73 (dd, 1H, $J = 8,9$ Hz, $J = 2,7$ Hz); 7,53 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz); 7,47 - 7,36 (mult, 2H); 7,33 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz); 7,25 - 6,95 (mult, 1H); 5,30 (s, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 8

5-Chlór-2-(4-chlórbenzyloxy)benzonitril

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,92 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz); 7,71 (dd, 1H, $J = 9,1$ Hz, $J = 2,7$ Hz); 7,46 (s, 4H); 7,33 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz); 5,27 (s, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 9

5-Chlór-2-(2-chlórbenzyloxy)benzonitril

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,93 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz); 7,73 (dd, 1H, $J = 9,1$ Hz, $J = 2,6$ Hz); 7,64 - 7,59 (mult, 1H); 7,54 - 7,49 (mult, 1H); 7,45 - 7,37 (mult, 3H); 5,32 (s, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 1 0

5-Chlór-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetoxy)benzonitril

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,89 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz); 7,70 (dd, 1H, $J = 9,1$ Hz, $J = 2,7$ Hz); 7,28 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz); 4,13 - 4,00 (mult, 2H); 3,80 - 3,70 (mult, 2H); 3,65 (dd, 1H, $J = 7,7$ Hz, $J = 6,6$ Hz); 3,55 - 3,50 (mult, 1H); 2,70 - 2,60 (mult, 1H); 2,05 - 1,95 (mult, 1H); 1,70 - 1,61 (mult, 1H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 1 1

5-Chlór-2-(4-metylbenzyloxy)benzonitril

Teplota topenia: 106,0 až 108,0°C

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,89 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz); 7,69 (dd, 1H, $J = 9,1$ Hz, $J = 2,7$ Hz); 7,35 - 7,30 (mult, 3H); 7,19 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 5,21 (s, 2H); 2,28 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 1 2

5-Chlór-2-(2-metylbenzyloxy)benzonitril

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz); 7,70 (dd, 1H, $J = 9,1$ Hz, $J = 2,7$ Hz); 7,39 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz); 7,25 - 7,15 (mult, 3H); 5,23 (s, 2H); 2,30 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 1 3

5-Chlór-2-(3-metylbenzyloxy)benzonitril

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz); 7,71 (dd, 1H, $J = 9,2$ Hz, $J = 2,5$ Hz); 7,40 - 7,12 (mult, 5H); 5,24 (s, 2H); 2,31 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 1 4

5-Chlór-2-(2-metoxibenzyloxy)benzonitril

Teplota topenia: 114,0 až 115,0°C

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,89 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz); 7,69 (dd, 1H, $J = 9,1$ Hz, $J = 2,7$ Hz); 7,40 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 7,39 - 7,31 (mult, 2H); 7,05 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz); 6,97 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz); 5,20 (s, 2H); 3,80 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 1 5

5-Chlór-2-(furan-3-ylmetoxy)benzonitril

Teplota topenia: 72,0 až 74,0°C

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,89 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz); 7,81 (s, 1H); 7,73 - 7,67 (mult, 2H); 7,38 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz); 6,56 (s, 1H); 5,13 (s, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 1 6

5-Chlór-2-(4-metoxybenzyloxy)benzonitril

Teplota topenia: 84,0 až 85,0°C

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz); 7,69 (dd, 1H, $J = 9,1$ Hz, $J = 2,7$ Hz); 7,41 - 7,30 (mult, 3H); 6,98 - 6,92 (mult, 2H); 5,18 (s, 2H); 3,73 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 1 7

5-Chlór-2-cyklopentylmetoxybenzonitril

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz); 7,67 (dd, 1H, $J = 9,1$ Hz, $J = 2,7$ Hz); (d, 1H, $J = 9,1$ Hz); 3,99 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz); 2,30 (sept, 1H, $J = 7,4$ Hz); 1,80 - 1,68 (mult, 2H); 1,65 - 1,48 (mult, 4H); 1,38 - 1,26 (mult, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 1 8

3-(2-Morfolin-4-yloxy)benzaldehyd

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. MW 235,29. MS 236,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,94 (s, 1H); 7,51 - 7,43 (mult, 2H); 7,42 (bs, 1H); 7,29 - 7,22 (mult, 1H); 4,14 (t, 2H, $J = 5,6$ Hz); 3,55 (t, 4H, $J = 3,7$ Hz); 2,72 - 2,63 (mult, 2H); 2,50 - 2,43 (mult, 4H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 1 9

5-chlór-2-[3-(2-morfolin-4-yloxy)benzyloxy]benzonitril

$C_{20}H_{21}ClN_2O_3$. MW 372,86. MS 373,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,68 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,29 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 7,25 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,00 (bs, 1H); 6,96 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 6,87 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 5,21 (s, 2H); 4,04 (t, 2H, J = 5,8 Hz); 3,57 - 3,49 (mult, 4H); 2,67 - 2,58 (mult, 2H); 2,42 - 2,38 (mult, 4H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 2 0

5-Chlór-2-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)benzonitril

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,70 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,28 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 4,13 - 4,00 (mult, 2H); 3,80 - 3,70 (mult, 2H); 3,65 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 6,6 Hz); 3,55 - 3,50 (mult, 1H); 2,70 - 2,60 (mult, 1H); 2,05 - 1,95 (mult, 1H); 1,70 - 1,61 (mult, 1H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 2 1

5-Chlór-2-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)benzonitril

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,70 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,28 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 4,13 - 4,00 (mult, 2H); 3,80 - 3,70 (mult, 2H); 3,65 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 6,6 Hz); 3,55 - 3,50 (mult, 1H); 2,70 - 2,60 (mult, 1H); 2,05 - 1,95 (mult, 1H); 1,70 - 1,61 (mult, 1H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 2 2

5-Chlór-2-(furan-2-ylmetoxy)benzonitril

Teplota topenia: 85,0 až 88,0°C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,78 - 7,69 (mult, 2H); 7,44 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 6,64 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 6,46 (bs, 1H); 5,25 (s, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 2 3

5-Chlór-2-(2,2,7-7-tetrametyltetrahydrobis[1,3]dioxolo-
[4,5-b;4',5'-d]pyran-5-ylmetoxy)benzonitril

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,67 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,31 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 5,44 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 4,64 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, J = 1,9 Hz); 4,37 - 4,32 (mult, 2H); 4,30 (dd, 1H, J = 10,4 Hz, J = 4,2 Hz); 4,19 - 4,11 (mult, 1H); 4,08 - 4,02 (mult, 1H); 1,34 (d, 6H, J = 1,5 Hz); 1,26 (d, 6H, J = 10,2 Hz).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 2 4

5-Chlór-2-(2,5-dimetylfuran-3-ylmetoxy)benzonitril

Teplota topenia: 103,0 až 105,0 °C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,70 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,33 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 6,03 (s, 1H); 5,00 (s, 2H); 2,23 (s, 3H); 2,17 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 2 5

5-Chlór-2-(5-dimetylaminometylfuran-2-ylmetoxy)benzonitril

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (dd, 1H, J = 2,7 Hz, J = 1,0 Hz); 7,69 (ddd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz, J = 1,0 Hz); 7,40 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 6,54 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 6,23 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 5,18 (s, 2H); 3,36 (s, 2H); 2,06 (d, 6H, J = 1,0 Hz).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 2 6

2-[5-Chlór-2-(tiazol-2-ylmetoxy)benzyl]izoindol-1,3-dión

Teplota topenia: 205,0 až 205,5°C

$C_{19}H_{13}ClN_2O_3S$. MW 384,84. MS 385,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 - 7,80 (mult, 4H); 7,78 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 7,74 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 7,29 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,19 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,16 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,48 (s, 2H); 4,74 (s, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 2 7

2-[2-(Benzofuran-2-ylmetoxy)-5-chlórbenzyl]izoindol-1,3-dión

Teplota topenia: 155,0 až 156,0°C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 - 7,75 (mult, 4H); 7,59 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,37 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,33 - 7,17 (mult, 5H); 6,98 (s, 1H); 5,29 (s, 2H); 4,69 (s, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 2 8

2-[5-Chlór-2-(izotiazol-5-ylmetoxy)benzyl]izoindol-1,3-dión

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (s, 1H); 7,89 - 7,79 (mult, 4H); 7,42 (s, 1H); 7,30 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,20 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,14 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,56 (s, 2H); 4,73 (s, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 2 9

2-[5-Chlór-2-(tiofen-2-ylmetoxy)benzyl]izoindol-1,3-dión

Teplota topenia: 135,0 až 137,0°C

$C_{20}H_{14}ClNO_3S$. MW 383,86. MS 383,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 - 7,78 (mult, 4H); 7,47 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, J = 1,2 Hz); 7,27 - 7,22 (mult, 1H); 7,19 - 7,12 (mult, 3H); 6,95 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, J = 3,5 Hz); 5,31 (s, 2H); 4,65 (s, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 3 0

2-[5-Chlór-2-(chinolin-2-ylmetoxy)benzyl]izoindol-1,3-dión

Teplota topenia: 190,0 až 192,0°C

C₂₅H₁₇ClN₂O₃. MW 428,89. MS 429,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 8,06 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,90 - 7,80 (mult, 3H); 7,79 - 7,67 (mult, 4H); 7,56 (t, 1H, J = 7,3 Hz); 7,17 - 7,08 (mult, 2H); 6,86 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 5,42 (s, 2H); 5,02 (s, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 3 1

2-[5-Chlór-2-(4-metyl-[1,2,3]tiadiazol-5-ylmetoxy)benzyl]-
izoindol-1,3-dión

Teplota topenia: 205,0 až 208,0°C

C₁₉H₁₄ClN₃O₃S. MW 399,86. MS 400,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (s, 4H); 7,36 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,26 (bs, 1H); 7,19 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,55 (s, 2H); 4,69 (s, 2H); 2,61 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L L 3 2

5-Chlór-2-(naftalen-1-ylmetoxy)benzonitril

Teplota topenia: 128,0 až 130,0°C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 - 8,05 (mult, 1H); 7,97 - 7,85 (mult, 3H); 7,74 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,68 (d, 1H, J = 6,9 Hz); 7,60 - 7,44 (mult, 4H); 5,71 (s, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p M M 1

2-[5-Chlór-2-(pyridin-3-ylmetoxy)benzyl]izoindol-1,3-dión

K roztoku 2-[5-chlór-2-hydroxybenzyl]izoindol-1,3-diónu (300 mg, 1,04 mmol) a hydrochloridu 3-pikolylychloridu (171 mg, 1,04 mmol) v bezvodom N,N-dimetylformamide (10 ml) ochladenému na 0°C sa pridá 60% disperzia hydridu sodného v oleji (104 mg, 2,6 mmol). Reakčná zmes sa 15 hodín mieša pri teplote miestnosti za bezvodých podmienok, potom rozloží prípravkom vody (5 ml) a naleje do deliaceho lievika a pridá sa k nej nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (50 ml). Vodná vrstva sa extrahuje 3 x 50 ml dichlórmetánu. Organické vrstvy sa spoja a premyjú nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (100 ml), vysušia síranom horečnatým, prefiltrujú a filtrát sa skoncentruje v rotačnom odparovači. Zvyšok sa triture s éterom, odfiltruje a vysuší. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

Teplota topenia: 173,0 až 175,0°C

$C_{21}H_{15}ClN_2O_3$. MW 378,82. MS 379,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (s, 1H); 8,49 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 7,84 - 7,78 (mult, 5H); 7,34 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, J = 4,8 Hz); 7,27 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,1 Hz); 7,17 (d, 1H, J = 1,9 Hz); 7,11 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,15 (s, 2H); 4,70 (s, 2H).

Podobným spôsobom, aký je opísaný v preparatívnom postupe MM1, sa zo zodpovedajúcej východiskovej látky vyrobí zlúčenina uvedená v preparatívnom postupe MM2.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p M M 2

2-[2-(Benzotiazol-2-ylmetoxy)-5-chlórbenzyl]izoindol-1,3-dión

Teplota topenia: 209,0 až 211,0°C

$C_{23}H_{15}ClN_2O_3S$. MW 434,90. MS 435,1 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,93 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,88 - 7,76 (mult, 4H); 7,49 (td, 1H, J = 7,7 Hz, J = 1,2 Hz); 7,41 (td, 1H, J = 7,7 Hz, J = 1,2 Hz); 7,29 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,20 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,17 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,63 (s, 2H); 4,80 (s, 2H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p N N 1

4-Metyl[1,2,3]tiadiazol-5-yl)metanol

K zmesi metylesteru 4-metyl-[1,2,3]tiadiazol-5-karboxylovej kyseliny (923 mg, 5,84 mmol) v bezvodom etanole (32 ml) sa pridá tetrahydroboritan sodný (993 mg, 26,2 mmol). Reakčná zmes sa 15 hodín mieša pri teplote miestnosti za bezvodých podmienok, potom ochladí na 0°C a pridá sa k nej nasýtený vodný chlorid amónny (25 ml). Výsledná zmes sa naleje do vody (25 ml) a vodná zmes sa extrahuje dichlórmetánom (4 x 40 ml), vysuší síranom horečnatým a skoncentruje v rotačnom odparovači na olej. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,00 (bs, 1H), 4,78 (s, 2H), 2,51 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p O O 1

Metylester 4-metyl-[1,2,3]tiadiazol-5-karboxylovej kyseliny

4-Metyl-[1,2,3]tiadiazol-5-karboxylová kyselina (1,0 g, 6,94 mmol), koncentrovaná kyselina sírová (866 μl) a metanol (12 ml) sa zmiešajú a vzniknutá zmes sa 15 hodín zahrieva k spätnému toku, potom sa skoncentruje odparením rozpúšťadla v rotačnom odparovači. Zvyšok sa naleje na 15 g ľadu. Výsledná zmes sa zneutralizuje nasýteným vodným hydrogenuhličitanom sodným a vzniknutý roztok sa extrahuje dichlórmetánom (4 x 35 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým, prefiltrujú a filtrát sa skoncentruje v rotačnom odparovači. Produkt sa vopred naadsorbuje na silikagél a prečistí rýchlou chromatografiou. Získa

sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltého oleja.

$C_5H_6N_2O_2S$. MW 158,18. MS 159,0 ($M+H$)⁺

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,87 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p P P 1

3-Deoxy-1,2-O-(1-metyletylidén)-3-[(fenylmetyl)amino]-
-5-O-(trifenylmetyl)- α -ribofuranóza (trojstupňový spôsob)

Stupeň 1:

Do čistej a plynom premytej reakčnej nádoby vyloženej sklom sa predloží dichlórmetán (49,2 litru), ku ktorému sa pridá 1,2-O-(1-metyletylidén)- α -D-xylofuranóza (7,0 kg, 36,8 mmol) a potom pyridín (4,5 litru). Reakčná zmes ochladí na 10 až 15°C a pridá sa k nej tritylchlorid (10,8 kg, 38,6 mol; je pozorovaná určitá exotermická reakcia). Reakčná zmes sa potom 5 hodín mieša pri 20 až 25°C. Úplnosť reakcie sa posúdi pomocou TLC. Surová reakčná zmes sa premyje 5% vodným roztokom kyseliny octovej (2 x 43,5 litru) a vodou (83,3 litru). Organická vrstva obsahujúca 1,2-O-(1-metyletylidén)-5-O-(trifenylmetyl)- α -D-xylofuranózu sa bez vysušenia a izolácie podrobí spracovaniu podľa stupňa 2.

Stupeň 2:

K surovej organickej vrstve obsahujúcej 1,2-O-(1-metyletylidén)-5-O-(trifenylmetyl)- α -D-xylofuranózu v dichlórmetáne sa pri 25 až 30°C pridá bromid draselný (877 g, 7,36 mmol) a potom voda (64,4 litru) a hydrogenuhličitan sodný (15,4 kg). Reakčná nádoba sa ochladí na 0 až 5°C a pridá sa do nej voľný radikál 2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy (TEMPO) (280 g). Pri chladení na 0 až 5°C na plášti sa do reakčnej nádoby za intenzívneho miešania počas 4 hodín pridá 49,2 litrov bielizidla Clorox (ktoré vyvoláva silnú exotermickú reakciu, takže sa prídavok vy-

konáva takou rýchlosťou, aby sa vnútorná teplota udržala v rozmedzí 0 až 5°C). Vzorka reakčnej zmesi sa analýzou ^1H NMR (CDCl_3) skúša na úplnosť reakcie. Potom, čo je reakcia považovaná za úplnú, sa reakčná zmes zriedi dichlórmetánom (144 litrov) a vodou (91 litrov). Fázy sa oddelia a dichlórmetánová fáza sa premyje vodou (2 x 113,6 litru) a vodným chloridom sodným (60,6 litru). Organická vrstva sa skoncentruje za atmosferického tlaku na objem 37,9 až 56,8 litrov a priamo sa použije v stupni 3.

Stupeň 3:

K produktu zo stupňa 2 v dichlórmetáne sa pridá kyselina octová (1,7 litru). Do reakčnej nádoby sa počas 30 minút pridá benzylamín (6 litrov, 56,31 mol), pričom sa roztok chladí na 15°C (na plášti reakčnej nádoby) (pri prídavku spočiatku dôjde k veľmi exotermickej reakcii, obsah sa udržiava na < 30°C). Do reakčnej nádoby sa počas 15 minút pridá triacetoxynátriumbórhydrid (11,6 kg, 51,5 mol). Reakčná zmes sa 12 hodín mieša, potom sa pomocou HPLC vzorky posúdi úplnosť reakcie. Reakčná zmes sa pri teplote 4 až 14°C počas 30 minút zriedi dichlórmetánom (98,4 litru) a 2M hydroxidom sodným (98,4 litru). Fázy sa oddelia a organická vrstva sa extrahuje vodou (37,9 litru) a vodným chloridom sodným (37,9 litru). Organická vrstva sa za atmosferického tlaku skoncentruje na objem 56,8 litru a pridá sa k nej metanol (75,7 litru). Metanolická zmes sa za atmosferického tlaku a pri konečnej teplote par 65°C opäť skoncentruje na objem 64,4 litru, ochladí na 10 až 20°C a cez noc nechá granulovať. Kryštalická pevná látka sa odfiltruje. Získa sa 18,4 kg 3-deoxy-1,2-O-(1-metyletylidén)-3-[(fenylmetyl)-amino]-5-O-(trifenylmetyl)- α -D-ribofuranózy, ktorá podľa výpočtu obsahuje 16% hmotn. metanolu (výťažok 80 % korigovaný vzhľadom na zvyškové rozpúšťadlo z troch stupňov). Táto látka je vhodná na ďalšiu transformáciu v nasledujúcom stupni bez ďalšieho sušenia.

$[\alpha]_D$: +70,75 ($c = 1$, CH_2Cl_2)

Teplota topenia: 116,2 až 116,3°C

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 1,31 (s, 3), 1,47 (s, 3), 2,06 (br s, 1), 2,93 (br s, 1), 3,02 (d, 1, $J=5,3, 10,4$), 3,27 (d, 1, $J=9$), 3,61 (br d, 1, $J=13,7$), 3,76 (m, 1), 3,80 (br d, 1, $J=13,5$), 4,65 (t, 1, $J=4,2$), 5,82 (d, 1, $J=3,9$), 7,16-7,42 (m, 20).

^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO): 26,94, 51,13, 60,60, 63,70, 77,04, 79,12, 86,24, 104,75, 111,32, 127,07, 127,43, 128,07, 128,29, 128,49, 128,78, 140,81, 144,17.

Analýza pre $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{NO}_4$: vyrátané: C 78,28, H 6,76, N 2,69, zistené: C 77,89, H 6,55, N 2,56

P r e p a r a t í v n y p o s t u p Q Q 1

3-Deoxy-1,2-O-(1-metyletylidén)-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]-
- α -D-ribofuranóza (trojstupňový spôsob)

Stupeň 1:

K roztoku 3-deoxy-1,2-O-(1-metyletylidén)-3-[(fenylmetyl)amino]-5-O-(trifenylmetyl)- α -D-ribofuranózy (200 g, 0,383 mol) v toluéne (1000 ml) sa pridá kyselina octová (30 ml) a potom 10% paládium na uhlíku (48 g). Reakčná zmes sa hydrogenuje v Parrovom trepanom zariadení a po 20 hodinách ešte vykazuje 5% obsah východiskovej látky. K zmesi sa teda pridá ďalšia dávka katalyzátoru (9,6 g) a v hydrogenácii sa pokračuje ďalších 20 hodín. Vzniknutý roztok sa prefiltruje cez celit a katalyzátor sa premyje toluénom (200 ml). Roztok surovej 3-amino-3-deoxy-1,2-O-(1-metyletylidén)-5-O-(trifenylmetyl)- α -D-ribofuranózy sa priamo použije v nasledujúcom stupni.

Stupeň 2:

K roztoku získanému v stupni 1 sa pridá voda (2 litre) a hydrogenuhlícitan sodný (128,8 g). K výslednej

zmesi sa za dôkladného miešania postupne, aby sa zabránilo peneniu, počas 5 minút pridá p-nitrobenzoylchlorid (71,1 g, 0,383 mol). Po ďalších 5 minútach je reakcia podľa HPLC úplná. Fázy sa oddelia a organická vrstva sa vysuší síranom horečnatým a prefiltruje. Získa sa surová 3-deoxy-1,2-O-(1-metyletylidén)-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]-5-O-(trifenylmetyl)- α -ribofuranóza, ktorá sa priamo použije v nasledujúcom stupni.

Stupeň 3:

K surovému 3-deoxy-1,2-O-(1-metyletylidén)-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]-5-O-(trifenylmetyl)- α -ribofuranózovému roztoku zo stupňa 2 sa pridá metanol (890 ml) a koncentrovaná kyselina chlorovodíková (0,6 ml). Priebeh reakcie sa monituje pomocou HPLC. Po 3,5 hodine zmes ešte obsahuje niekoľko percent východiskovej látky a tiež niekoľko percent vedľajších produktov. Reakčná zmes sa rozloží prídavkom hydrogenuhličitanu sodného (18,5 g). Roztok sa skoncentruje, pričom na úplné odstránenie metanolu sa využije vákuum. Ku koncu sa roztok za atmosferického tlaku zahrieva na vnútornú teplotu 60°C, pridá sa k nemu voda a vodná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a nechá cez noc granulovať. Pevná látka sa odfiltruje, premyje toluénom (200 ml) a vysuší za vákua pri 40 až 45°C. Získa sa 117,5 g 3-deoxy-1,2-O-(1-metyletylidén)-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]- α -D-ribofuranózy s 8,7% obsahom popolovín (zvyškový hydrogenuhličitan sodný). To vedie ku korigovanému výťažku 107 g (83 %). Čistota získaného produktu je dostatočná, aby sa dal použiť v nasledujúcich stupňoch syntézy. Analyticky čistý produkt je možné získať po resuspendovaní v zmesi toluénu a vody.

$[\alpha]_D$: +53,25 (c = 1, CH₂Cl₂)

Teplota topenia: 187,2 až 187,6°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1,38 (s, 3), 1,58 (s, 3), 3,18 (dd, 1, $J=6,6, 7,7$), 3,72-3,80 (m, 1), 3,87-3,94 (m, 2), 4,43 (ddd, 5,1, 9,0, 9,0), 4,72 (dd, 1, $J=4,0, 4,9$), 5,93 (d, 1, $J=3,8$), 6,77 (d, 1, $J=8,1$), 7,96 (d, 2, $J=8,8$), 8,30 (d, 2, $J=8,9$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 26,38, 26,51, 52,32, 60,77, 78,96, 80,41, 104,24, 112,89, 124,05, 128,40, 138,59, 149,97, 166,08.

M.S. (AP-) = 337,2

Analýza pre $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$: vyrátané: C 53,25, H 5,36, N 8,28, zistené: C 53,28, H 5,62, N 8,33.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p R R 1

1-[3-deoxy-1,2-O-(1-metyletylidén)-3-[(4-nitrobenzoyl)-amino]- α -D-ribofuranuronoyl]piperidín (dvojstupňový spôsob)

K zmesi dichlórmetánu (2700 ml) a vody (1800 ml) sa pridá 3-deoxy-1,2-O-(1-metyletylidén)-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]- α -D-ribofuranóza (300 g, 0,887 mol), bromid draselný (21,1 g, 0,177 mol), hydrogenuhlíčitán sodný (408 g, 4,86 mmol) a Et_4NCl (12,3 g, 0,044 mol). Vzniknutý roztok sa ochladí na 0 až 5°C, potom sa k nemu pridá TEMPO. K výslednej zmesi sa kvapkacím lievikom počas 80 minút pridá obchodne dostupné bielidlo Clorox (4400 ml, 5,25% NaOCl) takou rýchlosťou, aby sa vnútorná teplota udržala pod 5°C. Po ďalšej 1 hodine sa reakčná zmes zriedi vodou (7500 ml). Vodná zmes sa zahreje na teplotu miestnosti. Organická fáza sa odstráni. Hodnota pH vodnej vrstvy sa prídavkom koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej (560 ml) upraví na 2,4 a k zmesi sa pridá etylacetát (4000 ml). Po zmiešaní sa vrstvy oddelia. Vodná vrstva sa extrahuje opäť etylacetátom (200 ml). Spojené etylacetátové extrakty sa vysušia síranom horečnatým, prefiltrujú a filtrát sa skoncentruje pri zníženom tlaku. Získa sa riedky olejovitý produkt (ktorý stále obsahuje zvyškový etylacetát). Tento olej sa použije priamo v nasledujúcom stupni.

Stupeň 2:

K surovej 3-deoxy-1,2-O-(1-metyletylidén)-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]- α -D-ribofuránurónovej kyseline sa pridá dichlórmétán (3100 ml). Vzniknutý roztok sa ochladí na 0 až 5°C a prikvapká sa k nemu trietylamin (310 ml) a potom dimetylformamid (34 ml). K výslednej zmesi sa pomaly pridá oxalylchlorid (85 ml), čo vyvolá značný vývoj plynu. Oxalylchlorid sa pridáva takou rýchlosťou, aby teplota reakčnej zmesi nepresiahla 5°C (čas prídavku = 1 hodina). K reakčnej zmesi sa po ďalších 15 minútach pridá piperidín (114 ml) takou rýchlosťou, aby sa vnútorná teplota udržala pod 5°C (čas prídavku = 45 minút). Po ďalšej 1 hodine sa reakčná zmes zriedi vodou (3 litre). Fázy sa oddelia a organická vrstva sa extrahuje vodným hydrogenuhličitanom sodným (1,5 litru vody, 100 g hydrogenuhličitanu sodného). Vrstvy sa oddelia a organická vrstva sa vysuší síranom horečnatým, prefiltruje a filtrát sa umiestni do nádoby prispôsobenej na destiláciu. Destiláciou sa odstráni väčšina rozpúšťadla (3200 ml) a k zmesi sa pridá heptán (500 ml). Heptánová zmes sa ďalej zahrieva, kým teplota destilátu nedosiahne 58°C, pridá sa ďalší heptán (1 liter) a v zahrievaní sa pokračuje, kým teplota destilátu nedosiahne 65°C. Ďalších 300 ml destilátu sa odstráni za mierneho vákua, zmes sa potom ochladí a pridá sa k nej dichlórmétán (45 ml). Dichlórmétánový roztok sa cez noc mieša. Vzniknutá pevná látka je stále pomerne lepivá, takže sa k nej pridá ďalší dichlórmétán (120 ml) a zmes sa 3 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Pevná látka sa odfiltruje a premyje heptánom (80 ml). Získa sa 242 g (výťažok 65 % z dvoch stupňov) 1-[3-deoxy-1,2-O-(1-metyletylidén)-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]- α -D-ribofuranuronoyl]-piperidínu. Odhadnuté zloženie roztoku na resuspendovanie: 12 až 14% dichlórmétán v heptáne.

$[\alpha]_D$: +72,1 (c 1, CH₂Cl₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,36 (s, 3), 1,57 (s, 3), 1,51-1,68 (m, 6), 3,30-3,45 (m, 2), 3,60-3,74 (m, 2), 4,67 (d, 1, J=8,7), 4,84 (dd, 1, J=3,7, 5,0), 4,90 (ddd, 1, J=5,0, 7,9, 8,3), 5,95 (d, 1, J=3,3), 6,69 (d, 1, J=7,5), 7,94 (d, 2, J=8,7), 8,26 (d, 2, J=9,1).
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 24,68, 25,64, 26,57, 26,74, 27,16, 43,79, 46,88, 54,76, 78,79, 105,16, 113,23, 124,00, 128,68, 139,66, 149,90, 165,17, 165,67.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p S S 1

1-[1,2-di-O-acetyl-3-deoxy-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]-D-ribofuranuronoyl]piperidín - zmes anomérov (dvojstupňový spôsob)

Stupeň 1:

K roztoku trifluóroctovej kyseliny (345 ml) a vody (85 ml) sa pridá 1-[3-deoxy-1,2-O-(1-metyletylidén)-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]-α-D-ribofuranuronoyl]piperidín (150 g, 0,357 mol). Reakčná zmes sa 5,5 hodiny udržiava pri teplote miestnosti a potom pomaly pridá k zhasiaciemu roztoku, ktorým je zmes obsahujúca vodu (7,5 litru), chlorid sodný (2250 g), hydrogenuhličitan sodný (450 g) a dichlórmetán (3,75 litru). Po zastavení reakcie sa zmes ďalších 15 minút mieša a oddelia sa fázy. Vodná vrstva sa extrahuje dichlórmetánom (1,5 litru). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a prefiltrujú. Získaný roztok sa použije priamo v nasledujúcom stupni.

Stupeň 2:

K roztoku získanému hore opísaným spôsobom sa pridá trietylamín (225 ml) a potom acetanhydrid (137 ml, po kvapkách tak, aby sa teplota udržala pod 30°C). Po 45 minútach sa úplnosť reakcie potvrdí analýzou HPLC. K reakčnej zmesi sa pomaly pridá 2M hydroxid sodný (1 liter), pričom sa zmes vodou chladí tak, aby sa jej teplota udržala pod 30°C. Po dokončení prídavku sa oddelia fázy a organická vrstva sa

extrahuje vodou (800 ml) a skoncentruje. K tmavému olejovitému zvyšku sa pridá etylacetát (500 ml) a etylacetátový roztok sa prefiltruje cez oxid kremičitý (120 g) a premyje etylacetátom (200 ml). Eluenty sa skoncentrujú. Získa sa 132 g (80 % z dvoch stupňov) 1-[1,2-di-O-acetyl-3-deoxy-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]-D-ribofuranuronoyl]piperidínu vo forme žltej peny.

Poznámka: Pomer anomérov je asi 3 : 2. NMR údaje sú uvedené pre zmes a pre jednoduchosť boli integračné hodnoty aproximované tak, ako by pomer bol 1 : 1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1,44-1,74 (m, 12), 2,08 (s, 3), 2,09 (s, 3), 2,12 (s, 3), 2,16 (s, 3), 3,22-3,80 (m, 8), 4,84 (d, 1, $J=6,8$), 5,05 (s, 1), 5,11 (dd, 1, $J=6,2, 7,5$), 5,45 (d, 1, $J=5,35$), 5,52-5,60 (m, 2), 6,18 (s, 1), 6,48 (d, 1, $J=7,3$), 6,60 (d, 1, $J=4,5$), 6,96 (d, 1, $J=7,5$), 7,88-7,94 (m, 4), 8,26-8,36 (m, 4).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 20,61, 20,93, 21,22, 21,43, 24,57, 24,63, 25,64, 25,80, 26,62, 26,68, 27,15, 43,70, 43,96, 46,87, 46,98, 47,07, 52,20, 52,61, 70,51, 75,92, 78,81, 80,06, 81,51, 94,94, 98,56, 105,17, 124,01, 124,10, 124,34, 128,19, 128,54, 128,64, 139,43, 139,56, 150,00, 150,12, 165,26, 165,39, 165,62, 165,66, 168,59, 168,90, 169,52, 169,55.

MS ($\text{M}+\text{H}$) s vysokým rozlíšením: vyrátané 464,1669, zistené 464,1674.

Analýza pre $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_9$: vyrátané: C 54,42, H 5,44, N 9,07, zistené: C 54,21, H 5,80, N 9,06.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p T T 1

N-[[5-chlór-2-[(3-metyl-5-izoxazolyl)metoxy]fenyl]metyl]-
-1H-purín-6-amín (dvojstupňový spôsob)

Stupeň 1:

K roztoku 2-[[5-chlór-2-[(3-metyl-5-izoxazolyl)-metoxy]fenyl]metyl]-1H-izoindol-1,3(2H)diónu (3000,0 g, 7,837 mol) v tetrahydrofuráne (42 litrov) a izopropylalko-

holu (31,5 litru) sa pridá 54% vodný hydrazín (1500 ml). Vzniknutý roztok sa 5 hodín zahrieva na 50°C. Úplnosť reakcie sa potom posúdi analýzou HPLC. Rostok sa ochladí na teplotu miestnosti. Objemná pevná biela pevná látka sa odfiltruje a premyje tetrahydrofuránom (2500 ml). Filtrát sa skoncentruje a k olejovitému zvyšku sa pridá MTBE (36 litrov). (Poznámka: destilát obsahujúci nadbytok hydrazínu sa rozloží bieliacim činidlom). K MTBE zmesi sa pridá 1M hydroxid sodný (35 litrov). Výsledná zmes sa 10 minút mieša a vrstvy sa oddelia. Organická fáza sa extrahuje vodným chloridom sodným (18 litrov), vysuší síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje na olejovitý zvyšok. Tento postup sa opakuje a surový 5-chlór-2-[(3-metyl-5-izoxazolyl)metoxy]benzénmetánamin z obidvoch frakcií sa spojí (teória 15,674 mol).

Stupeň 2

K olejovitému produktu získanému hore opísaným spôsobom sa pridá izopropylalkohol (79 litrov), trietylamin (4 litre) a 6-chlórpurin (2620 g, 16,95 mol). Vzniknutý roztok sa zahrieva na 75°C a približne po 30 minútach začne vznikať pevná zrazenina. Po uplynutí celkového reakčného času 22 hodín sa úplnosť reakcie posúdi HPLC analýzou. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a hustá suspenzia sa zriedi izopropylalkoholom (15 litrov), prefiltruje a filtračný koláč sa premyje izopropylalkoholom (2 x 20 litrov). Pevná látka sa vysuší za vákua. Získa sa 4700 g (výťažok z dvoch stupňov 81 %) N-[[5-chlór-2-[(3-metyl-5-izoxazolyl)metoxy]fenyl]metyl]-1H-purin-6-amínu vo forme špinavej bielej pevnej látky.

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): 2,25 (s, 3), 4,68 (br s, 2), 5,35 (s, 2), 6,52 (br s, 1), 7,14 (br s, 1), 7,17 (d, 1, J=8,8), 7,28 (dd, 1, J=2,0, 8,6), 8,17 (br s, 2)

¹³C NMR (125 MHz, d₆-DMSO): 11,6, 38,6, 61,7, 105,4, 114,3, 119,3, 125,6, 127,4, 127,8, 131,2, 140,0, 150,7, 153,04, 154,4, 154,7, 160,4, 167,9.

Teplota topenia: 264,2 až 265,8°C

Analýza pre $C_{17}H_{15}N_6O_2Cl$: vyrátané: C 55,07, H 4,08, N 22,67, Cl 9,56, zistené: C 54,98, H 4,18, N 22,54, Cl 9,74.

1-[2-O-Acetyl-1-[6-[[[5-chlór-2-[(3-metyl-5-izoxazolyl)-metoxy]fenyl]metyl]amino]-9H-purin-9-yl]-1,3-dideoxy-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]-β-D-ribofuranuronoyl]piperidín

K roztoku N-[[5-chlór-2-[(3-metyl-5-izoxazolyl)-metoxy]fenylmetyl]-1H-purín-6-amínu (36,54 g, 0,0985 mol) v DME (175 ml) sa pridá trimetylsilyltrifluórmétánsulfonát (TMSOTf) (50,00 g, 0,2250 mol). Výsledný roztok sa zahrieva na 65°C. V oddelenej nádobe sa 1-[1,2-di-O-acetyl-3-deoxy-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]-D-ribofuranuronoyl]-piperidín (surový, z predchádzajúceho stupňa, 51,46 g, 0,1110 mol) rozpustí v DME (80 ml). 1-[1,2-di-O-acetyl-3-deoxy-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]-D-ribofuranuronoyl]piperidínový roztok sa premiestni do kvapkacieho lievika a počas 30 minút prikvapká k horúcemu roztoku N-[[5-chlór-2-[(3-metyl-5-izoxazolyl)metoxy]fenylmetyl]-1H-purín-6-amínu a TMSOTf. Po ďalších 15 minútach sa zahrievanie preruší a reakčný roztok sa pridá k dichlórmétánu (750 ml) a nasýtenému hydrogenuhličitanu sodnému (750 ml). Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa extrahuje raz dichlórmétánom (200 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom hořečnatým, prefiltrujú a filtrát sa skoncentruje. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte (250 ml), etylacetátový roztok sa prefiltruje a premyje etylacetátom (150 ml). Etylacetátová vrstva (celkový objem 400 ml) sa cez noc skladuje pri 5°C, čo umožní pomalú tvorbu kryštalického produktu. Kryštály sa odfiltrujú a premyjú chladným etylacetátom (200 ml). Produkt je stále mierne zafarbený, takže sa 1 hodinu mieša v etylacetáte (400 ml), odfiltruje a premyje etylacetátom (100 ml). Získa sa 46,76 g (54 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bielej pevnej látky. Tento produkt (s 85% čistotou

podľa analýzy HPLC) sa použije bez ďalšieho prečistenia. Vzorka s analytickou čistotou sa získa chromatografiou pri použití 5% izopropylalkoholu v dichlórmetáne.

$[\alpha]_D$: -51,8 (c 1, CH₂Cl₂)

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): 1,40-1,56 (m, 6), 2,02 (s, 3), 2,25 (s, 3), 3,40-3,55 (m, 4), 4,69 (br s, 1 / 2), 5,20 (d, 1, J=5,6), 5,35 (s, 2), 5,35-5,40 (m, 1), 5,93 (~ t, 1, J=5,4), 6,52 (br s, 2), 7,15 (br s, 1), 7,17 (d, 1, J=8,8), 7,29 (dd, 1, J=2,5, 8,7), 8,10 (d, 2, J=8,7), 8,24 (s, 1), 8,37 (d, 2, J=8,7), 8,42 (br s, 1), 8,51 (br s, 1), 9,18 (d, 1, J=7,9).

¹³C NMR (125 MHz, D₆-DMSO): 10,94, 20,43, 23,83, 25,21, 26,14, 37,94, 42,76, 46,04, 52,42, 61,07, 74,00, 77,81, 86,33, 104,77, 113,77, 119,27, 123,64, 124,97, 126,71, 127,24, 129,05, 130,26, 139,25, 139,49, 148,82, 149,24, 152,92, 153,70, 154,43, 159,71, 165,21, 165,53, 167,22, 169,22.

M.S. (AP+)=774,2

Analýza pre C₃₆H₃₆N₉O₉Cl: vyrátané: C 55,85, H 4,69, N 16,28, Cl 4,58, zistené: C 55,82, H 4,77, N 16,28, Cl 4,63

P r e p a r a t í v n y p o s t u p U U 1

3-Amino-1-[6-[[[5-chlór-2-[(3-metyl-5-izoxazolyl)metoxy]-fenyl]metyl]amino]-9H-purin-9-yl]-1,3-dideoxy-β-D-ribo-furánurónová kyselina

K 1-[2-(O-acetyl-1-[6-[[[5-chlór-2-[(3-metyl-5-izoxazolyl)metoxy]fenyl]metyl]amino]-9H-purin-9-yl]-1,3-dideoxy-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]-β-D-ribofuranuronoyl]-piperidínu (250,0 g, 0,3229 mol, s 88% čistotou) sa pridá tetrahydrofurán (1250 ml), voda (650 ml), metanol (350 ml) a pevný hydroxid draselný (85 %, 127,9 g). Výsledný roztok sa 23 hodín zahrieva na 65°C, nechá schladnúť na teplotu miestnosti a pridá sa k nemu voda (1250 ml) a MTBE (1250 ml). Fázy sa oddelia a MTBE vrstva sa odloží. K vodnej vrstve sa pridá koncentrovaná kyselina chlorovodíková, ktorou sa hodnota pH upraví na 5,6. Vytvorí sa charakteristická zrazenina.

Po dvojhodinovej granulácii sa suspenzia prefiltruje. Filtračný koláč sa vloží späť do nádoby s vodou (200 ml) a tetrahydrofuránom (1800 ml). Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša, vzniknutá suspenzia sa prefiltruje a vlhký filtračný koláč sa opäť pridá do nádoby s vodou (1 liter). K vodnej suspenzii sa pridá koncentrovaná kyselina chlorodovíková, kým sa nedosiahne $\text{pH} = 1,2$ a ďalej tetrahydrofurán (2 litre) a etylacetát (1 liter). Ďalej sa pridá ďalší tetrahydrofurán (1 liter), aby sa uľahčila separácia. Vzhľadom na to, že vznikne emulzia, pridá sa ďalší tetrahydrofurán (500 ml) a dvojvrstva sa prefiltruje cez celit. Fázy sa oddelia a organická fáza sa extrahuje vodou (2 x 500 ml). Všetky vodné fázy sa spoja a pridá sa k nim 6M hydroxid sodný (asi 100 ml), čím sa pH upraví na 5,0. Pevná látka sa odfiltruje a premyje roztokom vody a tetrahydrofuránu v pomere 10 : 90 (celkom 1300 ml). Pevná látka sa vysuší vo vákuovej sušiarňi. Získa sa 91,02 g (55 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme špinavého bieleho prášku.

MS s vysokým rozlíšením = 516,1390 (M+H). Vyrátané 516,1398.

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): 2,24 (s, 3), 3,82 (br s, 1), 4,34 (br d, 1, $J=5,1$), 4,66 (br s, 2), 5,34 (s, 2), 6,14 (d, 1, $J=2,9$), 6,52 (s, 1), 7,11 (br s, 1), 7,15 (d, 1, $J=8,8$), 7,27 (dd, 1, $J=2,3$, 8,7), 8,20 (s, 1), 8,34 (br s, 1), 8,88 (br s, 1).

^{13}C NMR (125 MHz, d_6 -DMSO): 10,94, 37,88, 55,31, 61,05, 73,82, 81,57, 88,61, 104,76, 113,73, 119,34, 124,95, 126,61, 127,16, 130,39, 139,97, 148,70, 152,49, 153,67, 154,33, 159,71, 167,20, 172,06.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p v v 1

3-Amino-1-[6-[[[5-chlór-2-[(3-metyl-5-izoxazolyl)metoxy]-fenyl]metyl]amino]-9H-purin-9-yl]-1,3-dideoxy-N-metyl- β -D-ribofuránuroamid

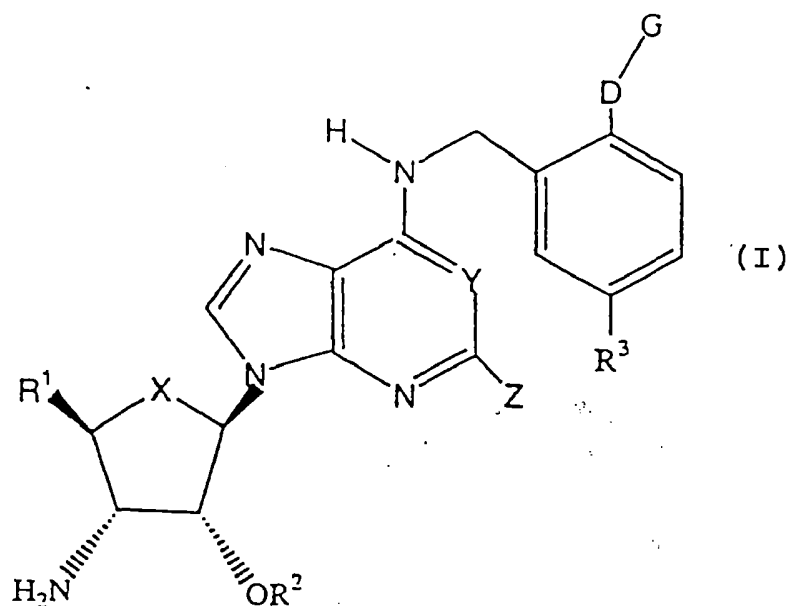
Roztok chlorovodíka v metanole sa pripraví tak, že sa acetylchlorid (8,5 ml, 0,12 mol) pomaly pridá k metanolu (1 liter). K vzniknutému roztoku sa po 10 minútach pridá

3-amino-1-[6-[[[5-chlór-2-[(3-metyl-5-izoxazolyl)metoxy]-fenyl]metyl]amino]-9H-purin-9-yl]-1,3-dideoxy- β -D-ribofuránurónová kyselina (40,03 g, 0,0776 mol) pri použití metanolu, ako premývacej kvapaliny (100 ml). Získaný roztok sa 15 hodín zahrieva na 50°C. Potom sa konverzia kyseliny na metylester potvrdí pomocou HPLC. Roztok sa ochladí na 37°C, potom sa k nemu pridá metylamín (600 ml 2,0M roztoku v metanole). Reakčná zmes sa 5,5 hodiny opäť zahrieva na 50°C a konverzia esteru na metylamid sa potvrdí pomocou HPLC. Reakčná zmes sa pripraví na destiláciu a pri použití zníženého tlaku sa z nej odstráni 250 ml rozpúšťadla, pričom sa vnútorná teplota udržiava medzi 45 až 50°C. Teplota roztoku sa za atmosferického tlaku zvýši na 65°C a k roztoku sa pridá Darco (6,0 g) a voda (10 ml). Po 5 minútach sa roztok za horúca prefiltruje cez celit a filtračná vrstva sa premyje metanolom (100 ml). Filtrát sa za miešania cez noc nechá schladnúť na teplotu miestnosti. Vzniknutý kryštalický produkt sa prefiltruje a premyje metanolom (200 ml). Získa sa 30,73 g (72 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme hydrátu. HPLC analýza tohto produktu ukáže viac ako 98% čistotu.

Vynález sa neobmedzuje na konkrétne uskutočnenia uvedené v tomto texte. Tieto realizácie je možné rôzne obmeňovať a modifikovať, bez toho aby došlo k odklonu od ducha a úniku z rozsahu tohto nového konceptu, ktorý je definovaný v nasledujúcich patentových nárokoch.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčeniny všeobecného vzorca I



kde

X predstavuje oxy, metylén alebo tioskupinu;

Y predstavuje skupinu CH alebo N;

Z predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkyloxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, trifluórmetylskupinu alebo halogén;

R¹ predstavuje hydroxymetylskupinu, alkoxymetylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, cykloalkoxymetylskupinu s 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkoxylovej časti, karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, cykloalkoxykarbonylskupinu s 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkoxylovej časti, 1,1-aminoiminometylskupinu, 1,1-(mono-N- alebo di-N,N-alkyl-

amino)iminometylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, 1,1-(mono-N- alebo di-N,N-cykloalkylamino)iminometylskupinu s 3 až 5 atómami uhlíka v každej z cykloalkylových častí, karbamoylskupinu, mono-N- alebo di-N,N-alkylamino-karbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, mono-N- alebo di-N,N-cyklo-alkylaminokarbonylskupinu s 3 až 5 atómami uhlíka v každej z cykloalkylových častí alebo N-alkyl-N-cykloalkylaminokarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej a 3 až 5 atómami uhlíka v cyklo-alkylovej časti;

- R^2 predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinu s 3 až 5 atómami uhlíka;
- R^3 predstavuje halogén, trifluórmetylskupinu, kyano-skupinu, alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, alkyl-oxyskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, etenylskupinu alebo etynylskupinu;
- D predstavuje oxyskupinu, tioskupinu, NH, alkyloxy-skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;
- G predstavuje sčasti nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený päť- až osemčlenný kruh, ktorý prípadne obsahuje 1 až 3 heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh tvorený dvoma anelovanými sčasti nasýtenými, úplne nasýtenými alebo úplne nenasýtenými troj- až šesťčlennými kruhy, brané nezávisle, prípadne s 1 až 4 heteroatómami nezávisle zvolenými z dusíka, síry a kyslíka; pričom G je prípadne mono-, di-

alebo trisubstituovaný substituentmi nezávisle zvolenými z halogénu, alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, trifluórmetylskupiny, trifluórmtoxyskupinu, nitroskupiny, kyanoskupiny, cykloalkylskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka, hydroxyskupiny alebo alkoxy-skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, alebo

G predstavuje kyanoskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, cykloalkoxykarbonylskupinu s 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, skupinu $C(O)NR^4R^5$, $C(S)NR^4R^5$, $C(NH)NR^4R^5$, $C(N\text{-alkyl})NR^4R^5$ s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo $C(N\text{-cykloalkyl})NR^4R^5$ s 3 až 10 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti;

R^4 predstavuje väzbu, vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, cykloalkoxyskupinu s 3 až 10 atómami uhlíka alebo sčasti nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený päť- až osemčlenný kruh, ktorý je prípadne viazaný cez alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahuje 1 až 3 heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický kruh alebo bicyklický kruh s prípadným mostíkom s 1 až 3 atómami uhlíka prípadne viazaný cez alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, pričom tento bicyklický kruh alebo premostený bicyklický kruh prípadne obsahuje 1 až 4 heteroatómy nezávisle zvolené z dusíka, síry a kyslíka, a pričom alkylskupina s 1 až 10 atómami uhlíka, alkoxy skupina s 1 až 10 atómami uhlíka, cykloalkoxyskupina s 3 až 10 atómami uhlíka alebo kruh alebo kruhy uvedené v definícii R^4 sú prípadne mono-, di- alebo trisubstituované substituentmi nezávisle zvolenými z halogénu, alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, trifluórmetylskupiny, nitro-

skupiny, kyanoskupiny, cykloalkylskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka, hydroxyskupiny alebo alkoxyskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka;

R⁵ predstavuje väzbu, vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka; alebo

R⁴ a R⁵ brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria zvyšok zvolený z úplne nasýtených alebo sčasti nenasýtených štvor- až deväťčlenných kruhov, ktoré sú prípadne premostené a prípadne obsahujú 1 až 3 heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka a sú prípadne mono- alebo disubstituované substituentmi nezávisle zvolenými z oxoskupiny, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylskupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, aminoskupiny, mono-N- alebo di-N,N-alkylaminokarbonylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, mono-N- alebo di-N,N-cykloalkylaminokarbonylskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v každej z cykloalkylových častí, N-alkyl-N-cykloalkylaminokarbonylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej a 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, mono-N- alebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, mono-N- alebo di-N,N-cykloalkylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v každej z cykloalkylových častí, N-alkyl-N-cykloalkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej a 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, formylaminoskupiny, alkylkarbonylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylkarbonylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, alkoxykarbonylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, N-alk-

oxykarbonyl-N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alifatických častí, sulfamoylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, alkylsulfonylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylsulfonylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka a sčasti nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených päť- až osemčlenných kruhov, ktoré sú prípadne viazané prostredníctvom alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahujú 1 až 3 heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka, a bicyklických kruhov tvorených dvoma anelovanými sčasti nasýtenými, úplne nasýtenými alebo úplne nenasýtenými troj- až šesťčlennými kruhy, brané nezávisle, prípadne viazanými prostredníctvom alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, prípadne obsahujúcimi 1 až 4 heteroatómy nezávisle zvolené z dusíka, síry a kyslíka a prípadne mono- alebo disubstituovanými halogénom, trifluórmetylskupinou, trifluórmetoxyskupinou, alkylskupinou s 1 až 3 atómami uhlíka alebo alkoxyskupinou s 1 až 3 atómami uhlíka;

a ich proliečivá a farmaceuticky vhodné soli týchto zlúčenín a proliečiv.

2. Zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde

X predstavuje oxy;

Y predstavuje dusík;

Z predstavuje vodík;

R¹ predstavuje alkylkarbamoylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti;

- R^2 predstavuje vodík;
- R^3 predstavuje halogén, trifluórmetylskupinu, kyano- skupinu, alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, alkyl- oxyskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, etenylskupinu alebo etynylskupinu;
- D predstavuje oxyskupinu, tioskupinu, alkyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;
- G predstavuje fenyl-, pyridyl-, pyrimidinyl-, pyrazi- nyl-, tiazolyl-, oxazolyl-, izoxazolyl-, pyridazi- nyl-, tetrazolyl-, izotiazolyl-, tiofenyl-, furyl-, 1,2,4-oxadiazolyl-, 1,2,4-tiadiazolyl-, pyrazolyl-, pyrolyl-, indolyl-, naftyl-, chinolyl-, izochinolyl-, benzo[b]furyl-, benzo[b]tiofenyl-, benzotiazolyl-, tetrahydrofuryl-, pyrrolidinyl-, piperidinyl-, tetra- hydropyranyl- alebo morfolinylskupinu, pričom G je prípadne mono-, di- alebo trisubstiutovaný sub- stituentmi nezávisle zvolenými z halogénu, alkyl- skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka alebo alkoxy skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

3. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 2,
kde

- R^1 predstavuje metylkarbamoylskupinu;
- R^3 predstavuje halogén;
- D predstavuje alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

G predstavuje fenyl-, pyridyl-, tiazolyl-, oxazolyl-, izoxazolyl-, izotiazolyl-, furyl-, 1,2,4-oxadiazolyl-, 1,2,4-tiadiazolyl-, pyrazolyl- alebo pyrolylskupinu, pričom G je prípadne mono-, di- alebo trisubstituovaný substituentmi nezávisle zvolenými z halogénu, alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, trifluórmtoxyskupiny alebo alkoxy skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

4. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 3,
kde

D predstavuje alkoxy skupinu s 1 až 2 atómami uhlíka;

G predstavuje fenyl-, tiazolyl-, oxazolyl-, izoxazolyl-, tetrahydrofuryl-, pyrrolidiny-, piperidiny- alebo morfolinylskupinu, pričom G je prípadne mono-, di- alebo trisubstituovaný substituentmi nezávisle zvolenými z halogénu, alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka alebo alkoxy skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

5. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 3, kde R^3 predstavuje chlór, D predstavuje metylénoxyskupinu a G predstavuje fenylskupinu; a ich farmaceuticky vhodné soli.

6. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 3, kde R^3 predstavuje chlór, D predstavuje metylénoxyskupinu a G predstavuje 3-furylskupinu; a ich farmaceuticky vhodné soli.

7. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 3, kde R^3 predstavuje chlór, D predstavuje metylénoxyskupinu

a G predstavuje 2-furylskupinu; a ich farmaceuticky vhodné soli.

8. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 3, kde R^3 predstavuje chlór, D predstavuje metylénoxyskupinu a G predstavuje 2-tiazolylskupinu; a ich farmaceuticky vhodné soli.

9. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 3, kde R^3 predstavuje chlór, D predstavuje metylénoxyskupinu a G predstavuje 5-(3-metylizoxazolyl)skupinu; a ich farmaceuticky vhodné soli.

10. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

X predstavuje oxy;

Y predstavuje dusík;

Z predstavuje vodík;

R^1 predstavuje alkylkarbamoylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti;

R^2 predstavuje vodík;

R^3 predstavuje halogén, trifluórmetylskupinu, kyano-skupinu, alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, alkyl-oxyskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, etenylskupinu alebo etynylskupinu;

D predstavuje alkyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$ alebo $C(S)NR^4R^5$, kde

R^4 a R^5 brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria zvyšok zvolený z úplne nasýtených štvor- až deväťčlenných kruhov, ktoré prípadne obsahujú 1 až 3 prídavné heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka a sú prípadne mono- alebo disubstituované substituentmi nezávisle zvolenými z oxoskupiny, alkoxy skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylskupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, aminoskupiny, mono-N- alebo di-N,N-alkylaminokarbonylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, mono-N- alebo di-N,N-cykloalkylaminokarbonylskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v každej z cykloalkylových častí, N-alkyl-N-cykloalkylaminokarbonylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej a 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, mono-N- alebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, mono-N- alebo di-N,N-cykloalkylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v každej z cykloalkylových častí, N-alkyl-N-cykloalkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej a 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, formylaminoskupiny, alkylformylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylformylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, sulfamoylskupiny, alkylsulfonylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylsulfonylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka a sčasti nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených päť- až osemčlenných kruhov, ktoré sú prípadne viazané prostredníctvom alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahujú 1 až 3 heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka, a bicyklických kruhov tvorených dvoma anelovanými sčasti nasýtenými, úplne nasýtenými alebo úplne nenasýtenými troj- až šesťčlennými kruhmi, brané nezávisle, prípadne

pripojenými prostredníctvom alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, a prípadne obsahujúcimi 1 až 4 heteroatómy nezávisle zvolené z dusíka, síry a kyslíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

11. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 10, kde

R^1 predstavuje metylkarbamoylskupinu;

R^3 predstavuje halogén;

D predstavuje alkoxykupinu s 1 až 2 atómami uhlíka;

G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$ alebo $C(S)NR^4R^5$, kde

R^4 a R^5 brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria zvyšok zvolený z piperidinylskupiny, piperazinylskupiny, morfolinylskupiny, azetidinylskupiny a pyrrolidinylskupiny, pričom uvedený kruh je prípadne mono- alebo disubstituovaný substituentmi nezávisle zvolenými z oxoskupiny, hydroxyskupiny, alkoxykupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylskupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, aminoskupiny, karbamoylskupiny, mono-N- alebo di-N,N-alkylaminokarbonylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, mono-N- alebo di-N,N-cykloalkylaminokarbonylskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v každej z cykloalkylových častí, N-alkyl-N-cykloalkylaminokarbonylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej a 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, mono-N- alebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, mono-N- alebo di-N,N-cykloalkylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v každej z cyklo-

alkylových častí alebo N-alkyl-N-cykloalkylamino-skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej a 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, formylamino-skupiny, alkylformylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylformylamino-skupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, sulfamoylskupiny, alkylsulfonylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylsulfonylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka a sčasti nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených štvor- až osemčlenných kruhov, ktoré sú prípadne viazané prostredníctvom alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahujú 1 až 2 heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka,

a ich farmaceuticky vhodné soli.

12. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 11,
kde

G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$;

R^4 a R^5 brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria zvyšok zvolený z piperidinylskupiny, piperazinylskupiny, morfolinylskupiny, azetidinylskupiny a pyrrolidinylskupiny, pričom uvedený kruh je prípadne mono- alebo disubstituovaný substituentmi nezávisle zvolenými z hydroxyskupiny, oxoskupiny alkoxy skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylskupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, aminoskupiny, karbamoylskupiny, mono-N- alebo di-N,N-alkylaminokarbonylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, mono-N- alebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, a sčasti nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených štvor- až osemčlenných kruhov, ktoré sú prí-

padne viazané prostredníctvom alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahujú 1 až 2 heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka,

a ich farmaceuticky vhodné soli.

13. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 12, kde R^3 predstavuje chlór; D predstavuje metylénoxyskupinu; G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria piperazinylskupinu, ktorá je v polohe 4 substituovaná metylskupinou; a ich farmaceuticky vhodné soli.

14. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 12, kde R^3 predstavuje chlór; D predstavuje metylénoxyskupinu; G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria piperazinylskupinu; a ich farmaceuticky vhodné soli.

15. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 12, kde R^3 predstavuje chlór; D predstavuje metylénoxyskupinu; G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria piperidinylskupinu, ktorá je v polohe 4 substituovaná N,N-dimetylaminoskupinou; a ich farmaceuticky vhodné soli.

16. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 12, kde R^3 predstavuje chlór; D predstavuje metylénoxyskupinu; G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria piperidinylskupinu, ktorá je v polohe 4 substituovaná piperidin-1-ylskupinou; a ich farmaceuticky vhodné soli.

17. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 12, kde R^3 predstavuje chlór; D predstavuje metylénoxyskupinu; G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 brané dohromady

s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria piperidinylskupinu, ktorá je v polohe 4 substituovaná metylaminoskupinou; a ich farmaceuticky vhodné soli.

18. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1,
kde

- X predstavuje oxy;
- Y predstavuje dusík;
- Z predstavuje vodík;
- R¹ predstavuje alkylkarbamoylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti;
- R² predstavuje vodík;
- R³ predstavuje halogén, trifluórmetylskupinu, kyano- skupinu, alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, alkyl- oxyskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, etenylskupinu alebo etynylskupinu;
- D predstavuje alkyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;
- G predstavuje skupinu C(O)NR⁴R⁵ alebo C(S)NR⁴R⁵, kde
- R⁴ predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, cykloalkoxyskupinu s 3 až 10 ató- mami uhlíka alebo sčasti nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený päť- až osemčlenný kruh, ktorý je prípadne viazaný cez alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahuje 1 až 3 hetero- atómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka,

alebo bicyklický kruh tvorený dvoma anelovanými
sčasti nasýtenými, úplne nasýtenými alebo úplne
nenasýtenými troj- až šesťčlennými kruhy, brané
nezávisle, ktorý je prípadne viazaný cez alkyl-
skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsa-
huje 1 až 4 heteroatómy nezávisle zvolené z dusíka,
síry a kyslíka,

R^5 predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami
uhlíka alebo cykloalkylskupinu s 1 až 10 atómami
uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

19. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 18,
kde

R^1 predstavuje metylkarbamoylskupinu;

R^3 predstavuje halogén;

D predstavuje alkoxyskupinu s 1 až 2 atómami uhlíka;

G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$ alebo $C(S)NR^4R^5$;

R^4 predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami
uhlíka, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 10
atómami uhlíka, cykloalkoxyskupinu s 3 až 10 atómami
uhlíka alebo sčasti nasýtený, úplne nasýtený alebo
úplne nenasýtený päť- až osemčlenný kruh, ktorý je
prípadne viazaný cez alkylskupinu s 1 až 3 atómami
uhlíka a prípadne obsahuje 1 až 3 heteroatómy nezá-
visle zvolené z kyslíka, síry a dusíka;

R⁵ predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

20. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 19,
kde

G predstavuje skupinu C(O)NR⁴R⁵;

R⁴ predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka alebo cykloalkoxyskupinu s 3 až 10 atómami uhlíka;

R⁵ predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinu s 3 až 10 atómami uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

21. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 20,
kde

R³ predstavuje chlór;

D predstavuje metylénoxyskupinu;

G predstavuje skupinu C(O)NR⁴R⁵;

R⁴ predstavuje vodík; a

R⁵ predstavuje vodík;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

22. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1,
kde

D predstavuje oxyskupinu, tioskupinu, alkyloxy-
skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkyltio-
skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

G predstavuje fenyl-, pyridyl-, pyrimidinyl-, pyrazi-
nyl-, tiazolyl-, oxazolyl-, izoxazolyl-, pyridin-
azinyl-, tetrazolyl-, izotiazolyl-, tiofenyl-,
furyl-, 1,2,4-oxadiazolyl-, 1,2,4-tiadiazolyl-,
pyrazolyl-, pyrolyl-, indolyl-, naftyl-, chinolyl-,
izochinolyl-, benzo[b]furyl-, benzo[b]tiofenyl-,
benzotiazolyl-, tetrahydrofuryl-, pyrrolidinyl-,
piperidinyl-, tetrahydropyranyl- alebo morfolinyl-
skupinu, pričom G je prípadne mono-, di- alebo
trisubstitúovaný substituentmi nezávisle zvolenými
z halogénu, alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka
alebo alkoxyskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

23. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 22,
kde

D predstavuje alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

G predstavuje fenyl-, pyridyl-, tiazolyl-, oxazolyl-,
izoxazolyl-, izotiazolyl-, furyl-, 1,2,4-oxadiazolyl-,
1,2,4-tiadiazolyl-, pyrazolyl- alebo pyrolyl-
skupinu, pričom G je prípadne mono-, di- alebo tri-
substituovaný nezávisle halogénom, alkylskupinou s 1
až 3 atómami uhlíka alebo alkoxyskupinou s 1 až 3
atómami uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

24. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1,
kde

D predstavuje alkyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka
alebo alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$ alebo $C(S)NR^4R^5$, kde

R^4 a R^5 brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pri-
pojené, tvoria zvyšok zvolený z úplne nasýtených
štvor- až deväťčlenných kruhov, ktoré prípadne
obsahujú 1 až 3 prídavné heteroatómy nezávisle
zvolené z kyslíka, síry a dusíka a sú prípadne
mono- alebo disubstituované substituentmi nezávisle
zvolenými z oxoskupiny, hydroxyskupiny, alkokysku-
piny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylskupiny s 1 až 8
atómami uhlíka, aminoskupiny, mono-N- alebo di-N,N-
-alkylaminokarbonylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka
v každej z alkylových častí, mono-N- alebo di-N,N-
-cykloalkylaminokarbonylskupiny s 3 až 5 atómami
uhlíka v každej z cykloalkylových častí, N-alkyl-
-N-cykloalkylaminokarbonylskupiny s 1 až 4 atómami
uhlíka v alkylovej a 3 až 5 atómami uhlíka v cyklo-
alkylovej časti, mono-N- alebo di-N,N-alkylamino-
skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových
častí, mono-N- alebo di-N,N-cykloalkylaminoskupiny
s 3 až 5 atómami uhlíka v každej z cykloalkylových
častí, N-alkyl-N-cykloalkylaminoskupiny s 1 až 4
atómami uhlíka v alkylovej a 3 až 5 atómami uhlíka
v cykloalkylovej časti, formylaminoskupiny, alkyl-
formylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alky-
lovej časti, cykloalkylformylaminoskupiny s 3 až
5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, sulfa-

moylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, alkylsulfonylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylsulfonylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka a sčasti nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených päť- až osemčlenných kruhov, ktoré sú prípadne viazané prostredníctvom alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahujú 1 až 3 heteroatómami nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka, a bicyklických kruhov tvorených dvoma anelovanými sčasti nasýtenými, úplne nasýtenými alebo úplne nenasýtenými troj- až šesťčlennými kruhy, brané nezávisle, prípadne pripojenými prostredníctvom alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, prípadne obsahujúcimi 1 až 4 heteroatómy nezávisle zvolené z dusíka, síry a kyslíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

25. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 24, kde

D predstavuje alkoxyskupinu s 1 až 2 atómami uhlíka;

G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$ alebo $C(S)NR^4R^5$, kde

R^4 a R^5 brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria zvyšok zvolený z piperidinylskupiny, piperazinylskupiny, morfolinylskupiny, azetidinylskupiny a pyrrolidinylskupiny, pričom uvedený kruh je prípadne mono- alebo disubstituovaný substituentmi nezávisle zvolenými z oxoskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylskupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, aminoskupiny, karbamoylskupiny, mono-N- alebo di-N,N-alkylaminokarbonylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, mono-N- alebo di-N,N-cykloalkylaminokarbonylskupiny s 3 až

5 atómami uhlíka v každej z cykloalkylových častí, N-alkyl-N-cykloalkylaminokarbonylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej a 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, mono-N- alebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, mono-N- alebo di-N,N-cykloalkylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v každej z cykloalkylových častí a N-alkyl-N-cykloalkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej a 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, formylaminoskupiny, alkylformylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylformylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, sulfamoylskupiny, alkylsulfonylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylsulfonylaminoskupiny s 3 až 5 atómami uhlíka a sčasti nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených štvor- až osemčlenných kruhov, ktoré sú prípadne viazané prostredníctvom alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahujú 1 až 2 heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka,

a ich farmaceuticky vhodné soli.

25. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 25, kde

G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$; kde

R^4 a R^5 brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria zvyšok zvolený z piperidinylskupiny, piperazinylskupiny, morfolinylskupiny, azetidinylskupiny a pyrolidinylskupiny, pričom uvedený kruh je prípadne mono- alebo disubstituovaný substituentmi nezávisle zvolenými z oxoskupiny, hydroxyskupiny, alkoxy skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylskupiny

s 1 až 8 atómami uhlíka, aminoskupiny, karbamoylskupiny, mono-N- alebo di-N,N-alkylaminokarbonylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, mono-N- alebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí a sčasti nasýtených, úplne nasýtených alebo úplne nenasýtených štvor- až osemčlenných kruhov, ktoré sú prípadne viazané prostredníctvom alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahujú 1 až 2 heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka,

a ich farmaceuticky vhodné soli.

27. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1,
kde

D predstavuje alkyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

G predstavuje skupinu $C(O)NR^4R^5$ alebo $C(S)NR^4R^5$, kde

R^4 predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, cykloalkoxyskupinu s 3 až 10 atómami uhlíka alebo sčasti nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený päť- až osemčlenný kruh, ktorý je prípadne viazaný cez alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahuje 1 až 3 heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka, alebo bicyklický systém tvorený dvoma anelovanými sčasti nasýtenými, úplne nasýtenými alebo úplne nenasýtenými troj- až šesťčlennými kruhy, brané nezávisle, ktorý je prípadne viazaný cez alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahuje 1 až 4 heteroatómy nezávisle zvolené z dusíka, síry a kyslíka,

R⁵ predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

28. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 27,
kde

D predstavuje alkoxyskupinu s 1 až 2 atómami uhlíka;

R⁴ predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, cykloalkoxyskupinu s 3 až 10 atómami uhlíka alebo sčasti nasýtený, úplne nasýtený alebo úplne nenasýtený päť- až osemčlenný kruh, ktorý je prípadne viazaný cez alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a prípadne obsahuje 1 až 3 heteroatómy nezávisle zvolené z kyslíka, síry a dusíka;

R⁵ predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

29. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 28,
kde

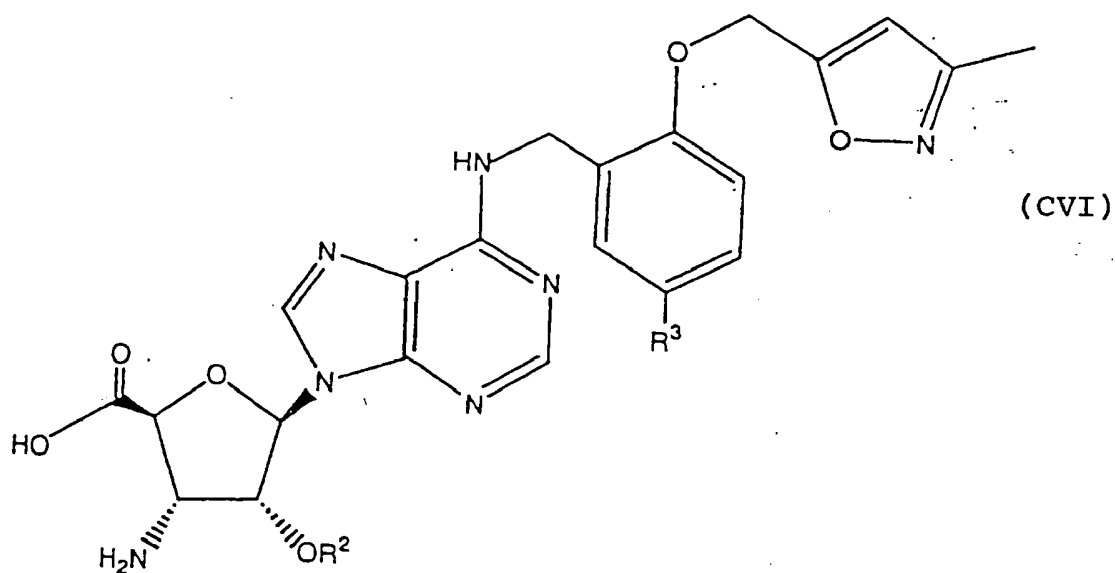
G predstavuje skupinu C(O)NR⁴R⁵;

R⁴ predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka alebo cykloalkoxyskupinu s 3 až 10 atómami uhlíka;

R^5 predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinu s 3 až 10 atómami uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

30. Zlúčeniny všeobecného vzorca CVI



kde

R^2 predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinu s 3 až 5 atómami uhlíka; a

R^3 predstavuje halogén, trifluórmetylskupinu, kyano-skupinu, alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, alkyl-oxyskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, etenylskupinu alebo etynylskupinu.

31. Zlúčeniny podľa nároku 30 všeobecného vzorca CVI, kde R^2 predstavuje vodík; a R^3 predstavuje chlór.

32. Zlúčeniny podľa nároku 30 všeobecného vzorca CVI, kde R^2 predstavuje vodík; a R^3 predstavuje fluór.

33. Zlúčeniny podľa nároku 30 všeobecného vzorca CVI, kde R^2 predstavuje cyklopropylskupinu; a R^3 predstavuje fluór.

34. Spôsob znižovania poškodenia tkaniva, ktoré je následok ischémie alebo hypoxie, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa cicavcovi, ktorý také liečenie potrebuje, podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo farmaceuticky vhodnej soli tejto zlúčeniny alebo jej proliečiva.

35. Spôsob podľa nároku 34, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že tkanivom je tkanivo srdca, mozgu, pečene, obličiek, pľúc, čriev, kostrového svalstva, sleziny, podžalúdkovej žľazy, nervov, miechy, retiny, vaskulatúra alebo intestinálne tkanivo.

36. Spôsob podľa nároku 34, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa zlúčenina všeobecného vzorca I podáva v množstve od asi 0,01 mg/kg/deň do 50 mg/kg/deň.

37. Spôsob podľa nároku 34, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa zlúčenina podáva pred operáciou, počas operácie alebo po operácii.

38. Farmaceutická kompozícia, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že obsahuje terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, jej proliečiva alebo farmaceuticky vhodnej soli tejto zlúčeniny alebo proliečiva a farmaceuticky vhodný nosič, vehikulum alebo riedidlo.

39. Farmaceutická kombinačná kompozícia, v y z n a -
č u j ú c a s a t ý m , že obsahuje: terapeuticky účinné
množstvo kompozície obsahujúcej

prvú zlúčeninu, pričom prvou zlúčeninou je zlúčenina podľa
nároku 1 všeobecného vzorca I, jej prolíečivo alebo farma-
ceuticky vhodná soľ tejto zlúčeniny alebo prolíečiva;

druhú zlúčeninu, pričom druhou zlúčeninou je kardiovasku-
lárne činidlo; a prípadne

farmaceutický nosič, vehikulum alebo riedidlo.

40. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 39,
v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že kardiovaskulárnym
činidlom je β -blokátor, blokátor vápnikového kanálu; otvárač
draslíkového kanálu; adenosín; agonista adenosínu; inhibítor
ACE; nitrát; diuretikum; glykozid; trombolitikum; inhibítor
doštičiek; aspirín; dipyridamol; chlorid draselný; klonidín;
prazosín; inhibítor pyruvát dehydrogenáza kinázy; inhibítor
pyruvát dehydrogenázového komplexu; biguanid; inhibítor
NHE-1; antagonista receptoru angiotenzínu II, AII; inhibítor
C5a; solubilný receptor komplementu typu 1, SCR1, alebo jeho
analóg; parciálny inhibítor oxidácie mastných kyselín PFOX;
aktivátor acetyl CoA karboxylázy; inhibítor malonyl CoA de-
karboxylázy; inhibítor 5'AMP-aktivovaný proteín kinázy AMPK;
inhibítor adenosín nukleozidu; antiapoptotické činidlo, na-
príklad inhibítor kaspázy; monofosforyl lipid A alebo jeho
analóg; aktivátor/inhibítor oxid dusnatý syntázy; aktivátor
proteín kinázy C, najmä proteín kinázy epsilon9 inhibítor
proteín kinázy delta, inhibítor poly (ADP ribóza) syntetázy,
PARS, PARP; metformín, inhibítor glukoneogenázy, látka zvy-
šujúca citlivosť na inzulín; inhibítor enzýmu konvertujúceho
endotelín, ECE; antagonista receptoru endotelínu ETA; inhi-
bítor TAFI alebo modulátor meničov Na/Ca.

41. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 40, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že inhibítorom NHE-1 je zlúčenina zvolená zo súboru skladajúceho sa z

[1-(8-brómchinolin-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbo-
nyl]guanidínu;

[1-(6-chlórchinolin-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-kar-
bonyl]guanidínu;

[1-(indazol-7-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidínu;

[1-(benzimidazol-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbo-
nyl]guanidínu;

[1-(1-izochinolyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidínu;

[5-cyklopropyl-1-(4-chinolyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guani-
dínu;

[5-cyklopropyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidínu;

[5-cyklopropyl-1-(chinolin-8-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidínu;

[1-(indazol-6-yl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(indazol-5-yl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(benzimidazol-5-yl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidínu;

[1-(1-metylbenzimidazol-6-yl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-karbo-
nyl]guanidínu;

1-(5-chinolyl)-5-n-propyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

1-(5-chinolyl)-5-izopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[5-etyl-1-(6-chinolyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-metylbenzimidazol-5-yl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidínu;

[1-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidínu;

[1-(benzotriazol-5-yl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]gua-
nidínu;

[1-(3-chlorindazol-5-yl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidínu;

[1-(5-chinolyl)-5-butyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[5-propyl-1-(6-chinolyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[5-izopropyl-1-(6-chinolyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlór-4-metylsulfonylphenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-
-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlórfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guani-
dínu;

[1-(2-trifluórmetyl-4-fluórfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-
-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-brómfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-fluórfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlór-5-metoxifyfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlór-4-metylaminosulfonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2,5-dichlórfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2,3-dichlórfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlór-5-aminokarbonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlór-5-aminosulfonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-fluór-6-trifluórmetylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlór-5-metylsulfonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlór-5-dimetylaminosulfonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-trifluórmetyl-4-chlórfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[1-(2-chlórfenyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[5-metyl-1-(2-trifluórmetylfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidínu;

[5-etyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[5-cyklopropyl-1-(2-trifluórmetylfenyl)-1H-pyrazol-4-karbo-
nyl]guanidínu;

[5-cyklopropyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidínu;

[5-cyklopropyl-1-(2,6-dichlórfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidínu;

a ich farmaceuticky vhodných solí.

42. Spôsob znižovania poškodenia tkaniva, ktoré je
následok ischémie alebo hypoxie, v y z n a č u j ú c i
s a t ý m , že sa cicavcovi, ktorý také liečenie potrebuje,
podáva

prvá zlúčenina, ktorou je zlúčenina všeobecného
vzorca I, jej proliečivo alebo farmaceuticky vhodná soľ
tejto zlúčeniny alebo proliečiva; a

druhá zlúčenina, ktorou je kardiovaskulárne
činidlo;

pričom množstvo prvej a druhej zlúčeniny vedie k terapeu-
tickému účinku.

43. Spôsob podľa nároku 42, v y z n a č u j ú c i
s a t ý m , že kardiovaskulárnym činidlom je β -blokátor,
blokátor vápnikového kanálu; otvárač draslíkového kanálu;

adenozín; agonista adenosínu; inhibítor ACE; nitrát; diuretikum; glykozid; trombolýtikum; inhibítor doštičiek; aspirín; dipyridamol; chlorid draselný; klonidín; prazosín; inhibítor pyruvát dehydrogenáza kinázy; aktivátor pyruvát dehydrogenázového komplexu; biguanid; inhibítor NHE-1; antagonistu receptoru angiotenzínu II, AII; inhibítor C5a; solubilný receptor komplementu typu 1, sCR1, alebo jeho analóg; parciálny inhibítor oxidácie mastných kyselín PFOX; aktivátor acetyl CoA karboxylázy; inhibítor malonyl CoA dekarboxylázy; inhibítor 5'AMP-aktivovaný proteín kinázy AMPK; inhibítor adenosín nukleozidu; antiapoptotické činidlo, napríklad inhibítor kaspázy; monofosforyl lipid A alebo jeho analóg; aktivátor/inhibítor oxid dusnatý syntázy; aktivátor proteín kinázy C, najmä proteín kinázy epsilon9 inhibítor proteín kinázy delta, inhibítor poly (ADP ribóza) syntetázy, PARS, PARP; metformín, inhibítor glukoneogenázy, látka zvyšujúca citlivosť na inzulín; inhibítor enzýmu konvertujúceho endotelín, ECE; antagonistu receptoru endotelínu ETA; inhibítor TAFI alebo modulátor meničov Na/Ca.

44. Kit, v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,
že obsahuje

a) prvú zlúčeninu, ktorou je zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, jej proliečivo alebo farmaceuticky vhodná soľ tejto zlúčeniny alebo proliečiva, a farmaceuticky vhodný nosič, vehikulum alebo riedidlo v prvej jednotkovej dávkovacej forme;

b) druhú zlúčeninu, ktorou je kardiovaskulárne činidlo a farmaceuticky vhodný nosič, vehikulum alebo riedidlo v druhej jednotkovej dávkovacej forme; a

c) prostriedky na obalenie prvej a druhej dávkovacej formy,

pričom množstvo prvej a druhej zlúčeniny vedie k terapeutickému účinku.

45. Kit podľa nároku 44, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že kardiovaskulárnym činidlom je β -blokátor, blokátor vápnikového kanálu; inhibítor ACE; nitrát; diuretikum; glykozid; trombolytikum; inhibítor doštičiek; aspirín; dipyridamol; chlorid draselný; klonidín; prazosín; inhibítor pyruvát dehydrogenáza kinázy; aktivátor pyruvát dehydrogenázového komplexu; biguanid alebo inhibítor NHE-1.

46. Zlúčenina zvolená zo súboru skladajúceho sa z

metylamidu (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benzyloxy-5-chlór-benzylamino)purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny;

metylamidu (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(furan-3-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny;

metylamidu (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(furan-2-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny;

metylamidu (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(tiazol-2-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny;

metylamidu (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-chlór-2-(3-metyl-izoxazol-5-ylmetoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofurán-2-karboxylovej kyseliny;

a ich farmaceuticky vhodných solí.