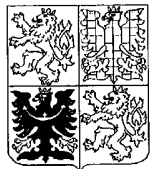


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21.06.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.06.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/9813554**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.06.2001**
(Věstník č. 6/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/04182**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/67262**

(21) Číslo dokumentu:

2000 -4869

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 H 19/16
A 61 K 31/7076
A 61 P 3/06
A 61 P 9/00
A 61 P 25/08
A 61 P 25/20

(71) Přihlašovatel:

GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, GB;

(72) Původce:

Bays David Edmund, Ware, GB;
Cousins Richard Peter Charles, Stevenage, GB;
Dyke Hazel Joan, Cambridge, GB;
Eldred Colin David, Stevenage, GB;
Judkins Brian David, Stevenage, GB;
Pass Martin, Macclesfield, GB;
Pennell Andrew Michael Kenneth, South San Francisco, GB;

(74) Zástupce:

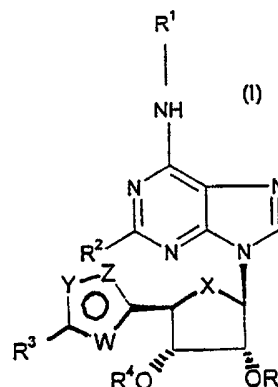
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Adenosinové deriváty

(57) Anotace:

Adenosinové deriváty obecného vzorce I, v němž jednotlivé obecné symboly mají význam, uvedený v popise jsou látky s agonistickým účinkem na receptorech A1 adenosinu a je proto možno je použít k léčení stavů, které je možno příznivě ovlivnit snížením koncentrace volných mastných kyselin v krevní plazmě, snížením srdeční frekvence, nebo k léčení stavů ischemické srdeční choroby, chorob periferních cév, mrtvice, bolestivých stavů, poruch centrálního nervového systému nebo apnoických stavů ve spánku. Součástí podstaty vynálezu tvoří také farmaceutický prostředek s obsahem uvedených látek a použití uvedených derivátů pro výrobu tohoto farmaceutického prostředku.



Adenosinové deriváty

Oblast techniky

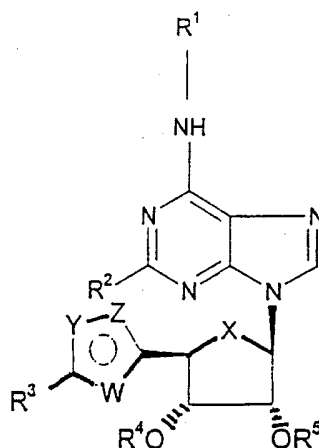
Vynález se týká nových adenosinových derivátů, způsobu jejich výroby a farmaceutických prostředků, které tyto deriváty obsahují.

Dosavadní stav techniky

Adenosinové deriváty jsou popsány například v dokumentu WO 98/16539 (Novo Nordisk A/S), kde se užívají pro léčení ischemie srdečního svalu, mozkové ischemie a epilepsie. V dokumentu WO 98/04126 (Rhône-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Inc.) se popisují adenosinové deriváty s antihypertenzivním, kardioprotektivním, antiischemickým a antilipolytickým účinkem a konečně dokument WO 98/01459 (Novo Nordisk A/S) popisuje N,9-disubstituované adeninové deriváty, které jsou v poloze 4' substituovány nesubstituovanou oxazolylovou nebo isoxazolylovou skupinou a jsou použitelné pro léčení poruch, při jejichž vzniku se účastní cytokiny.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří adenosinové deriváty obecného vzorce I



(I)

kde X znamená O nebo CH₂,

R² znamená C1-C3alkyl, C1-C3alkoxyskupinu, atom halogenu nebo atom vodíku,

R³ znamená atom vodíku, fenyl, popřípadě substituovaný atomem halogenu, 5 nebo 6-člennou heteroarylovou skupinu, C1-C6alkoxyskupinu, C1-C6alkylO(CH₂)_n, kde n znamená 0 až 6, C3-C7cykloalkyl, C1-C6hydroxyalkyl, atom halogenu, C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, C1-C6alkenyl nebo C1-C6alkinyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním atomem halogenu,

Y a Z znamenají O, N, CH nebo N(C1-C6alkyl),

W znamená CH, O, N, S nebo N(C1-C6alkyl),

příčemž alespoň jeden ze symbolů W a Z znamená heteroatom a v případě, že Y, Z a/nebo W znamená atom dusíku, je zřejmá nepřítomnost dalšího atomu vodíku,

za předpokladu, že v případě, že W znamená skupinu CH,

Z znamená atom dusíku a Y atom kyslíku, má R³ význam, odlišný od atomu vodíku,

R⁴ a R⁵ nezávisle znamenají atom vodíku nebo C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

R¹ znamená atom vodíku nebo některou ze skupin

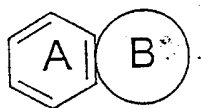
(1) -(alk)_n-C3-C7cykloalkyl, včetně přemostěné cykloalkylové skupiny, přičemž cykloalkylová skupina je popřípadě substituována alespoň jedním substituentem ze skupiny OH, atom halogenu, C1-C3alkoxyskupina, (alk) znamená C1-C3alkylenovou skupinu a n znamená 0 nebo 1,

(2) alifatickou heterocyklickou skupinu, obsahující 4 až 6-členné kruhy s obsahem alespoň jednoho heteroatomu ze skupiny O, N nebo S, popřípadě substituované alespoň jedním substituentem ze skupiny C1-C3alkyl, -CO₂-C1-

-C4alkyl, -CO(C1-C3alkyl), -S(=O)_n-C1-C3alkyl, -CONR^aR^b,
kde R^a a R^b nezávisle znamenají atom vodíku nebo
C1-C3alkyl, nebo =O a v případě, že heterocyklický kruh
obsahuje atom síry, je tento atom síry popřípadě
substituován skupinou (=O)_n, kde n znamená 1 nebo 2,

(3) C1-C12alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem,
popřípadě obsahující v alkylovém řetězci jednu nebo větší
počet skupin O, S(=O)_n, kde n znamená 0, 1 nebo 2 a N,
alkylové skupiny jsou popřípadě substituovány jedním nebo
větším počtem substituentů ze skupiny fenyl, atom
halogenu, hydroxyskupina, C3-C7cykloalkyl nebo NR^aR^b, kde
R^a a R^b nezávisle znamenají atom vodíku, C3-C7cykloalkyl
nebo C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem,
popřípadě substituovaný C3-C7cykloalkylovým zbytkem,

(4) kondenzovaný bicyklický aromatický kruh vzorce



kde B znamená 5 nebo 6-členný heterocyklický aromatický
kruh, obsahující alespoň jeden heteroatom ze skupiny O, N
nebo S, přičemž bicyklický kruh je vázán na atom dusíku
ve sloučenině vzorce I přes atom v kruhu A a kruh B je
popřípadě substituován skupinou -CO₂-C1-C3alkyl,

(5) fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním
nebo větším počtem substituentů ze skupiny atom halogenu,
SO₃H, -(alk)_nOH, -(alk)_n-kyanoskupina, -(O)_n-C1-C6alkyl,
popřípadě substituovaný alespoň jedním atomem halogenu,

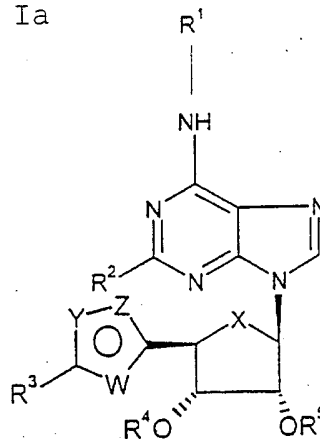
$-(\text{alk})_n\text{nitroskupina}$, $-(\text{O})_m-(\text{alk})_n-\text{CO}_2\text{R}^c$, $-(\text{alk})_n-\text{CONR}^c\text{R}^d$,
 $-(\text{alk})_n-\text{COR}^c$, $-(\text{alk})_n-\text{SOR}^e$, $-(\text{alk})_n-\text{SO}_2\text{R}^e$, $-(\text{alk})_n-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$,
 $-(\text{alk})_n\text{OR}^c$, $-(\text{alk})_n-(\text{CO})_m-\text{NHSO}_2\text{R}^e$, $-(\text{alk})_n-\text{NHCOR}^c$,
 $-(\text{alk})_n\text{NR}^c\text{R}^d$, kde n a m znamenají 0 nebo 1 a alk znamená
 C1-C6alkylenovou skupinu nebo C2-C6alkenylovou skupinu,

(6) fenylovou skupinu, substituovanou 5 nebo 6-člennou
 heterocyklickou aromatickou skupinou, přičemž tato
 heterocyklická aromatická skupina je popřípadě
 substituována C1-C3alkylovou skupinou nebo skupinou
 $-\text{NR}^c\text{R}^d$,

R^c a R^d nezávisle znamenají atom vodíku nebo C1-C3alkyl
 nebo v případě skupiny $-\text{NR}^c\text{R}^d$ mohou tyto substituenty
 tvořit s atomem dusíku 5 nebo 6-členný heterocyklický
 kruh, popřípadě obsahující další heteroatomy, přičemž
 tento heterocyklický kruh je popřípadě dále substituován
 alespoň jednou C1-C3alkylovou skupinou,
 R^e znamená C1-C3alkyl,

jakož i soli a solváty těchto sloučenin, zvláště
 fyziologicky přijatelné soli a solváty pro použití k
 léčebným účelům, uvedené deriváty jsou agonisty na
 adenosinovém receptoru A1.

Výhodnými deriváty podle vynálezu jsou adenosinové
 deriváty obecného vzorce Ia



(Ia)

kde X znamená O nebo CH₂,

R² znamená C1-C3alkyl, C1-C3alkoxyskupinu, atom halogenu nebo atom vodíku,

R³ znamená atom vodíku, fenyl, popřípadě substituovaný atomem halogenu, 5 nebo 6-členný heteroaryl, C1-C6alkoxyskupinu, C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovaný alespoň jedním atomem halogenu, C3-C7cykloalkyl, C1-C6hydroxyalkyl nebo atom halogenu,

Y a Z znamenají O, N nebo CH,

W znamená CH, O, N nebo S,

příčemž alespoň jedna skupina W a Z znamená heteroatom a v případě, že Y, Z a/nebo W znamená atom dusíku, je zřejmá přítomnost nebo nepřítomnost dalšího atomu vodíku, za předpokladu, že v případě, že W znamená CH, Z znamená atom dusíku a Y znamená atom kyslíku, má R³ význam, odlišný od atomu vodíku,

R⁴ a R⁵ nezávisle znamenají atom vodíku nebo C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem.

R¹ znamená atom vodíku nebo některou ze skupin

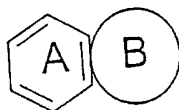
(1) -(alk)_n-C3-C7cykloalkyl, včetně přemostěné cykloalkylové skupiny, přičemž cykloalkylová skupina je popřípadě substituována alespoň jedním substituentem ze skupiny OH, atom halogenu, C1-C3alkoxyskupina, (alk) znamená C1-C3alkylenovou skupinu a n znamená 0 nebo 1,

(2) alifatickou heterocyklickou skupinu, obsahující 4 až 6-členné kruhy s obsahem alespoň jednoho heteroatomu ze skupiny O, N nebo S, popřípadě substituované alespoň jedním substituentem ze skupiny C1-C3alkyl, -CO₂-C1-

-C4alkyl, -CO(C1-C3alkyl), -S(=O)_n-C1-C3alkyl, -CONR^aR^b,
kde R^a a R^b nezávisle znamenají atom vodíku nebo
C1-C3alkyl, nebo =O a v případě, že heterocyklický kruh
obsahuje atom síry, je tento atom síry popřípadě
substituován skupinou (=O)_n, kde n znamená 1 nebo 2,

(3) C1-C12alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem,
popřípadě obsahující v alkylovém řetězci jednu nebo větší
počet skupin O, S(=O)_n, kde n znamená 0, 1 nebo 2 a N,
alkylové skupiny jsou popřípadě substituovány jedním nebo
větším počtem substituentů ze skupiny fenyl, atom
halogenu, hydroxyskupina, C3-C7cykloalkyl nebo NR^aR^b, kde
R^a a R^b nezávisle znamenají atom vodíku, C3-C7cykloalkyl
nebo C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem,
popřípadě substituovaný C3-C7cykloalkylovým zbytkem,

(4) kondenzovaný bicyklický aromatický kruh vzorce



kde B znamená 5 nebo 6-členný heterocyklický aromatický
kruh, obsahující alespoň jeden heteroatom ze skupiny O, N
nebo S, přičemž bicyklický kruh je vázán na atom dusíku
ve sloučenině vzorce I přes atom v kruhu A a kruh B je
popřípadě substituován skupinou -CO₂-C1-C3alkyl,

(5) fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním
nebo větším počtem substituentů ze skupiny atom halogenu,
SO₃H, -(alk)_nOH, -(alk)_n-kyanoskupina, -(O)_n-C1-C6alkyl,
popřípadě substituovaný alespoň jedním atomem halogenu,

$-(\text{alk})_n\text{nitroskupina}$, $-(\text{O})_m-(\text{alk})_n-\text{CO}_2\text{R}^c$, $-(\text{alk})_n-\text{CONR}^c\text{R}^d$,
 $-(\text{alk})_n-\text{COR}^c$, $-(\text{alk})_n-\text{SOR}^e$, $-(\text{alk})_n-\text{SO}_2\text{R}^e$, $-(\text{alk})_n-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$,
 $-(\text{alk})_n\text{OR}^c$, $-(\text{alk})_n-(\text{CO})_m-\text{NHSO}_2\text{R}^e$, $-(\text{alk})_n-\text{NHCOR}^c$,
 $-(\text{alk})_n\text{NR}^c\text{R}^d$, kde n a m znamenají 0 nebo 1 a alk znamená
 C1-C6alkylenovou skupinu nebo C2-C6alkenylovou skupinu,

(6) fenylovou skupinu, substituovanou 5 nebo 6-člennou
 heterocyklickou aromatickou skupinou, přičemž tato
 heterocyklická aromatická skupina je popřípadě
 substituována C1-C3alkylovou skupinou nebo skupinou
 $-\text{NR}^c\text{R}^d$,

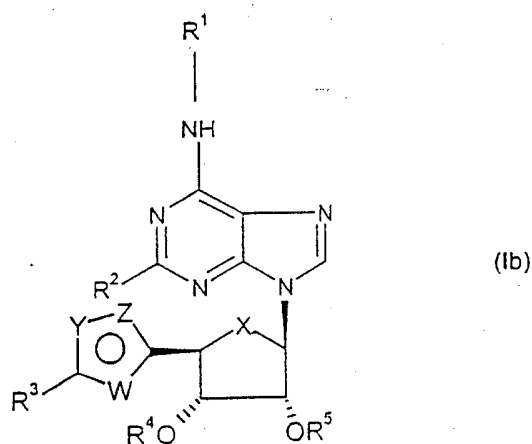
R^c a R^d nezávisle znamenají atom vodíku nebo C1-C3alkyl
 nebo v případě skupiny $-\text{NR}^c\text{R}^d$ mohou tyto substituenty
 tvořit s atomem dusíku 5 nebo 6-členný heterocyklický
 kruh, popřípadě obsahující další heteroatomy, přičemž
 tento heterocyklický kruh je popřípadě dále substituován
 alespoň jednou C1-C3alkylovou skupinou,

R^e znamená C1-C3alkyl,

jakož i soli a solváty těchto sloučenin, zvláště
 fyziologicky přijatelné soli a solváty pro použití k
 léčebným účelům, uvedené deriváty jsou agonisty na
 adenosinovém receptoru A1.

Součást podstaty vynálezu tvoří také farmaceutické
 prostředky, které obsahují sloučeniny obecného vzorce I
 nebo Ia spolu s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo
 nosičem.

Je zřejmé, že některé sloučeniny obecného vzorce I
 jsou nové. Zvláštní skupinu těchto derivátů je možno
 vyjádřit obecným vzorcem Ib. Součást podstaty vynálezu
 tedy tvoří také adenosinové deriváty obecného vzorce Ib



kde X znamená O nebo CH₂,

R² znamená C1-C3alkyl, C1-C3alkoxyskupinu, atom halogenu nebo atom vodíku,

R³ znamená atom vodíku, fenyl, popřípadě substituovaný atomem halogenu, 5 nebo 6-člennou heteroarylovou skupinu, C1-C6alkoxyskupinu, C1-C6alkylO(CH₂)_n, kde n znamená 0 až 6, C3-C7cykloalkyl, C1-C6hydroxyalkyl, atom halogenu, C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, C1-C6alkenyl nebo C1-C6alkinyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním atomem halogenu,

Y a Z znamenají O, N, CH nebo N(C1-C6alkyl),

W znamená CH, O, N, S nebo N(C1-C6alkyl),

příčemž alespoň jeden ze symbolů W a Z znamená heteroatom a v případě, že Y, Z a/nebo W znamená atom dusíku, je zřejmá nepřítomnost dalšího atomu vodíku,

za předpokladu, že v případě, že W znamená skupinu CH,

Z znamená atom dusíku a Y atom kyslíku, má R³ význam,

odlišný od atomu vodíku,

R⁴ a R⁵ nezávisle znamenají atom vodíku nebo C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

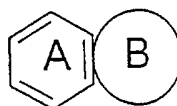
R¹ znamená atom vodíku nebo některou ze skupin

(1) $-(\text{alk})_n\text{-C3-C7cykloalkyl}$, včetně přemostěné cykloalkylové skupiny, přičemž cykloalkylová skupina je popřípadě substituována alespoň jedním substituentem ze skupiny OH, atom halogenu, C1-C3alkoxyskupina, (alk) znamená C1-C3alkylenovou skupinu a n znamená 0 nebo 1,

(2) alifatickou heterocyklickou skupinu, obsahující 4 až 6-členné kruhy s obsahem alespoň jednoho heteroatomu ze skupiny O, N nebo S, popřípadě substituované alespoň jedním substituentem ze skupiny C1-C3alkyl, $-\text{CO}_2\text{-C1-C4alkyl}$, $-\text{CO}(\text{C1-C3alkyl})$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{-C1-C3alkyl}$, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$, kde R^a a R^b nezávisle znamenají atom vodíku nebo C1-C3alkyl, nebo $=\text{O}$ a v případě, že heterocyklický kruh obsahuje atom síry, je tento atom síry popřípadě substituován skupinou $(=\text{O})_n$, kde n znamená 1 nebo 2,

(3) C1-C12alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě obsahující v alkylovém řetězci jednu nebo větší počet skupin O, $\text{S}(=\text{O})_n$, kde n znamená 0, 1 nebo 2 a N, alkylové skupiny jsou popřípadě substituovány jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny fenyl, atom halogenu, hydroxyskupina, C3-C7cykloalkyl nebo NR^aR^b , kde R^a a R^b nezávisle znamenají atom vodíku, C3-C7cykloalkyl nebo C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovaný C3-C7cykloalkylovým zbytkem,

(4) kondenzovaný bicyklický aromatický kruh vzorce



kde B znamená 5 nebo 6-členný heterocyklický aromatický kruh, obsahující alespoň jeden heteroatom ze skupiny O, N nebo S, přičemž bicyklický kruh je vázán na atom dusíku ve sloučenině vzorce I přes atom v kruhu A a kruh B je popřípadě substituován skupinou $-\text{CO}_2\text{-C1-C3alkyl}$,

(5) fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny atom halogenu, SO_3H , $-(\text{alk})_n\text{OH}$, $-(\text{alk})_n\text{-kyanoskupina}$, $-(\text{O})_n\text{-C1-C6alkyl}$, popřípadě substituovaný alespoň jedním atomem halogenu, $-(\text{alk})_n\text{nitroskupina}$, $-(\text{O})_m\text{-(alk)}_n\text{-CO}_2\text{R}^c$, $-(\text{alk})_n\text{-CONR}^c\text{R}^d$, $-(\text{alk})_n\text{-COR}^c$, $-(\text{alk})_n\text{-SOR}^e$, $-(\text{alk})_n\text{-SO}_2\text{R}^e$, $-(\text{alk})_n\text{-SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-(\text{alk})_n\text{OR}^c$, $-(\text{alk})_n\text{-(CO)}_m\text{-NHSO}_2\text{R}^e$, $-(\text{alk})_n\text{-NHCOR}^c$, $-(\text{alk})_n\text{NR}^c\text{R}^d$, kde n a m znamenají 0 nebo 1 a alk znamená C1-C6alkylenovou skupinu nebo C2-C6alkenylovou skupinu,

(6) fenylovou skupinu, substituovanou 5 nebo 6-člennou heterocyklickou aromatickou skupinou, přičemž tato heterocyklická aromatická skupina je popřípadě substituována C1-C3alkylovou skupinou nebo skupinou $-\text{NR}^c\text{R}^d$,

R^c a R^d nezávisle znamenají atom vodíku nebo C1-C3alkyl nebo v případě skupiny $-\text{NR}^c\text{R}^d$ mohou tyto substituenty tvořit s atomem dusíku 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh, popřípadě obsahující další heteroatomy, přičemž tento heterocyklický kruh je popřípadě dále substituován alespoň jednou C1-C3alkylovou skupinou,

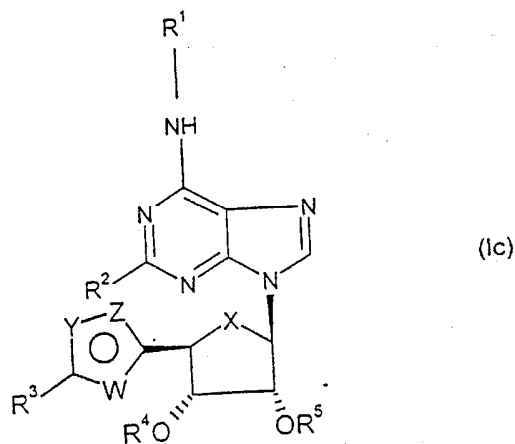
R^e znamená C1-C3alkyl,

za předpokladu, že v případě, že R^4 i R^5 znamenají atomy vodíku a R^2 znamená atom halogenu, má R^3 význam, odlišný od methylové, ethylové, n-propylové, isopropylové nebo cyklopropylové skupiny, od skupiny CH(OH)CH_3 a od

C1-C3alkoxyskupiny,

jakož i soli a solváty těchto sloučenin, zvláště jejich fyziologicky přijatelné soli a solváty.

Výhodnými adenosinovými deriváty obecného vzorce I jsou sloučeniny obecného vzorce Ic



kde X znamená O nebo CH₂,

R² znamená C1-C3alkyl, C1-C3alkoxyskupinu, atom halogenu nebo atom vodíku,

R³ znamená atom vodíku, fenyl, popřípadě substituovaný atomem halogenu, 5 nebo 6-členný heteroaryl,

C1-C6alkoxyskupinu, C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovaný alespoň jedním atomem halogenu, C3-C7cykloalkyl, C1-C6hydroxyalkyl nebo atom halogenu,

Y a Z znamenají O, N nebo CH,

W znamená CH, O, N nebo S,

přičemž alespoň jedna skupina W a Z znamená heteroatom a v případě, že Y, Z a/nebo W znamená atom dusíku, je zřejmá přítomnost nebo nepřítomnost dalšího atomu vodíku,

za předpokladu, že v případě, že W znamená CH, Z znamená atom dusíku a Y znamená atom kyslíku, má R^3 význam, odlišný od atomu vodíku, R^4 a R^5 nezávisle znamenají atom vodíku nebo C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem.

R^1 znamená atom vodíku nebo některou ze skupin

(1) $-(alk)_n$ -C3-C7cykloalkyl, včetně přemostěné cykloalkylové skupiny, přičemž cykloalkylová skupina je popřípadě substituována alespoň jedním substituentem ze skupiny OH, atom halogenu, C1-C3alkoxyskupina, (alk) znamená C1-C3alkylenovou skupinu a n znamená 0 nebo 1,

(2) alifatickou heterocyklickou skupinu, obsahující 4 až 6-členné kruhy s obsahem alespoň jednoho heteroatomu ze skupiny O, N nebo S, popřípadě substituované alespoň jedním substituentem ze skupiny C1-C3alkyl, $-CO_2$ -C1-C4alkyl, $-CO(C1-C3alkyl)$, $-S(=O)_n$ -C1-C3alkyl, $-CONR^aR^b$, kde R^a a R^b nezávisle znamenají atom vodíku nebo C1-C3alkyl, nebo $=O$ a v případě, že heterocyklický kruh obsahuje atom síry, je tento atom síry popřípadě substituován skupinou $(=O)_n$, kde n znamená 1 nebo 2,

(3) C1-C12alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě obsahující v alkylovém řetězci jednu nebo větší počet skupin O, $S(=O)_n$, kde n znamená 0, 1 nebo 2 a N, alkylové skupiny jsou popřípadě substituovány jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny fenyl, atom halogenu, hydroxyskupina, C3-C7cykloalkyl nebo NR^aR^b , kde R^a a R^b nezávisle znamenají atom vodíku, C3-C7cykloalkyl nebo C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovaný C3-C7cykloalkylovým zbytkem,

(4) kondenzovaný bicyklický aromatický kruh vzorce



kde B znamená 5 nebo 6-členný heterocyklický aromatický kruh, obsahující alespoň jeden heteroatom ze skupiny O, N nebo S, přičemž bicyklický kruh je vázán na atom dusíku ve sloučenině vzorce I přes atom v kruhu A a kruh B je popřípadě substituován skupinou $-\text{CO}_2-\text{C}1-\text{C}3\text{alkyl}$,

(5) fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny atom halogenu, SO_3H , $-(\text{alk})_n\text{OH}$, $-(\text{alk})_n$ -kyanoskupina, $-(\text{O})_n-\text{C}1-\text{C}6\text{alkyl}$, popřípadě substituovaný alespoň jedním atomem halogenu, $-(\text{alk})_n$ nitroskupina, $-(\text{O})_m-(\text{alk})_n-\text{CO}_2\text{R}^c$, $-(\text{alk})_n-\text{CONR}^c\text{R}^d$, $-(\text{alk})_n-\text{COR}^c$, $-(\text{alk})_n-\text{SOR}^e$, $-(\text{alk})_n-\text{SO}_2\text{R}^e$, $-(\text{alk})_n-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-(\text{alk})_n\text{OR}^c$, $-(\text{alk})_n-(\text{CO})_m-\text{NHSO}_2\text{R}^e$, $-(\text{alk})_n-\text{NHCOR}^c$, $-(\text{alk})_n\text{NR}^c\text{R}^d$, kde n a m znamenají 0 nebo 1 a alk znamená $\text{C}1-\text{C}6\text{alkylenovou}$ skupinu nebo $\text{C}2-\text{C}6\text{alkenylovou}$ skupinu,

(6) fenylovou skupinu, substituovanou 5 nebo 6-člennou heterocyklickou aromatickou skupinou, přičemž tato heterocyklická aromatická skupina je popřípadě substituována $\text{C}1-\text{C}3\text{alkylovou}$ skupinou nebo skupinou $-\text{NR}^c\text{R}^d$,

R^c a R^d nezávisle znamenají atom vodíku nebo $\text{C}1-\text{C}3\text{alkyl}$ nebo v případě skupiny $-\text{NR}^c\text{R}^d$ mohou tyto substituenty tvořit s atomem dusíku 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh, popřípadě obsahující další heteroatomy, přičemž

tento heterocyklický kruh je popřípadě dále substituován, alespoň jednou C1-C3alkylovou skupinou, R^e znamená C1-C3alkyl, za předpokladu, že v případě, že R^4 i R^5 znamenají atomy vodíku a R^2 znamená atom halogenu, má R^3 význam, odlišný od methylové, ethylové, n-propylové, isopropylové nebo cyklopropylové skupiny, od skupiny $CH(OH)CH_3$ a od C1-C3alkoxyskupiny, jakož i soli a solváty těchto sloučenin, zvláště jejich fyziologicky přijatelné soli a solváty.

Obvykle mají deriváty obecného vzorce I větší účinnost na adenosinovém receptoru A1 než na jiných podtypech adenosinových receptorů, zvláště A3. Zvláště mají deriváty podle vynálezu malou nebo žádnou agonistickou účinnost na receptorech A3.

Je zřejmé, že v případě, že skupiny R^1 a/nebo R^2 v derivátech obecného vzorce I obsahují jeden nebo větší počet asymetrických atomů uhlíku, zahrnuje vynález všechny diastereoismery sloučenin obecného vzorce I a jejich směsi. Stereochemická konfigurace sloučenin podle vynálezu je znázorněna svrchu v obecném vzorci I.

Alkylovým zbytkem se v průběhu přihlášky rozumí alkylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Jako příklady těchto skupin ve významu R^1 a R^2 je možno uvést methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sek.butyl, terc.butyl a 2,2-dimethylpropyl.

Alkylenovým zbytkem se rozumí zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, například methylenový zbytek.

C2-C6alkenylový zbytek znamená alkenylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 2 až 6 atomů uhlíku. Příkladem vhodné skupiny tohoto typu je allyl.

Atomem halogenu se v průběhu přihlášky rozumí atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Alifatickou heterocyklickou skupinou ve významu R^1 se rozumí cyklická skupina, obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, přičemž jeden nebo větší počet atomů uhlíku je nahrazen heteroatomem nebo heteroatomy, které se nezávisle volí ze skupiny dusík, kyslík nebo síra. Tato skupina může být popřípadě substituována svrchu uvedeným způsobem.

Pojem heterocyklické aromatické skupiny ve významu R^1 zahrnuje aromatický monocyklický nebo bicyklický kruhový systém, obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, přičemž alespoň jeden z těchto uhlíkových atomů je nahrazen heteroatomem nebo heteroatomy, které se nezávisle volí ze skupiny dusík, kyslík nebo síra, přičemž kruhový systém je popřípadě substituován svrchu uvedeným způsobem.

Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I zahrnují soli, odvozené od farmaceuticky přijatelných anorganických a organických kyselin. Z vhodných kyselin je možno uvést kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, dusičnou, chloristou, fumarovou, maleinovou, fosforečnou, glykolovou, mléčnou, salicylovou, jantarovou, toluen-p-sulfonovou, vinnou, octovou, citronovou, methansulfonovou, mravenčí, benzoovou, jablečnou, naftalen-2-sulfonovou a

benzensulfonovou. Zvláště vhodnou farmaceuticky přijatelnou solí derivátů obecného vzorce I, je hydrochlorid. Soli dalších kyselin, například kyseliny šťavelové, sice nejsou samy o sobě farmaceuticky přijatelné, je však možno je použít jako meziprodukty pro výrobu derivátů podle vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami. Ze solvátů jsou vhodné například hydráty.

Jako příklad skupin W, Y a Z s obsahem heterocyklických skupin je možno uvést isoxazolové, oxadiazolové, pyrazolové, oxazolové, triazolové a thiadiazolové deriváty.

Výhodnými skupinami ve významu W, Y a Z jsou isoxazoly a 1,2,4- a 1,3,4-oxadiazoly.

R^2 s výhodou znamená atom vodíku, methyl, methoxyskupinu nebo atom halogenu, s výhodou atom vodíku nebo atom chloru.

Výhodným významem pro R^1 je $(alk)_n$ -C3-C6cykloalkyl, v němž n znamená 0 nebo 1 a cykloalkylová část je substituována nejméně jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, zvláště fluoru nebo hydroxyskupina nebo je nesubstituovaná. Výhodným významem pro n je 0. S výhodou je cykloalkylová skupina nesubstituovaná nebo je substituována jednou hydroxyskupinou, v dalším výhodném provedení obsahuje cykloalkylový kruh 5 atomů uhlíku. V nejvýhodnějším případě je cykloalkylovou skupinou hydroxycyklopentyl.

R^1 může také znamenat substituovanou nebo nesubstituovanou alifatickou heterocyklickou skupinu, v níž se substituent volí ze skupiny $-CO_2-C1-C4alkyl$.

S výhodou je alifatická heterocyklická skupina nesubstituovaná nebo v případě, že substituentem je, $-CO_2-C1-C4alkyl$, je heteroatomem atom dusíku a substituent je vázán přímo na tento atom dusíku.

Heterocyklický kruh je s výhodou 6-členný a ve výhodném provedení obsahuje pouze jeden atom O, N nebo S. V nejvýhodnějším provedení, v němž není heterocyklický kruh substituován, je heteroatomem atom kyslíku. V případě, že heterocyklický kruh je substituován, je heteroatomem atom dusíku.

R^1 může také znamenat $C1-C6alkyl$ s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě obsahující alespoň jednu skupinu $S(=O)_n$. V případě, že tato skupina je přítomna, je substituent R^1 popřípadě substituován atomem dusíku v poloze přilehlé k uvedené skupině. V případě, že v řetězci se nachází pouze jedna taková skupina, je nejvýhodnější substituce atomem dusíku v poloze, bezprostředně sousedící s touto skupinou. Výhodným významem pro n je 1 nebo 2, s výhodou 2. Alkylová skupina může být nesubstituovaná nebo může být substituována alespoň jednou hydroxyskupinou.

R^1 může také znamenat fenylovou skupinu, substituovanou jedním nebo dvěma substituenty ze skupin OH, alkyl, zvláště $C1-C4alkyl$ a atom halogenu. Fenylová skupina je s výhodou disubstituována v poloze 2 a 4. Oběma substituenty jsou s výhodou atomy halogenu, zvláště

fluoru a chloru. Zvláště výhodnou kombinací je atom fluoru v poloze 2 a atom chloru v poloze 4.

Výhodným významem pro R^4 a R^5 jsou atomy vodíku. Je zřejmé, že vynález zahrnuje jakékoliv kombinace svrchu uvedených výhodných skupin.

Výhodnými adenosinovými deriváty podle vynálezu jsou následující nové sloučeniny:

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-terc.butyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-5-[6-(tetrahydropyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,

ethylester kyseliny 4-{9-[5S-(5-terc.butyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3R,4S-dihydroxytetrahydrofuran-2R-yl]-9H-purin-6-ylamino}-piperidin-1-karboxylové,

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-isopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-5-[6-(tetrahydropyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,

ethylester kyseliny 4-{9-[5S-(5-cyklopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3R,4S-dihydroxytetrahydrofuran-2R-yl]-9H-purin-6-ylamino}-piperidin-1-karboxylové,

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-terc.butyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-5-[6-(4-chloro-2-fluorofenylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-ethyloxazol-2-yl)-5-[6-(tetrahydropyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-3,4-diol,

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

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-terc.butyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-[6-(2S-hydroxycyklopent-(S)-ylamino)-purin-9-yl]-

-tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-
 -[6-(tetrahydropyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-
 -tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-terc.butylisoxazol-5-yl)-5-[6-
 -(tetrahydropyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-
 -3,4-diol,
 ethyl 4-({9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-dihydroxy-5-(3-methyl-
 -1,2,4-oxadiazol-5-yl)tetrahydrofuran-2-yl]-9H-purin-6-
 -yl}amino)piperidin-1-karboxylát,
 (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(terc.butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-
 -{6-[(cyklopropylmethyl)amino]-9H-purin-9-
 -yl}tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(terc.butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-
 -[6-[(isobutylamino)-9H-purin-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-
 -diol,
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-5-3-
 -isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
 2-({9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-dihydroxy-5-(3-isopropyl-1,2,4-
 -oxadiazol-5-yl)tetrahydrofuran-2-yl]-9H-purin-6-
 -yl}amino)-N-methylethansulfonamid,
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(3,4-difluoroanilin)-9H-purin-9-yl]-5-
 -(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-
 -diol,
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chloro-2-fluoroanilin)-9H-purin-9-
 -yl]-5-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-
 -yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3S,4R,5R)-2-[5-(terc.butyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-5-
 -[6-(4chloro-2-fluoroanilin)-9H-purin-9-
 -yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2-chloro-4-fluoroanilin)-9H-purin-9-
 -yl]-5-(5-isopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-

-yl) tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2S,3S,4R,5R)-2-(5-cyklopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-
 -[6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-9H-purin-9-
 -yl] tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2S,3S,4R,5R)-2-[5-(terc.butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-
 -[6-(2-chloro-4-fluoroanilin)-9H-purin-9-
 -yl] tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-yl]-5-{6[(1,1-
 -dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl) amino]-9H-purin-9-
 -yl} tetrahydrofuran-3,4-diol,
 2-[(9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[(terc.butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-
 -yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl}-9H-purin-6-
 -yl) amino]-N-ethylethansulfonamid,
 2-[(9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[(terc.butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-
 -yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl}-9H-purin-6-
 -yl) amino]-N-(3-methylfenyl)ethylethansulfonamid,
 2-[(9-{(2R,3R,4S,5S)-3,4-dihydroxy-5-(5-methyl-1,3-
 -oxazol-2-yl)-9H-purin-9-yl} tetrahydrofuran-2-yl)-9H-
 -purin-6-yl] amino)-N-methylethansulfonamid,
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(cyklopentylamino)-9H-purin-9-yl]-5-
 -[3-(methoxymethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl] tetrahydrofuran-
 -3,4-diol,
 (2S,3S,4R,5R)-2-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-[6-
 -(isopropylamino)-9H-purin-9-yl] tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5S)-2-(6-{[(1S,2S)-2-hydroxycyklopentyl] amino}-
 -9H-purin-9-yl)-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-
 -yl) tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5S)-2-{2-chloro-6[(1-ethylpropyl) amino]-9H-
 -purin-9-yl}-5-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-
 -yl) tetrahydrofuran-3,4-diol formate (1:2),
 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-chloro-6-(1-ethylpropylamino)-purin-9-
 -yl]-5-(3-cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-

-tetrahydrofuran-3,4-dioldimravenčan,
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[6-(tetrahydro-
-2H-pyran-4-ylamino)-9H-purin-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-
-diol,
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-(6-([(1S,2S)-2-
-hydroxycyklopentyl]amino)-9H-purin-9-yl)tetrahydrofuran-
-3,4-diol,
ethyl 4-({9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-3,4-
-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]-9H-purin-6-
-yl}amino)piperidine-1-karboxylát,
(2R,3S,4R,5R)-2-[5-(terc.butyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-5-
-[6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-9H-purin-9-
-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3S,4R,5R)-2-(5-isopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-[6-
-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-9H-purin-9-
-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5S)-2-[2-chloro-6-(2-chloro-4-fluoroanilin)-9H-
-purin-9-yl]-5-(5-methyl-1,3-oxazol-2-yl)tetrahydrofuran-
-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chloro-2-fluoroanilin)-9H-purin-9-
-yl]-5-(3-methylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chloro-2-fluoroanilin)-9H-purin-9-
-yl]-5-(3-propylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5S)-2-[2-chloro-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-
-ylamino)-9H-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-
-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
ethyl 4-({2-chloro-9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-ethylisoxazol-5-
-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]-9H-purin-6-
-yl}amino)piperidin-1-karboxylát,
(2R,3R,4S,5S)-2-(2-chloro-6-([(1S,2S)-2-
-hydroxycyklopentyl]amino)-9H-purin-9-yl)-5-(3-
-ethylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-(2-chloro-6-([2-
 -(ethylsulfonyl)ethyl]amino)-9H-purin-9-yl)-5-(3-
 -ethylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R, 3R, 4S, 5S)-2-[2-chloro-6-(4-chloro-2-fluoroanilino)-
 -9H-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-
 -3,4-diol,
 (2R, 3R, 4S, 5S)-2-[2-chloro-6-(2-chloro-4-fluoroanilino)-
 -9H-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-
 -3,4-diol,
 (2R, 3R, 4S, 5S)-2-[2-chloro-6-(2-fluoroanilino)-9H-purin-9-
 -yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R, 3R, 4S, 5S)-2-[2-chloro-6-(2-chloroanilino)-9H-purin-9-
 -yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R, 3R, 4S, 5S)-2-(6-([(1S, 2S)-2-hydroxycyklopentyl]amino)-
 -9H-purin-9-yl)-5-[3-(hydroxymethyl)isoxazol-5-
 -yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
 ethyl 4-[(9-((2R, 3R, 4S, 5S)-3,4-dihydroxy-5-[3-
 -(hydroxymethyl)isoxazol-5-yl]tetrahydrofuran-2-yl)-9H-
 -purin-6-yl)amino]piperidin-1-karboxylát,
 (2S, 3S, 4R, 5R)-2-[3-(hydroxymethyl)isoxazol-5-yl]-5-[6-
 -(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-9H-purin-9-
 -yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(4-chloro-2-fluoroanilin)-9H-purin-9-
 -yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2-chloro-4-fluoroanilin)-9H-purin-9-
 -yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2S, 3S, 4R, 5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[6-(2-
 -fluoroanilin)-9H-purin-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(2-chloroanilino)-9H-purin-9-yl]-5-(3-
 -ethylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2S, 3S, 4R, 5R)-2-[5-(terc.butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-
 -[6-(piperidin-4-ylamino)-9H-purin-9-yl]tetrahydrofuran-

-3,4-diol,
(2R,2R,4S,5R)-2-{-chloro-6-[(1-ethylpropyl)amino]-9H-
-purin-9-yl}-5-(5-ethylisoxazol-3-yl)tetrahydrofuran-3,4-
-diol mravenčan,
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-bromoisoxazol-5-yl)-5-[6-(4-chloro-2-
-fluoroanilino)-9H-purin-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-yl]-5-(6-{[1-
-(methysulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-9H-purin-9-
-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-yl]-5-(6-{[1-
-(propylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-9H-purin-9-
-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-yl]-5-(6-{[1-
-(isopropylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-9H-purin-9-
-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-yl]-5-(6-{[1-
-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-9H-purin-9-
-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-[2-chloro-6-(4-
-chloro-2-fluoroanilin)-9H-purin-9-yl]tetrahydrofuran-
-3,4-diol,
(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-[2-chloro-6-(2-
-chloro-4-fluoroanilin)-9H-purin-9-yl]tetrahydrofuran-
-3,4-diol,
2-[(9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-yl]-3,4-
-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl}-2-chloro-9H-purin-6-
-yl)amino]-N-ethylethansulfonamid,
2-[(9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-yl]-3,4-
-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl}-2-chloro-9H-purin-6-
-yl)amino]-N-isopropylethansulfonamid,
(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-yl]-5-[2-
-chloro-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-9H-purin-9-

-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chloro-2-fluoroanilino)-9H-purin-9-
 -yl]-5-(3-pyridin-3-ylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-
 -diol,
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chloro-2-fluoroanilino)-9H-purin-9-
 -yl]-5-[3-(4-hydroxybutyl)isoxazol-5-yl]tetrahydrofuran-
 -3,4-diol,
 2-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-yl]-3,4-
 -dihydroxytetrahydrofuran-2-yl))-9H-purin-6-yl)amino]-N-
 -ethylethansulfonamid,
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(cyklopentylamino)-9H-purin-9-yl]-5-
 -[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-
 -yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5S)-2-(6-([(1S,2S)-2-hydroxycyklopentyl]amino)-
 -9H-purin-9-yl)-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-
 -yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
 ethyl 4-[(9-((2R,3R,4S,5S)-3,4-dihydroxy-5-[5-
 -(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]tetrahydrofuran-
 -2-yl))-9H-purin-6-yl)amino]piperidin-1-karboxylát,
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chloro-2-fluoroanilin)-9H-purin-9-
 -yl]-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)tetrahydrofuran-
 -3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chloro-2-fluoroanilin)-9H-purin-9-
 -yl]-5-(3-cyklopropylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-
 -diol,
 (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-yl]-5-{6-[(1-
 -butylpiperidin-4-yl)amino]-9H-purin-9-
 -yl}tetrahydrofuran-3,4-diol,
 isopropyl 4-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(terc.butyl)isoxazol-
 -5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl))-9H-purin-6-
 -yl)amino]piperidin-1-karboxylát,
 (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-yl]-5-(6-[(1-

- (2,2,2-trifluoroacetyl)piperidin-4-yl]amino}-9H-purin-9-yl) tetrahydrofuran-3,4-diol,
methyl-4-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl))-9H-purin-6-yl)amino]piperidin-1-karboxylát,
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chloro-2-fluoroanilin)-9H-purin-9-yl]-5-[3-(hydroxymethyl)isoxazol-5-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-chloro-4-fluoroanilin)-9H-purin-9-yl]-5-[3-(hydroxymethyl)isoxazol-5-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-fluoroanilin)-9H-purin-9-yl]-5-[3-(hydroxymethyl)isoxazol-5-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-chloroanilin)-9H-purin-9-yl]-5-[3-(hydroxymethyl)isoxazol-5-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5S)-2-(2-chloro-6-[(1S,2S)-2-hydroxycyklopentyl]amino)-9H-purin-9-yl)-5-[3-(hydroxymethyl)isoxazol-5-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5S)-2-[2-chloro-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-9H-purin-9-yl]-5-[3-(hydroxymethyl)isoxazol-5-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
2-[(2-chloro-9-((2R,3R,4S,5S)-3,4-dihydroxy-5-[3-(hydroxymethyl)isoxazol-5-yl]tetrahydrofuran-2-yl))-9H-purin-6-yl)amino]-N-ethylethansulfonamid,
ethyl 4-[(2-chloro-9-((2R,3R,4S,5S)-3,4-dihydroxy-5-[3-(hydroxymethyl)isoxazol-5-yl]tetrahydrofuran-2-yl))-9H-purin-6-yl)amino]piperidin-1-karboxylát,
(2R,3R,4S,5S)-2-[2-chloro-6-(4-chloro-2-fluoroanilin)-9H-purin-9-yl]-5-[3-(hydroxymethyl)isoxazol-5-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5S)-2-[2-chloro-6-(2-chloro-4-fluoroanilin)-9H-purin-9-yl]-5-[3-(hydroxymethyl)isoxazol-5-

-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5S)-2-[2-chloro-6-(2-fluoroanilin)-9H-purin-9-
-yl]-5-[3-(hydroxymethyl)isoxazol-5-yl]tetrahydrofuran-
-3,4-diol,
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[2-methoxy-6-
-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-9H-purin-9-
-yl]]tetrahydrofuran-3,4-diol,
methyl-4-({9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-3,4-
-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]-2-methoxy-9H-purin-6-
-yl}amino)piperidin-1-karboxylát,
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-(6-{[(1S,2S)-2-
-hydroxycyklopentyl]amino}-2-methoxy-9H-purin-9-
-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-(6-{[2-
-(ethylsulfonyl)ethyl]amino}-2-methoxy-9H-purin-9-
-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2-chloro-4-fluoroanilin)-2-methoxy-
-9H-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-
-3,4-diol,
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[6-(2-
-fluoroanilin)-2-methoxy-9H-purin-9-yl]tetrahydrofuran-
-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(4-chloro-2-fluoroanilin)-2-methoxy-
-9H-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-
-3,4-diol,
(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(terc.butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-
-[6-(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-
-diol,
(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(terc.butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-
-[2-chloro-6-(4-chloro-2-fluoroanilin)-9H-purin-9-
-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chloro-2-fluoroanilin)-9H-purin-9-

-yl]-5-(5-isopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol.

Sloučeniny podle vynálezu je možno použít jako inhibitory lipolýzy, to znamená, jako látky, snižující koncentraci volných mastných kyselin v plasmě. Uvedené látky je tedy možno použít k léčení hyperlipidemie. Mimo to vzhledem k těmto účinkům mohou uvedené látky snižovat zvýšenou koncentraci glukózy v krvi, hladinu inzulinu a ketonu a je tedy možno je použít u diabetiků. Vzhledem k tomu, že antilipolytické látky mají hypolipidemické a hypofibrinogenemické účinky, mají uvedené látky také antisklerotický účinek. Účinek na tuky byl prokázán schopností těchto látek snižovat koncentraci neesterifikovaných mastných kyselin (NEFA) u lačných krys při perorálním podání způsobem podle publikace P. Strong a další, Clinical Science, 1993, 84, 663-669.

Kromě antilipolytického účinku mohou sloučeniny podle vynálezu nezávisle ovlivnit srdeční funkci snížením srdeční sekvence a vodivosti. Je tedy možné je použít při celé řadě srdečních a cévních poruch, například v případě arytmií, zvláště takové, která je důsledkem srdečního infarktu a v případě anginy pectoris.

Dále je možno použít sloučeniny podle vynálezu jako kardioprotektivní látky při ischemické srdeční chorobě. Pod tímto pojmem se rozumí poškození, k němuž dochází při ischemii srdečního svalu a při reperfusi, například ve spojení s bypassem srdečních arterií CABG, při koronární angioplastice PTCA, kardioplegii, u akutního infarktu srdečního svalu, při thrombolýze, při angině pectoris a v průběhu chirurgických zákroků na srdci, zvláště při

transplantaci. Sloučeniny podle vynálezu mohou mimo to zabránit ischemickému poškození jiných orgánů. Dále je možno tyto látky použít k léčení poruch, které jsou důsledkem atherosklerózy, například v případě periferních cévních onemocnění PVD a u mrtvice.

Sloučeniny podle vynálezu mohou také vyvolávat inhibici uvolnění reninu a je tedy možno je použít k léčení zvýšeného krevního tlaku a srdečního selhání. Mimo to mají uvedené látky uklidňující účinky na centrální nervový systém a je možno je využít jako hypnotika, sedativa, analgetika a/nebo protikřečové látky, zejména v případě epilepsie.

Dále je možno sloučeniny podle vynálezu použít při léčení zástavy dýchání v průběhu spánku.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami jsou dobrými analgetiky při léčení nebo prevenci bolesti. Je možno je použít při léčení akutní bolesti, například bolesti kostí a svalů, u pooperačních bolestí a chirurgických bolestí i u chronických bolestí, například v průběhu chronických zánětů, jako je reumatoidní arthritida RA, osteoarthritis OA, u neuropathických bolestí, např. při neuralgii po pásovém oparu PHN, u neuralgie trojklanného nervu, v případě neuropathie, spojené s cukrovkou a také v případě bolesti, spojené se zhoubnými nádory a při fibromyalgii. Sloučeniny obecného vzorce I je mimo to možno použít v případě migrény a jiných typů bolesti hlavy a také v případě funkčních bolestí zažívací soustavy, například v případě dráždivého tračníku a při zažívacích poruchách, které nejsou způsobeny vředovým onemocněním.

Při místním podání mají sloučeniny podle vynálezu analgetický a protizánětlivý účinek a je proto možno je použít u celé řady chronických zánětlivých bolestivých stavů, jako jsou OA, RA a u neuropatických stavů, jako je fibromyalgie a PHN.

Součástí podstaty vynálezu tvoří také použití sloučenin obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení člověka nebo jiných živočichů, trpících stavem, při němž je výhodné snižovat koncentraci volných mastných kyselin v krevní plazmě nebo při němž je výhodné snížit srdeční frekvenci a vodivost, mimo to mohou být farmaceutické prostředky určeny k léčení ischemické choroby srdeční, onemocnění periferních cév a podobně, k léčení poruch centrálního nervového systému, zmírnění bolesti nebo omezení zástavy dýchání v průběhu spánku.

V případě svrchu uvedeného léčení ischemických poruch bylo zjištěno, že podání sloučenin obecného vzorce I před ischemickým stavem chrání proti vzniku infarktu srdečního svalů, avšak ochrany je možno dosáhnout i v tom případě, že se sloučenina obecného vzorce I podává po již vzniklé ischemii a před reperfusí. To znamená, že sloučeniny podle vynálezu je možno podávat nejen v případě očekávané ischemie, např. při chirurgickém zákroku, nýbrž také v případě náhlé a neočekávané ischemie, například při srdečním záchvatu a podobně.

Je zřejmé, že v případě použití sloučenin podle vynálezu k léčebným účelům je možné je použít také k účelům preventivním.

Farmaceutický prostředek podle vynálezu obsahuje jako svou účinnou složku alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát spolu s farmaceutickým nosičem a/nebo pomocnou látkou a je určen zejména k léčení člověka nebo jiných živočichů, trpících stavem, při nichž je výhodné snížit koncentraci volných mastných kyselin v krevní plasmě nebo snížit srdeční frekvenci a vodivost, tyto prostředky je vhodné podávat také v případě ohrožení ischemickou chorobou srdeční, chorobami periferních cév a v případě mrtvice a také v případě poruch centrálního nervového systému, u bolestivých stavů a v případě zástavy dýchání v průběhu spánku.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu je možno připravit tak, že se smísí alespoň jedna sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát s farmaceuticky přijatelným nosičem a/nebo pomocnými látkami.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou být určeny pro místní nebo perorální podání, pro podání ústní sliznicí, pro parenterální nebo rektální podání nebo inhalací nebo insuflací. Výhodné je zejména perorální podání, při němž může být prostředek také upraven pro prodloužené uvolnění účinné látky.

Při místním podání padá v úvahu také zpracování účinné látky na náplast pro transdermální podání.

Tablety a kapsle, určené pro perorální podání mohou obsahovat běžné pomocné látky, jako jsou pojiva, například povařený škrob nebo polyvinylpyrrolidon, plniva, jako jsou laktóza, mikrokrytalická celulóza nebo kukuřičný škrob, kluzné látky, jako jsou kyselina stearová nebo stearan hořečnatý, desintegrační činidla, jako bramborový škrob, sodnou sůl zesítené karmelózy, nebo sodnou sůl glykolátu škrobu nebo také smáčedla, jako laurylsíransodný. Tablety mohou být povlečeny známým způsobem. Kapalně prostředky pro perorální podání mohou mít například formu suspenze, roztoku nebo emulze ve vodě nebo v oleji, sirupu nebo elixíru, nebo může jít o suchý produkt, určený ke smísení s vodou nebo jiným vhodným nosným prostředím těsně před použitím.

Kapalně prostředky mohou obsahovat běžné přísady, jako suspenzní činidla, například sorbitolový sirup, methylcelulózu nebo karboxymethylcelulózu, emulgátory, například sorbitanmonooleát, nevodné nosné prostředí včetně jedlých olejů, například propylenglykol nebo ethylalkohol a konzervační prostředky, jako jsou methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoáty nebo kyselina sorbová. Farmaceutické prostředky mohou také obsahovat pufrý, látky pro úpravu chuti, barviva a sladidla, jako mannitol podle potřeby.

Pro podání ústní sliznicí mohou mít prostředky podle vynálezu formu tablet nebo kosočtverečných tablet, vyrobených obvyklým způsobem.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno zpracovat pro parenterální podání ve formě jednorázové injekce nebo

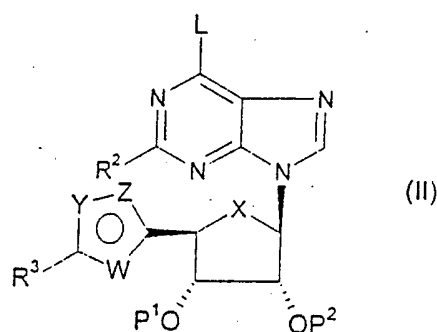
kontinuální infuse a je možno je uložit do ampulí s obsahem jedné dávky nebo do lahviček, které obsahují větší počet dávek a konzervační prostředek. Může přitom jít o suspenze, roztoky nebo emulze v olejovém nebo vodném prostředí, mimo to mohou tyto prostředky obsahovat pomocné látky, například suspenzní, stabilizační a/nebo dispergační činidla. Účinná látka může být také dodávána ve formě prášku, určeného pro rekonstituci ve vhodném prostředí, například ve sterilní bezpyrogenní vodě těsně před použitím.

Sloučeniny obecného vzorce I je také možno zpracovat na čípky, obsahující běžný základ pro výrobu čípků, například kakaové máslo nebo jiné glyceridy.

Předpokládaná dávka sloučenin podle vynálezu pro podání člověku s přibližnou hmotností 70 kg, je 1 mg až 2 g, s výhodou 1 až 100 mg účinné látky v jednotlivé dávce, kterou je možno podat například 1 až 4krát denně. Je zřejmé, že dávku bude zapotřebí měnit v závislosti na věku a stavu nemocného a také na zvoleném způsobu podání.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli nebo solváty je možno připravit dále popsanými postupy, které rovněž tvoří součást podstaty vynálezu. V následujícím popisu mají skupiny R^1 , R^2 a R^3 význam, uvedený ve vzorci I, není-li uvedeno jinak.

Podle prvního obecného postupu A je možno připravit sloučeniny obecného vzorce I tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde L znamená odštěpitelnou skupinu, například atom halogenu jako chloru nebo spojovací skupinu, schopnou se vázat na pevnou fázi polymerního nosiče, například na polystyrenovou pryskyřici, může například jít o $-\text{SO}_2\text{Cl}-$ $-\text{C}_4$ alkylenovou skupinu, P^1 a P^2 znamenají atom vodíku, C_1-C_6 alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem nebo vhodnou ochrannou skupinu, například acetyl nebo skupinu, v níž P^1 a P^2 společně tvoří alkyldenovou skupinu, se sloučeninou obecného vzorce R^1NH_2 nebo její soli za bazických podmínek. Heterocyklická skupina v poloze 4' může popřípadě být chráněna, jak bude dále popsáno při postupu Bb a V.

Sloučeniny obecného vzorce II mohou být použity pro výrobu sloučenin obecného vzorce I přímo reakcí se sloučeninou vzorce R^1NH_2 v přítomnosti nebo nepřítomnosti rozpouštědla. Rozpouštědlem může být alkohol, například nižší alkanol jako isopropanol, terc.butanol nebo 3-pentanol, ether, jako tetrahydrofuran nebo dioxan, substituovaný amid, jako dimethylformamid, halogenovaný uhlovodík, jako chloroform, aromatický uhlovodík, jako toluen, dimethylsulfoxid DMSO nebo acetonitril, postup se

s výhodou provádí při vyšší teplotě až do teploty varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem v přítomnosti látky, schopné vázat kyselinu, například anorganické baze, jako uhličitanu sodného, cesného nebo draselného nebo v přítomnosti organické baze, jako triethyleminu, diisopropylethylaminu nebo pyridinu, popřípadě v přítomnosti katalyzátoru na bazi paladia, například octanu paladnatého a ligandu typu fosfinu, jako je $R(+)-2,2'$ -bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl.

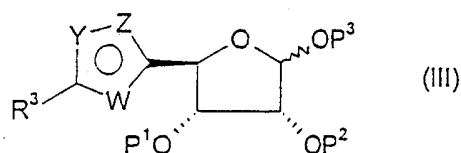
V případě, že alespoň jeden ze symbolů X, Z a W znamená atom dusíku, je popřípadě možno uskutečnit na tomto atomu dusíku alkylaci v kterémkoliv vhodném stupni syntézy, například tak, jak bude dále popsáno při postupu X.

Před svrchu uvedenými reakcemi, nebo po nich je možno přímo v reakční směsi odstranit ochranné skupiny P^1 a P^2 . V případě, že jde o acetylové skupiny, je možno tyto skupiny odstranit například působením amoniaku nebo terc.butylaminu v rozpouštědle, jako methanolu nebo v případě, že P^1 a P^2 znamenají alkylidenovou skupinu, je tuto skupinu možno odstranit hydrolýzou působením kyseliny, například kyseliny trifluoroctové TFA. Vzájemnou přeměnu ochranných skupin P^1 a P^2 je možno uskutečnit v kterémkoliv stupni přípravy sloučenin obecného vzorce II. Například v případě, že P^1 a P^2 znamenají acetylové skupiny, je možno sloučeniny obecného vzorce II připravit ze sloučenin, v nichž P^1 a P^2 znamenají alkylidenovou ochrannou skupinu odstraněním této skupinu, například působením chlorovodíku v methanolu s následnou acylací přímo v reakční směsi, například působením anhydridu kyseliny octové v

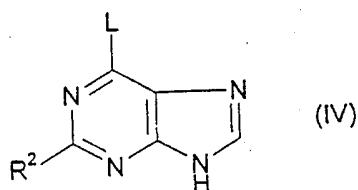
přítomnosti baze, například pyridinu v rozpouštědle, například dichlormethanu. Jinak je možno vzájemnou přeměnu ochranných skupin P^1 a P^2 uskutečnit v jakémkoliv stupni přípravy sloučenin obecného vzorce II.

Odborníkům bude zřejmé, že při přípravě sloučenin obecného vzorce II, nebo I je možno vytvořit heterocyklickou skupinu v poloze 4' v jakémkoliv stupni. Heterocyklické skupiny je možno připravit například z karboxylových kyselin nebo acetylenových výchozích látek před adicí purinového kruhu, jak bude popsáno ve schemech 1, 1a a 2 nebo je možno heterocyklickou skupinu vytvořit po adici purinového kruhu jak bude zřejmé ze schemat 3, 4 a 5 a při postupu W.

Sloučeniny obecného vzorce II, v němž $X=O$ je možno připravit tak, že se nachají reagovat sloučeniny obecného vzorce III



kde P^3 znamená ochrannou skupinu, například acetyl nebo substituent, například C1-C3alkyl a P^1 , P^2 a P^3 mají svrchu uvedený význam, se sloučeninami obecného vzorce IV



kde L a R² mají svrchu uvedený význam.

Reakci je možno uskutečnit ve vhodném rozpouštědle, jako acetonitrilu v přítomnosti silylačního činidla, jako trimethylsilyltrifluormethansulfonátu a base, například diazobicyklo[5.4.0]undec-7-enu, DBU. Je také možno postupovat tak, že se nejprve podrobí silylaci sloučenina vzorce IV působením vhodného silylačního činidla, jako hexamethyldisilazanu a pak se nechá reagovat silylovaný meziprodukt se sloučeninou obecného vzorce I a vhodnou Lewisovou kyselinou, například trimethylsilyltrifluormethansulfonátem ve vhodném rozpouštědle, například v acetonitrilu.

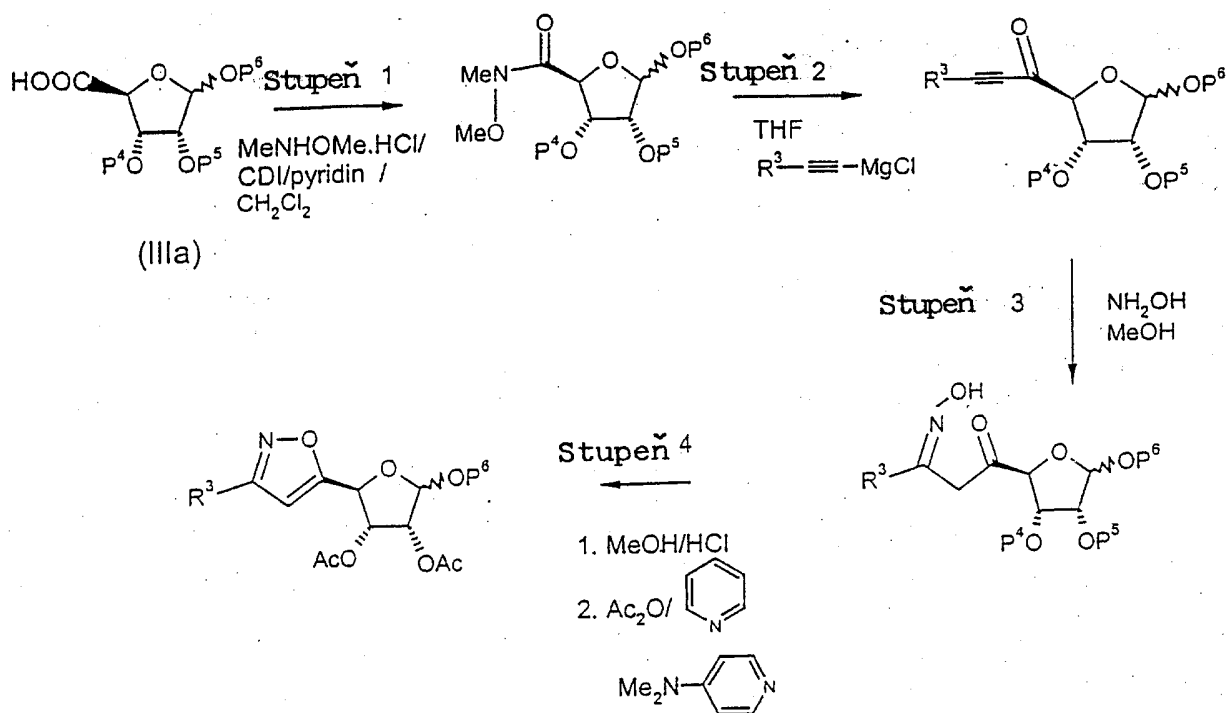
Sloučeniny obecného vzorce IV jsou známe nebo je možno je připravit ze známých látek použitím postupů, analogických těm, které se užívají pro výrobu známých látek obecného vzorce IV.

Jak již bylo svrchu uvedeno, sloučeniny obecného vzorce III je možno připravit z chráněných sloučenin náhradou ochranných skupin P¹ a P² jinými skupinami P¹ a P². Jde tedy o výměnu jedné ochranné skupiny za jinou ochrannou skupinu. Sloučeniny obecného vzorce III je možno připravit například následujícím způsobem:

V případě, že heterocyklickou skupinou, představovanou symboly W, Y a Z je isoxazol, popřípadě

substituovaný, je tyto látky možno získat podle následujícího schématu 1.

Schéma 1

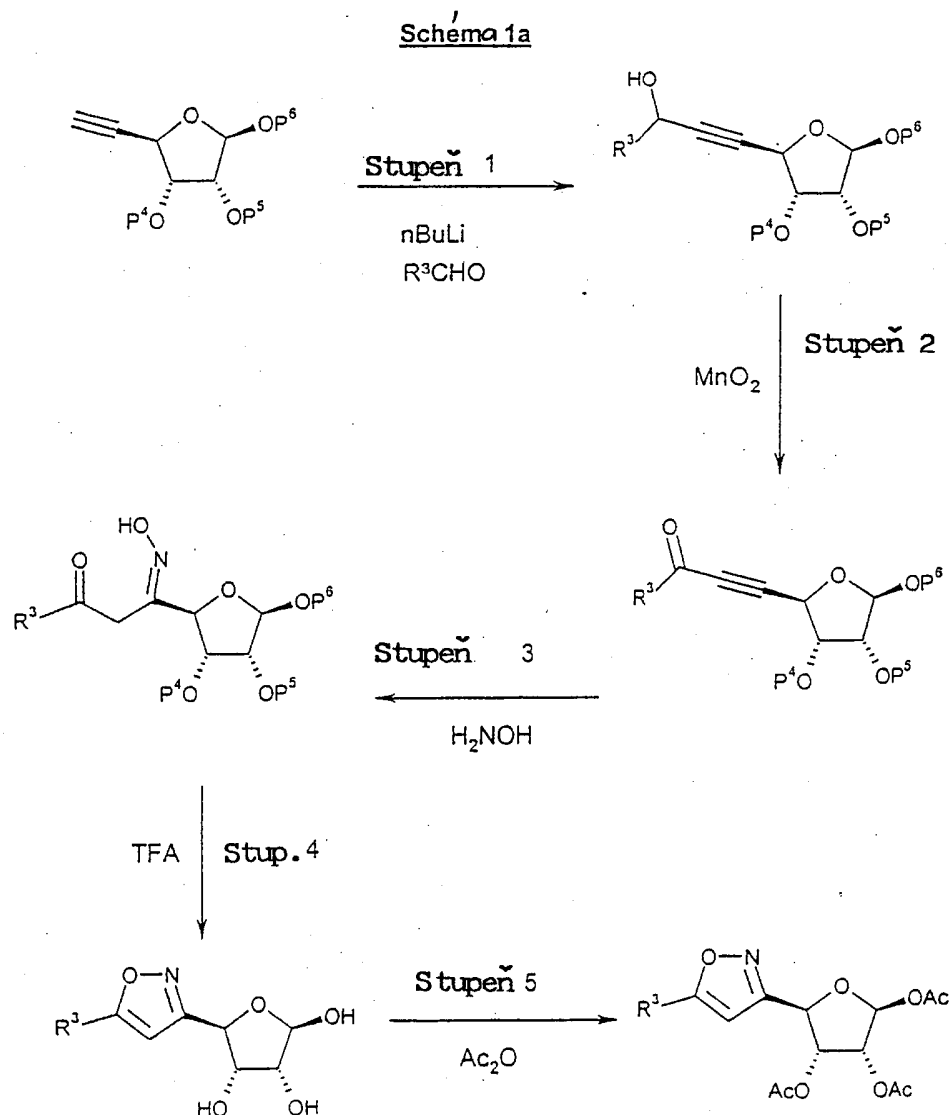


Obecné podmínky pro stupně 1 až 4 budou odborníkům známe. Je rovněž zřejmé, že reakční činidla a reakční podmínky jsou ve schématu uvedeny pouze jako příklady a je stejně dobře možno použít i jiná reakční činidla a jiné reakční podmínky k dosažení téže chemické transformace. Symboly P⁴ a P⁵ společně tvoří alkyldenové ochranné skupiny. P⁶ znamená C1-C4alkyl a R³ má svrchu uvedený význam.

Přestože ve schématu 1 je znázorněna příprava sloučenin obecného vzorce III, v němž heterocyklickou skupinou je isoxazolová skupina, je zřejmé, že tímto způsobem bude možno připravit i sloučeniny vzorce III,

obsahující jiné heterocyklické skupiny, a to z výchozích karboxylových kyselin, jak bude dále popsáno například pro sloučeniny IIIa.

Další postup pro výrobu sloučenin obecného vzorce III je znázorněn ve schématu 1a.

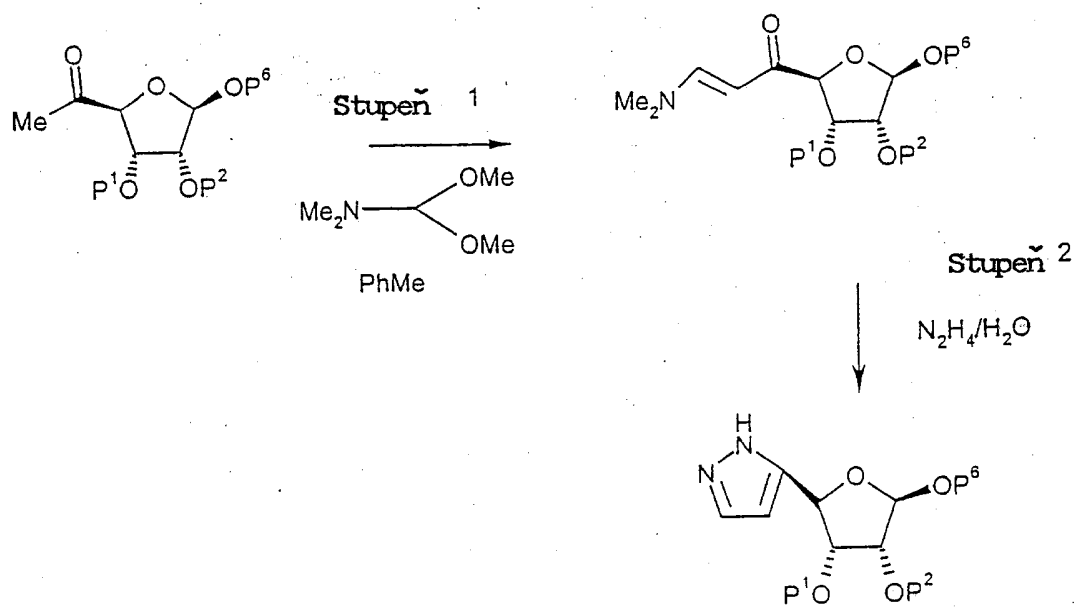


Obecné podmínky pro stupně 1 až 5 ve schématu 1a budou odborníkům známy. Obecné symboly R^3 , P^4 , P^5 a P^6 mají svrchu uvedený význam.

Ve schématu 2 je znázorněn způsob výroby sloučenin obecného vzorce III, v nichž Y znamená atom dusíku, Z

skupinu NH, W skupinu CH a R^3 atom vodíku nebo tautomery těchto látek. P^1 , P^2 a P^6 mají svrchu uvedený význam.

Schéma 2



Podle dalšího způsobu B je možno převést sloučeniny obecného vzorce I na jiné sloučeniny obecného vzorce I modifikací skupin R^1 , R^2 a/nebo R^3 .

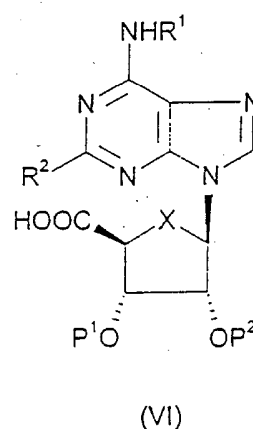
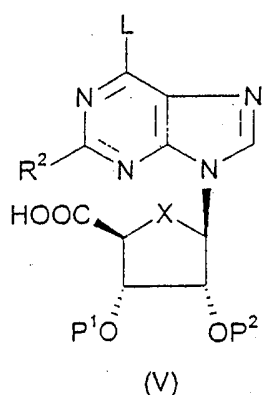
Všechny sloučeniny obecného vzorce III jsou nové meziprodukty, které rovněž tvoří součást podstaty vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce R^1NH_2 jsou známé látky nebo je možno je připravit ze známých látek pomocí běžných postupů.

Specifické optické izomery sloučenin obecného vzorce I je možno připravit obvyklými postupy, například

syntézou z příslušných asymetrických výchozích látek při použití postupů, popsanych v průběhu přihlášky, nebo je možno rozdělit směs izomerů sloučenin obecného vzorce I obvyklým způsobem, například frakční krystalizací nebo chromatografií.

Podle třetího postupu C je možno sloučeniny obecného vzorce I připravit ze sloučenin obecného vzorce V nebo VI.



kde R^1 , R^2 , X, L, P^1 a P^2 mají svrchu uvedený význam.

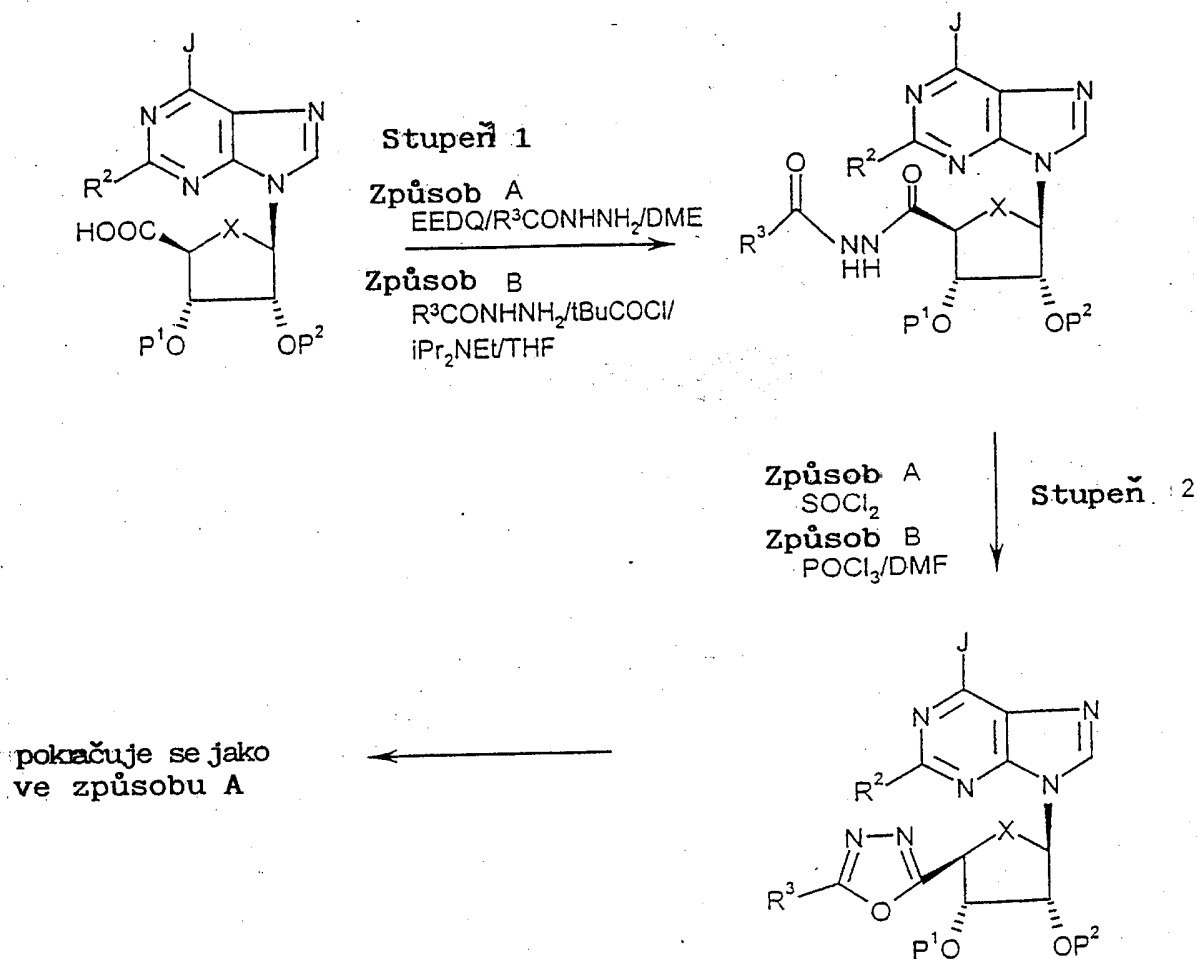
Sloučeniny obecného vzorce VI je možno připravit ze sloučenin obecného vzorce V postupy, které byly popsány svrchu ve způsobu A.

Syntéza sloučenin obecného vzorce I z odpovídajících kyselin obecného vzorce V a VI se uskuteční známými postupy.

Jako příklad je možno uvést, že v případě, že W znamená atom kyslíku, Y atom dusíku a Z rovněž atom dusíku, takže vzniká 1,3,4-oxadiazol, je možno syntézu uskutečnit podle následujícího schématu 3. V tomto

schematu znamená symbol J odštěpitelnou skupinu L ve svrchu uvedeném významu nebo skupinu NHR^1 . R^2 , X, P^1 a P^2 mají svrchu uvedený význam.

Schema 3

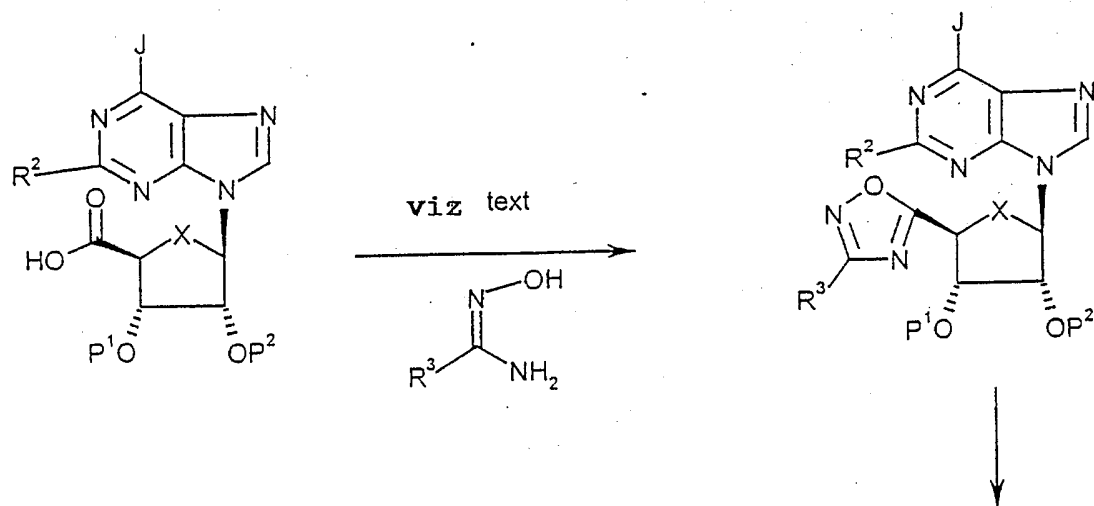


Sloučeniny obecného vzorce I, v němž $\text{Z}=\text{O}$, $\text{Y}=\text{N}$ a $\text{W}=\text{N}$, takže vzniká 1,2,4-oxadiazolová skupina, je možno připravit ze sloučenin obecného vzorce V nebo VI tak, že se nejprve aktivuje karboxylová skupina a pak se uskuteční reakce s amidoximem vzorce $\text{HO}-\text{N}=\text{C}(\text{R}^3)\text{NH}_2$ v rozpouštědle, například tetrahydrofuranu nebo chloroformu v přítomnosti baze, jako pyridinu nebo diisopropylethylaminu s následnou cyklizací při teplotě 20 až 150 °C v rozpouštědle, například toluenu,

tetrahydrofuranu THF nebo chloroformu podle schematu 4. Aktivace karboxylové skupiny zahrnuje reakci s chloridem kyseliny, jako pivaloylchloridem nebo anhydridem kyseliny v přítomnosti base, například terciárního aminu jako diisopropylethylaminu nebo s thionylchloridem v dimethylformamidu (DMF). Je také možno použít aktivační činidla, užívaná v chemii peptidů, jako 2-ethoxy-1-ethoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolin EEDQ nebo 1-hydroxybenzotriazol a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid. Ochrannou skupinu na hydroxylových skupinách je možno odstranit obvyklým způsobem. Například acetonidovou skupinu je možno odstranit působením kyseliny při teplotě 0 až 150 °C, například působením kyseliny trifluoroctové při teplotě 0 až 20 °C nebo kyseliny octové při teplotě 50 až 150 °C.

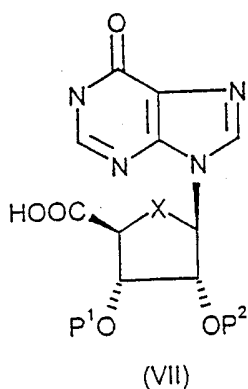
Ve schematu 4 mají obecné symboly R^2 , R^3 , X, J, P^1 a P^2 svrchu uvedený význam.

Schéma 4

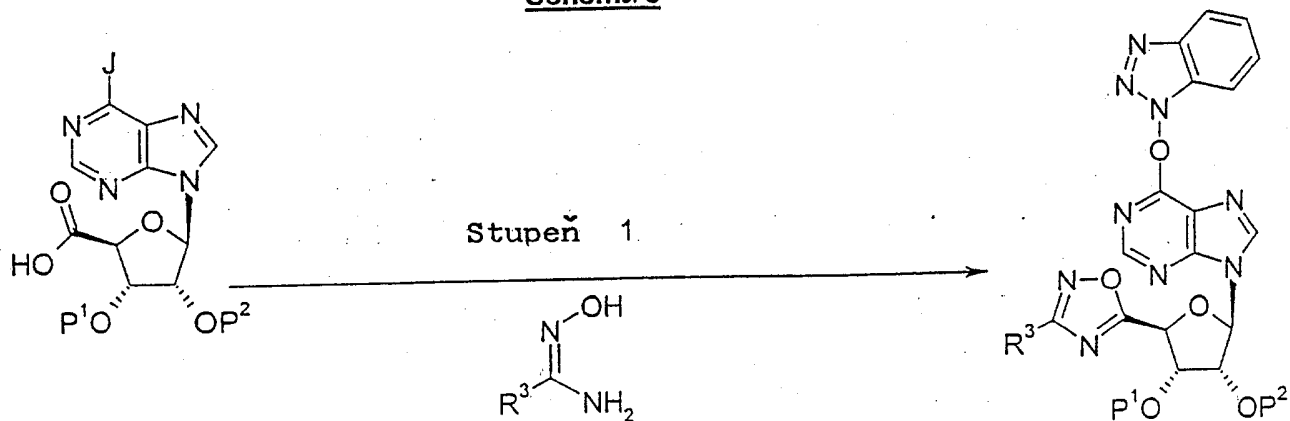


Modifikace J a jiných
ochranných skupin
podle potřeby

Sloučeniny obecného vzorce II je také možno připravit ze sloučenin obecného vzorce VII, jak bude dále popsáno v postupu U. Je zřejmé, že analogické postupy by bylo možné použít také pro výrobu sloučenin obecného vzorce I s obsahem jiných heterocyklických skupin v poloze 4', jak je znázorněno dále u postupu M.



Podle obecného postupu D je možno připravit sloučeniny obecného vzorce I ze sloučenin obecného vzorce V způsobem podle schematu 5 s následným odstraněním ochranných skupin P^1 a P^2 tak, jak bylo popsáno u postupu A. Odborníkům bude zřejmé, že analogické postupy jako ve schematu 5 bude možno použít pro výrobu sloučenin obecného vzorce I s jinými heterocyklickými skupinami v poloze 4'. Obecné symboly R^1 , R^3 , J, P^1 a P^2 mají ve schematu 5 svrchu uvedený význam.

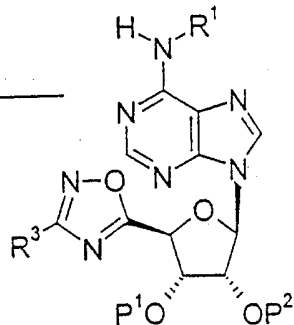
Schéma 5

/1-hydroxybenzotriazol/
 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimide hydrochlorid /
 dimethylformamid.

Stupeň 2

R^1NH_2 /
 diisopropylethylamin /
 dimethylsulfoxid

Modifikace
 ochranných skupin
 podle potřeby



P ř í k l a d y p r o v e d e n í v y n á l e z u

Sloupcová standardní automatizovaná preparativní vysokovýkon-
ná kapalinová chromatografie, (HPCL),

Podmínky a eluční činidla :

Automatizovaná preparativní vysokovýkonná kapalinová
chromatografie, (autopreparativní HPCL), byla prováděna za
použití sloupce Supelco ABZ + 5 m; 100 mm x 22 mm, (vnitřní
průměr sloupce), a elucí se směsí rozpouštědel, obsahujících:

- I) 0,1 %ní kyselinu mravenčí ve vodě,
- II) 0,05 %ní kyselinu mravenčí v acetonitrilu

příčemž eluční činidlo je vyjádřeno jako procenta II), ve
směsi rozpouštědel,

Při průtoku 4,0 ml, za minutu

Pokud nebylo uvedeno jinak, bylo eluční činidlo použito
během 18,50 minuty, v rozmezí gradientů 0,0 - 95,0 %, (II).

LC/MS systém,

t.j. kombinovaný systém kapalinové chromatografie s hmotnost-
ní spektrometrie

Byly použity 4 alternativní systémy kombinace kapelino-
vé chromatografie, s hmotnostní spektrometrie, (LC/MS) ;

S y s t e m A)

V rámci tohoto systému byl použit sloupec ABZ + PLUS;
3,3 cm x 3,60 mm, (vnitřní průměr sloupce), a eluce s ná-
sledující směsí rozpouštědel:

- A) 0,1 %ní (objemové poměry), kyselina mravenčí + 0,077 %, (hmotnost/objem), amoniumacetát ve vodě,
a
- B) Acetonitril : voda, (95 : 5 ; objemové poměry) + 0,05 % (objemové poměry), kyselina mravenčí, při průtoku 1,0 ml, za minutu.

Byl použit následující sled gradientů :

100,0 % A), po dobu 0,70 minuty;
směsi A + B, gradientový profil 0 - 100,0 % B) během 3,5 minuty, při 100,0 % B), po dobu 3,5 minuty, a znovu 100,0 % A), po dobu 0,30 minuty.

S y s t e m B)

V rámci tohoto systému byl použit sloupec ABZ + PLUS,
3,3 cm x 2,0 mm, (vnitřní průměr sloupce), a eluce s následu-
jící směsí rozpouštědel :

- A) 0,1 %ní (objemové poměry), kyselina mravenčí + 0,05 %, (hmotnost/objem), amoniumacetát ve vodě.

- B) 95,0 %ní směs acetonitril :: voda, + 0,05 %, (objemové poměry), kyselina mravenčí, při průtoku 0,80 ml, za minutu.

Byl použit následující sled gradientů ::

A + B směsi, gradientový profil 0,0 - 100,0 %, během 3,5 minuty, při 100,0 % B), po dobu 1,5 minuty, a znovu 100,0 % A), po dobu 0,50 minuty.

S y s t e m C)

V rámci tohoto systému byl použit sloupec ABZ + PLUS, 3,3 cm x 4,60 mm, (vnitřní průměr sloupce), a eluce s následující směsí rozpouštědel :

- A) 0,1 %ní (objemové poměry), kyselina mravenčí + 0,077 %, (hmotnost/objem), amoniumacetát ve vodě.

a

- B) 95,0 %ní směs acetonitril :: voda, + 0,05 %, (objemové poměry), kyselina mravenčí při průtoku 3,0 ml, za minutu.

Byl použit následující sled gradientů ::

100,0 % A), po dobu 0,70 minuty, směsi A + B, gradientový profil 0,0 - 100,0 % B), po dobu 3,70 minuty, při 100,0 % B), po dobu 0,90 minuty, a znovu 100,0 % A), po dobu 0,20 minuty.

S y s t e m D)

V rámci tohoto systému byl použit sloupec ABZ + PLUS;
3,3 cm x 4,60 mm, (vnitřní průměr sloupce), a eluce s následující směsí rozpouštědel :

- A) 0,1 %ní (objemové poměry), kyselina mravenčí ve vodě,
a
- B) 95,0 %ní směs acetonitril : voda, + 0,07 %, (objemové poměry), kyselina mravenčí,
při průtoku 1,50 ml, za minutu.

Byl použit následující sled gradientů :

100,0 % A), po dobu 0,20 minuty,
směsi A + B, gradientový profil 0,0 - 100,0 % B), po dobu
3,3 minuty, při 100,0 % B), po dobu 1,0 minuty,
a znovu 100,0 % A), po dobu 0,20 minuty.

V rámci všech LC/MS systémů byl používán spektrometr,
(mikrohmotová „platforma“), při aplikaci elektrosprayeového
ionizačního způsobu, pozitivního a negativního přepínání
iontů, a hmotnostního rozmezí 80 - 100 atomových hmotnostních
jednotek.

Urychlená chromatografie byla prováděna buď za použití
Merckova silikagelu, (Merc 9385), nebo za použití předem
naplněných patron se silikagellem, (Biotage).

Všechny teplotní údaje byly vyjádřeny v °C.

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo ::	N á z e v ::	Podrobné experiment. údaje (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje :
1)	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-2R-hydroxy-cyklopent-(R)-yl)-amino-purin-9-yl - 5-isopropyl-/1,3,4/-oxa-diazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	TLC, SiO₂, (CH₂Cl₂ : MeOH : 880 NH₃), (90 : 10 : 1) , R_F = 0,39; Analytické hodnocení sloučeniny dle sumár. vzorce C₁₉H₂₃N₇O₅ : Vypočteno : C 52,9, H 5,8, N 22,7; Nalezeno : C 52,9, H 5,9, N 22,7;
2)	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-cyklopentylemino-purin (9-yl-5-(5-fenyl-/1,3,4-oxadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	TLC, SiO₂, (CH₂Cl₂ : MeOH : 880 NH₃), (94 : 6 : 1) , R_F = 0,10; Analytické hodnocení sloučeniny dle sumár. vzorce C₂₂H₂₃N₇O₂ : Vypočteno : C 57,2, H 5,3, N 21,2; Nalezeno : C 57,1, H 5,3, N 21,0;

T a b u l k a 1) - Příklad

Příklad číslo ::	N á z e v ::	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje :
3)	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-terc. butyl-/1,3,4/-oxadiazol-2-yl)-5-/6-(tetrahydro-pyran-4-yl-amino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diol	Viz níže (postup A)	Viz níže (postup A)
4)	ethylester kyseliny 4- { 9-/5S-(5-terc.-butyl- /2,3,4/-oxadiazol-2-yl)- 3R,4S-dihydroxy-tetrahyd ro-furan-2R-yl/-9H-purin- -6-yl-amino } -piperidin- 1-karboxylové	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS; (System B), $R_t = 2,55 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: (m/z), = 517,0, (MH ⁺);
5)	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-terc. butyl-/1,3,4/-oxadiazol-2-yl)-5-/6-(2S-hydroxy -cyklopent-(S)-yl-amino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS; (System B), $R_t = 2,35 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: (m/z), = 446,0, (MH ⁺);

T a b u l k a 1)- Příklady

Příklad číslo ::	N á z e v ::	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje ::
6)	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-isopropyl-/1,3,4/-oxadiazol-2-yl)-5-/6-tetrahydro-pyran-4-yl-amino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System B), $R_t = 2,24$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 432,0, /MH ⁺ /;
7)	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-terc.-butyl-/1,3,4/-oxadiazol-2-yl)-5-(6-cyklopentylamino-purin-9-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System B), $R_t = 2,61$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 430,0, /MH ⁺ /;
8)	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-terc.butyl-/1,3,4/-oxadiazol-2-yl)-5-/2-chlor-6-(tetrahydro-pyran-4-yl-amino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diol-formiát	Analogická metoda dle postupu B)	Viz níže; postu B);

T a b u l k a 1) - Příklad y

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experimet. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje :
9)	(2S,3S,4R,5R)-2-(5- terc.butyl-/1,3,4/- oxadiazol-2-yl)-5-(2- chlor-6-cyklopentyl- amino-purin-9-yl)- tetrahydro-furan-3,4- diol. formiát	Analogická metoda dle postupu B)	LC/MS, (System A), $R_t = 4,35$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 464,0, /MH ⁺ /;
10)	(2S,3S,4R,5R)-2-(5- cyklopropyl-/1,3,4/- oxadiazol-2-yl)-5-/6- (2S-hydroxy-cyklopent- (S)-yl-amino)-purin-9- yl/-tetrahydro-furan- 3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System D), $R_t = 2,32$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 430,0, /MH ⁺ /;
11)	(2R,3R,4S,5S)-2-(6- cyklopentylamino-pu- rin-9-yl)-6-(5-cyko- propyl-/1,3,4/-oxadia- zol-2-yl)-tetrahydro- furan-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System D), $R_t = 2,44$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 414,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
12)	4-{ 9-/5S-(5-cyklopropyl -/1,3,4/-oxadiazol-2-yl) -3R,4S-dihydroxy-tetra- hydro-furan-2R-yl/-9H- purin-6-yl-amino } -pipe- ridin-1-karboxylové kyseliny ethylesteru	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System D), $R_t = 2,57$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 501,0, /MH ⁺ /;
13)	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-cyklo -pentylamino-purin-9-yl) metoda dle -5-(5-cyklopentyl-/1,3, 4/-oxadiazol-2-yl)-tetra - hydro-furan-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System B), $R_t = 2,74$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 442,0, /MH ⁺ /;
14)	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-terc. butyl-/1,3,4/-oxadiazol- 2-yl)-5-/6-(4-chlor-2- fluor-fenylamino)-purin -9-yl/- tetrahydro-furan -3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System B), $R_t = 2,99$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 490,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo ::	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
15)	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-cyklopentylamino-purin-9-yl)-5-/1,3,4/-oxadiazol-2-yl-tetrahydro-furen-3,4-diol	Viz níže (postup C)	Viz níže, (postup C)
16)	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-ethyl-oxazol-2-yl)-5-/6-(tetrahydro-pyren-4-yl-amino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furen-3,4-diol	Viz níže (postup D)	Viz níže, (postup D)
17)	(2S,3S,4R,5R)-2-(6-cyklopentylamino-purin-9-yl)-5-(5-cyklopropyl-/1,3,4/-thiadiazol-2-yl)-tetrahydro-furen-3,4-diol	Viz níže (postup E)	Viz níže, (postup E)
18)	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-iso-propylamino-purin-9-yl)-5-(5-methyl-4G-/1,2,4/-triazol-3-yl)-tetrahydro-furen-3,4-diol. trifluoracetát	Viz níže (postup F)	Viz níže, (postup F)

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje :
19)	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-cyklopropyl-/1,2,4/-oxadiazol-5-yl)-5-/6-(2S-hydroxy-cyklopent-(S)-yl-amino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diol	Viz níže (postup G)	LC/MS, System B), $R_t = 2,37 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 430,0, /MH^+ /;$
20)	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-fenyl-/1,2,4/-oxadiazol-5-yl)-5-/6-(tetrahydro-pyran-4-yl-amino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu G)	TLC, SiO_2 , (CH_2Cl_2 : EtOH : 880 NH_3 , (100 : 8 : 1), $R_f = 0,50;$ Analytické hodnocení sloučeniny : Vypočteno : C 55,3, H 5,3, N 19,6; Nalezeno : C 54,8, H 4,9, N 20,0;

T a b u l k a 1) - Příklad

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
21)	(2S,3S,4R,5R)-2-(3- terc.-butyl-/1,2,4/- oxadiazol-5-yl)-5-/6- (2S-hydroxy-cyklopent- (S)-yl-amino)-purin-9- yl/- tetrahydro-furen- 3,4-diol	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System B), $R_t = 2,57$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 446,0, /MH ⁺ /;
22)	(2S,3S,4R,5R)-2-(3- cyklopropyl-/1,2,4/- oxadiazol-5-yl)-5-/6- (tetrahydro-pyren-4- yl-amino)-purin-9-yl/- tetrahydro-furen-3,4 - diol	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System B), $R_t = 2,39$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 430,0, /MH ⁺ /;
23)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6- (tetrahydro-pyren-4 -yl-amino)-purin-9-yl/- 5-(3-thiazol-5-yl-/1,2,4/ - oxadiazol-5-yl)-tetra- hydro-furen-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System B), $R_t = 2,29$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 473,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklad

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje :
24)	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-methyl-/1,2,4/-oxadiazol-5-yl)-5-/6-(tetrahydro-pyran-4-yl-amino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu G)	¹ H-NMR,delta,(DMSO): 8,42, (1H,s.,CH), 8,20, (1H, š.s., CH), 7,82, (1H, š.d., NH), 6,18, (1H, d., CH), 6,02, (1H, š.d., OH), 5,90, (1H, š.d., OH), 5,22, (1H, d., CH), 4,38, (1H, š.s., CH), 3,94, (2H, š.d., 2x CH, (ekvatorial.), 3,42, (2H, t., 2x CH, (axial.), 2,40, (3H, s., CH ₃), 1,90 - 1,60, (4H, 2x m., 2x CH ₂); Analytické hodnocení sloučeniny : Vypočteno : C 50,6, H 5,25, N 24,3; Nalezeno : C 50,6, H 5,20, N 24,3;

T a b u l k e 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznáme 1)	Charakteristické analytické údaje :
25)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(3-fluor-4-hydroxy-fenyl-amino)-purin-9-yl/-5-(3-methyl-/1,2,4/-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System G), $R_t = 2,53$ min. Hmotnostní spektra: $(m/z) = 430,0, /MH^+ /;$
26)	4-{ 9-/5R-(5-terc.-butyl-/1,2,4/-oxadiazol-3-yl)-3R,4S-dihydroxy-tetrahydro-furan-2R-yl/-9H-purin-6-yl-amino }-piperidin-1-karboxylové kyseliny ethylester	Viz níže, (postup H)	LC/MS, (System B), $R_t = 2,76$ min. Hmotnostní spektra: $(m/z) = 517,0, /MH^+ /;$
27)	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-terc.butyl-isoxazol-5-yl)-5-/6-(2S-hydroxy-cyklopent-(S)-yl-amino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diol	Viz níže, (postup I)	Viz níže, (postup I),

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experimentální údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
28)	(2S,3S,4R,5R)-2-(3- terc.-butyl-isoxezol- 5-yl)-5-/6-(tetrahyd- ro-pyran-4-yl-amino)- purin-9-yl/-tetrahyd- ro-furan-3,4-diol	Viz níže (postup I)	Viz níže, (postup I),
29)	(2R,3R,4S,5R)-2-(2H- pyrezol-3-yl)-5-(6- tetrahydro-pyran-4- yl-amino-purin-9-yl)- tetrahydro-furan-3,4- diol	Viz níže (postup J)	Viz níže, (postup J),
30)	(2R,3R,4S,5R)-2-(5- terc.-butyl-2H-pyrezol- 3-yl)-5-(6-cyklopentyl- amino-purin-9-yl)-tetra- hydro-furan-3,4-diol	Viz níže (postup K)	Viz níže, (postup K),
31)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(1S- hydroxymethyl-2-fenyl- ethylamino)-2-methoxy- purin-9-yl/-5-(3-ethyl- isoxezol-5-yl)-tetrahydro- furan-3,4-diol	Viz níže (postup L)	Viz níže, (postup L),

T a b u l k a 1), - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
32)	(1S,2R,3S,5R)-3-(3-cyklopropyl-/1,2,4/-oxadiazol-5-yl)-5-/2S-hydroxy-cyklopent-(S)-yl-amino)-purin-9-yl/-cyklopentan-1,2-diol	Viz níže (postup M)	Viz níže, (postup M),
33)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(terc.-butylamino)-9H-purin-9-yl/-5-(cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,91 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 402,0, /MH^+ /;$
34)	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-/6-(isopropylamino)-9H-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,54 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 388,0, /MH^+ /;$

T a b u l k a 1) - Příkladý

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
35)	(2R,3R,4S,5S)-2-(6- { / (1R,2R)-2-hydroxy- cyklopentyl/-amino }-9H -purin-9-yl)-5-(3- methyl-1,2,4-oxadiazol- 5-yl)-tetrahydro-furan- 3,4-diol	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,32 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 404,0, / \text{MH}^+ /;$
36)	(2S,3S,4R,5R)-2-(3- methyl-1,2,4-oxadia- zol-5-yl)-5-/6-(tetra- hydro-2H-thiopyren-4- yl-amino)-9H-purin-9- yl/-tetrahydro-furan- 3,4-diol	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,54 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 420,0, / \text{MH}^+ /;$
37)	ethyl-4-({ 9-/(2R,3R,4S, 5S)-3,4-dihydroxy-5-(3- methyl-1,2,4-oxadiazol- 5-yl)-tetrahydrofuran- 2-yl/-9H-purin-6-yl } -ami- no)-piperidin-1-kerboxylátu	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,56 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 475,0, / \text{MH}^+ /;$

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v ::	Podrobné experiment. údaje, (poznámka†)	Charakteristické analytické údaje :
38)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6- (isobutylamino)-9H- purin-9-yl/-5-(3-methyl -1,2,4-oxadiazol-5-yl)- tetrahydrofuren-3,4- diol	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,51$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 376,0, /MH ⁺ /;
39)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6- (cyklopentylamino)- 9H-purin-9-yl/-5-(3- methyl-1,2,4-oxadiazol -5-yl)- tetrahydrofuren 3,4-diol	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,47$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 388,0, /MH ⁺ /;
40)	(2R,3R,4S,5S)-2- $\left\{ \begin{array}{l} 6- \\ /(\text{cyklopropylmethyl})- \\ \text{amino}/-9\text{H-purin-9-yl} \end{array} \right\}$ - 5-(3-methyl-1,2,4-oxa- diazol-5-yl)-tetrahydro- furen-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,41$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 374,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo ::	N á z e v ::	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
41)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6- (cyklopropylemino)- 9H-purin-9-yl/-5-(3- methyl-1,2,4-oxadiazol -5-yl)-tetrahydrofuran -3,4-diol	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System G), $R_t = 2,17$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 360,0, /MH ⁺ /;
42)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(2- fluoranilin)-9H-purin- 9-yl/-5-(3-methyl-1,2,4- oxadiazol-5-yl)-tetrahyd- rofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS , (System G), $R_t = 2,71$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 414,0, /MH ⁺ /;
43)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(2, 4-difluoranilin)-9H- purin-9-yl/-5-(3-methyl -1,2,4-oxadiazol-5-yl)- tetrahydrofuran-3,4- diol	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System G), $R_t = 2,75$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 432,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklad

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
44)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3- (terc.-butyl)-1,2,4- oxadiazol-5-yl/-5-6- /(cyklopropylmethyl)- amino/-9H-purin-9-yl- -tetrahydrofuran-3,4- diol	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,77$ min. Hmotnostní spektra: $(m/z) = 416,0, /MH^+ /;$
45)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3- (terc.-butyl)-1,2,4- oxadiazol-5-yl/-5-/6- (isobutylamino)-9H- purin-9-yl/-tetrahydro- -furan-3,4-diol	Viz níže (postup N)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,88$ min. Hmotnostní spektra: $(m/z) = 418,0, /MH^+ /;$
46)	2-/(9-/(2R,3R,4S,5S)-5 -/3-(terc.-butyl)-1,2,4 -oxadiazol-5-yl/-3,4- dihydroxytetrahydro- furan-2-yl)-9H-purin- 6-yl)-amino/-N-methyl- ethansulfonamid	Analogická metoda dle postupu N)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,54$ min. Hmotnostní spektra: $(m/z) = 483,0, /MH^+ /;$

T a b u l k a 1) - Příkladý

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
47)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3-(terc.-butyl)-1,2,4- oxadiazol-5-yl/-5- /(1,1-dioxidtetrahydro -2H-thiopyren-4-yl)- amino/-9H-purin-9-yl} tetrahydrofuran-3,4- diol	Analogická metoda dle postupu N)	LC/MS, (System C) $R_t = 2,51$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 494,0, /MH ⁺ /;
48)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3-(terc.-butyl)-1,2,4- oxadiazol-5-yl/-5-/6- (2-chlor-4-fluoranilin) -9H-purin-9-yl/-tetra- hydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu O)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,20$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 490,0, /MH ⁺ /;
49)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3-(terc.-butyl)-1,2,4- oxadiazol-5-yl/-5-/6- (2,4-difluoranilin)-9H -purin-9-yl/-tetrahydro- furan-3,4-diol	Viz níže (postup. O)	LC/MS, (System C) $R_t = 3,03$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 474,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příkladý

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
50)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3-(terc.-butyl)-1,2,4- oxadiazol-5-yl/-3-/6- (3,4-difluoranilin)- 9H-ourin-9-yl/-tetra- hydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu O)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,32$ min. Hmotnostní spektra: $(m/z) = 474,0, /MH^+ /;$
51)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(cyklopropylemin)-9H- purin-9-yl/-5-(3-iso- propyl-1,2,4-oxadiazol -5-yl)-tetrahydrofuran- 3,4-diol	Analogická metoda dle postupu N)	LC/MS, (System C) $R_t = 2,39$ min. Hmotnostní spektrum: $(m/z) = 388,0, /MH^+ /;$
52)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(iso butylemino)-9H-purin- 9-yl/-5-(3-isopropyl- 1,2,4-oxadiazol-5-yl)- tetrahydrofuran-3,4- diol	Analogická metoda dle postupu N)	LC/MS, (System C) $R_t = 2,74$ min. Hmotnostní spektrum: $(m/z) = 404,0, /MH^+ /;$

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
53)	(2R,3R,4S,5S)-2-{6- /(cyklopropylmethyl)- amino/-9H-purin-9-yl} 5-(3-isopropyl-1,2,4- oxadiazol-5-yl)-tetra- hydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu N)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,65$ min. Hmotnostní spektra: $(m/z) = 402,0, /MH^+ /;$
54)	2-({ 9-/(2R,3R,4S,5S)- 3,4-dihydroxy-5-(3-iso propyl-1,2,4-oxadiazol- 5-yl)-tetrahydrofuran- 2-yl/-9H-purin-6-yl} - amino)-N-methylethan- sulfonemidu	Analogická metoda dle postupu N)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,58$ min. Hmotnostní spektra: $(m/z) = 469,0, /MH^+ /;$
55)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(2,4 -difluoranilin)-9H- purin-9-yl/-5-(3-isopro- pyl-1,2,4-oxadiazol-5- yl)-tetrahydrofuran-3,4- diol	Analogická metoda dle postupu O)	LC/MS, (System C) $R_t = 2,96$ min. Hmotnostní spektra: $(m/z) = 460,0, /MH^+ /;$

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo ::	N á z e v ::	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
56)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(3,4-difluorenilin)-9H-purin-9-yl/-5-(3-iso-propyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu O)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,20 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 460,0, /MH^+ /;$
57)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(4-fluor-2-methylenilin)-9H-purin-9-yl/-5-(3-iso-propyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu O)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,05 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 456,0, /MH^+ /;$
58)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3-(di-methylamino)-1,2,4-oxadiazol-5-yl/-5-/6-(tetrahydro-2H-pyren-4-yl-amino)-9H-purin-9-yl-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu G)	TLC, SiO_2 , $(Cl_2CH_2 : EtOH : 880 NH_3)$, $(95 : 5 : 0,5)$, $R_t = 0,20;$ Analytické hodnocení sloučeniny dle sumár. vzorce $C_{18}H_{24}N_5O_5$: Vypočteno : C 49,5, H 5,65, N 25,6; Nalezeno : C 49,75, H 5,90, N 25,2;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
59)	((2R,3R,4S,5S)-2-{6- / rel-(1S,2R,4R)-bi- cyklo-/2.2.1/-hept-2- yl-amino/-9H-purin-9- yl}-5-(3-cyklopropyl-1, -2,4-oxadiazol-5-yl)- tetrahydrofuran-3,4- diol	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System B), $R_t = 2,81 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 440,0, /MH^+ /;$
60)	ethyl-4-({9-/(2R,3R,4S, 5S)-5-(3-cyklopropyl-1, 2,4-oxadiazol-5-yl)-3,4- dihydroxytetrahydrofuran -2-yl/-9H-purin-6-yl} - amino)-piperidin-1-ker- boxylát	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System B), $R_t = 2,57 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 501,0, /MH^+ /;$
61)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3-terc. butyl)-1,2,4-oxadiazol- 5-yl/-5-/6-(isopropyl- amino)-9H-purin-9-yl/- tetrahydrofuran-2,4-diol	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System B); $R_t = 2,69 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 404,0, /MH^+ /;$

T a b u l k a 1) - Příklad

Příklad číslo ::	N á z e v ::	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
62)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6- (4-chlor-2-fluoranilin) -9H-purin-9-yl/-5-(3- cyklopropyl-1,2,4-oxa- diazol-5-yl)-tetrahydro- furan-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System B), $R_t = 3,05$ min. Hmotnostní spektra: $(m/z) = 474,0, /MH^+ /;$
63)	ethyl-4-4-({ 2R,3R,4S,5S } 3,4-dihydroxy-5-(3-iso- propyl-1,2,4-oxadiazol- 5-yl)-tetrahydrofuran- 2-yl/-9H-purin-6-yl } - amino)-piperidin-1-kar- boxylátu	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System B), $R_t = 2,73$ min. Hmotnostní spektra: $(m/z) = 503,0, /MH^+ /;$
64)	(2R,3R,4S,5S)-2-{ 6-rel- (1S,2R,4R)-bicykló-/2.2. 1/-hept-2-yl-amino/-9H- purin-9-yl } -5-(3-iso- propyl-1,2,4-oxadiazol- 5-yl)-tetrahydrofuran-3, 4-diol	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System A), $R_t = 4,27$ min. Hmotnostní spektra: $(m/z) = 442,0, (MH^+ /;$

T a b u l k a 1) - Příklad y

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
65)	2-(9-/(2R,3R,4S,5S)- 5-(3-cyklopropyl-1,2, 4-oxadiazol-5-yl)-3,4- dihydroxytetrahydrofu- ran-2-yl/-9H-purin-6-yl} amino)-N-methylethansul- fonamid	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System B), $R_t = 2,33$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 467,0, /MH ⁺ /;
66)	(2R,3R,4S,5S)-2-/2- chlor-6-(1-ethyl-pro- pylamin)-purin-9-yl/- 5-(3-propyl-isoxazol- 5-yl)-tetrahydrofuran -3,4-diol. formiát	Analogická metoda dle postupu I)	LC/MS, (System A), $R_t = 4,68$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 451,0, /MH ⁺ /;
67)	(2R,3S,4R,5R)-2-/5- (terc.-butyl)-4H-1,2, 4-triazol-3-yl/-5-/6- (4-chlor-2-fluoranilin) -9-yl/-tetrahydrofuran- 3,4-diol	Analogická metoda dle postupu F)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,01$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 489,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
68)	(2R,3R,4S,5R)-2-/6-(2-chlor-4-fluorenilin)-9H-purin-9-yl/-5-(5-isopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu F)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,89$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 475,0, /MH ⁺ /;
69)	2-{/9-/(2R,3R,4S,5S)-3,4-dihydroxy-5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofuran-2-yl/-9H-purin-6-yl}-amino)-N-methylethansulfonamid	Analogická metoda dle postupu G)	Analytické hodnocení sloučeniny dle sumár. vzorce C ₁₅ H ₂₀ N ₈ O ₆ S : Vypočteno: (%) C 40,9, H 4,63, N 25,24, Nalezeno : (%) C 40,93, H 4,72, N 24,89 Hmotnostní spektra: (m/z) = 441,0, /MH ⁺ /;
70)	(2R,3R,4S,5S)-2-{6-/(trans-4-hydroxycyklohexyl)-amino/-9H-purin-9-yl}-5-(5-methyl-1,3-oxazol-2-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu D)	Hmotnostní spektra: (m/z) = 417,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
71)	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-(6-{1-methyl-2-fenylethyl-4-amino}-9H-purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu G)	Analytické hodnocení sloučeniny: dle sumár. vzorce $C_{21}H_{23}N_7O_4$: Vypočteno: (%) C 56,49, H 5,42, N 21,96 Nalezeno: (%) C 56,41, H 5,32, N 21,78
72)	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-ethyl-1,3-oxazol-2-yl)-5-{6-/(trans-4-hydroxycyklohexylamino/-9H-purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu D)	Analytické hodnocení sloučeniny dle sumár. vzorce $C_{20}H_{26}N_6O_5$: Vypočteno: (%) C 55,8, H 6,1, N 19,5, Nalezeno: (%) C 54,5, H 6,0, N 18,8, Hmotnostní spektra: (m/z), = 432,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
73)	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-ethyl-1,3-oxazol-2-yl) 5-/6-(3-fluor-4-hydroxyenilin)-9H-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu D)	Analytické hodnocení sloučeniny dle sumár. vzorce $C_{20}H_{19}FN_6O_5$: Vypočteno: (%) C 53,2, H 4,5, N 18,6, Nalezeno: (%) C 53,6, H 4,65, N 4,65, Hmotnostní spektra: (m/z) = 443,0, /MH ⁺ /;
74)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(3-fluoranilin)-9H-purin-9-yl/-5-(5-methyl-1,3-oxazol-2-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu D)	Hmotnostní spektra: (m/z) = 413,0; (MH ⁺);
75)	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-ethyl-1,3-oxazol-2-yl)-5-(6-{/(1S,2R)-2-fluorocyklopentyl/-amino}-9H-purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu D)	Hmotnostní spektra: (m/z) = 419,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příkladý

Příklad číslo ::	N á z e v ::	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
76)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(4-fluoranilin)-9H-purin-9-yl/-5-(5-methyl-1,3-oxazol-2-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu D) Viz níže, (postup P) pro syntesu mezipro- duktu	$R_f = 0,18$, (dichlormethan : ethanol : 880 amoniak) (100 : 10 : 1), Hmotnostní spektra: (m/z) = 413,0, /MH ⁺ /;
77)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3-(terc.-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl/-5-/6-(tetrahydro-2H-pyren-4-yl-amino)-9H-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System S), $R_t = 3,53$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 446,0, /MH ⁺ /;
78)	(2R,3R,4S,5S)-2-{ 6-/rel-(1S,2R,4R)-bicyklo-/2.2.1./-hept-2-yl-amino/-9H-purin-9-yl}-5-/3-(terc.butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System A), $R_t = 3,03$; Hmotnostní spektra: (m/z) = 456,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklad

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
79)	ethyl-4-/(9-{2R,3R, 4S,5S)-5-/3-(terc.bu- tyl)-1,2,4-oxadiazol- 5-yl/-3,4-dihydroxy- tetrahydrofuran-2-yl} -9H-purin-6-yl)-amino/- piperidin-1-karboxylá- tu	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System A), $R_t = 2,77$ min. Hmotnostní spektra: $(m/z) = 451,7, /MH^+ /;$
80)	2-/(9-{(2R,3R,4S,5S)-5- /3-(terc.-butyl)-isoxa- zol-5-yl/-3,4-dihydroxy -tetrahydrofuran-2-yl} -9H-purin-6-yl)-amino/-N -methylethansulfonamid	Analogická metoda dle postupu	LC/MS, (System B), $R_t = 3,76$ min. Hmotnostní spektra: $(m/z) = 482,0, /MH^+ /;$
81)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3- (terc.-butyl)-isoxazol -5-yl/-5-(6-{/(1S,2S)- 2-fluorcyklopentyl/- amino}-9H-purin-9-yl)- tetrahydrofuran-3,4- diol	Analogická metoda dle postupu	LC/MS, (System B), $R_t = 4,20$ min. Hmotnostní spektra: $(m/z) = 447,0, /MH^+ /;$

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka1)	Charakteristické analytické údaje:
82)	ethyl-4-/(9-{(2R,3R, 4S,5S)-5-/3-(terc.bu- tyl)-isoxazol-5-yl/-3, 4-dihydroxytetrahydro- furan-2-yl}-9H-purin-6- yl)-amino/-piperidin-1- karboxylát	Analogická metoda dle postupu	LC/MS, (System B), $R_t = 4,06$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 516,0,/MH ⁺ /;
83)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3- (terc.butyl)-isoxazol- 5-yl/-5-/6-(cyklopentyl amino)-9H-purin-3-yl/- tetrahydrofuran-3,4- diol	Analogická metoda dle postupu	LC/MS, (System B), $R_t = 4,18$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 429,0,/MH ⁺ /;
84)	{9-/(2R,3R,4S,5S)-5- (5-ethyl-1,3-oxazol-2- yl)-3,4-dihydroxytetra- hydrofuran-2-yl/-9H- purin-6-yl}-amino)-N, N-dimethylethansulfon- amid	Viz níže, (postup Q) postupu Q	Hmotnostní spektra: (m/z) = 468,0,/MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
85)	2-({ 9-/(2R,3R,4S,5S)- 5-(5-ethyl-1,3-oxazol -2-yl)-3,4-dihydroxy- tetrahydrofuran-2-yl/- 9H-purin-6-yl } -amino)- N-methylethansulfonamid	Analogická metoda dle postupu Q)	Hmotnostní spektra: (m/z) = 454,0, /MH ⁺ /;
86)	ethyl-4-({ 9-/(2R,3R,4S, 5S)-5-(5-ethyl-1,3-oxa- zol-2-yl)-3,4-dihydroxy tetrahydrofuran-2-yl/-9H -purin-6-yl } -amino)-pipe- ridin-1-karboxylát	Analogická metoda dle postupu Q)	Hmotnostní spektra: (m/z) = 488,0, /MH ⁺ /;
87)	(2R,3R,4S,5S)-2-{ 6-/(2, 3-dihydroxypropyl)-ami- no/-9H-purin-9- } -5-(5- ethyl-1,3-oxazol-2-yl)- tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu Q)	Hmotnostní spektra: (m/z) = 407,0, /MH ⁺ /;
88)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(2, 4-difluoranilin)-9H- purin-9-yl/-5-(5-ethyl 1,3-oxazol-2-yl)-tetra- hydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu Q	Hmotnostní spektra: (m/z) = 445,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo ::	N á z e v ::	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
89)	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-ethyl-1,3-oxazol-2-yl) 5-(6-{/(1S,2S)-2-hydroxy-cyklopentyl/-amino}-9H-purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu Q)	Hmotnostní spektra: (m/z) = 417,0, /MH ⁺ /;
90)	(2S,3S,4R,5R)-2-(5-ethyl-1,3-oxazol-2-yl) -5-{6-/(3R)-tetrahydrofuran-3-yl-amino/-9H-purin-9-yl}-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu Q)	Hmotnostní spektra: (m/z) = 403,0, /MH ⁺ /;
91)	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-{/(1R)-2-methoxy-1-methylethyl/-amino}-9H-purin-9-yl)-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu C)	Analytické hodnocení sloučeniny dle sumár. vzorce C ₁₆ H ₂₁ N ₇ O ₅ : Vypočteno: (%) C 46,9, H 5,7, N 23,95, Nalezeno: (%) C 46,7, H 5,3, N 23,6;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
92)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6- (cyklopentylamino)-9H- purin-9-yl)-5-(3-methyl -1,2,4-oxadiazol-5-yl)- tetrahydrofuren-3,4- diol	Viz níže, (postup B)	TLC, SiO ₂ . (ethyl- acetát : methanol, (19 : 1), R _f = 0,30; NMR, (DMSO) : 8,43, (1H, s., CH), 8,20, (1H, š.s., CH), 7,79, (1H, š.d., NH), 6,45, (2H, v.š.s., 2xOH), 6,16, (1H, d., CH), 5,24, (1H, d., CH), 4,89, (1H, t., CH), 4,73, (1H, t., CH), 4,58, (1H, š.m., CH), 2,42, (3H, s., Me), 2,10 - 1,50, (8H, m., 4x CH ₂);

T a b u l k a 1) - Příkladý

Příklad číslo :	N á z e v ::	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
93)	(2R,3R,4S,5S)-2-(6- {/(1R,2R)-2-hydroxy- cyklopentyl/-amino}- 9H-purin-9-yl)-5-(5- fenyl-1,3,4-oxadiazol 2-yl)-tetrahydrofuran- 3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	TLC, SiO ₂ , (CH ₂ Cl ₂ : MeOH :: 880 NH ₃), (92 :: 8 :: 0,3), R _F = 0,14; Analytické hodnocení sloučeniny dle sumár. vzorce C ₂₂ H ₂₃ N ₇ O ₅ : Vypočteno : (%) C 55,7, H 5,1, N 20,7, Nalezeno: (%) C 55,7, H 5,1, N 20,5;
94)	(2R,3R,4S,5S)-2-{6- /rel-(1S,5S,6R)-bi- cyklo-/3,2,0/-hept-6- yl-amino-9H-purin-9- yl}-5-(3-methyl-1,2,4 oxadiazol-5-yl)-tetra- hydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu G)	Analytické hodnocení sloučeniny dle sumár. vzorce C ₁₉ H ₂₃ N ₇ O ₄ . 0,5 MeOH Vypočteno: (%) C 54,5, H 5,9, N 22,8, Nalezeno: (%) C 54,2, H 5,7, N 22,65;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznáma 1)	Charakteristické analytické údaje:
95)	(2R,3R,4S,5S)-2- {6-(rel-(1S,2S,4R)- bicyklo-/2.2.1/-hept- 2-yl-amino/-9H-purin- 9-yl}-5-(3-methyl-1,2, 4-oxadiazol-5-yl)- tetrahydrofuran-3,4- diol	Analogická metoda dle postupu G)	Analytické hodnocení sloučeniny dle sumár. vzorce $C_{19}H_{23}N_7O_4 \cdot 0,4H_2O$ Vypočteno : (%) C 54,25, H 5,7, N 23,3, Nalezeno: (%) C 54,4, H 5,7, N 23,1;
96)	(2R,3R,4S,5S)-2-{6- /rel-(1S,2R,4R)-bi- cyklo-/2.2.1/-hept - 2-yl-amino/-9H-purin -9-yl}-5-/5-(terc.bu- tyl)-1,3,4-oxadiazol- 2-yl/-tetrahydrofuran -3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System B), $R_t = 3,18$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 544,0, /MH ⁺ /;
97)	(2R,3R,4S,5S)-2-{6- /rel-(1S,2R,4R)-bi- cyklo-/2.2.1/-hept- 2-yl-amino/-9H-purin --9-yl}-5-(5-isopro- pyl-1,3,4-oxadiazol- 2-yl)-tetrahydrofuran- 3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System B), $R_t = 2,66$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 442,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
98)	ethyl-4-({ 9-/(2R,3R,4S,5S)-3,4-dihydroxy-5-(5-isopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-tetrahydrofuran-2-yl/-9H-purin-6-yl } -amino)-piperidin-1-karboxylát	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System B), $R_t = 2,47$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 503,0,/MH ⁺ /;
99)	2-/(9- { (2R,3R,4S,5S)-5-(5-(terc.-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl/-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl } -9H-purin-6-yl)-amino/-N-methylethen-sulfonamid	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System B), $R_t = 2,32$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 483,0,/MH ⁺ /;
100)	(2S,3S,4R,5R)-2-/5-terc.butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl/-5-(6- { /(1R,2R)-2-fluorcyklopentyl/-amino } -9H-purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System B), $R_t = 2,63$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 448,0,/MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v ::	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
101)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3- terc.-butyl)-1,2,4- oxadiazol-5-yl/-5-/6- (tetrahydro-2H-pyran- 4-yl-amino)-9H-purin-9- yl/-tetrahydrofuran-3,4 -diol	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System B), $R_t = 2,53$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 446,0, /MH ⁺ /;
102)	(2R,3R,4S,5S)-2-{6- /rel-(1S,2R,4R)-bicyklo -/2.2.1/-hept-2-yl- amino/-9H-purin-9-yl} -5-/3-(terc.-butyl)- 1,2,4-oxadiazol-5-yl)- tetrahydrofuran-3,4- diol	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System B), $R_t = 3,03$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 456,0, /MH ⁺ /;
103)	ethyl-4-/(9-{(2R,3R,4S, 5S)-5-/3-(terc.-butyl) 1,2,4-oxadiazol-5-yl/- 3,4-dihydroxytetrahyd- rofuran-2-yl}-9H-purin -6-yl)-amino/-piperidin -1-karboxylát	Analogická ze metoda dle postupu G)	LC/MS, (System B), $R_t = 2,77$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 517,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příkladý

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
104)	2-/(9-{(2R,3R,4S,5S)-5- /3-(terc.-butyl)-iso- xazol-5-yl/-3,4-dihy- droxytetrahydrofuran- 2-yl}-9H-purin-6-yl)- amino/-N-methylethan - sulfonamid	Analogická metoda dle postupu I)	LC/MS, (System A), $R_t = 3,76$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 482,0, /MH ⁺ /;
105)	(2S,3S,4R,6R)-2-/3- (terc.-butyl)-isoxazol -5-yl/-5-(6-{/(1S,2S) -2-fluorcyklopentyl/ - amino}-9H-purin-9-yl) tetrahydrofuran-3,4- diol	Analogická metoda dle postupu I)	LC/MS, (System A), $R_t = 4,20$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 447,0, /MH ⁺ /;
106)	ethyl-4-/(9-{(2R,3R,4S, 5S)-5-/3-(terc.-butyl) isoxazol-5-yl/-3,4-di- hydroxytetrahydrofuran -2-yl}-9H-purin-6-yl)- amino/-piperidin-1-ka- boxylát	Analogická metoda dle postupu I)	LC/MS, (System A), $R_t = 4,06$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 516,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 11) - Příkladý

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
107)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3-(terc.-butyl)-isoxa- zol-5-yl/-5-/6-(cyklo- pentylamino)-9H-purin- 9-yl/-tetrahydrofuran- 3,4-diol	Analogická metoda dle postupu I)	LC/MS, (System A), $R_t = 4,16$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 429,0, /MH ⁺ /;
108)	(2S,3S,4R,5R)-2-(5- cyklopropyl-1,3,4-oxa- diazol-2-yl)-5-/6-(te- trahydro-2H-pyran-4- -yl-amino)-9H-purin- 9-yl/-tetrahydrofuran -3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System D), $R_t = 2,28$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 430,0, /MH ⁺ /;
109)	(2S,3S,4R,5R)-2-(5- cyklopentyl-1,3,4-oxa- diazol-2-yl)-5-(6-{/(1S 2S,)-2-hydroxycyklopen- tyl/-amino}-9H-purin-9- yl)-tetrahydrofuran-3,4 -diol	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System D), $R_t = 2,59$ min. Hmotnostní spektrum: (m/z) = 458,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo ::	N á z e v ::	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
110)	ethyl-4-({ 9-/(2R,3R,4S, 5S)-5-(5-cyklopentyl-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-3,4 -dihydroxytetrahydro- furan-2-yl/-9H-purin-6- yl } -6-amino)-piperidin-1- karboxylát	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System D), $R_t = 2,82 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 529,0, /MH^+ /;$
111)	(2S,3S,4R,5R)-2-(5- cy- klopentyl-1,3,4-oxadia- zol-2-yl)-6-(6-{/(1R,2R) -2-fluorcyklopentylamino } -9H-purin-9-yl)-tetrahy- drofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System D), $R_t = 2,93 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 460,0, /MH^+ /;$
112)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(4- chlor-2-fluoranilin)- 9H-purin-9-yl/-5-(5- cyklopropyl-1,3,4-oxa- diazol-2-yl)-tetrahydro- furan-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System B), $R_t = 2,84 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 474,0, /MH^+ /;$

T a b u l k a 1) - Příklad

Příklad číslo ::	N á z e v ::	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
113)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(4-chlor-2-fluoranilin)-9H-purin-9-yl/-5-(5-cyklopentyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System B), $R_t = 3,05$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 502,0, /MH ⁺ /;
114)	(2S,3S,4R,5R)-2-/5-(terc.-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl/-5-/6-(2-fluoranilin)-9H-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System D), $R_t = 2,88$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 456,0, /MH ⁺ /;
115)	(2S,3S,4R,5R)-2-/5-(terc.-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl/-5-/6-(2,3-difluoranilin)-9H-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System D), $R_t = 2,96$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 474,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
116)	(2S,3S,4R,5R)-2-/5-(terc.-butyl)-1,3,4-oxa- diazol-2-yl/-5-/6-(2- chlor-4-fluoranilin)- 9H-purin-9-yl/-tetra- hydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System D), $R_t = 3,05$ min. Hmotnostní spektra: $(m/z) = 490,0, /MH^+ /;$
117)	(2S,3S,4R,5R)-2-/5-(terc.-butyl)-1,3,4-oxa- diazol-2-yl/-5-/6-(4- fluor-2-methylanilin)- 9H-purin-9-yl/-tetra- hydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System D), $R_t = 2,86$ min. Hmotnostní spektra: $(m/z) = 470,0, /MH^+ /;$
118)	(2R,3R,4S,5R)-2-(2- { 2-chlor-6-/(1-ethyl- propyl)-amino/-9H-purin -9-yl} -5-(5-ethylisoxa- zol-3-yl)-tetrahydrofuran -3,4-diol. formiát	Analogická metoda dle postupu S)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,41$ min. Hmotnostní spektra: $(m/z) = 437,0, /MH^+ /;$

T a b u l k a 1) - Příklad

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
119)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3-((terc.-butyl)-isoxazol- 5-yl/-5-{ 6-/(1,1-dioxid tetrahydro-2H-thiopyran- 4-yl)-amino/-9H-purin- 9-yl} -tetrahydrofuran -3,4-diol	Analogická metoda dle postupu I), (poslední 2 stupně v obráceném pořadí)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,61$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 493,0, /MH ⁺ /;
120)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3-((terc.-butyl)-isoxazol- 5-yl/-5-/6-(2-chlor-4- fluoranilin)-9H-purin- 9-yl/-tetrahydrofuran- 3,4-diol	Analogická metoda dle postupu II) (poslední 2 stupně v obráceném pořadí)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,29$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 489,0, /MH ⁺ /;
121)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3-((terc.-butyl)-isoxazol- 5-yl/-5-/6-(4-fluor-2- methylanilin)-9H-purin- 9-yl/-tetrahydrofuran. 3,4-diol	Analogická metoda dle postupu I) (poslední 2 stupně v obráceném pořadí)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,09$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 469,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo ::	N á z e v ::	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
122)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3-(terc.-butyl)-isoxazol-5-yl/-5-/6-(2-chloranilin)-9H-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu I) (poslední 2 stupně v obráceném pořadí)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,25$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 471,0/473,0/ /MH ⁺ /;
123)	2-/(9-{(2R,3R,4S,5S)-5-/5-(terc.-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl/-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl} -9H-purin-6-yl)-amino/-N-ethylethan-sulfonamid	Analogická metoda dle postupu T)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,52$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 497,0,/MH ⁺ /;
124)	(2S,3S,4R,5R)-2-/5-(terc.-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl/-5-(6-{/2-(ethylsulfonyl)-ethyl/-amino} -9H-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,45$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 482,0,/MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
125)	(2S,3S,4R,6R)-2-/5-(terc.-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl/-5-(6-{/2-(butylsulfonyl)-ethyl/-amino}-9H-purin-9-yl) - tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,60$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 519,0, /MH ⁺ /;
126)	2-(9-{ (2R,3R,4S,5S)-5-/5-(terc.-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl/-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl}- 9H-purin-6-yl)-amino/-N-(3-methylfenyl)-ethansulfonamid	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,79$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 559,0, /MH ⁺ /;
127)	2-(9-{ (2R,3R,4S,5S)-3,4-dihydroxy-5-(5-methyl-1,3-oxazol-2-yl)-tetrahydrofuran-2-yl/-9H-purin-6-yl}-amino)-N-methylethansulfonamid	Analogická metoda dle postupu V)	Hmotnostní spektra: (m/Z) = 440,0, /MH ⁺ /, TLC, SiO ₂ , (dichlormethan : (ethanol : amoniak), (50 :: 8 : 1,0), $R_f = 0,21$;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
128)	2-/(9-{(2R,3R,4S,5S)- 5-/5-(terc,-butyl-1,3, 4-oxadiazol-2-yl/-3,4- dihydroxytetrahydrofuran -2-yl}-9H-purin-6-yl)- amino/-N-fenylethan- sulfonamid	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,70 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 545,0, /MH^+ /;$
129)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6- (cyklopentylamino)-9H- purin-9-yl/-5-/3-(methoxymethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu G)	Analytické hodnocení sloučeniny dle sumár. vzorce $C_{18}H_{23}O_7$. $1,2 H_2O$, Vypočteno : (%) C 49,3, H 5,8, N 22,3, Nalezeno: (%) C 49,5, H 5,4, N 21,9;
130)	(2R,3R,4S,5R)-2-/6- (cyklopentylamino)-9H- purin-9-yl/-5-(1,5-dimethyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol; trifluoracetát	Analogická metoda dle postupu X)	Analytické hodnocení sloučeniny dle sumár. vzorce $C_{18}H_{24}N_8O_2$. $CF_3CO_2H \cdot 1,5 H_2O$: Vypočteno: (%) C 44,4, H 5,2, N 20,7, Nalezeno: (%) C 44,4, H 4,8, N 20,4;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo ::	N á z e v ::	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje::
131)	(2S,3S,4R,6R)-2-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-/6-(isopropyl-amino)-9H-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu C), z mezipro-dukту 17)	Analytické hodnocení sloučeniny dle sumár. vzorce $C_{16}H_{21}N_7O_4$. 0,1 CH_2Cl_2 , 0,1 H_2O : Vypočteno: (%) C 50,1, H 5,6, N 25,4, Nalezeno: (%) C 50,0, H 5,7, N 24,7, TLC, SiO_2 , (dichlormethan :: methanol : amoniak,) (94 :: 6 : 1), $R_f = 0,21$;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo ::	N á z e v ::	Podrobné experiment. údaje, (poznáka 1)	Charakteristické analytické údaje:
132)	(2R,3R,4S,5S)-2-(6- {(1S,2S)-2-hydroxy- cyklopentyl/-amino}- 9H-purin-9-yl)-5-(5- methyl-1,3,4-oxadiazol -2-yl)-tetrahydrofuran -3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	Analytické hodnocení sloučeniny dle sumár. vzorce $C_{17}H_{21}N_7O_5$. 0,9 H_2O , 0,4 EtOAc: Vypočteno: (%) C 49,1, H 5,8, N 21,6, Nalezeno: (%) C 48,9, H 5,4, N 21,8, TLC, SiO_2 , (ethyl- acetát : methanol ; (7 : 1,0), $R_F = 0,45$;
133)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3- (methyl)-1,2,4-oxadia- zol-5-yl/-5-/6-(2-chlor -4-fluoranilin)-9H- purin-9-yl/-tetrahyd- rofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu G)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,91$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 448,0, MH^+ ;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
134)	(2R,3R,4S,5S)-2-(2-chlor-6-/(1-ethylpropyl)-amino/-9H-purin-9-yl)-5-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu B) a R)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,22$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 450,0, /MH ⁺ /;
135)	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-/6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl-amino)-9H-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu L)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,46$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 417,0, /MH ⁺ /;
136)	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-(6-{ / (1S,2S)-2-hydroxy-cyklopentyl/-amino }-9H-purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu L)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,51$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 417,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
137)	N-ethyl-2-({ 9-/(2R, 3R,4S,5S)-5-(3-ethyl- isoxazol-5-yl)-3,4-di- hydroxytetrahydrofuran -2-yl/-9H-purin-6-yl } - amino)-ethansulfonamid	Analogická metoda dle postupu L)	LC/MS, System C), $R_t = 2,53$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 468,0, /MH ⁺ /;
138)	ethyl-4-({ 9-/(2R,3R,4S, 5S)-5-(3-ethylisoxazol- 5-yl)-3,4-dihydroxytet- rahydrofuran-2-yl-9H- purin-6-yl } -amino(-pi- peridin-1-karboxylát	Analogická metoda dle postupu L)	LC/MS, (System C), $R_t = 2.74$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 488,0, /MH ⁺ /;
139)	(2R,3S,4R,5R)-2-/5- (terc.-butyl)-4H-1,2,4- triazol-3-yl/-5-/6-(te- trahydro-2H-pyran-4-yl- amino)-9H-purin-9-yl/ - tetrahydrofuran-3,4- diol	Analogická metoda dle postupu F)	LC/MS, (System C) $R_t = 2,30$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 445,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklad

Příklad číslo ::	N á z e v ::	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
140)	(2R,3R,4S,5R)-2-/6- (4-chlor-2-fluorenilin) -9H-purin-9-yl/-5-(4H,- 1,2,4-triazol-3-yl)- tetrahydrofuran-3,4- diol	Analogická metoda dle postupu F)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,47$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 433,0, /MH ⁺ /;
141)	(2R,3S,4R,5R)-2-(5-iso- propyl-4H-1,2,4-triazol -3-yl)-5-/6-(tetrahydro -2H-pyran-4-yl-amino)- 9H-purin-9-yl/-tetra- hydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu F)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,21$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 431,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (Poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
142)	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-amino-2-chlor-9H-purin-9-yl)-5-(5-methyl-1,3-oxazol-2-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu Q)	Analytické hodnocení sloučeniny dle sumár. vzorce $C_{13}H_{13}N_4O_4Cl$. 0,1 CF_3CO_2H) Vypočteno: (%) C 43,54, H 3,63, N 23,08 Nelezeno: (%) C 43,73, H 3,32, N 23,04, Hmotnostní spektra: (m/z) = 353,0, /MH^+/;
143)	(2R,3R,4S,5S)-2-/2-chlor-6-(2-chlor-4-fluoranilin)-9H-purin-9-yl/-5-(5-methyl-1,3-oxazol-2-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu Q)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,19$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 482,0, /MH^+/;
144)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(4-chlor-2-fluoranilin)-9H-purin-9-yl/-5-(3-methylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu Wb)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,95$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 447,0, /MH^+/;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
145)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6- (4-chlor-2-fluoranilin) 9H-purin-9-yl/-5-(3- propylisoxazol-5-yl)- tetrahydrofuran-3,4- diol	Analogická metoda dle postupu Wb)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,23$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 475,0, /MH ⁺ /;
146)	2-/(9-{(2R,3R,4S,5S)-5- /3-(terc.-butyl)-isoxa- zol-5-yl/-3,4-dihydroxy tetrahydrofuran-2-yl} - 9H-purin-6-yl)-amino/- N-isopropylethansulfon- amid	Analogická metoda dle postupu I)	LC/MS, (System C), $R_t = 32,75$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 510,0, /MH ⁺ /;
147)	(2R,3R,4S,5S)-2-/2-chlor -6-(tetrahydro-2H-pyren- -4-yl-amino)-9H-purin-yl/postupu L) -5-(3-ethylisoxazol-5- yl)-tetrahydrofuran-3,4- diol	Analogická metoda dle postupu L)	LC/MS, (System C) $R_t = 2,83$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 451,0/453,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
148)	ethyl-4-({ 2-chlor- 9-/(2R,3R,4S,5S)-5-(3- ethylisoxazol-5-yl)-3, 4-dihydroxytetrahydro- furan-2-yl/-9H-purin-6 -yl } -amino)-piperidin- 1-karboxylát	Analogická metoda dle postupu L)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,10$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 522,0/524,0, /MH ⁺ /;
149)	(2R,3R,4S,5S)-2-(2- chlor-6- { /(1S,2S)-2- hydroxycyklopentyl/- amino } -9H-purin-9-yl)- 5-(3-ethylisoxazol-5 - yl)-tetrahydrofuran- 3,4-diol	Analogická metoda dle postupu L)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,81$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 451,0/453,0, /MH ⁺ /;
150)	(2R,3R,4S,5S)-2-(2- chlor-6- { 2-(ethyl- sulfonyl)-ethyl/-amino } -9H-purin-9-yl)-5-(3- ethylisoxazol-5-yl)- tetrahydrofuran-3,4 - diol	Analogická metoda dle postupu L)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,75$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 487,0/489,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklad y

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
151)	(2R,3R,4S,5S)-2-/2-chlor-6-(4-chlor-2-fluoranilin)-9H-purin-9-yl/-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu L)	LC/MS, (System C) $R_t = 3,33 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 495,0/497,0,$ $/MH^+ /;$
152)	(2R,3R,4S,5S)-2-/2-chlor-6-(2-chlor-4-fluoranilin)-9H-purin-9-yl/-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu L)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,23 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 495,0, /MH^+ /;$
153)	(2R,3R,4S,5S)-2-/2-chlor-6-(2-fluoranilin)-9H-purin-9-yl/-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu L)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,08 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 461,0/463,0,$ $/MH^+ /;$

T a b u l k a 1) - Příklad

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
154)	(2R,3R,4S,5S)-2-/2-chlor-6-(2-chlorenilin)-9H-purin-9-yl)-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu L)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,22$ min. Hmotnostní spektra: $(m/z) = 477,0, /MH^+ /;$
155)	(2R,3R,4S,5S)-2-(6-{(1S,2S)-2-hydroxy-cyklopentyl/-amino}-9H-purin-9-yl)-5-/3-(hydroxymethyl)-isoxazol-5-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu V)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,25$ min. Hmotnostní spektra: $(m/z) = 419,0, /MH^+ /;$
156)	ethyl-4-/(9-{(2R,3R,4S,5S)-3,4-dihydroxy-5-/3-(hydroxymethyl)-isoxazol-5-yl/-tetrahydrofuran-2-yl}-9H-purin-6-yl)-amino/-piperidin-1-karboxylát	Analogická metoda dle postupu V)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,46$ min. Hmotnostní spektra: $(m/z) = 490,0, /MH^+ /;$

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
157)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3- (hydroxymethyl)-isoxa- -zol-5-yl/-5-/6-(tetra- hydro-2H-pyran-4-yl- amino)-9H-purin-9-yl/ -tetrahydrofuran-4,4- diol	Analogická metoda dle postupu V)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,20$ min. Hmotnostní spektrø: (m/z) = 4,19,0,/MH ⁺ /;
158)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(4- chlor-2-fluoranilin)- 9H-purin-9-yl/-5-(3- ethylisoxazol-5-yl)- tetrahydrofuran-3,4- diol	Analogická metoda dle postupu L)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,10$ min. Hmotnostní spektrø: (m/z) = 461,0,/MH ⁺ /;
159)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6- (2-chlor-4-fluoranilin) -9H-purin-9-yl/-5-(3- ethylisoxazol-5-yl) - tetrahydrofuran-3,4 - diol	Analogická metoda dle postupu I)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,99$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 461,0,/MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příkladý

Příklad číslo :	N á z e v ::	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
160)	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-/6-(2-fluoranilin)-9H-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu I)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,81$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 427,0, /MH ⁺ /;
161)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(2-chloranilin)-9H-purin-9-yl/-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydro -furan-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu L)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,96$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 443,0, /MH ⁺ /;
162)	(2S,3S,4R,5R)-2-/5-(terc.-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl/-5-/6-(pip-ridin-4-yl-amino)-9H-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu Y)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,11$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 445,0, /MH ⁺ /;
163)	(2R,3R,4S,5R)-2-(2-chlor-6-/(1-ethylpropyl)amino/-9H-purin-9-yl)-5-(ethylisoxazol-3-yl)-tetrahydrofuran-3,4 -diol.formiát	Analogická metoda dle postupu S)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,41$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 437,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo ::	N á z e v ::	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
164)	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-bromisoxazol-5-yl)-5-/6-(4-chlor-2-fluor-anilin)-9H-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu W)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,22$ min. Hmotnostní spektra: $(m/z) = 511,0, /MH^+ /;$
165)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(4-chlor-2-fluorenilin)-9H-purin-9-yl/-5-/3-(3,5-difluorfenyl)-isoxazol-5-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu W)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,55$ min. Hmotnostní spektra: $(m/z) = 545,0, /MH^+ /;$
166)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3-(terc.-butyl)-isoxazol-5-yl/-5-(6-{/1-(methylsulfonyl)-piperidin-4-yl/-amino}-9H-purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu Y)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,69$ min. Hmotnostní spektra: $(m/z) = 522,0, /MH^+ /;$

T a b u l k a 1) - Příklad y

Příklad číslo ::	N á z e v ::	Podrobné analytické údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
167)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3-(terc.-butyl)-isoxazol- 5-yl/-5-(6-{/1-(propyl- sulfonyl)-piperidin-4- yl/-amino}-9H-purin-9- yl)-tetrahydrofuran-3,4 -diol	Analogická metoda dle postupu Y)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,90 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 550,0, /MH^+ /;$
168)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3-(terc.-butyl)-isoxazol- 5-yl/-5-(6-{/1-(iso- propylsulfonyl)-pipe- ridin-4-yl/-amino}-9H- purin-9-yl)-tetrahydro- furan-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu Y)	LC/MS, (System C) $R_t = 2,87 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 550,0, /MH^+ /;$
169)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3-(terc.-butyl)-isoxazol- 5-yl/-5-(6-{/1-(ethyl- sulfonyl)-piperidin-4- yl/-amino}-9H-purin-9 -yl)-tetrahydrofuran- 3,4-diol	Analogická metoda dle postupu Y)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,77 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 536,0, /MH^+ /;$

T a b u l k e 1) - Příklad

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
170)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3-(terc.-butyl)-isoxazol- 5-yl/-5-/2-chlor-6-(4- chlor-2-fluorenilin)- 9H-purin-9-yl/-tetra- hydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu I)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,60 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 524,0, /MH^+ /;$
171)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3-(terc.-butyl)-isoxazol- 5-yl/-5-/2-chlor-6-(2- chlor-4-fluorenilin)- 9H-purin-9-yl/-tetra- hydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu I)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,50 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 524,0, /MH^+ /;$
172)	2-/(9-{(2R,3R,4S,5S)-5- /3-(terc.-butyl)-isoxazol- 5-yl/-3,4-dihydro- xytetrahydrofuran-2-yl} -2-chlor-9H-purin-6-yl)- amino/-N-ethylethen- sulfonamid	Analogická metoda dle postupu I)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,94 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 530,0, /MH^+ /;$

T a b u l k a 1) - Příkladý

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
173)	2-/9-{(2R,3R,4S,5S)- 5-/3-(terc.-butyl)-iso- xazol-5-yl/-3,4-dihydro xytetrahydrofuren-2-yl}- 2-chlor-9H-purin-6-yl)- amino/-N-isopropylethan- sulfonamid	Analogická metoda dle postupu I)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,04$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 544,0, /MH ⁺ /;
174)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3-(terc. butyl)-isoxazol-5-yl/-5- /2-chlor-6-(tetrahydro- 2H-pyren-4-yl-amino)-9H -purin-9-yl/-tetrahydro- furan-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu I)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,96$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 479,0, /MH ⁺ /;
175)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(4- chlor-2-fluoranilin)- 9H-purin-9-yl/-5-(3- pyridin-3-yl-isoxazol- 5-yl)-tetrahydrofuran- 3,4-diol	Analogická metoda dle postupu W)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,02$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 510,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
176)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(4-chlor-2-fluoranilin)-9H-purin-9-yl/-5-/3-(4-hydroxybutyl)-isoxazol-5-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu W)	LC/MS, (Sysrem C), $R_t = 3,35$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 505,0, /MH ⁺ /;
177)	(2-/9-{(2R,3R,4S,5S)-5-3-(terc.-butyl)-isoxazol-5-yl/-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl}-9H-purin-6-yl)-amino/-N-ethylethansulfonamid	Analogická metoda dle postupu I)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,65$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 496,0, /MH ⁺ /;
178)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(cyklopentylamino)-9H-purin-9-yl/-5-/5-(tri-fluormethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,80$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 442,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklad

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
179)	(2R,3R,4S,5S)-2-(6- {/(1S,2S)-2-hydroxy- cyklopentyl/-amino}-9H- purin-9-yl)-5-/5-(tri- fluormethyl)-1,3,4-oxa- diazol-2-yl/-tetrahydro furan-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,48 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 458,0, /MH^+ /;$
180)	ethyl-4-/9-{(2R,3R,4S, 5S)-3,4-dihydroxy-5-/5- (trifluormethyl)-1,3,4- oxediazol-2-yl/-tetra- hydrofuran-2-yl}-9H- purin-6-yl)-amino/-pipe- ridin-1-karboxylát	Analogická metoda dle postupu A)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,74 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 529,0, /MH^+ /;$
181)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(4- chlor-2-fluoranilin)- 6H-purin-9-yl/-5-(5- methyl-1,3,4-oxediazol -2-yl)-tetrahydrofuran- 3,4-diol	Analogická metoda dle postupu Cc)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,77 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 448,0, /MH^+ /;$

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo ::	N á z e v ::	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
182)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6- (4-chlor-2-fluorenilin)- 9H-purin-9-yl/-5-(3-cyklo propylisoxazol-5-yl)- tetrahydrofuren-3,4- diol	Analogická metoda dle postupu W)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,15$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 473,0, /MH ⁺ /;
183)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3- (terc.-butyl)-isoxazol- 5-yl/-5-{6-/(1-butyryl- piperidin-4-yl)-amino/- 9H-purin-9-yl}-tetrahydro- furen-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu Y)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,74$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 514,0, /MH ⁺ /;
184)	isopropyl-4-/(9-{(2R,3R, 4S,5S)-5-/3-(terc.- butyl)-isoxazol-5-yl/-3, 4-dihydroxytetrahydro- furan-2-yl}-9H-purin-6- yl)-amino/-piperidin-1- karboxylát	Analogická metoda dle postupu Y)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,10$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 530,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklad

Příklad číslo ::	N á z e v ::	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
185)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3-(terc.-butyl)-isoxazol- 5-(6-{/1-(2.2.2-trifluor acetyl)-piperidin-4-yl/- amino}-9H-purin-9-yl)- tetrahydrofuran-3,4- diol	Analogická metoda dle postupu Y)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,05$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 540,0,/MH ⁺ /;
186)	methyl-4-/(9-{(2R,3R,4S 5S)-5-/3-(terc.-butyl)- isoxazol-5-yl/-3,4-di- hydroxytetrahydrofuran -2-yl}-9H-purin-6-yl)- amino/-piperidin-1- karboxylát	Analogická metoda dle postupu Y)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,73$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 502,0,/MH ⁺ /;
187)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(4- chlor-2-fluorenilin)- 9H-purin-9-yl/-5-(3- (hydroxymethyl)-isoxa- zol-5-yl/-tetrahydro- furan-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu W)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,67$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 463,0,/MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklad

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
188)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(2-chlor-4-fluoranilin)-9H-purin-9-yl/-5-/3-(hydroxymethyl)-isoxazol-5-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu W)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,56$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 463,0, /MH ⁺ /;
189)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(2-fluoranilin)-9H-purin-9-yl/-5-/3-(hydroxymethyl)-isoxazol-5-yl/-tetrahydrofuran-3,4 - diol	Analogická metoda dle postupu V)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,40$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 429,0, /MH ⁺ /;
190)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(2-chloranilin)-9H-purin-9-yl/-5-/3-(hydroxymethyl)-isoxazol-5-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu V)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,54$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 445,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklad

Příklad číslo ::	N á z e v ::	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
191)	(2R,3R,4S,5S)-2-(2-chlor-6-{/(1S,2S)-2-hydroxycyklopentyl/-amino}-9H-purin-9-yl)-5-/3-(hydroxymethyl)-isoxazol-5-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu Bb)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,32$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 453,0/455,0, /MH ⁺ /;
192)	(2R,3R,4S,5S)-2-/2-chlor-6-(tetrahydro-2H-pyren-4-yl-amino)-9H-purin-9-yl/-5-/3-(hydroxymethyl)-isoxazol-5-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu Bb)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,32$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 453,0/455,0, /MH ⁺ /;
193)	2-/(2-chlor-9-{(2R,3R,4S,5S)-3,4-dihydroxy-5-/3-(hydroxymethyl)-isoxazol-5-yl/-tetrahydrofuran-2-yl}-9H-purin-6-yl)-amino/-N-ethylethansulfonamid	Analogická metoda dle postupu Bb)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,32$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 504,0/506,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklad

Příklad číslo ::	N á z e v ::	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje::
194)	ethyl-4-/(2-chlor-9- {(2R,3R,4S,5S)-3,4-di- hydroxy-5/-3-(hydroxy- methyl)-isoxazol-5-yl/- tetrahydrofuran-2-yl} - 9H-purin-6-yl)-amino/ - piperidin-1-karboxylát	Analogická metoda dle postupu Bb)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,60$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 524,0, /MH ⁺ /;
195)	(2R,3R,4S,5S)-2-/2-/2- chlor-6-(4-chlor-2- fluor-anilin)-9H-purin- 9-yl/-5-/3-(hydroxy- methyl)-isoxazol-5-yl/- tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu Bb)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,10$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 497,0, /MH ⁺ /;
196)	(2R,3R,4S,5S)-2-/2- chlor-6-(2-chlor-4- fluor-anilin)-9H-purin- 9-yl/-5-/3-(hydroxy- methyl)-isoxazol-5-yl/- tetrahydrofuran-3,4- diol	Analogická metoda dle postupu Bb)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,02$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 497,0, /499,0; /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
197)	(2R,3R,4S,5S)-2-/2-chlor-6-(2-fluoranilil)-9H-purin-9-yl/-5-/3-(hydroxymethyl)-isoxazol-5-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu Bb)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,72$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 463,0, /MH ⁺ /;
198)	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-/2-methoxy-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl-amino)-9H-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu L)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,57$ min. Hmotnostní spektrum: (m/z) = 447,0, /MH ⁺ /;
199)	ethyl-4-{9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-3,4-dihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]-2-methoxy-9H-purin-6-yl}-amino)-piperidin-1-karboxylát	Analogická metoda dle postupu L)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,75$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 518,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklady

Příklad číslo ::	N á z e v ::	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
200)	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-(6-{/(1S,2S)-2-hydroxy-cyklopentyl/-amino}-2-methoxy-9H-purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu L)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,66 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 447,0, /MH^+ /;$
201)	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-(6-{/2-(ethylsulfonyl)-ethyl/-amino}-2-methoxy-9H-purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu L)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,42 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 483,0, /MH^+ /;$
202)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(2-chlor-4-fluoranilin(-2-methoxy-9H-purin-9-yl/-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu L)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,12 \text{ min.}$ Hmotnostní spektra: $(m/z) = 491,0, /MH^+ /;$

T a b u l k a 1) - Příklad

Příklad číslo :	N á z e v :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
203)	(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-/6-(2-fluoranilin)-2-methoxy-9H-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu L)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,95$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 457,0, /MH ⁺ /;
204)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(4-chlor-2-fluoranilin)-2-methoxy-9H-purin-9-yl/-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu L)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,20$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 491,0, /MH ⁺ /;
205)	(2S,3S,4R,5R)-2-/3-(terc.-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl/-5-/6-(cyklopropylemino)-9H-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu N)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,53$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 402,0, /MH ⁺ /;

T a b u l k a 1) - Příklad

Příklad číslo :	Název :	Podrobné experiment. údaje, (poznámka 1)	Charakteristické analytické údaje:
206)	(2S,3S,4R,5R)-2-/5-(terc.-butyl)-1,3,4- oxadiazol-2-yl/-5-/2- chlor-6-(4-chlor-2- fluorenilin)-9H-purin- 9-yl/-tetrahydrofuran- 3,4-diol	Analogická metoda dle postupu Cc)	LC/MS, (System C), $R_t = 3,32$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 524,0,/MH ⁺ /;
207)	(2R,3R,4S,5S)-2-/6-(4- chlor-2-fluorenilin)- 9H-purin-9-yl/-5-(5- isopropyl-1,3,4-oxa- diazol-2-yl)-tetra- hydrofuran-3,4-diol	Analogická metoda dle postupu Z)	LC/MS, (System C), $R_t = 2,96$ min. Hmotnostní spektra: (m/z) = 476,0,/MH ⁺ /;

Podrobné experimentální údaje při použití postupu A):

M e z i p r o d u k t 11)

Příprava N'-(2,2-dimethyl-propionyl)-hydrazidu kyseliny
(3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-chlor-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetra-
hydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové

Suspenze, připravená nesuspendováním 2,50 g, kyseliny
(3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-chlor-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetra-
hydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové, do 100,0 ml,
1,2-dimethoxymethanu, byla smíchána s 1,10 g, hydrazidu ky-
seliny 2,2-dimethylpropionové, a se 2-ethoxy-1-ethoxykarbo-
nyl-1,2-dihydrochinolinem, (EEDQ), a vzniklá reakční směs by-
la zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 16,0
hodin.

Poté byla směs nalita do 250,0 ml, vodného roztoku kyseli-
ny citronové, (kys-citronová = kyselina 2-hydroxypropen-1,2,3-
trikarboxylová), a následně byla extrahována s ethylacetátem.
Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva po-
stupně promyta s kyselinou citronovou, a se solankou, a po vy-
sušení se síranem hořečnatým, byla za vakua odpařena.

Zbytek, ve formě surového produktu, byl přečištěn urychle-
nou chromatografií, za použití silikagelu, (patrony Biotage),
a směsí ethylacetát : cyklohexan, (65,0 : 35,0), jako eluč-
ního činidla.

Bylo získáno 1,92 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeni-
ny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

Kombinovaný systém kapalinové chromatografie a hmotnostní
spektrometrie, (LC/MS), (System E):

R_t = 2,49 minuty,

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 439,0, /MH⁺/;

Meziprodukt 2)

Příprava 2-/6S-(5-terc.-butyl-/1,3,4/- oxediazol-2-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro- (3aR,6aS)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl/-6-chlor-9H-purinu

Roztok, připravený rozpuštěním 1,30 g, N'-(2,2-dimethylpropionyl)-hydrazidu kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-chlor-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 1), v 15,0 ml, thionylchloridu, byl ozařován v mikrovlnné sušárně, při výkonu 150,0 W, po dobu 7,0 minut.

Poté byl přebytek thionylchloridu z reakční směsi za vakuu odpařen, a zbytek, ve formě surového produktu, byl rozpuštěn ve 6,0 ml, vysušeného acetonitrilu, a získaný roztok byl zahříván za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 3,0 hodin. Poté, po odpaření rozpouštědla, byl vzniklý zbytek přečištěn urychlenou chromatografií na silikagelu, za použití směsi ethylacetátu:: cyklohexan, (35,0 : 65,0 - 40,0 : 60,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 0,645 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

LC/MS, (System B):

R_t = 2,86 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 421,0, /MH⁺/;

Meziprodukt 3)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(5-terc.-butyl-/1,3,4/-oxadiazol-2-yl)- 5-(6-chlor-purin-9-yl)- tetrahydro-furan-3,4-diolu

Celkem 0,64 g, 9-/6S-(5-terc.-butyl-/1,3,4/-oxadiazol-2-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aS)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl/-6-chlor-9H-purinu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 2), bylo reagováno při teplotě 0,0 °C, se směsí kyseliny trifluoroctové a vody, (10,0 : 1,0), po dobu 5,0 hodin, (objem směsi 9,0 ml), a poté byla reakční směs ponechána v klidu v lednici, při teplotě 2,0 °C, přes noc.

Poté byla reakční směs za vakua odpařena až na objem cca 1,0 ml, a následně byla nalita do ledem vychlazeného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, a poté byla extrahována 3x vždy s 50,0 ml, ethylacetátu. Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta se solankou, a po vysušení se síranem hořečnatým, byla za vakua odpařena.

Bylo získáno 371,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě surového produktu

LC/MS, (System B):

R_t = 2,42 minuty,

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 381,0, /MH⁺/;

P ř í k l a d 3)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(5-terc.-butyl-/1,3,4/-oxadiazol-2-yl)-5-/6-(tetrahydro-pyren-4-amino)-purin-9-yl/- tetrahydro-furan-3,4-diolu

Směs, připravená smícháním 41,0 mg; (2S,3S,4R,5R)-2-(5-terc.-butyl-/1,3,4/-oxadiazol-2-yl)-5-(6-chlor-purin-9-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 3), se 59,0 mg; 4-aminotetrahydropyranu.hydrochloridu, dále s 0,11 ml, diisopropylethylaminu, a s 5,0 ml, isopropanolu, byla zehřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 15,0 hodin.

Poté bylo rozpouštědlo z reakční směsi za vakua odpařeno, a zbytek byl přečištěn chromatografií na silikagelu, za použití směsi ethylacetát-methanol, (100,0 : 0,0 - 90,0 : 10,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 37,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

BY.

LC/MS, (System B):

R_t = 2,31 minuty,

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 446,0, /MH⁺/;

Podrobné experimentální údaje při použití postupu B):

M e z i p r o d u k t 4)

Příprava 2-chlor-N-(tetrahydro-pyran-4-yl)-adenosinu

Směs, připravená smícháním 10,0 g, 4R-acetoxy-5R-acetoxy-methyl-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl-esteru kyseliny octové, dále 5,70 ml, diisopropylethylaminu, a 2,02 g, 4-amino-tetrahydropyran.hydrochloridu, ve 200,0 ml, isopropanolu, byla zehřívána při teplotě 50,0 °C po dobu 4,0 hodin.

Poté, po ochlazení, byla reakční směs za vakua odpařena, a vzniklý zbytek byl rozpuštěn ve 200,0 ml, methanolu, a získaný roztok byl probubláván s plynným amoniakem po dobu 2,0 hodin.

Reakční směs byla poté míchána při teplotě 22,0 °C, přes noc, a po následném odpaření za vakua byla získána hnědě zbarvená, pevná látka olejovité konzistence, která byla přečištěna urychlenou chromatografií na sílikagelu, (Merck 9385), za použití směsi dichlormethan : ethanol :: 880 amoniak, (v poměru 75,0 : 8,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 7,81 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě hnědě zbarvené látky olejovité konzistence.

LC/MS, (System B):

R_t = 2,24 minuty,

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 3,86, /MH⁺/;

M e z i p r o d u k t 5)

Příprava { 6R-/2-chlor-6- (tetrahydro-pyren-4-yl-amino)-purin-9-yl/-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-/3,4-d/-dioxol - 4R- yl} - methanolu

Roztok, připravený rozpuštěním 7,81 g; 2-chlor-N-(tetrahydro-pyren-4-yl)-adenosinu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 4), ve 500,0 ml, acetonu, byl smíchán se 14,70 ml, 2,2-dimetoxypromanu, a se 3,80 g, kyseliny p-toluensulfonové, a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 22,0 °C, přes noc.

Vznikla bíle zbarvená sraženina. Směs byla poté odpařena za vakua, a zbytek byl vytřepán mezi 700,0 ml, ethylacetátu, a 500,0 ml, vodného roztoku hydrogenuhlíčeného sodného. Po oddělení organické a vodné fáze byla organická vrstva promyta 2x vždy se 250,0 ml, vodného roztoku hydrogenuhlíčeného sodného, a po vysušení se síranem sodným, byla za vakua odpařena.

Bylo získáno 7,0 g, slabě hnědě zbarvené látky, pěnovitého charakteru, která byla přečištěna urychlenou chromatografií nasilikagelu, (Merck 9385), za použití směsi ethylacetát : cyklohexan, (4,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 5,70 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě žlutě zbarvené látky, pěnovitého charakteru.

LC/MS, (Systém B):

R_t = 2,68 minuty,

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 426,0, $/MH^+$

Meziprodukt 6)

Příprava (3aS,4S,6R,6eR)-6-/2-chlor-6-(tetrahydro-pyren-4-yl-amino)-purin-9-yl/-2,3-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-kerboxylové kyseliny

Roztok, připravený rozpuštěním 2,50 g, {6R-/2-chlor-6-(tetrahydro-pyren-4-yl-amino)-purin-9-yl/-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6eR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl} -methanolu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 5); ve 90,0 ml, ethylacetátu, byl smíchán se 60,0 ml, nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlí-

čitanu sodného, a vzniklá dvoufázová směs byla rychle míchána při teplotě 0,0 °C. Po skončení pětiminutového míchání směsi při teplotě 0,0 °C, bylo přidáno 70,0 mg, bromidu draselného, a poté 4,60 mg; 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy volného radikálu.

Poté byl ku vychlazené, a míchané směsi přidán během 15,0 minut, po kapkách, čerstvě připravený roztok, získaný rozpuštěním 185,0 mg, hydrogenuhlíčitanu sodného ve 3,20 ml, chlornanu sodného, a vody. Vzniklá reakční směs byla poté dále, míchána při teplotě 0,0 °C, po dobu 20,0 minut, a poté následovala opět dvojnásobné přidání bromidu draselného; 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy volného radikálu, a čerstvě připraveného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a vodného roztoku chlornanu sodného ve stejných kvantech, jak bylo uvedeno už výše.

Po každém přidání uvedených složek byla reakční směs ještě míchána při teplotě místnosti po dobu 15,0 až 20,0 minut. Následně byla reakční směs nalita do 400,0 ml, ethylacetátu, a poté, co byla třepána s 10,0 g, siřičitanu sodného, byla zředěna se 300,0 ml, vody, a po oddělené vodné a organické fáze byla vodná vrstva okyselena s 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové na pH 1,0 - 2,0, a extrahována 2x vždy se 300,0 ml, ethylacetátu. Po oddělení organické a vodné fáze, byly organické vrstvy spojeny s extrakty ze druhé, identické reakce, a poté byly za vakua odpařeny.

Bylo získáno 4,47 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě krémově zbarvené látky, pěnovitého charakteru.

LC/MS, (System B):

R_t = 2,81 minuty,

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 440,0, /MH⁺/;

Meziprodukt 7)

Příprava N'-(2,2-dimethyl-propionyl)-hydrazidu kyseliny (3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-/2-chlor-6--(tetrahydro-pyran-4-yl-amino)-purin-9-yl/-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 350,0 mg, kyseliny (3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-/2-chlor-6--(tetrahydro-pyran-4-yl-amino)-purin-9-yl/-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové, (získané v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 6), v 8,0 ml, vysušeného tetrahydrofuranu, bylo přidáno za stálého míchání, v atmosféře dusíku, a při teplotě 0,0 °C; 0,487 ml, diisopropylethylaminu.

Po uplynutí 5,0 minut bylo ku vzniklé reakční směsi přidáno 0,098 ml, pivaloylchloridu, (chlorid kyseliny 2,2-dimethylpropanové), a tato směs byla poté míchána při teplotě 0,0 °C, po dobu 2,50 hodiny. Po následném přidání hydrazidu kyseliny 2,2-dimethylpropionové, ve 2,0 ml, tetrahydrofuranu, byla reakční směs nepřetržitě míchána při teplotě 0,0 až 22,0 °C přes noc.

Poté byla směs za vakuu zahuštěna, a vytřepána mezi ethylacetát, (2 x 30,0 ml), a 30,0 ml, nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Po oddělení organické a vodné fáze byla organická vrstva promyta s 50,0 ml, solanky, a po vysušení se síranem hořečnatým, byla za vakuu odpařena. Vzniklý zbytek byl azeotropicky zpracován s 10,0 ml, dichlormethanu.

Bylo získáno 357,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě krémově zbarvené, pevné látky.

LC/MS, (System B)::

R_t = 2,76 minuty,

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 538,0/MH⁺;

Meziprodukt 8)

Příprava { 9-/6S-(5-terc.-butyl-/1,3,4/-oxadiazol-2-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aS)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl/-2-chlor-9H-purin-6-yl } -(tetrahydro-pyran-4-yl)-aminu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 150 mg; N'-(2,2-dimethylpropionyl)-hydrazidu kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-/2-/chlor-6-(tetrahydro-pyran-4-yl-amino)-purin-9-yl/-2,2 - dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 7), v 1,20 ml, N,N-dimethylformamidu, a vychlazeného na teplotu 0,0 °C, bylo v atmosféře dusíku přidáno za stálého míchání 0,039 ml, oxychloridu fosforečného, a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 0,0 °C, po dobu 10,0 hodiny, a poté ještě při teplotě 22,0 °C po dobu 16,0 hodin.

Po ochlazení reakční směsi na teplotu 0,0 °C, bylo přidáno ještě 0,026 ml, oxychloridu fosforečného, a směs byla míchána při teplotě 0,0 °C po dobu 1,0 hodiny, a poté ještě 20,0 hodin při teplotě 22,0 °C.

Po následném odpaření směsi za vakua, byl zbytek vytřepán 2x vždy se 30,0 ml, ethylacetátu, a se 30,0 ml, vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva vysušena se síranem hořečnatým, a za vakua byla zahuštěna až na žlutě zbarvenou látku olejovité konzistence, ze které bylo po přečištění urychlenou chromatografií na silikagelu, za použití směsi 30,0 až 100,0 % ethylacetátu v cyklohexenu, jako leučního činidla, získáno 60,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

LC/MS, (System A):

R_t = 4,41 minuty,

Hmotnostní spektrometrie, (m/z):

520,0, /MH⁺/;

P ř í k l a d 8)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-((5-terc.-butyl-/1,3,4/-oxediazol-2-yl)-5-/2-chlor-6-(tetrahydro-pyran-4-yl-amino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diol. formiátu

Roztok, připravený rozpuštěním 60,0 mg, { 9-/6S-(5-terc.-butyl-/1,3,4/-oxediazol-2-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aS)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl/-2-chlor-9H-purin-6-yl}-tetrahydro-pyran-4-yl)-aminu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 8), ve 2,0 ml, směsi, získané smícháním kyseliny trifluoroctové, a vody, (10,0 : 1,0), byl smíchán při teplotě 0,0 °C po dobu 1,0 hodiny, a poté ještě při teplotě 22,0 °C po dobu 4,0 hodin.

Poté byla reakční směs ze vaku odpeřena, a vzniklý zbytek byl azeotropicky zpracován vždy se 6,0 ml, toluenu. Poté byl zbytek přečištěn preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií, (gradientový profil 5,0 - 90,0 %, (II), během 18,50 minuty.

Bylo získáno 37,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

LC/MS, (System A):

R_t = 3,86 minuty,

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 480,0, /MH⁺/;

Podrobné experimentální údaje při použití postupu c)

M e z i p r o d u k t 9)

Příprava methylesteru kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-cyklopentylamino-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové

Roztok, připravený rozpuštěním 3,018 g, kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-cyklopentylamino-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové, a 2,66 g, 2-ethoxy-1-ethoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolinu, ve 120,0 ml, methanolu, byl zahříván za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 17,0 hodin.

Poté byla výsledná reakční směs za vakua zahuštěna, a zbytek byl rozpuštěn ve 150,0 ml, ethylacetátu, a získaný roztok byl promyt 3x vždy se 25,0 ml; 0,5M vodného roztoku kyseliny citronové, (kys.citronová = kyselina 2-hydroxypropan-1,2,3-karboxylová). a poté s 50,0 ml, solanky, a po vysušení se síranem hořečnatým byl za vakua odpařen.

Zbytek, ve formě bíle zbarvené, pevné látky pěnovitého charakteru, byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu, za použití směsi ethylacetát : cyklohexan, (1,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 2,32 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

Chromatografie na tenké vrstvě, (TLC); SiO_2), směs dichlormethan : methanol : 880 amoniak, (v poměru 94,0 : 6,0 : 1,0).

$R_f = 0,62$;

M e z i p r o d u k t 10)

Příprava hydrazidu kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-cyklopentylamino-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové

Směs, připravená rozpuštěním methylesteru kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-cyklopentylamino-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 9), a 0,29 ml, hydrazin.hydrátu, v 10,0 ml, methanolu, byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 28,0 hodin.

Poté, po ochlazení na teplotu místnosti, byla reakční směs za vakua zahuštěna, a vzniklý zbytek byl dvakrát odpařen s dichlormethanem, (2 x 20,0 ml), a bylo získáno 0,49 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

NMR, (DMSO):: (spektra nukleární magnetické rezonance)

9,40, (1H, š.s., NH), 8,32, (1H, s., CH), 8,20, (1H, s., CH), 7,90, (1H, š.d., NH), 6,35, (1H, š.s., CH), 5,28, (2H, š.m., 2 x CH), 4,65, (1H, š.s., CH), 4,50, (1H, š.m., CH), 4,20, (2H, š.s., NH₂), 2,00 - 1,50, (11H, 2x m., + s., 4 x CH₂ + CH₃).

M e z i p r o d u k t 11)

Příprava cyklopentyl-/9-(2,2-dimethyl-6S-/1,3,4/-oxadiazol-2-yl-tetrahydro-(3aR,6aS)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl)-9H-purin-6-yl/-aminu

Směs, připravená smícháním 0,50 g, hydrazidu kyseliny (3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-(6-cyklopentylamino-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 10)), a 5,0 ml, (4,45 g), triethylorthoformiátu, byla zahřívána ze refluxu pod zpětným chladičem po dobu 48,0 hodin. Poté, po ochlazení, byla reakční směs odpařena, a byla získána hnědě zbarvená látka olejovité konzistence, která byla přečištěna urychlenou chromatografií, za použití silikagelu, a směsi ethylacetát :: cyklohexan, (3,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 0,157 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě krémově zbarvené látky pěnovitého charakteru.

TLC, (SiO₂, směs ethylacetát :: cyklohexan, (3,0 : 1,0)).

R_F = 0,17;

P ř í k l a d 15)

Příprava (2R, 3R, 4S, 5S)-2-(6-cyklopentylamino-purin-9-yl)-5-/1,3,4/-oxadiazol-2-yl-tetrahydro-furen-3,4-diolu

Ku 0,157 g, cyklopentyl-/9-(2,2-dimethyl-6S-/1,3,4/-oxadiazol-2-yl-tetrahydro-(3aR, 6aS)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl)- 9H-purin-6-yl/-aminu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 11), bylo přidáno při teplotě 0,0 °C; 1,50 ml, kyseliny trifluoroctové, a 0,15 ml, vody, a vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 2,0 hodin.

Poté byla reakční směs nalita do 10,0 ml; 8,0%-ního vodného roztoku hydrogenuhlíčitenu sodného, a tato směs byla

extrahováno 4x vždy se 20,0 ml, ethylacetátu. Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva vysušena se síranem hořečnatým, a po zfiltrování byla odpařena do sucha, a bylo získáno 0,148 g, slabě krémově zbarvené látky pěnovitého charakteru, ku které bylo přidáno 20,0 ml, methanolu, a pevná látka byla odfiltrována.

Bylo získáno 0,46 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

TLC, (SiO_2 ; ethylacetát):

$R_f = 0,13$;

Analytické hodnocení sloučeniny dle sumárního vzorce
 $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_4 \cdot 0,2 \text{ MeOH} \cdot 0,10 \text{ H}_2\text{O}$:

Vypočteno ::	C 50,99,	H 5,30,	N 25,70,	%
Nalezeno :	C 50,77,	H 5,14,	N 25,53,	%

Podrobné experimentální údaje při použití postupu, D)

M e z i p r o d u k t 12)

Příprava (2-oxo-butyl)-amidu kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-chlor-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové

Ku roztoku připravenému rozpuštěním 1,30 g, kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-chlor-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové, ve 30,0 ml, vysušeného, tetrahydrofurenum bylo po vychlazení na teplotu $3,0^\circ\text{C}$,

přidáno 1,07 ml, triethylaminu. Poté, co byla vzniklá reakční směs míchána při teplotě 3,0 °C, po dobu 15,0 minut, bylo k ní přidáno 0,56 ml, trimethylacetylchloridu, a vzniklá suspenze byla míchána při teplotě 3,0 °C, po dobu 40,0 minut. Poté byla zmíněná suspenze přidána za stálého míchání ku směsi, připravené smícháním 2-oxobutylaminu.hydrochloridu v 50,0 ml, acetonitrilu, obsahujícího 2,30 ml, triethylaminu.

Tato směs byla vytemperována na teplotu místnosti, a po celonočním míchání byla vytřepána mezi 150,0 ml, ethylacetátu, a 100,0 ml; 10% ního vodného roztoku chloridu sodného. Po oddělení vodné a organické fáze, byla vodná vrstva dále extrahována 2x vždy se 100,0 ml, ethylacetátu, a poté byly spojené organické extrakty promyty se 70,0 ml, solanky, a po vysušení byly za vakua zahuštěny.

Bylo získáno 1,83 g, temně červeně zbarvené látky gumovitého charakteru, ze které bylo po přečištění chromatografií na silikagelu, (Merck 7734), za použití eluce se směsí dichlormethan : ethanol :: 880 : amoniak, (v poměru 250,0 : 8,0 : 1,0), jako elučního činidla získáno 1,11 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě žlutohnědě zbarvené látky pěnovitého charakteru.

NMR, delta, (CDCl_3):

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

M e z i p r o d u k t 13)

Příprava 6-chlor-9-/6S-(5-ethyl-oxazol-2-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,5aS)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-9H-purinu

Ku roztoku, připraveném rozpuštěním 1,05 g, (2-oxo-butyl)-amidu kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-chlor-purin-9-yl)-2,2 - dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 12), ve 60,0 ml, acetonitrilu, bylo přidáno za stálého míchání 1,43 g, oxychloridu fosforečného, a výsledná reakční směs byla za stálého míchání zehřívána za refluxu pod zpětným chladičem, po dobu 5,50 hodiny.

Poté, co byla reakční směs ponechána stát v klidu při teplotě místnosti přes noc, byla dále míchána a zehřívána za refluxu pod zpětným chladičem ještě dalších 4,50 hodiny. Poté, po ochlazení, byla reakční směs vytřepána mezi 150,0 ml, ethylacetátu, a 100,0 ml, 8%ního vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po oddělení vodné a organické fáze, byla vodná vrstva dále extrahována s ethylacetátem. (1 x 100,0 ml), a poté byly spojené organické extrakty vysušeny, a za vakua byly zahuštěny, a bylo získáno 1,80 g, červeně zbarvené látky, gumovitěho charakteru, která byla přečištěna chromatografií na silikagelu, (Merck 7734), za použití směsi dichlormethan : ethanol-amoniak, (250,0 : 8,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 0,86 g, žádané, v nadpise uvedené sloučenuny, ve formě žlutě zbarvené látky, gumovitěho charakteru.

TLC, SiO_2 , (CH_2Cl_2 : EtOH : 880 NH_3 ; 100 : 8 : 1):

R_f = 0,50;

Meziprodukt 14)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-(6-chlor-purin-9-yl)-5-(5-ethyl-oxazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu

Ku vychlazenému, (0,0 °C), 6-chlor-9-/6S-(5-ethyl-oxazol-2-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aS)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl/-9H-purinu, (0,85 g), (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 13), byla přidána vychlazená (0,0 °C), směs, získaná smícháním 8,20 ml, kyseliny trifluoroctové, a 0,80 ml, vody, a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 0,0 °C, po dobu 5.0 hodin.

Poté byla reakční směs skladována v lednici přes noc, a následně, po zahuštění ze vakuu, byl získán žlutě zbarvený zbytek, který byl azeotropicky zpracován se směsí dichlormethan : ethanol : amoniak, (75,0 : 8,0 : 1,0), (3 x 40,0 ml), aby byla získána žlutě zbarvená kapalina, (4,0 ml), která byla naředěna s 5,0 ml, ethanolu, a poté byla přečištěna chromatografií na silikagelu, (Merck 7734), za použití směsi dichlormethan : ethanol : amoniak, (100,0 : 8,0 : 1,0), jako elučního činidla, a bylo získáno 0,355 g, žádaného, v nadpise uvedeného diolu, ve formě slabě žlutě zbarvené, pevné látky.

NMR, delta, (DMSO d₆):

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

Příklad 16)

Příprava (2S,3S,1R,5R)-2-(5-ethyl-oxazol-2-yl)-5-/6-(tetrahydro-pyran-yl-amino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furen-3,4-diolu

Ku roztoku, připraveném rozpuštěním 0,19 g, (2R,3R,4S,5S)-2-(6-chlor-purin-9-yl)-5-(5-ethyl-oxazol-2-yl)-tetrahydro-furen-3,4-diolu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 14), v 15,0 ml, isopropanolu, bylo přidáno 0,30 ml, diisopropylethylaminu, a 0,135 g, 4-aminotetrahydropyran.hydrochloridu.

Poté, co byla vzniklá reakční směs zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 16,0 hodin, byly přidány další 0,20 ml, diisopropylethylaminu, a 60,0 mg, 4-aminotetrahydro-pyranu.hydrochloridu, a tato směs byla záhařiva, za stálého míchání, za refluxu pod zpětným chladičem, dalších 20,0 hodin.

Poté byla reakční směs ochlazena, a po zahuštění za vakua bylo získáno 0,80 g, žlutě zbarvené látky gumovitého charakteru, která byla přečištěna chromatografií na silikagelu, (Merck 7734), za použití směsi dichlormethan : ethanol : amoniak, (250,0 : 8,0 : 1,0), - (100,0 : 8,0 : 1,0), jako elučního činidla, a bylo získáno 0,182 g, žádné, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené látky, pěnovitého charakteru.

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 417,0, /MH⁺/;

NMR, delta, (CDCl₃):

8,27, (1H, s., CH), 8,13, (1H, s., CH), 6,72, (1H, s., CH), 6,60 - 6,20, (1H, v.š. s., -OH), 6,21, (1H, d., CH), 5,98, (1H, š.d., NH), 5,31, (1H, d., CH), 4,79, (2H, m., 2 x CH), 4,40, (1H, š.s., CH), 4,02, (2H, š.d., 2 x CH, ekvatorial), 3,57, (2H, t., 2 x CH, axial.), 2,66, (2H, k., CH₂), 2,07, (2H, š.d., 2 x CH, ekvatorial.), 1,63, (2H, š.k., 2 x CH, axial.), 1,23, (3H, t., CH₃).

Podrobné experimentální údaje při použití postupu E)

P ř í k l a d 17)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(6-cyklopentylamino-purin-9-yl)-5-(5-cyklopropyl-/1,3,4/-thiadiazol-2-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu

Směs, připravená smícháním 12,0 mg, N'-6R-(6-cyklopentyl-amino-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aS,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4S-karbonyl/-hydrazidu kyseliny cyklopeopenkarbo-xylové, a 19,0 mg, Lawessonova reagens, t.j. /2,4-bis-(4-methoxyfenyl)-1,3-dithia-2,4-difosfetan-2,4-disulfid, byla zahřívána ve 2,0 ml, acetonitrilu, při teplotě 80,0 °C, po dobu 8,0 hodin.

Poté bylo ku reakční směsi přidáno dalších 40,0 mg, Lawessonova reagens, a tato směs byla zahřívána při teplotě 70,0 °C po dobu 16,0 hodin. Po odpaření rozpouštědla ze směsi, byl zbytek přečištěn chromatografií na silikagelu, (patrona Varian Bondelut), za použití směsi ethylacetát :: cyklohexan (20,0 :: 80,0 - 100,0 a ethylacetát :: methanol, (98,2 - 95,5), a byl získán chráněný produkt, (31,0 mg).

Tento materiál byl zpracován s 1,0 ml, kyseliny trifluor-octové, a s 0,10 ml, vody, a vzniklý roztok byl ponechán stát v klidu při teplotě 4,0 °C, přes noc, (19,0 hodin). Poté byla reakční směs nalita do ledem vychlazeného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, (15,0 ml), a tato směs byla extrahována 3x vždy s 15,0 ml, ethylacetátu. Po oddělení organické a vodné fáze, byly organické vrstvy promyty se solankou, a po vysušení se síranem hořečnatým, byla ze vaku odpařeny.

Byla získána bezbarvá látka gumovitého charakteru, která byla přečištěna pomocí automatované vysokovýkonné kapalinové chromatografie, (HPCL), (Gradientový profil 30,0 - 60,0 %, (II), v průběhu 20,0 minut.

Bylo získáno 1,33 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

15.03.01

140

LC/MS, (System A):

R_t = 4,0 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 430,0, /MH⁺/;

Podrobné experimentální údaje při použití postupu F)

M e z i p r o d u k t 15)

Příprava (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-isopropylamino-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové kyseliny

Směs, připravená smícháním 5,82 g, kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-chlor-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové, a 7,27 ml, isopropylaminu, ve 20,0 ml, isopropanolu, byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 40,0 hodin.

Poté, po ochlazení na teplotu místnosti, byla směs za vakuu zahuštěna, a výsledný zbytek byl vytřepán mezi 75,0 ml, ethylacetátu a 75,0 ml, 0,5M roztoku kyseliny citronové, (kys. citronová = kyselina 2-hydroxypropen-1,2,3-trikarboxylová), Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta s roztokem kyseliny citronové, (2 x 50,0 ml), a spojené organické extrakty byly promyty postupně s 50,0 ml, vody, a s 80,0 ml, solanky, a po vysušení se sírenem hořečnatým, byly zfiltrvány, a za vakuu byly zahuštěny.

Bylo získáno 4,49 g, žádané, y nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě hnědě zbarvené látky, pěnovitého charakteru.

TLC, SiO_2 , (ethylacetát):

$R_f = 0,35$;

M e z i p r o d u k t 16)

Příprava methylesteru kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-isopropylamino-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové

Směs, připravená smícháním 4,82 g, kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-isopropylamino-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové, (získané v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 15), a 3,36 g, 2-ethoxy-N-ethoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolu, (EEDQ), ve 150,0 ml, methanolu, byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 60,0 hodin.

Poté, po ochlazení na teplotu místnosti, byla reakční směs za vakua zahuštěna, a výsledný zbytek byl vytřepán mezi 100,0 ml, ethylacetátu, a 75,0 ml, 0,5M roztoku kyseliny citronové, (kyselina citronová = kyseliny 2-hydroxypropan-1,2,3-trikarboxylová). Po oddělení vodné a organické fáze, byla vodná vrstva 4x extrahována vždy s 25,0 ml, ethylacetátu, a spojené organické extrakty byly poté promyty s 50,0 ml, vody, a se 75,0 ml solanky, a po vysušení se síranem hořečnatým, byly zfiltrvány, a za vakua byly zahuštěny.

Výsledný zbytek byl přečištěn urychlenou chromatografií na silikagelu, za použití směsi ethylacetát : cyklohexan, (1,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 3,76 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

TLC, SiO_2 , (ethylacetát : cyklohexan, (1,0 : 1,0):

$R_f = 0,20$;

M e z i p r o d u k t 17)

Příprava hydrazidu kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-isopropylamino-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové

Směs, připravená smícháním 3,76 g, methylesteru kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-isopropylemino-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Mezi-
produktu 16), a 1,26 ml, hydrezin.hydrátu, ve 140,0 ml, methanolu, byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 48,0 hodin.

Poté, co byla reakční směs ochlazená na teplotu místnosti, byla za vakua zahuštěna, a vzniklý zbytek byl mechanicky zpracován a vyjmut s ethylacetátem.

Bylo získáno 3,30 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bílé, zbarvené, pevné látky.

Analytické hodnocení sloučeniny dle
sumárního vzorce $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_4 \cdot 0,4 \text{ EtOC}$:

Vypočteno :: C 51,0%, H 6,40, N 23,80, %

Nalezeno :: C 51,5%, H 6,50, N 23,60, %

P ř í k l a d 18)

Příprava (2R,3R,4S,5R)-2-(6-isopropylamino-purin-9-yl)-5-(5-methyl-4H-/1,2,4/-triazol-3-yl)-tetrahydro-furen-3,4-diol-trifluoracetátu .

Směs, připravená smícháním 0,50 g, hydrazidu kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-isopropylamino-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Mezi-produktu 17), dále 0,24 g, ethylacetimidatu.hydrochloridu, a 0,55 ml, triethylaminu, v 10,0 ml, ethanolu, byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 72,0 hodin.

Poté, po ochlazení na teplotu místnosti, bylo rozpouštědlo z reakční směsi za vakua odpařeno, a vzniklý zbytek byl přečištěn urychlenou chromatografií na silikagelu, (Merck 9385), ze použití směsi ethylacetát : methanol ,(9,0 : 1,0), jako elučního činidla, a bylo získáno 0,37 g, bíle zbarvené látky, která byla smíchána se 3,60 ml, kyseliny trifluoroctové, a 0,36 ml, vody, a tato směs byla míchána při teplotě 0,0 °C, po dobu 6,0 hodin.

Výsledný roztok byl odpařen do sucha, a po přidání toluenu byla směs znovu odpařena do sucha.Výsledný zbytek byl mechanicky zpracován a vyjmut s ethylacetátem, a bylo získáno 0,41 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

NMR, (delta; DMSO):

8,71, (1H, š.s., NH), 8,40 - 8,20, (2H, s. + š.s., 2 x CH), 6,11, (1H, d., CH), 5,00, (1H, d., CH), 4,73, (1H, t., CH , 4,44, (2H, t. + š.m., 2 x CH), 2,42, (3H, s., CH_3), 1,27, (6H, d., 2 x CH_3).

Analytické hodnocení sloučeniny
dle sumárního vzorce $C_{15}H_{20}N_3O_3$:

Vypočteno ::	C 43,0,	H 4,40,	N 23,60;	%
Nalezeno ::	C 42,9,	H 4,45,	N 23,50;	%

Podrobné experimentální údaje při použití postupu G)

M e z i p r o d u k t 18)

Příprava 6-chlor-9-/6S-(3-cyklopropyl-/1,2,4/-oxadiazol-5-yl)-
2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aS)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-
yl/-9H-purinu

Ku suspenzi, připravené nasuspendováním 4,17 g, (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-chlor-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-
karboxylové kyseliny, do 80,0 ml, bezvodého tetrahydrofuranu, a vychlazené v atmosféře dusíku na teplotu 5,0 °C, bylo přidáno 4,68 ml, diisopropylethylaminu.

Po uplynutí 10,0 minut, bylo ku vzniklé reakční směsi přidáno 1,65 ml, pivaloylchloridu, a tato směs byla míchána při teplotě 0,0 °C, po dobu 1,0 hodiny, a poté byla během 1,0 hodiny vytemperována na teplotu místnosti. Po opětovném vychlazení směsi na teplotu 5,0 °C, bylo ku směsi přidáno po kapkách 1,47 g, cyklopropylemidooximu, a po odstavení chladicí lázně, byla směs míchána při teplotě 22,0 °C po dobu 18,0 hodin.

Poté byl diisopropylethylamin-hydrochlorid odfiltrován, a promyt se 100,0 ml, tetrahydrofuranu. Získaný filtrát byl zahříván za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 10,0 hodin, a poté po ochlazení, byl za vakua zehuštěn, a byl získán zbytek

který byl přečištěn chromatografií na silikagelu, (patrona Variem Mega Bondelut), za použití směsi ethylacetát : cyklohexan, (3,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 1,99 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

LC/MS, (System B):

R_t = 2,91 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): , 405,0, /MH⁺/;

M e z i p r o d u k t 19)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-(6-chlor-purin-9-yl)-5-(3-cyklopropyl-
/1,2,4/-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu

Roztok, připravený rozpuštěním 1,99 g, 6-chlor-9-/6S-(3-cyklopropyl-/1,2,4/-oxadiazol-5-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aS)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl/-9H-puronu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Mezi-
produktu 18), ve vychlazené směsi, získané smícháním kyseliny trifluoroctové a vody, (9,0 : 1,0), (celkem 25,0 ml), byla udržována v klidu při teplotě 4,0 °C po dobu 20,0 hodin. Poté byl výsledný roztok v leďem chlazené lázni zalkalizován se 200,0 ml, nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitenu sodného, a poté byl extrahován 3x vždy se 70,0 ml, ethylacetátu, a získaný extrakt byl vysušen se síranem hořečnatým, a za vakua byl zahuštěn.

Zbytek, ve formě hnědě zbarvené látky olejovité konzistence, byl přečištěn chromatografií na silikagelu, (patrona Variem Mega Bondelut), za použití směsi dichlormethan::methanol, jako elučního činidla, (10,0 : 1,0).

Bylo získáno 1,29 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

146

LC/MS, (System B)::

 $R_t = 2,42$ minuty;Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 365,0, /MH⁺/;

P ř í k l a d 19)

Příprava (2S,3S,4R)-2-(3-cyklopropyl-/1,2,4/-oxadiazol-5-yl)-5-yl)-5-/6-(2S-hydroxy-cyklopent-(S)-yl-amino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diolu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 50,0 mg, (2R,3R,4S,5S)-2-(6-chlor-purin-9-yl)-5-(3-cyklopropyl-/1,2,4/-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3,4,-diolu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproductu 19), v 5,0 ml, isopropanolu, bylo přidáno 0,072 ml, diisopropylethyl-aminu, a 37,80 mg, trans-(1S,2S)-2-aminocyklopentanol.hydrochloridu, a vzniklá reakční směs byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem, po dobu 48,0 hodin.

Po ochlazení na teplotu místnosti, byla reakční směs zahuštěna za vakua do sucha, a vzniklý zbytek byl přečištěn přes pevnou fázi, (5,0 g), (Varian Mega Bondelut patrona, vázaná aminopropylová báze, a eluce s (I), chloroform; (II), směs ethylacetát :: cyklohexan, (1,0 : 1,0), (III), ethylacetát, (IV), dichlormethan (V), směs dichlormethan :: methanol, (20,0 : 1,0), (VI), dichlormethan :: methanol, (10 : 1,0), a (VII), methanol, jako extrakčních činidel.

Bylo získáno 47,30 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

LC/MS, (System B)::

147

$R_t = 2,37$ minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/Z): $430,0; /MH^+ /;$

Podrobné experimentální údaje při použití postupu III)

M e z i p r o d u k t 20)

Příprava ethylesteru kyseliny 4-/9-(6S-kerboxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aS)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl)-9H-purin-6-yl-amino/- piperidin-1-kerboxylové kyseliny

Směs, připravená smícháním 1,80 ml, ethyl-4-amino-piperidin-kerboxylátu, dále 2,0 g, (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-chlor-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-kerboxylové kyseliny, a 2,74 ml, diisopropylethylaminu, byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem ve 100,0 ml, isopropanolu, po dobu 70,0 hodin.

Po ochlazení na teplotu místnosti, byla reakční směs za vakua zahuštěna, a ku vzniklému zbytku bylo přidáno 100,0 ml, vody, a tato směs byla okyselena na pH 4,0 kyselinou citronovou, (kys.citronová = kyselina 2-hydroxypropan-1,2,3-trikarboxylová). Poté byla směs rychle extrahována 3x vždy s 50,0 ml, dichlormethanu, a spojené extrakty byly po vysušení se síranem hořečnatým za vakua zahuštěny.

Bylo získáno 2,56 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě žlutě zbarvené, pevné látky.

LC/MS, (System B):

$R_t = 2,62$ minuty;

148

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 477,0, /MH⁺/;

M e z i p r o d u k t 21)

Příprava ethylesteru kyseliny 4-/9-(6S-karbamoyl-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aS)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl)-9H-purin-6-yl-amino/-piperidin-1-karboxylové

Roztok, připravený rozpuštěním 2,56 g, ethylesteru kyseliny 4-/9-(6S-karboxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aS)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl)-9H-purin-6-yl-amino/-piperidin-1-karboxylové, ((získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 20), v 50,0 ml, bezvodého dichlormethanu, byl smíchán po vychlazení na teplotu 0,0 °C se 0,82 ml, triethylaminu, a se 0,73 ml, pivaloylchloridu.

Touto reakční směsí byl probubláván po dobu 70,0 minut amoniak, a poté byla reakční směs za vakua odpařena do sucha, a zbytek, ve formě surového produktu byl rozpuštěn v ethylacetátu, a promyt 3 x se 70,0 ml, vody. Poté byl zmíněný roztok vysušen se síranem hořečnatým, a za vakua byl zahuštěn.

Byla získána žádaná, v nădpise uvedená sloučenina, ve formě oranžově zbarvené, pevné látky, (1,97 g).

LC/MS, (System B):

R_t = 2,54 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 476,0, (MH⁺);

Meziprodukt 22)

Příprava ethylesteru kyseliny 4-/9-(6R-(kyan-2,2-dimethyl-(3aR, 6aR)-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl)-9H-purin-6-yl-amino/-piperidin-1-karboxylové

Roztok, připravený rozpuštěním 1,97 g, ethylesteru kyseliny 4-/9-(6S-karbamoyl-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aS)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl)-9H-purin-6-yl-amino/-piperidin-1-karboxylové, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 21), ve 40,0 ml, bezvodého acetonitrilu, byl smíchán s 1,01 g, 4-dimethylaminopyridinu, a ku vzniklé reakční směsi, vychlazené na teplotu 0,0 °C, bylo přidáno 1,93 ml, oxychloridu fosforečného tak, že přidávání probíhalo po kapkách.

Poté byla reakční směs odpařena za vakua do sucha, a zbytek, ve formě surového produktu, byl rozpuštěn v 50,0 ml, vody. Získaný roztok byl extrahován 3x vždy se 70,0 ml, ethylacetátu, a spojené extrakty byly za vakua zahuštěny.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, ve formě slabě oranžově zbarvené, pevné látky, (1,91 g).

LC/MS, (System A):

$R_t = 4,09$ minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 458,0, /MH⁺/;

Meziprodukt 23)

Příprava ethylesteru kyseliny 4-4-{9-/6R-(N-hydroxykarbamimidoyl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl/-9H-purin-6-yl-amino} -piperidin-1-karboxylové

Směs, připravená smícháním ethylesteru kyseliny 4-/9-(6R-kyan-2,2-dimethyl-(3aR,6aR)-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl)-9H-purin-6-yl-amino/-piperidin-1-karboxylové, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 22), a 0,29 ml, 50%ního hydroxylaminu, byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem za přítomnosti 25,0 ethanolu, po dobu 9,0 hodin.

Poté, po ochlazení, byla reakční směs za vakua zahuštěna, a vzniklý zbytek byl spoluodpařen s 50,0 ml, toluenu, a bylo získáno 1,25 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě žlutě zbarvené, pevné látky.

LC/MS, (System A):

R_t = 3,82 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 490,0, /MH⁺/;

M e z i p r o d u k t 24)

Příprava ethylesteru kyseliny 4-{9-/6R-(5-terc.-butyl-/1,2,4/-oxadiazol-3-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl/-9H-purin-6-yl-amino} -piperidin-1-karboxylové

Směs, připravená smícháním 1,0 g, ethylesteru kyseliny 4-{9-/6R-(N-hydroxykarbamimidoyl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl/-9H-purin-6-yl-amino}-piperidin-1-karboxylové, (získaného v rámci předcházejícího, výše

popsaného postupu přípravy Meziprojektu 23), dále 15,0 ml, kyseliny pivalové, (kys. pivalová = kyselina 2,2-dimethylpropanová), a 0,49 ml, anhydridu kyseliny pivalové, byla míchána nejprve při teplotě místnosti po dobu 2,0 hodin, a poté byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 9,0 hodin.

Po následném ochlazení reakční směsi, byl zbytek smíchán se 100,0 ml, nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, a tato směs byla 4x extrahována se 100,0 ml, ethylacetátu. Spojené extrakty byly vysušeny se síranem hořečnatým, a za vakua byly zahuštěny, Ku vzniklému zbytku bylo přidáno 100,0 ml, diethyletheru, a hnědě zbarvená sraženina, která se vytvořila, byla od-filtrována, a filtrát byl za vakua zahuštěn, a byl získán surový produkt, který byl přečištěn chromatografií na silikagelu, za použití patrony Varian Mega Bondelut, a eluce se ethylacetátem.

Bylo získáno 0,360 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě oranžově zbarvené látky olejovité konzistence.

LC/MS, (System B):

R_t = 3,13 min.

Hmotnostní spektroskopie, (m/z): 557,0, MH^+ /;

P ř í k l a d 26)

Příprava ethylesteru kyseliny 4- $\left\{ 9\text{-}5R\text{-}(5\text{-}terc\text{-}butyl\text{-}1,2,4\text{-}oxadiazol\text{-}3\text{-}yl)\text{-}3R,4S\text{-}dihydroxy\text{-}tetrahydro\text{-}furan\text{-}2R\text{-}yl\text{-}9H\text{-}purin\text{-}6\text{-}yl\text{-}amino\right\}$ -piperidin-1-karboxylové

Roztok, připravený rozpuštěním 360,0 mg, ethylesteru kyseliny 4- $\left\{ 9\text{-}6R\text{-}(5\text{-}terc\text{-}butyl\text{-}1,2,4\text{-}oxadiazol\text{-}3\text{-}yl)\text{-}2,2\text{-}dimethyl\text{-}tetrahydro\text{-}(3aR,6aR)\text{-}furo\text{-}3,4\text{-}d\text{-}1,3\text{-}dioxol\text{-}4R\text{-}yl\text{-}9H\text{-}purin\text{-}6\text{-}$

yl-amino}-piperidin-1-kerboxylové, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 24), ve vychlazené směsi (5,0 ml), kyseliny trifluoroctové a vody, (9,0 : 1,0), byl vychlazen na teplotu 0,0 °C a při této teplotě byl ponechán v klidu po dobu 20,0 hodi.

Poté byla výsledná reakční směs zneutralizována se 70,0 ml, ledem vychlazeného nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, a poté byla 3x extrahována vždy s 50,0 ml, ethylecetátu. Spojené extrakty byly vysušeny se síranem hořečnatým, a za vakua byly zahuštěny.

Preparativní vysokovýkonná kapalinová chromatografie (HPLC) byla provedena na sloupci Supelcosil LC-ABZ, (velikost 21,2 mm x 10,0 cm), za použití průtoku 8,0 ml/min. (eluční čidla byla: A): 0,1% ní kyselina trifluoroctová/voda B) 0,01% ní kyselina trifluoroctová ve směsi acetonitril : voda, (95,0 : 5,0), (gradientový profil 15,0 - 95,0 %), B), po dobu 25 minut);

Bylo získáno 6,90 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

LC/MS, (System B):

R_t = 2,76 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 517,0, (MH⁺);

Podrobné experimentální údaje při použití postupu I)

M e z i p r o d u k t 25)

Příprava methoxy-methyl-amidu kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 11,0 g, kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové, ve 100,0 ml, dichlormethanu, bylo přidáno po částech, při teplotě 22,0 °C, během 10,0 minut, 8,47 g, karbonyldiimidazolu, a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 22,0 °C, po dobu 0,5 hodiny.

Poté byl ku směsi přidán N,O-dimethylhydroxylamin, (12,5 g), rozpuštěný v 50,0 ml, vody, a dále 20,0 ml, 10N roztoku hydroxidu sodného, a tato směs byla extrahována 3x vždy s 50,0 ml dichlormethanu. Spojené dichlormethanové extrakty byly vysušeny se síranem sodným, a zfiltrvány, a získaný roztok byl přidán ku roztoku, připravenému výše. Po následném míchání po dobu 3,0 dní, byla reakční směs promyta se 200,0 ml, kyseliny citronové (Kys. citronová = kyselina 2-hydroxypropan-1,2,3-trikarboxylová), a dále 8,0%ním roztokem hydrogenuhličitanu sodného, (200,0 ml), a po vysušení se síranem sodným, byla za vakua vysušena.

Bylo získáno 14,20 g, žádané, v nadpise uvedeného sloučeniny, ve formě bezbarvé látky olejovité konzistence.

Chromatografie na tenké vrstvě, (TLC), SiO₂, ether :

R_f = 0,33;

M e z i p r o d u k t 26)

Příprava 1-(6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aS,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4S-yl)-4,4-dimethyl-pent-2-yn-1-onu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 3,3-dimethyl-1-butyne, ve 90,0 ml, tetrahydrofuranu, byl přidán v atmosféře dusíku, a při teplotě 0,0 - 5,0 °C, 3,0M roztok methylmagnesiumchloridu v 50,0 ml, tetrahydrofuranu, a tato směs byla míchána při teplotě 0,0 až 5,0 °C, po dobu 5,0 hodin.

Ku výše připravené směsi byl poté přidán během 20,0 minut, a při teplotě 0,0 - 5,0 °C roztok, získaný rozpuštěním 14,17 g, methoxy-methyl-amidu kyseliny (3aS,4S,6aR,)-6-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové, ve 20,0 ml, tetrahydrofuranu, a tato reakční směs byla míchána při teplotě 0,0 - 5,0 °C po dobu 2,0 hodin.

Poté, po smíchání reakční směsi se 150,0 ml, 30,0%ního roztoku chloridu amonného, a s 15,0 ml, 2M roztoku kyseliny chlorovodíkové, byla směs 2x extrahována vždy s 50,0 ml, ethylecetátu. Spojené organické extrakty byly poté vysušeny se síranem sodným, a ze vakua byly odpařeny, a vzniklý zbytek byl přečištěn urychlenou chromatografií na oxidu křeničitém, (150,0 g), za použití směsi cyklohexan : diethylether, (2,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 4,01 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bezbarvé, pevné látky.

TLC, SiO₂, (ether):

R_t = 0,55;

M e z i p r o d u k t 27)

Příprava 1-(6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aS,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4S-yl)-dimethyl-pentan-1,3-dion-3-oximu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 573,0 mg, 1-(6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aS,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4S-yl)-4,4-dimethyl-pent-2-yn-1-onu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 26), ve 6,0 ml, methanolu, bylo přidáno 0,19 ml, 50%ního vodného roztoku hydroxylaminu.

Poté, co byla vzniklá reakční směs ponechána stát při teplotě 23,0 °C, po dobu 5,0 hodin, byla za vakua zahuštěna, a po nareďení s 10,0 ml, vody, byla 2x extrahována vždy s 15,0 ml, vody. Spojené extrakty byly vysušeny se síranem sodným, a za vakua byly odpařeny.

Bylo získáno 0,635 g, žádené, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bezbarvé látky olejovité konzistence.

TLC, SiO₂, (cyklohexen : diethylether,, 3,0 : 2,0):

R_F = 0,16;

M e z i p r o d u k t 28)

Příprava 4R-acetoxy-2S-(3-terc.-butyl-isoxazol-5-yl)-5-methoxy-tetrahydro-furan-3R-yl-esteru kyseliny octové

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 632,0 mg, 1-(6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aS,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4S-yl)-4,4-dimethyl-pentan-1,3-dion-3-oximu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 27), ve 15,0 ml, methanolu, bylo přidáno 1,0 ml, koncentrované kyseliny chlorovodíkové, a vzniklá reakční směs byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem v 10,0 ml, pyridinu, do kterého byl přidán 1,0 mg, 4-dimethylaminopyridinu, a 2,0 ml, acetanhydridu.

Vzniklá reakční směs byla ponechána poté stát v klidu při teplotě 22,0 °C, po dobu 3,0 hodin, a poté byla rozpouštědla za vakua odstraněna. Zbytek byl rozpuštěn ve 100,0 ml, ethylacetátu, a po promytí vzniklého roztoku s 50,0 ml, 8,0%ního roztoku hydrogenuhličitanu sodného, byl roztok vysušen se síranem sodným, a za vakua byl odpařen.

Bylo získáno 575,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě žlutě zbarvené látky gumovitého charakteru.

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 342,0, /MH⁺/;

M e z i p r o d u k t 29)

Příprava 4R-acetoxy-5S-(3-terc.-butyl-isoxazol-5-yl)-2R-(6-chlorpurin-9-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl-esteru kyseliny octové

Směs, připravená smícháním 1,36 g, 6-chlorpurinu, dále 26,0 ml, toluenu, a 10,0 ml, hexamethyldisilazenu, byla zahřívána v atmosféře dusíku, za refluxu pod zpětným chladičem, po dobu 2,0 hodin. Poté, po odpaření reakční směsi za vakua, byl vzniklý zbytek spoluodpařen se 12,0 ml, vysušeného toluenu, a poté, po vyjmutí do vysušeného acetonitrilu, (20,0 ml), bylo ku získanému roztoku přidáno 1,01 g, 4R-acetoxy-2S-(3-terc.-butyl-isoxazol-5-yl)-5-methoxy-tetrahydrofuran-3R-yl esteru kyseliny octové, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 26), a 1,80 ml, trimethylsilyl-trifluormethan-sulfonátu, a vzniklá reakční směs byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem, v atmosféře dusíku, po dobu 5,0 hodin.

Poté byla reakční směs ochlazená, a nalita do 150,0 ml, 8%ního roztoku hydrogenuhličitanu sodného, a poté byla tato směs 2x extrahována se 100,0 ml, ethylacetátu. Spojené extrakty byly poté

vysušeny se síranem sodným. a za vakua byly odpařeny, Zbytek byl přečištěn urychlenou chromatografií na oxidu křeničitém, za použití směsi cyklohexan : ether, (1,0 : 1,0 - 1,0 : 4,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 0,953 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bezbarvé látky, pěnovitého charakteru.

LC/MS, (System A):

R_t = 4,35 minuty;

P ř í k l a d 27)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-terc.-butyl-isoxazol-5-yl)-5-/6-(2S-hydroxy-cyklopent-(S)-yl-amin)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diolu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 70,0 mg, 4R-acetoxy-5S-(3-terc.-butyl-isoxazol-5-yl)-2R-(6-chlor-purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3R-yl esteru kyseliny octové, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 26), a 62,0 mg, trans-(1S.2S)-2-aminocyklopentanol.hydrochloridu, ve 10,0 ml, isopropanolu, bylo přidáno 0,16 ml, diisopropylethyl-aminu, a vzniklá reakční směs byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 17,0 hodin.

Poté, po odpaření rozpouštědla z reakční směsi, za vakua, byl vzniklý zbytek rozpuštěn v 7,0 ml, nasyceného methanolickeho roztoku amoniaku, a tato směs byla ponechána státb v klidu po dobu 3,0 hodin. Poté, po odstranění rozpouštědla za vakua, byl zbytek přečištěn chromatografií na oxidu křemičitém, (5,0 g), za použití směsi ethylacetát : methanol, (10,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Po následném přečištění autopreparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií, (HPCL), bylo získáno 40,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bezbarvé látky gumovitého charakteru.

LC/MS, (System A):

R_t = 3,81 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 445,0, / MH^+ /;

P ř í k l a d 28)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-terc.-butyl-isoxazol-5-yl)-5-/6-(tetrahydro-pyran-4-yl-amino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furan-3,4-diolu

Ku roztoku připravenému rozpuštěním 70,0 mg, 4R-acetoxi-5S-(3-terc.-butyl-isoxazol-5-yl)-2R-(6-chlor-purin-9-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl esteru kyseliny octové, (získaného v rámci výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 26), a 62,0 mg, 4-amino-tetrahydropyran.hydrochloridu, v 10,0 ml, isopropanolu, bylo přidáno 0,16 ml, di-isopropylethylaminu, a vzniklá reakční směs byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 17,0 hodin.

Poté, po odstranění rozpouštědla ze směsi za vakua, byl zbytek rozpuštěn ve 7,0 ml, nasyceného methanolického roztoku čpavku, a získaný roztok byl ponechán stát v klidu po dobu 3,0 hodin. Poté bylo rozpouštědlo za vakua odstraněno, a zbytek byl přečištěn přes solidní fázi za použití patrony Varian Bondelut s vázaným aminopropylem, a směsí ethylacetát : methano, (10,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Dalším přečištěním autopreparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií, bylo získáno 31,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bezbarvé látky, gumovitého charakteru.

LC/MS_n (System A):

R_t = 3,78 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 445,0, /MH⁺/;

Podrobné experimentální údaje při použití postupu J)

M e z i p r o d u k t 30)

Příprava (E)-3-dimethylamino-1-(6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aS,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4S-yl)-peopenenonu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 0,62 g, 1-(6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aS,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-diox-4S-yl)-ethenonu, ve 25,0 ml, toluenu, bylo přidáno 5,0 ml, dimethylformamid-dimethylacetátu, a vzniklá reakční směs byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem, v atmosféře dusíku, po dobu 17,0 hodin.

Poté, po odstranění rozpouštědel z reakční směsi za vakuu, byl vzniklý zbytek přečištěn urychlelou chromatografií, za použití 30,0 g, oxidu křemičitého, a ethylacetát, jako elučního činidla.

Bylo získáno 0,102 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě žlutě zbarvené látky, gumovitého charakteru.

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 272,0, /MH⁺/;

Meziprodukt 31)

Příprava 5-(6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-
/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl)-1H-pyrazolu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 102,0 mg, (E)-3-dimethylamino-1-(6R-methoxy-2,2-dimethyl)-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-
/3,4-d//1,3/-dioxol-4S-yl)-propanonu, (získaného v rámci před-
cházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 30),
ve 15,0 ml, methanolu, bylo přidáno 0,50 ml, hydrazin.hydrátu,
a vzniklá reakční směs byla zahřívána za refluxu pod zpětným
chladičem po dobu 1,5^h hodiny.

Poté byla rozpouštěna z reakční směsi za vakua odstraněna,
a zbytek byl přečištěn urychlenou chromatografií na sílkagelu,
zapoužití diethyletheru, jako elučního činidla.

Bylo získáno 47,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny,
ve formě bezbarvé látky gumovitého charakteru.

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 241,0; /MH⁺/;

Meziprodukt 32)

Příprava 4R-acetoxy-2R-(1-acetyl-1H-pyrazol-3-yl)-5R-methoxy-
tetrahydro-furan-3R-yl esteru kyseliny octové

Roztok, připravený rozpuštěním 1,66 g, 6-(6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl)-1H-pyrazolu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 31), ve 120,0 ml, methanolu, byl po smíchání s 1,0 ml, kyseliny chlorovodíkové (koncentrované), zahříván za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 22,0 hodin.

Po následném ochlazení, a odpaření za vakua, byl vzniklý zbytek rozpuštěn ve 80,0 ml, pyridinu, a po přidání 4,0 ml, acetenhydridu ku připravenému roztoku, byla tato směs ponechána stát v klidu po dobu 3,0 hodin. Poté, po odstranění rozpouštědla za vakua, byl zbytek vyjmut do 200,0 ml, ethylacetátu, a následně byl postupně promyt získaný roztok se 100,0 ml, 0,5 roztoku kyseliny citronové, (kyselina citronová = kyselina 2-hydroxypropan-1,2,3-trikarboxylová), dále se 100,0 ml, 8%ního roztoku hydrogenuhličitanu sodného, a se 100,0 ml, solanky.

Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva vysušena se síranem sodným, a po odpaření za vakua byl zbytek přečištěn urychlenou chromatografií za použití silikagelu, a směsi cyklohexan : diethylether, (2,0 : 1,0 - 1,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 646 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bezbarvé látky, gumovitého charakteru.

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 327,0, /MH⁺/; 344,0, /MH⁺/;

M e z i p r o d u k t 33)

Příprava 4R-acetoxy-5R-(1-acetyl-1H-pyrazol-3-yl)-2R-(6-chlorpurin-9-yl)-tetrahydro-furen-3R-yl esteru kyseliny octové

Ku suspenzi, připravené nasuspendováním 1,0 g, 6-chlor-purinu, do 40,0 ml, toluenu, bylo přidáno 10,0 ml, hexamethyl-disilazanu, a vzniklá reakční směs byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 1,0 hodiny.

Po následném ochlazení, byla rozpouštědla z reakční směsi za vakua odpařena, a následným spoluodpařením zbytku s 10,0 ml, toluenu. Poté byl zbytek rozpuštěn ve 40,0 ml vysušeného acetonitrilu, a po následném přidání 645,0 mg, 4R-acetoxv-2R-(1-acetyl-1H-pyrazol-3-yl)-5R-methoxy-tetrahydro-furan-3R-yl esteru kyseliny octové, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 32), dále 1,0 ml, 1,8-diazabicyklo-/5.4.0/-undec-7-enu, (DBU), a 1,0 ml, trimethylsilyl-trifluormethansulfonátu, vzniklá reakční směs byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem, v atmosféře dusíku, po dobu 3,0 hodin.

Poté byla reakční směs nalita do 150,0 ml, 8%ního roztoku hydrogenuhličitanu sodného, a následně byla extrahována 2 x se 100,0 ml, ethylacetátu. Spojené organické extrakty byly vysušeny se síranem sodným, a za vakua byly odpařeny. Byla získána směs, která byla přečištěna urychlenou chromatografií, za použití silikagelu, a směsi diethylether : cyklohexan, (3,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 42,0 mg, žádané v nadpise uvedené sloučeniny.

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 449,0, /451,0; /MH⁺/;

M e z i p r o d u k t 34)

Příprava (2R,3R,4S,5R)-2-(6-chlor-purin-9-yl)-5-(2H-pyrazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 42,0 mg, 4R-acetoxy-5-(1-acetyl-1H-pyrazol-3-yl)-2R-(6-chlor-purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3R-yl esteru kyseliny octové, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktů 33), ve 3,0 ml, methanolu, a vychlazenému na teplotu 0,0 °C, bylo přidáno 0,20 ml, terc.-butylaminu, a vzniklá reakční směs byla ponechána stát v klidu, při teplotě 0,0 °C, po dobu 25,0 minut.

Poté byla rozpouštědla ze směsi za vakua odstraněna, a bylo získáno 35,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

Hmotnostní spektrometrie, (m/Z): 323,0, /325,0, /MH⁺/;

P ř í k l a d 29)

Příprava (2R,3R,4S,5R)-2-(2H-pyrazol-3-yl)-5-(6-tetrahydro-pyran-4-yl-amino-purin-9-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 35,0 mg, (2R,3R,4S,5R)-2-(6-chlor-purin-9-yl)-5-(2H-pyrazol-3-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 34), ve 3,0 ml, isopropanolu, bylo přidáno 0,12 ml, N,N-isopropylethyleminu, a 46,0 mg, tetrahydro-pyran-4-yl-aminu.hydrochloridu, a vzniklá reakční směs byla zahřívána ze refluxu pod zpětným chladičem, v atmosféře dusíku, po dobu 17,0 hodin.

Po odstranění rozpouštědla z reakční směsi za vakua, byl zbytek rozpuštěn v 10,0 ml, methanolu, a ku získanému roztoku byly přidány 3,0 ml, 8%ního roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, a poté ještě 3,0 g, silikagelu. Po odstranění rozpouštědel za vakua, byl zbytek nanesen na sloupec urychlené chromatografie s předloženou náplní silikagelu v dichlormethanu. Po násled-

eluci se směsí dichlormethan : methanol, (4,0 : 1,0), bylo získáno 5,20 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě čiré látky viskózního gumovitého charakteru.

LC/MS₄ (System A):

R_t = 3,34 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 388,0, /MH⁺/;

Podrobné experimentální údaje při použití postupu K)

M e z i p r o d u k t 35)

Příprava methoxy-methyl-amidu kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-chlorpurin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/ - dioxol-4-karboxylové

Roztok, připravený rozpuštěním 35,88 g, (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-chlorpurin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d/ - /1,3/-dioxol-4-karboxylové kyseliny, ve 300,0 ml, dichlormethanu, byl smíchán se 20,5 g, 1,1'-karbonyldiimidazol, za stálého chlazení ledem.

Vzniklá reakční směs byla poté, co byla míchána při teplotě 22,0 °C po dobu 1,0 hodiny, smíchána se 12,30 g, N,O-dimethylhydroxylaminu.hydrochloridu, a s 15,0 ml, pyridinu, a tato směs byla dále míchána při teplotě 22,0 °C po dobu 24,0 hodin. Poté byla směs promyta s 250,0 ml, 0,5M roztoku kyseliny citronové, (kyselina citronová = kyselina 2-hydroxypropan-1,2,3-trikarboxylová), a se 200,0 ml, 8%ního roztoku hydrogenuhličitanu sodného.

Po následném vysušení směsi se síranem sodným, a odpaření za vakua, byl vzniklý zbytek přečištěn urychlenou chromatografií, za použití silikagelu, a ethylacetátu jako elučního činidla.

Bylo získáno 26,40 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bezbarvé pevné látky.

LC/MS, (System A):

R_t = 3,77 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 384,0/386,0, MH^+ /;

M e z i p r o d u k t 36)

Příprava methoxy-methyl-amidu kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimethyl-6-(6-thioxo-1,6-dihydro-purin-9-yl)-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-kerboxylové

Ku suspenzi, připravené nasuspendováním 23,30 g, methoxy-methyl-amidu kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-chlor-purin-9-yl) - 2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxid-4-kerboxylové, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 35), do 250,0 ml, ethanolu, bylo přidáno 10,0 g, hydrogensulfidu sodného, a vzniklá reakční směs byla zahřívána za refluxu, pod zpětným chladičem, v atmosféře dusíku, po dobu 3,0 hodin.

Poté, po ochlazení, a odpaření směsi za vakua, byl vzniklý zbytek rozpuštěn ve 250,0 ml, vody, a získaný roztok byl okyselen s cca 40,0 ml, 0,5M roztoku kyseliny citronové, (kys. citronová = kyselina 2-hydroxypropan-1,2,3-kerboxylová), a zfiltrován. Pevná látka na filtru byla promyta se 250,0 ml,

vody, a se 100,0 ml, isopropanolu, a poté byla za vakuu vysušena.

Bylo získáno 16,30 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě žlutě zbarvené, pevné látky.

LC/MS, (System A):

R_t = 3,53 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 382,0; MH^+ ;

M e z i p r o d u k t 37)

Příprava { 9-/6R-(5-terc.-butyl-2H-pyrazol-3-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl/-9H-purin-6-yl } - cyklopentylaminu

Roztok, připravený ze horka rozpuštěním 1,0 g, methoxymethyl-amidu kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimethyl-6-(6-thioxo-1,6-dihydro-purin-9-yl)-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4 - karboxylové, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 36), ve 25,0 ml, N,N-dimethylformamidu, byl ještě ze horka zfiltrován, a filtrát byl smíchán s 0,50 ml, di-isopropylethylaminu, a 2,0 g, Merrifieldovy pryskyřice, (chlormethylová forma, 0,8 mmol/g, 1,0 %, zesíťný), a tato reakční směs byla třepána po dobu 24,0 hodin.

Poté byla směs zfiltrována, a odfiltrovaná pryskyřice byla promyta 2x vždy se 15,0 ml, N,N-dimethylformamidu, a poté ještě 3x vždy s 15,0 ml, etheru. Výše zmíněná pryskyřice byla přidána ku roztoku, 3,3-dimethyl-1-butynylmagnesiumchloridu (připravenému smícháním 2,0 ml, 3,3-dimethyl-1-butynu, se 4,0 ml, 3,0 M methylmagnesiumchloridu v tetrahydrofurenu),

ve 25,0 ml, tetrahydrofuranu, při teplotě 22,0 °C, po dobu 17,0 hodin), v tetrahydrofuranu, při teplotě 0,0 - 5,0 °C, a tato reakční směs byla míchána při teplotě 0,0 až 5,0 °C po dobu 6,0 hodin. Poté bylo přidáno 6,0 ml, 2M roztoku kyseliny chlorovodíkové, a 12,0 ml, tetrahydrofuranu, a po deseti-minutovém třepání, byla pryskyřice odfiltrována a promyta 2x vždy s 15,0 ml, tetrahydrofuranu, a poté 2x vždy se 15,0 ml, etheru.

Poté byla pryskyřice znovu nasuspendována do 25,0 ml, N,N-dimethylformamidu, a po přidání 2,0 ml, hydrezinu hydrátu, byla reakční směs třepána po dobu 17,0 hodin. Poté byla směs zfiltrována, a postupně promyta se 30,0 ml, N,N-dimethylformamidu, poté 2x vždy s 10,0 ml, dichlormethanu, a 3x vždy s 10,0 ml, etheru, a po následném nasuspendování do 15,0 ml, dichlormethanu, byla směs smíchána s 0,50 g, kyseliny 3-chlorperoxybenzové, (57,0 až 81,0 %ní produkt), a poté byla třepána při teplotě 22,0 °C po dobu 17,0 hodin.

Poté byla pryskyřice odfiltrována a promyta postupně 3x vždy s 10,0 ml, dichlormethanu, a poté 2x s 10,0 ml, etheru, a zbytek, v 10,0 ml, tetrahydrofuranu, byl smíchán se 88,0 ml, cyklopentyleminu, a 0,16 ml, di-isopropylethyleminu, a tato směs byla míchána při teplotě 22,0 °C po dobu 17,0 hodin. Poté byla směs zfiltrována a 2x promyta s 10,0 ml, směsi tetrahydrofuran :: methanol, (3,0 : 1,0), a filtrát, i promývací media, byly za vakua odpařeny.

Po přečištění zbytku pomocí automatické preparativní vysoko výkonné kapalinové chromatografie, bylo získáno 20,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

LC/MS, (System A):

R_t = 4,48 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 468,0, /MH⁺/;

Příklad 30)

Příprava (2R,3R,4S,5R)-2-(5-terc.-butyl-2H-pyrazol-3-yl)-5-(6-cyklopentylamino-purin-9-yl)-tetrahydro-furan-3,4-diolu

Roztok, připravený rozpuštěním 20,0 mg, { 9-/6R-(5-terc.-butyl-2H-pyrazol-3-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl/-9H-purin-6-yl } -cyklopentylaminu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 37), ve 4,0 ml, směsi kyselina trifluor-octová : voda, (9,0 : 1,0), byl ponechán stát v klidu při teplotě 0,0 - 5,0 °C po dobu 17,0 hodin.

Poté byl roztok za vakua odpařen, (teplota lázně < 30,0 °C) a smíchán s 15,0 ml, 2M roztoku uhličitenu sodného. Poté byla reakční směs extrahována 2x vždy s 15,0 ml, ethylacetátu, a spojené extrakty byly vysušeny se síranem sodným, a poté byly za vakua odpařeny. Vzniklý zbytek byl přečištěn chromatografií přes silikagel, (petrone Varian Bondelut), za použití směsi ethylacetát : methanol, (9,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 19,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě čiré látky gumovitého charakteru.

LC/MS, (System A):

R_t = 4,0 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (M/Z): 428,0, /MH⁺/;

Podrobné experimentální údaje při použití postupu L)

Meziprodukt 38)

Příprava 3-ethyl-5-(6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4S-yl)-isoxazolu

Ku směsi, připravené smícháním 0,271 g, 4R-ethynyl-6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxolu, (viz odkaz na článek v odborném časopise Helv.Chim. Acta, 63, 1181 - 1189, /1980/), a 0,328 ml, fenyliisokyanátu, ve 1,50 ml, vysušeného toluenu, byla přidána v atmosféře dusíku, během 5,0 minut, směs, připravená smícháním 0,134 ml, 1-nitropropanu, a 0,038 ml, triethyleminu, v 1,0 ml, vysušeného toluenu. Během této operace se v reakční směsi vytvořila sraženina.

Výsledná směs byla zahřívána v tepelném rozmezí 73,0 až 82,0 °C, po dobu 18,0 hodin, a poté, po ochlazení, byla zfiltrována přes silikagel, a důkladně promyta nejprve s etherem, a poté se směsí 40%ního ethylacetátu v cyklohexanu. Po odstranění rozpouštědla za vakua, byla získána světle hnědě zbarvená pevná látka, (0,487 g), která byla dále zpracována urychlenou chromatografií na silikagelu, za použití směsi ethylacetát : cyklohexan, (20,0 : 80,0 - 30,0 : 70,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 0,329 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě čiré látky olejovité konzistence.

TLC, (cyklohexan : ethylacetát; 3,0 : 2,0):

$R_f = 0,49;$

M e z i p r o d u k t 39a)

Příprava 4R,5S-diacetoxy-2S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3R-yl-esteru kyseliny octové,

Meziprodukt 39b)

Příprava 4R,5R-diacetoxy-2S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3R-yl esteru kyseliny octové

Roztok, připravený rozpuštěním 0,355 g, 3-ethyl-5-(6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4S-yl)-isoxazolu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 38), ve směsi, získané smícháním 5,0 ml, kyseliny trifluoroctové, a 0,05 ml vody, byl míchán při teplotě místnosti po dobu 27,0 hodin, a poté byl za vakua odpařen.

Vzniklý zbytek byl 3x azeotropicky zpracován s toluenem, a poté byl v atmosféře dusíku rozpuštěn v 10,0 ml, dichlormethanu, a vzniklý roztok byl ochlazen na teplotu 0,0 °C. Poté bylo ku zmíněnému roztoku přidáno postupně 0,048 g, 4-(N,N-dimethylaminopyridinu, dále 8,30 ml, triethylaminu, a 2,49 ml, acetenhydridu. Poté byla vzniklá reakční směs míchána při teplotě 0,0 °C až teplotě místnosti přes noc, a poté byla za vakua odpařena, a bylo získáno 1,34 g, hnědě zbarvené kapaliny, která byla přečištěna urychlenou chromatografií na silikagelu, za použití směsi ethylacetát : cyklohexan, (20,0 : 80,0 - 40,0 : 60), jako elučního činidla.

Bylo získáno 0,192 g, 4R,5S-diacetoxy-2S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3R-yl esteru kyseliny octové, ve formě slabě hnědě zbarvené látky olejovité konzistence, t.j. Meziprodukt 39a),

a

0,16 g, 4R,5R-diacetoxy-2S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3R-yl esteru kyseliny octové, ve formě slabě hnědě zbarvené látky olejovité konzistence, t.j. Meziprodukt 39b).

Meziprodukt 39a):

TLC, (SiO_2 ; cyklohexan : ethylacetát; 3,0 : 2,0):

$R_f = 0,28$;

a

Meziprodukt 39b):

TLC, (SiO_2 ; cyklohexan : ethylacetát; 3,0 : 2,0):

$R_f = 0,22$;

Meziprodukt 40)

Příprava 4R-acetoxy-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3R-esteru kyseliny octové

Ku směsi, připravené smícháním 0,909 g, 4R,5S-diacetoxy-2S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl esteru kyseliny octové, a 4R,5R-diacetoxy-2S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl esteru kyseliny octové, (t.j. Meziproduktu 39a), a Meziproduktu 39b), získaných v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy obou zmíněných meziproduktů), v 5,0 ml, vysušeného acetonitrilu, při teplotě místnosti, v atmosféře dusíku, bylo přidáno 0,779 g, 2,8-dichlorpurinu, a 0,692 ml, 1,8-diazabicyklo-/5.4.0/-undec-7-enu, (DBU), a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě místnosti, po dobu 20,0 hodin.

Poté byla reakční směs smíchána se 30,0 ml, nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, a následně byla extrahována 3x vždy se 40,0 ml, ethylacetátu, a bylo získáno

3,54 g, hnědě zbarvené kapaliny, která byla přečištěna urychlenou chromatografií na silikagelu, za použití směsi ethylacetát : cyklohexan, (40,0 : 60,0 - 50,0 : 50,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 0,798 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě krémově-bíle zbarvené látky pěnovitého charakteru.

TLC, (SiO₂; cyklohexan : ethylacetát; 2,0 : 3,0):

R_f = 0,25;

M e z i p r o d u k t 41)

Příprava 4R-acetoxy-2R-/2-chlor-6-(1S-hydroxymethyl-2-fenylethylamino)-purin-9-yl/-5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3R-yl esteru kyseliny octové

Rpztok, připravený rozpuštěním 151,0 mg, 4R-acetoxy-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3R-yl esteru kyseliny octové, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 40), dále 53,0 mg, (s)-fenylalaninolu, a 67,0 ml, di-isopropylethylaminu, ve 2,0 ml, isopropanolu, byl zahříván při teplotě 50,0 °C, po dobu 7,50 hodiny.

Poté byla vzniklá reakční směs zpracována tak, že rozpouštědlo bylo za vakua odstraněno, a bylo získáno 260,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny v surové formě, jako čirá, látka, gumovitého charakteru.

LC/MS, (System):

R_t = 4,63 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 585,0, /587,0, /MH⁺/;

P ř í k l a d 31)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/6-(1S-hydroxymethyl-2-fenyl-ethyl-amino)-2-methoxy-purin-9-yl)-5-(3-ethyl-isoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diolu

Ku 4,0 ml, 25,0% ního methoxidu sodného v methanolu, bylo přidáno 259,0 mg, 4R-acetoxy-2R-/2-chlor-6-(1S-hydroxymethyl-2-fenyl-ethylamino)-purin-9-yl)-5S-(3-ethyl-isoxazol-5-yl) - tetrahydro-furan-3R-yl esteru kyseliny octové, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 41), a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 22,0 °C, po dobu 8,0 hodin.

Poté bylo rozpouštědlo z reakční směsi za vakua odstraněno, a vzniklý zbytek byl přečištěn urychlenou chromatografií přes silikagel, za použití směsi ethylacetát : methanol, (10,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 101,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě slabě žlutě zbarvené látky gumovitého charakteru.

LC/MS, (System A):

R_t = 4,04 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 497,0; /MH⁺/;

Podrobné experimentální údaje při použití postupu M)

M e z i p r o d u k t 42)

Příprava (3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimethyl-6-(6-oxo-1,6-dihydro-purin-9-yl)-cyklopenta-/1,3/-dioxol-4-karboxylové kyseliny

Směs, připravená smícháním 3,0 g, manganistanu draselného, a 1,0 g, hydroxidu draselného, ve 60,0 ml, vody, byla míchána při teplotě místnosti přes noc, a poté byla vychlazená na teplotu 0,0 °C.

Poté byl ku výše zmíněnému roztoku přidán /3aS-(3a,4,6,6a)/-1,9-dihydro-9-/ tetrahydro-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-yl/-6H-purin-6-on, (2,92 g), tak, že přidávání probíhalo pomalu, aby teplota reakční směsi se udržovala pod teplotu 5,0 °C. Poté byla směs míchána při teplotě místnosti po dobu 5,0 hodin, a následně, po ochlazení na teplotu 0,0 °C, byla smíchána se 4,20 g, disiřičitanu sodného. Následným, opatrným přidáním 5M roztoku kyseliny chlorovodíkové, bylo upraveno pH reakční směsi na hodnotu cca 3,5.

Poté byla reakční směs skladována při teplotě 4,0 °C přes noc, a výsledná sraženina byla izolována, promyta s vychlazenou vodou, a poté byla za vakua vysušena.

Bylo získáno 1,82 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 321,0, /MH⁺/;

M e z i p r o d u k t 43)

Příprava 6-chlor-9-/2,2-dimethyl-6S-(3-cyklopropyl-/1,2,4/-oxediazol-5-yl)-tetrahydro-(3aS,6aR)-cyklopenta-/1,3/-dioxol-4R-yl/-9H-purinu

Roztok, připravený rozpuštěním 118,0 mg, kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimethyl-6-(6-oxo-1,6-dihydro-purin-9-yl)-cyklopent-1,3/-dioxol-4-kyboxylové, (získané v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 42), ve 4,50 ml, bezvodého chloroformu, byl zahříván spolu se 29,0 ml, N,N-dimethylformamidu, a 108,0 ml, thionylchloridu, za refluxu pod zpětným chladičem, po dobu 4,0 hodin.

Poté, po ochlazení na teplotu místnosti, byl přebytek rozpuštědla a reagens z reakční směsi odstraněn odpařením, a zbytek byl vyjmut do 1,50 ml, bezvodého chloroformu. Tato směs byla přidána ku vychlazenému roztoku, (0,0 °C), připravenému rozpuštěním 110,0 mg, cyklopropylamidoximu, a 41,0 ml, pyridinu, ve 2,50 ml, chloroformu. Vzniklá reakční směs byla poté zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 24,0 hodin, a poté, po ochlazení, byla odpařena do sucha, a vzniklý zbytek byl přečištěn urychlenou chromatografií na silikagelu, ze použití směsi ethylacetát : cyklohexan, (40,0 : 60,0), jako elučního činidla.

Po odpaření bylo získáno 56,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bezbarvé látky, gumovitého charakteru.

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 403,0, /MH⁺/;

M e z i p r o d u k t 44)

Příprava (1R,2S,3R,5S)-3-(6-chlor-purin-9-yl)-5-(3-cyklopropyl-1,2,4/-oxadiazol-5-yl)-cyklopentan-1,2-diolu

Celkem 50,0 mg, 6-chlor-9-/2,2-dimethyl-6S-(3-cyklopropyl-1,2,4/-oxadiazol-5-yl)-tetrahydro-(3aS,6aR)-cyklopent-1,3/-dioxol-4R-yl/-9H-purinu, (získaného v rámci předcházejícího,

výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 43), bylo smícháno se 2,0 ml, na teplotu 0,0 °C, vychlezené směsi kyseliny trifluoroctové : voda, (9,0 : 1,0), a vzniklá reakční směs byla skladována při teplotě 4,0 °C přes noc, a poté byla odpařena do sucha.

Bylo získáno 60,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bezbarvé látky gumovitého charakteru.

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 363,0, /MH⁺/;

P ř í k l a d 32)

Příprava (1S,2R,3S,5R)-3-(3-cyklopropyl-/1,2,4/-oxadiazol-5-yl)-5-/2S-hydroxy-cyklopent-(A)-yl-amino-purin-9-yl/-cyklopentan-1,2-diolu

Roztok, připravený rozpuštěním 57,0 mg, (1R,2S,3R,5S)-3-(6-chlor-purin-9-yl)-5-(3-cyklopropyl-/1,2,4/-oxadiazol-5-yl)-cyklopentan-1,2-diolu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 44), v 5,0 ml, isopropenolu, byl smíchán se 34,0 mg, (1S,2S)-2-aminocyklopentanolu. hydrochloridu, a se 85,0 µl diisopropylethylaminu, a vzniklá reakční směs byla zahřívána ze refluxu pod zpětným chladičem přes noc.

Poté byl přebytek rozpouštědla ze směsi odpařen, a zbytek byl přečištěn pomocí automatizované preperativní vysokovýkonné kapalinové chromatografie, (HPCL), a bylo získáno 15,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě téměř bezbarvé látky, sklovitého charakteru.

177

LC/MS, (System C)::

 $R_t = 2,40$ minuty;Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 428,0, /MH⁺/;

Podrobné experimentální údaje při použití postupu N)

Meziprodukt 45)

Příprava 9- { (3aR,4R,6S,6aR)-6-/3-(tenc.-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl/-2,2-dimethyltetrahydrofuro-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-yl} -6-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl-oxy)-9H-purinu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 10,0 g, (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-chlor-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové kyseliny, ve 200,0 ml, N,N-dimethylformamidu, bylo přidáno 3,96 g, 1-hydroxybenzotriazolu, a 5,62 g, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu.hydrochloridu, a poté roztok, připravený rozpuštěním 3,40 g, t-butylacetamidoximu ve 30,0 ml, N,N-dimethylformamidu, a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 20,0 °C po dobu 24,0 hodin, v atmosféře dusíku. Poté byla směs zahřívána při teplotě 70,0 °C dalších 36,0 hodin, a výsledná směs byla následně ochlazená na teplotu 20,0 °C, a po zalkalizování se 200,0 ml, nasyceného vodného roztoku kyseliny uhličitavy sodné, byla extrahována 2x vždy se 150,0 ml ethylacetátu.

Po oddělení organické a vodné fáze, byly organické vrstvy promyty se 300,0 ml, solanky, a po vysušení se síranem hořečnatým byly odpařeny do sucha (za vakua).

Po následném mechanickém zpracování a vyjmutí zbytku

s etherem, bylo získáno 11,08 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě žlutě zbarvené, pevné látky, která byla přečištěna chromatografií přes silikagel,, za použití směsi ethylacetát : cyklohexan, (3,0 : 7,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 4,75 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

LC/MS, (System C):

R_t = 3,46 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 520,0, /MH⁺/;

M e z i p r o d u k t 46)

Příprava 9- { (3aR,4R,6S,6aR)-6-/3-(terc.-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl/-2,2-dimethyltetrahydrofuro-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-yl} -N-isobutyl-9H-purin-6-aminu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 50,0 mg, 9- { (3aR,4R,6S,6aR)-6-/3-(terc.-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl/-2,2-dimethyltetrahydrofuro-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-yl} -6-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl-oxy)- 9H-purinu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 45), ve 0,40 ml, dimethylsulfoxidu, bylo přidáno 0,10 ml, diisopropylethyleminu, a 0,038 ml, isobutyleminu, a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 20,0 °C po dobu 16,0 hodin, v atmosféře dusíku.

Poté byla reakční směs odpařena ze vakuu do sucha, a vzniklý zbytek byl přečištěn pomocí automatické preparativní vysokovýkonné kapalinové chromatografie, (HPLC), a bylo získáno 14,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené sloučeniny.

LC/MS, (System C):

$R_t = 3,38$ minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 458,0, /MH⁺/;

P ř í k l a d 45)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-/3-(terc.-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl/-5-/6-(isobutylemino)-9H-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4 -diolu

Roztok, připravený rozpuštěním 14,0 mg, 9-{ (3aR,4R,6S, 6aR)-6-/3-(terc.-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl/-2,2-dimethyl-tetrahydrofuro-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-yl} -N-isobutyl-9H-purin-6-aminu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 46), v 1,0 ml, vychlazené směsi kyselina trifluoroctová :: voda, (9,0 : 1,0), byl skladován v klidu při teplotě 4,0 °C po dobu 18,0 hodin.

Poté byl zmíněný roztok zalkalizován v ledem chlazené lázni přidávkou 20,0 ml, nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, a poté byl extrahován 2x vždy se 20,0 ml, ethylacetátu. Spojené extrakty byly poté vysušeny se síranem hořečnatým, a po odpežení za vakua do sucha, bylo získáno 7,66 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

LC/MS, (System C):

$R_t = 2,85$ minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 418,0, /MH⁺/;

Podrobné experimentální údaje při použití postupu O)

M e z i p r o d u k t 47)

Příprava 9- $\{(3aR,4R,6S,6aR)-6-/3-(\text{terc.}-\text{butyl})-1,2,4\text{-oxadis-}$
 $\text{zol-5-yl/-2,2-dimethyltetrahydrofuro-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-yl}\}$ -
 N-(2,4-difluorfenyl)-9H-purin-6-aminu

Roztok, připravený rozpuštěním 50,0 mg, 9- $\{(3aR,4R,6S,6aR)-$
 $6-/3-(\text{terc.}-\text{butyl})-1,2,4\text{-oxadis-}$
 $\text{zol-5-yl/-2,2-dimethyltetrahydro-}$
 $\text{furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-yl}\}$ -6-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl-
 oxy)-9H-purinu, ve 0,40 ml, 2,4-difluoranilinu, byl zehříván
 při teplotě 80,0 °C, po dobu 96,0 hodin.

Poté byla reakční směs ochlazená na teplotu 20,0 °C, a vy-
 třepána mezi 25,0 ml, dichlormethanu, a 15,0 ml, 1M roztoku ky-
 seliny chlorovodíkové. Po oddělení vodné a organické fáze, byla
 vodná vrstva dále extrahována 1x se 25,0 ml, dichlormethanu, a
 spojené organické extrakty byly za vakua odpařeny do sucha.

Vzniklý zbytek byl přečištěn automatickou preparativní vy-
 sokovýkonnou kapalinovou chromatografií, (HPCL), a bylo získá-
 no 18,30 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě
 temně rudě zbarvené látky, gumovitého charakteru.

LC/MS, (System C):

R_t = 2,85 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 418,0, /MH⁺/;

P ř í k l a d 49)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-/3-((terc.-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl/-5-/6-(2,4-difluorenilin)-9H-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diolu

Roztok, připravený rozpuštěním 18,30 mg, 9- { (3aR,4R,6S,6aR)-6-/3-(terc.-butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl/-2,2-dimethyltetrahydrofuro-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-yl } -N-(2,4-difluorfenyl)-9H-purin-6-aminu, (získanému v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziprojektu 47), v 1,0 ml, vychlazené směsi kyselina trifluoroctová : voda, (9,0 : 1,0), byla zalkalizována v ledem chlazené lázni přidáním 20,0 ml, nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, a tato směs byla 2x extrahována vždy se 20,0 ml, ethylacetátu.

Spojené extrakty byly vysušeny se síranem hořečnatým, a po odpaření do sucha za vakua bylo získáno 14,30 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě rudě zbarvené, pevné látky.

LC/MS, (System C):

R_t = 3,03 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 474,0, /MH⁺/;

Podrobné experimentální údaje při použití postupu P)

M e z i p r o d u k t 48)

Příprava (3aR,4S,6R,6aR)-6-(6-chlor-9H-purin-9-yl)-N-(2-hydroxypropyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxamidu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 10,0 g, (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-chlor-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové kyseliny ve 100,0 ml, chloroformu, bylo přidáno ze stálého míchání 4,30 ml, thionylchloridu, a vzniklá reakční směs byla zahřívána ze refluxu pod zpětným chladičem, v atmosféře dusíku, po dobu 60,0 minut.

Po ochlazení směsi na teplotu 20,0 °C, bylo rozpouštědlo za vakuu odstraněno, a zbytek byl azeotropicky zpracován 2x se 50,0 ml, toluenu. Vzniklý zbytek byl nasuspendován do 50,0 ml chloroformu, a získaná suspenze byla přidána během 10,0 minut po kapkách ku roztoku, získanému rozpuštěním 2,30 ml, 1-amino-2-propanolu, a 5,10 ml, diisopropylethylaminu v 50,0 ml, chloroformu, a tato směs byla přidána při teplotě 0,0 °C ku 50,0 ml, chloroformu. Poté byla reakční směs míchána při teplotě 20,0 °C po dobu 18,0 hodin, a poté, po přidání 100,0 ml, fosfátového pufru (pH 6,50), byly organická a vodná fáze odděleny.

Vodná vrstva byla extrahována s 50,0 ml, chloroformu, a spojené chloroformové vrstvy byly vysušeny se síranem sodným, a rozpouštědlo bylo za vakuu odstraněno.

Bylo získáno 6,63 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bílé zbervené látky, pěnovitého charakteru.

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 398,0, /MH⁺/;

M e z i p r o d u k t 49)

Příprava (3aR,4S,6R,6aR)-6-(6-chlor-9H-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-N-(2-oxopropyl)-tetrahydrofuro-(3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxemidu

Ku směsi, připravené smícháním (3aR,4S,6R,6aR)-6-(6-chlor-9H-purin-9-yl)-N-(2-hydroxypropyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro-

/3,4-d//1,3/-dioxol-4-kerboxemidu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 48), a 10,0 g, práškovité formy 4Å molekulového síta ve 165,0 ml, dichlormethanu, při teplotě 0,0 °C, byly přidány 3,0 ml, kyseliny octové, a poté, po částech, 9,36 g, pyridiniumdichlormenu.

Vzniklá reakční směs byla míchána nejprve při teplotě 0,0 °C po dobu 15,0 minut, a poté ještě při teplotě 20,0 °C po dobu 2,0 hodin. Po následném přidání 10,0 ml, isopropanolu, byla směs míchána po dobu 15,0 minut, a poté, po přidání 9,90 g silikagelu, (Merck 9385), a 165,0 ml, ethylacetátu, byla reakční směs míchána dalších 15,0 minut.

Poté byla reakční směs zfiltrována přes oxid křemičitý, a filtrační koláč byl promyt se 300,0 ml, ethylacetátu. Získaný filtrát byl za vakua odpařen, a zbytek, ve formě hnědě zbarvené pevné látky byl přečištěn urychlenou chromatografií na silikagelu, za použití směsi dichlormethan : methanol, (100,0 : 3,0), jako elučního činidla, a byla získána slěbě hnědě zbarvená látka pěnovitého charakteru, která byla dále čištěna chromatografií na silikagelu, (Merck 9385), za použití ethylacetátu, a poté ještě směsi ethylacetát : methanol, (100 : 2,0), jako elučních činidel.

Bylo získáno 4,60 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené látky, pěnovitého charakteru.

TLC, (SiO_2 ; ethylacetát : methanol; 100,0 : 20,0):

R_f = 0,40;

Podrobné experimentální údaje při použití postupu Q)

M e z i p r o d u k t 50)

Příprava (3aR,4S,6R,6aR)-N-(2-hydroxybutyl)-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxamidu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 5,0 g, kyseliny furo-/3,4-d/-1,3-dioxol-beta-D-ribofuranové, ve 50,0 ml, dichlormethanu, bylo přidáno 4,83 g, karbonyldiimidzolu, a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 20,0 °C po dobu 20,0 minut. Poté, po přidání 2,45 g, 1-amino-2-butanolu, byla reakční směs míchána v atmosféře dusíku, při teplotě 20,0 °C, po dobu 18,0 hodin, a poté, po naředění s 50,0 ml, etheru, byla promyta se 100,0 ml, nasyceného vodného roztoku kyseliny citronové, (kyselina citronová = kyselina 2-hydroxypropan-1,2,3-trikarboxylová), a se 100,0 ml, nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného.

Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva za vakua zahuštěna, a vzniklý zbytek byl přečištěn urychlenou chromatografií na silikagelu, za použití směsi ethylacetát : cyklohexan, (1,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 3,81 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě čiré látky, gumovitého charakteru.

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 290,0, /MH⁺/;

M e z i p r o d u k t 51)

Příprava (3aR,4S,6R,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyl-N-(2-oxobutyl)-tetrahydrofuro-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxamidu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 3,81 g, (3aR,4S,6R,

6aR)-N-(2-hydroxybutyl)-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro-
/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxamidu, (získaného v rámci před-
cházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 50),
ve 115,0 ml, bezvodého dichlormethanu, obsahujícího 5,70 g, práš-
kovité formy 4Å molekulového síta, při teplotě 0,0 °C, a v at-
mosféře dusíku, bylo přidáno 2,59 ml, kyseliny octové, a 7,93
g, dichromanu draselného tak, že přidávání bylo prováděno po
částech.

Poté byla reakční směs míchána při teplotě 0,0 °C po dobu
15,0 minut, a poté ještě při teplotě 20,0 °C po dobu 2,0 hodin.
Poté byla reakční směs smíchána se 40,0 ml, isopropanolu, a
poté, co byla míchána po dobu 30,0 minut, bylo k ní přidáno
40,0 g, silikagelu, (Merck 9385), a 100,0 ml, ethylacetátu,
a tato směs byla míchána po dobu dalších 30,0 minut.

Poté byla směs zfiltrována přes filtr „Harbolite (R)“,
a získaný filtrát byl za vakua zahuštěn a byl tak připraven
surový produkt, který byl přečištěn urychlenou chromatografií
na sloupci se silikagelem, za použití směsi ethylacetát : cyklo-
hexan, (2,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 1,91 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny,

¹H-NMR, delta,:

7,405, (1H, š.t., -NH), 5,125, (1H, š.s., CH), 5,095, (1H,
d.d., CH), 4,655, (1H, š.s., CH), 4,565, (1H, d., CH),
4,155, (2H, m., CH₂), 3,555, (3H, s., OMe), 2,505, (2H, k.,
CH₂), 1,505, (3H, s., -Me), 1,355, (3H, s., -Me), 1,105,
(3H, t., -CH₃).

M e z i p r o d u k t 52)

Příprava 2-/(3aR,4S,6R,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-yl/-5-ethyl-1,3-oxazolu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 740,0 mg, (3aR,4S,6R,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyl-N-(2-oxobutyl)-tetrahydrofuro-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxamidu, (získanému v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 51), ve 10,0 ml, vysušeného toluenu, bylo v atmosféře dusíku přidáno 1,44 ml, oxychloridu fosforečného, a vzniklá reakční směs byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 3,50 hodiny.

Poté byla reakční směs ochlazená na teplotu 0,0 °C, a po následném smíchání se 30,0 ml, nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, byla směs míchána intenzivně po dobu 30,0 minut. Poté byla reakční směs extrahována 4x vždy s 50,0 ml, ethylacetátu, a po oddělení organické a vodné fáze, byly organické vrstvy spojeny, a po promytí se 30,0 ml, solanky, byly vysušeny se síranem hořečnatým, a za vakua byly zahuštěny.

Byl získán surový produkt, který byl přečištěn urychlenou chromatografií na sloupci se silikagelem, za použití směsi cyklohexan : ethylacetát, (5,0 : 1,0 až 7,0 : 2,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 0,83 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě žlutě zbarvené látky, olejovité konzistence.

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 270,0, /MH⁺/;

M e z i p r o d u k t 53)

Příprava (2S,3R,4R,5S)-2,4-bis-(acetyloxy)-5-(5-ethyl-1,3-oxazol-2-yl)-tetrahydrofuran-3-yl-acetátu

184

Ku 0,83 g, 2-/(3aR,4S,6R,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-yl/-5-ethyl-1,3-oxezolu, (získanému v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 52), bylo přidáno 3,56 ml, směsi kyselina trifluor-octová : voda, (9,0 : 1,0), a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 20,0 °C, po dobu 3,50 hodiny.

Poté, co byla rozpouštědla z reakční směsi ze vakuu odstraněna, byla získána oranžovo-hnědě zbarvená látka olejovité konzistence, která byla rozpuštěna v 7,0 ml, pyridinu, v atmosféře dusíku, a po následném přidání 2,76 ml, acetanhydridu, byla směs míchána při teplotě 22,0 °C, po dobu 18,0 hodin.

Poté byla reakční směs ze vakuu zahuštěna, a po naředění se 50,0 ml, ethylacetátu, byl získaný roztok promyt s 50,0 ml, 1M roztoku kyseliny chlorovodíkové, poté 3x vždy s 50,0 ml, nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, a nakonec s 50,0 ml, solanky, a organická vrstva byla vysušena se síranem hořečnatým.

Po odpeření rozpouštědla do sucha, bylo získáno 0,854 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě oranžovo-hnědě zbarvené látky, olejovité konzistence.

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 342,0, /MH⁺/;

M e z i p r o d u k t 54)

Příprava (2R,3R,4R,5S)-4-(acetyloxy)-2-(6-chlor-9H-purin-9-yl)-5-(5-ethyl-1,3-oxezol-2-yl)-tetrahydrofuran-3-yl-acetátu

Ku 0,854 g, 6-chlorpurinu, byly přidány 4,0 ml, 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazanu, a 15,0 ml, toluenu, a vzniklá reakční směs byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu

188

2,0 hodin. Poté, co bylo rozpouštědlo z reakční směsi za vakua odstraněno, byl zbytek zpracován azeotropicky s 1 x 8,0 ml, toluenu, a směs byla odpařena do sucha.

Ku zbytku byly poté přidány 0,854 g, (2S,3R,4R,5S)-2,4-bis-(acetyloxy)-5-(5-ethyl-1,3-oxazol-2-yl)-tetrahydrofuran-3-yl-acetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 53), ve 20,0 ml, acetonitrilu, dále 0,624 ml, trimethylsilyl trifluormethansulfonátu, (triflátu), a 0,374 ml, 1,8-diezbicyklo-/5,4,0/-undec-7-enu, a tato reakční směs byla míchána nejprve při teplotě 20,0 °C po dobu 18,0 hodin, a poté ještě 3,0 hodiny při teplotě 80,0 °C, a následně byla ochlazená.

Poté byla reakční směs nalita do 40,0 ml, nesyčeného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, a následně byla extrahována 4x vždy se 40,0 ml, dichlormethanu. Po oddělení organické a vodné fáze, byly organické vrstvy spjaty, a po vysušení se sírenem hořečnatým bylo rozpouštědlo za vakua odstraněno, a byl získán surový produkt, který byl přečištěn urychlenou chromatografií na silikagelu, za použití směsi cyklohexan : ethylacetát, (nejprve v poměru 4,0 : 1,0, a poté v poměru 3,0 : 2,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 355,0 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě čiré látky, gumovitého charakteru.

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 436,0, /MH⁺/;

P ř í k l a d ě 84)

Příprava 2-({ 9-/(2R,3R,4S,5S)-5-(5-ethyl-1,3-oxazol-2-yl)-3,4-hydroxytetrahydrofuran-2-yl/-9H-purin-6-yl } -amino)-N,N-dimethyl-ethansulfonamidu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 50,0 mg, (2R,3R,4R,5S)-4-(acetyloxy)-2-(6-chlor-9H-purin-9-yl)-5-(5-ethyl-1,3-oxazol-2-yl)-tetrahydrofuran-3-yl-acetátu, (získanému v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 54), v 5,0 ml, isopropanolu, bylo přidáno 0,120 ml, N,N-diisopropylethylaminu, a 86,0 mg, N,N-dimethyl-2-aminoethansulfonamidu.hydrochloridu, a vzniklá reakční směs byla míchána při zahřívání za refluxu pod zpětným chladičem, a v atmosféře dusíku, po dobu 48,0 hodin, a poté byla ochlazená.

Po následném přidání 4,0 ml, roztoku methanol/amoniak, byla směs třepána, a ponechána stát v klidu po dobu 24,0 hodin. Poté, co bylo rozpouštědlo ze směsi odpařeno, byl vzniklý zbytek přečištěn automatickou preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií, (HPLC), a bylo získáno 8,60 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 468,0, /MH⁺/;

Podrobné experimentální údaje při použití postupu R)

M e z i p r o d u k t 55)

Příprava N- { 9-/(3aR,4R,6S,6aR)-2,2-dimethyl-6-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofuro-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-yl/-9H-purin-6-yl } -N-cyklopentylaminu

Směs, připravená smícháním 0,20 g, kyseliny (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-cyklopentylamino-purin-9-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydrofuro-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karboxylové, dále 146,0 mg, 2-ethoxy-1-ethoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolinu, 76,0 mg, acetaldoximu, a

25,0 ml, dimethoxyethanu, byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem, po dobu 4,0 dnů, a poté byla ochlazena na teplotu 22,0 °C.

Poté byla reakční směs za vakua zahuštěna, a ku zbytku bylo přidáno 40,0 ml, ethylacetátu. Vzniklá suspenze byla poté promyta se 3 x 20,0 ml, 0,5M roztoku kyseliny citronové, (kyselina citronová = kyselina 2-hydroxypropan-1,2,3-trikarboxylová), a vodná prpmývací media byla extrahována 3x vždy se 20,0 ml, ethylacetátu. Spojené organické extrakty byly promyty se 20,0 ml vody, a se 30,0 ml, sočanky, a po vysušení se síranem hořečnatým byly zahuštěny za vakua.

Zbytek byl přečištěn chromatografií na silikagelu, za použití směsi ethylacetát : cyklohexan, (1,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 63,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny,

¹H-NMR, (CDCl₃), delta;

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

P ř í k l a d 39)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/6-(cyklopentylamino)-9H-purin-9-yl/-5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diolu

Směs, připravená smícháním 63,0 mg, N- { 9-/(3eR,4R,6S,6eR)-2,2-dimethyl-6-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofuro-

/3,4- α //1,3/-dioxol-4-yl/-9H-purin-6-yl} - N-cyklopentylaminu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 55), dále 1,0 ml, kyseliny trifluoroctové, a 0,1 ml, vody, byla míchána při teplotě 0,0 °C po dobu 6,0 hodin, a poté byla naředěna se 20,0 ml, ethylacetátu.

Poté byla reakční směs zneutralizována s roztokem hydrogen-uhličitanu sodného, a po oddělení vodné a organické fáze byla vodná fáze extrahována 2x vždy se 10,0 ml, ethylacetátu. Spojené organické extrakty byly poté promyty se 8,0 ml, vody, a s 10,0 ml, solanky a poté byly vysušeny se síranem hořečnatým. Po zahuštění za vakua byl zbytek přečištěn urychlenou chromatografií na silikagelu, za použití směsi ethylacetát : methanol, (19,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 42,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené látky, pěnovitého charakteru.

TLC, (SiO_2 , ethylacetát : methanol; 19,0 : 1,0):

R_f = 0,30;

$^1\text{H-NMR}$, (DMSO), delta::

8,43, (1H, s., CH), 8,20, (1H, š.s., CH), 7,79, (1H, š.d., NH), 6,45, (2H, v.š.s., 2x OH), 6,16, (1H, d., CH), 5,24, (1H, d., CH), 4,89, (1H, t., CH), 4,73, (1H, t., CH), 4,58, (1H, š.m., CH), 2,42, (3H, s., Me), 2,10 - 1,50, (8H, m., 4x CH_2).

Podrobné experimentální údaje při použití postupu S)

M e z i p r o d u k t 56)

Příprava 1-/(3aR,4R,6R,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-yl/-pent-1-yn-3-olu

Roztok,,připravený rozpuštěním 4R-ethynyl-6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxolu, (1,50 g), ve 20,0 ml, tetrahydrofuranu, byl chlazen při teplotě minus 78,0 °C, v atmosféře dusíku, po dobu 15,0 minut. Poté byl ku zmíněnému roztoku přidán pomocí injekční stříkačky roztok, získaný rozpuštěním 1,09 ml, propionaldehydu v 0,50 ml, tetrahydrofuranu, a reakční směs byla dále míchána po dobu 5,0 hodin.

Poté byla reakční směs vytemperována na teplotu 22,0 °C, a následně byla míchána dalších 16,0 hodin. Po odstranění rozpouštědel za vakua, byl výsledný, oranžově zbarvený zbytek olejovité konzistence, vytřepán mezi ether a vodný chlorid amonný. Po oddělení organické a vodné fáze, byly organické vrstvy dále promyty s vodným roztokem chloridu amonného, a po vysušení se síranem hořečnatým byly za vakua zahuštěny, a byla získána žlutě zbarvená látka, olejovité konzistence, která byla přečištěna chromatografií na silikagelu, (patrona Varian Bondelut), za použití (I), cyklohexanu, (II), dichlormethanu, (III), etheru, (IV), ethylacetátu, jako elučních činidel, a bylo získáno 1,33 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bezbarvé látky, olejovité konzistence.

TLC, (SiO₂, ether :: cyklohexan ; 1,0 :: 1,0):

R_f = 0,39;

M e z i p r o d u k t 577)

Příprava 1-/(3aR,4R,6R,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-yl/-pent-1-yn-3-onu

Roztok, připravený rozpuštěním 1,30 g, 1-/((3aR,4R,6R,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-yl/-pent-1-yn-3-olu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 56), ve 100,0 ml, dichlormethanu, byl za stálého míchání přidán ku suspenzi, připravené nesuspendováním 60,0 g, oxidu manganičitého, při teplotě 0,0 °C, do dichlormethanu.

Vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 0,0 °C po dobu 3,0 hodin, a po zfiltrování přes síran hořečnatý, (50,0 g), bylo rozpouštědlo za vakuu odstraněno, a bylo získáno 550,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bezbarvé látky, olejovité konzistence.

¹H-NMR, delta, (CDCl₃):

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

M e z i p r o d u k t 58)

Příprava 1-/((3aR,4R,6R,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-yl/-penten-1,3-dion-1-oximu

Směs, připravená smícháním 550,0 mg, 1-/((3aR,4R,6R,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-yl/-pent-1-yn-3-onu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 57), a 0,20 ml, 50%ního roztoku hydroxylaminu ve vodě, v 10,0 ml, ethanolu, byla míchána při teplotě 22,0 °C přes noc.

Vzniklá reakční směs byla zahuštěna za vakuu, a bylo

získáno 554,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě žlutě zbarvené, olejovité konzistence.

$^1\text{H-NMR}$, delta, (CDCl_3):

5,36, 5,31, (1H, 2x d., CH), 5,00, (1H, d., CH), 4,92, (1H, d., CH), 4,65, (1H, 2x d., CH), 3,40, 3,35, (3H, 2x s., OMe), 3,03 - 2,85, (2H, 2x AB, CH_2), 1,92, (2H, m., CH_2), 1,50, 1,34, (6H, 2x s., 2x Me), 1,03, (3H, 2x t., Me).

Meziprodukt 59)

Příprava (3R,4S,5R)-5-(5-ethylisoxazol-3-yl)-tetrahydrofuran-2,3,4-triolu

Roztok, připravený rozpuštěním 0,50 g, 1-/(3aR,4R,6R,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-yl/-pentan-1,3-dion-1-oximu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 58), v 18,0 mg, vodné kyseliny octové, a vzniklá reakční směs byla zahřívána při teplotě $100,0^\circ\text{C}$ po dobu 2,0 hodin.

Poté, co byla vzniklá reakční směs ochlazená, a za vakua byla zahuštěna, a získaná, hnědě zbarvená látka olejovité konzistence, byla azeotropicky zpracována s toluenem. Po přečištění zbytku chromatografií na silikagelu, (patrons Varian Bondelut se silikagelem), za použití (I), dichlormethanu, (II), etheru, (III), ethylacetátu, (IV), methanolu, jako elučních činidel.

Bylo získáno 150,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

TLC, (SiO_2 , ether):

$R_f = 0,17$;

195

Meziprodukt 60)

Příprava (2R,3R,4R)-4,5-bis-(acetyloxy)-2-(5-ethylisoxazol-3-yl)-tetrahydrofuran-3-yl-acetátu

Roztok, připravený rozpuštěním 150,0 mg, izomeru 1; (3R,4S,5R)-5-(5-ethylisoxazol-3-yl)-tetrahydrofuran-2,3,4-triolu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 59), ve 4,0 ml, pyridinu, byl smíchán se 0,983 ml, acetanhydridu, a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 22,0 °C, po dobu 18,0 hodin.

Poté byla reakční směs za vakua zahuštěna, a byla získána hnědě zbarvená látka olejovité konzistence, která byla přečištěna chromatografií na silikagelu, (pstrona Varian Bondelut se oxidem křeničitým), za použití (I) dichlormethanu, (II), etheru, (III), ethylacetátu, jako elučních činidel.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, ve formě slabě žlutě zbarvené, pevné látky, (142,0 mg).

TLC, (SiO₂; ether):

R_f = 0,53;

Meziprodukt 61)

Příprava (2R,3R,4R,5R)-4-(acetyloxy)-2-(2,6-dichlor-9H-purin-9-yl)-5-(5-ethylisoxazol-3-yl)-tetrahydrofuran-3-yl-acetátu

Roztok, připravený rozpuštěním 193,0 mg, izomeru 1; (2R,3R,4R)-4,5-bis-(acetyloxy)-2-(5-ethylisoxazol-3-yl)-tetrahydrofuran-3-yl-acetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše po-

psaného postupu přípravy Meziproduktu 60), v 5,0 ml, acetonitrilu, byl smíchán postupně, během 5,0 minut, za použití injekční stříkačky, se 213,0 mg, 2,6-dichlorpurinu, dále se 0,186 ml, 1,8-diazabicyklo-/5,4,0/-undec-7-enu, (DBU), a s 0,225 ml, trimethylsilyl-trifluormethansulfonátu, (TMSOTf), a vzniklá, čirá, žlutě zbarvená reakční směs byla míchána při teplotě 22,0 °C, po dobu 40,0 hodin, dále při teplotě 60,0 °C, po dobu 21,0 hodin, a při teplotě 80,0 °C po dobu 6,0 hodin.

Poté byla reakční směs ochlazená na teplotu místnosti, a bylo k ní přidáno dalších 0,186 ml, 1,8-diazabicyklo-/5,4,0/-undec-7-enu, (DBU), a 0,225 ml, trimethylsilyl-trifluormethansulfonátu, (TMSOTf).

Poté, po dalším míchání při teplotě 22,0 °C, po dobu 36,0 hodin, byla žlutě zbarvená reakční směs zahřívána při teplotě 60,0 °C, přes noc, a poté ještě při teplotě 80,0 °C po dobu 6,0 hodin. Po odstranění rozpouštědel za vakua, byl výsledný zbytek ve formě hnědě zbarvené látky olejovité konzistence, vyjmut s ethylacetátem, a poté promyt se 20,0 ml, vody, (3,0 : 1,0). Po oddělení organické a vodné fáze, byla vodná vrstva extrahována s ethylacetátem, a spojené organické extrakty byly vysušeny se síranem hořečnatým, a za vakua byly odpařeny. Zbytek, ve formě hnědě zbarvené pevné látky, olejovité konzistence, byl mechanicky zpracován a vyjmut s dichlormethanem, a bíle zbarvená pevná látka byla izolována filtrací. Po odpaření získaného filtrátu byla získána žlutohnědě zbarvená, pevná látka, která byla přečištěna urychlenou chromatografií na silikagelu, za použití směsi ether : cyklohexan, (1,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 161,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

LC/MS, (System C):

R_f = 3,34 minuty;

197

Hmotnostní spektrometrie, (m/z):

470,0, 472,0, /MH⁺/, /MH+2⁺/;

M e z i p r o d u k t 62)

Příprava (2R,3R,4R,5R)-4-(acetoxyloxy)-2-{2-chlor-6-/(1-ethylpropyl)-amino/-9H-purin-9-yl} -5-(5-ethylisoxazol-3-yl)-tetrahydrofuran-3-yl-acetátu

Roztok, připravený rozpuštěním 125,0 mg, (2R,3R,4R,5R)-4-(acetyloxy)-2-(2,6-dichlor-9H-purin-9-yl)-5-(5-ethylisoxazol-3-yl)-tetrahydrofuran-3-yl-acetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 61), ve 5,0 ml, isopropanolu, byl smíchán nejprve s 0,06 ml, diisopropylethyleminu, a poté ještě se 0,044 ml, 1-ethylpropyleminu.

Vzniklá reakční směs byla zahřívána v atmosféře dusíku při teplotě 50,0 °C po dobu 16,0 hodin. Poté bylo rozpouštědlo ze směsi za vakua odstraněno, a směs byla vytřepána mezi ethylacetát a 1M roztok kyseliny chlorovodíkové. Po oddělení organické a vodné fáze, byly organické vrstvy promyty s nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, a se solankou, a po vysušení se síranem hořečnatým, byly za vakua odpařeny.

Zbytek byl přečištěn chromatografií na silikagelu, za použití petrony Varian Bondelut, a eluce s (I), dichlormethanem, (II), etherem, a (III), ethylacetátem,

Bylo získáno 108,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bezbarvé látky olejovité konzistence.

TLC, (SiO₂; ether,):

R_F = 0,26;

P ř í k l a d 163)

Příprava (2R,3R,4S,5R)-2- $\left\{ 2\text{-chlor-6-}/(1\text{-ethylpropyl})\text{-amino/-9H-purin-9-yl} \right\}$ -5-(5-ethylisoxazol-3-yl)-tetrahydrofuran-3,4 - diol-formiátu

Směs, připravená smícháním 30,0 mg, (2R,3R,4R,5R)-4-(acetyl-oxy)-2- $\left\{ 2\text{-chlor-6-}/(1\text{-ethylpropyl})\text{-amino/-9H-purin-9-yl} \right\}$ -5-(5-ethylisoxazol-3-yl)-tetrahydrofuran-3-yl-acetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy ^{Me}ziproduktu 62), se 0,037 ml, 2-morfolinethyleminu, byla zahřívána při teplotě 90,0 °C, po dobu 24,0 hodin ve 0,50 ml, dimethylsulfoxidu, a reakční směs byla ještě dále zahřívána při teplotě 90,0 °C po dobu 60,0 hodin.

Po přečištění preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií, (HPCL), (gradientový profil 5,0 - 95,0 % (II), během 18,25 min.), bylo získáno 6,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

LC/MS, (System C):

R_t = 3,41 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 437,0, /MH⁺/;

Podrobné experimentální údaje při použití postupu T)

M e z i p r o d u k t 63)

199

Příprava 9- { (3aR,4R,6S,6aR)-6-/5-(terc.-butyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl/-2,2-dimethyltetrahydrofuro-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-yl) } -N- (4-chlor-2-fluorfenyl)-9H-purin-6-aminu

Směs, připravená smícháním 2,80 g, 9-/6S-(5-terc.-butyl-/1,3,4/-oxadiazol-2-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aS)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl/-6-chlor-9H-purinu, se 4,48 ml, 4-chlor-2-fluoranilinu, dále se 146,0 mg, palladiumacetátu, a 620,0 mg, (R)-2,2'-bis-(difenyfosfin)-1,1'-binaftylu, ve 34,0 ml, vysušeného toluenu, byla míchána při teplotě místnosti po dobu 5,0 minut, (reakce byla provedena v 7 várkách).

Po přidání 3,08 g, uhličitanu cesného, (v 7 podílech), byla reakční směs zahřívána při teplotě 86,0 - 96,0 °C po dobu 16,0 hodin, a poté, co byly jednotlivé várky spojeny, byly vytřepány mezi 200,0 ml, vody, a 3x vždy se 120,0 ml dichlormethanu. Po oddělení organické a vodné fáze, byly organické vrstvy promyty se solankou, a po vysušení se síranem hořečnatým byly za vakua odpařeny. Zbytek, ve formě hnědě zbarvené látky olejovité konzistence, (8,70 g), byl přečištěn chromatografií na silikagelu, za použití směsi ethylacetát : cyklohexan, (30,0 : 70,0) jako elučního činidla.

Bylo získáno 2,35 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

LC/MS, (System C):

R_t = 3,41 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 530,0, /MH⁺/;

P ř í k l a d 14)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(5-terc.-butyl-/1,3,4/-oxadiazol-2-yl)-5-/6-(4-chlor-2-fluorfenylamino)-purin-9-yl/-tetrahydro-furen-3,4-diolu

Roztok, připravený za použití ledem chlazené lázně rozpouštěním 2,35 g, 9- { (3aR,4R,6S,6aR)-6-/5-(terc.-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl/-2,2-dimethyltetrahydrofuro-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-yl } -N-(4-chlor-2-fluorfenyl)-9H-purin-6-aminu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 63), ve 20,0 ml, kyseliny trifluoroctové, a 2,0 ml, vody, byl ponechán stát v klidu při teplotě 4,0 °C po dobu 17,0 hodin.

Poté byla reakční směs pomalu nalita do 400,0 ml, ledem chlazeného nenasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, a následně byla extrahována 3x vždy se 200,0 ml, ethylecetátu. Po oddělení organické a vodné fáze, byly organické vrstvy promyty se solankou, a po vysušení se síranem hořečnatým, byly za vakua odpařeny.

Bylo získáno 2,30 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě žlutohnědě zbarvené, pevné látky.

LC/MS, (System C):

R_t = 3,04 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/Z): 490,0, /MH⁺/;

Podrobné experimentální údaje při použití postupu U)

M e z i p r o d u k t 64)

Příprava 9-/6S-(5-terc.-butyl-/1,3,4/-oxadiazol-2-yl)-2,2-di-methyl-tetrahydro-(3aR,6aS)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-,1/-6-chlor-9H-purinu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 0,40 g, kyseliny 1-deoxy-1-(1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)-2,3-O-(1-methylethyliden)-beta-D-ribofuranové, (viz odkaz na odborný časopis J.Med. Chem., 29, 1683,/1986/, autor R.A.Olsson se sp.), ve 10,0 ml, tetrahydrofuranu, bylo přidáno 0,075 ml, diisopropylethylaminu, a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 0,0 °C po dobu 10,0 minut.

Poté bylo ku reakční směsi přidáno 0,016 ml, pivaloylchloridu, a směs byla poté míchána při teplotě 0,0 °C po dobu 3,0 hodin. Poté byl ku reakční směsi přidán roztok, získaný rozpuštěním 0,36 g, t-butylhadrezidu trifluoracetátu, v tetrahydrofuranu, a vychlazeného na teplotu 0,0 °C, a smíchaného následně se 0,24 ml, diisopropylethylaminu, a tato reakční směs byla po vytemperování na teplotu 20,0 °C, míchána po dobu 20,0 hodin.

Po odstranění rozpouštědla za vakua, byl výsledný zbytek přečištěn urychlenou chromatografií přes silikagel, za použití směsi 5%ního methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla, a bylo získáno 0,41 g, příslušného diacylhydrazidu.

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 30,0 mg, výše zmíněného diacylhydrezidového meziproductu ve 3,0 ml, N,N-dimethylformamidu, a vychlazeného na teplotu 0,0 °C, bylo přidáno 45,0 mg, oxychloridu fosforečného, a tato reakční směs byla míchána při teplotě místnosti nejprve po dobu 18,0 hodin, a poté při teplotě 90,0 °C po dobu 2,0 hodin. Po odstranění rozpouštědla za vakua, byl vzniklý zbytek přečištěn automatickou preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií, (HPCL), a bylo získáno 20,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

Podrobné experimentální údaje při použití postupu W)

M e z i p r o d u k t 65)

Příprava (2R,3R,4R,5S)-4-(acetyloxy)-5-{ 3-/(acetyloxy)-methyl/-isoxazol-5-yl}-2-(6- chlor-9H-purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3-yl-acetátu

Směs, připravená smícháním 1,08 g, 6-chlorpurinu, se 20,0 ml, 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazanu, byla zahřívána v atmosféře dusíku, při teplotě 100,0 °C, po dobu 2,50 hodiny.

Poté, po ochlazení, bylo rozpouštědlo z reakční směsi za vakua odstraněno, a zbytek byl azeotropicky zpracován s bezvodým toluenem, (2 x 2,50 ml), a směs byla poté odpařena do sucha, a byla získána bělavě zbarvená, pevná látka. ku které bylo přidáno v atmosféře dusíku 450,0 mg, 4R-acetoxy-2S-(3-acetoxy-methyl-isoxazol-5-yl)-5R-methoxy-tetrahydro-furan-3R-yl esteru kyseliny octové ve 15,0 ml, bezvodého acetonitrilu, a poté byl ku této reakční směsi, vychlazené na teplotu 0,0 °C, přidán trimethylsilyl trifluormethansulfonát, (1,40 ml),

Poté, co byla reakční směs vytemperována během 20,0 minut na teplotu 20,0 °C , byla zahřívána při teplotě 80,0 °C po dobu 16,0 hodin. Po ochlazení, byla směs nalita do 40,0 ml, nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, a následně byla extrahována 3x vždy se 70,0 ml, ethylacetátu. Po oddělení organické a vodné fáze, byly organické vrstvy spojeny, a po promytí se 50,0 ml, solanky byly vysušeny se síranem hořečnatým, a zahušťeny do sucha.

Byl získán surový produkt, který byl přečištěn urychlenou sloupcovou chromatografií na silikagelu, za použití směsi ethylacetát : cyklohexan, (1,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 310,0 mg, žádené, v nadpise uvedeného sloučeniny, ve formě čiré látky, olejovité konzistence.

LC/MS, (System C):

$R_t = 2,76$ minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 480,0/482,0/ MH^+ // $MH+2^+$ /;

P ř í k l a d 155)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-(6-{ / (1S,2S)-2-hydroxycyklopentyl/-amino } -9H-purin-9-yl)-5-/3-(hydroxymethyl)-isoxazol-5-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diolu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 20,0 mg, (2R,3R,4R,5S)-4-(acetyloxy)-5-{ 3-/ (acetyloxy)-methyl/-isoxazol-5-yl } -2-(6-chlor-9H-purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3-yl-acetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 65), ve 2,0 ml, isopropylalkoholu, bylo přidáno 0,043 ml, N,N-diisopropylethylaminu, a 11,40 mg, 2-hydroxycyklopentylaminu.hydrochloridu, a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 50,0 °C, v atmosféře dusíku, po dobu 18,0 hodin.

Poté, po ochlazení byla směs za vakuu odpařena do sucha, a výsledný zbytek byl přečištěn automatickou preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií, (HPCL), (gradientový profil 5,0% - 90,0% (II), po dobu 20,0 minut.

Byl získán meziprodukt ve formě triacetoxy chráněného produktu, ku kterému byl přidán 1,0 ml, methanolu, a 0,013 ml, t-butylaminu, a tato směs byla míchána při teplotě 0,0 °C po dobu 3,0 hodin. Po odpaření rozpouštědla za vakuu, bylo získáno 5,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

LC/MS, (System C):

R_t = 2,25 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 419,0, /MH⁺/;

Podrobné experimentální údaje při použití postupu W)

M e z i p r o d u k t 66)

Příprava (2R,3R,4R,5R)-4-(acetyloxy)-2-ethinyl-5-methoxytetrahydrofuran-3-yl-acetátu

Směs, připravená smícháním 0,965 g, 4R-ethinyl-6R-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxolu, se 1,0 ml, koncentrované kyseliny chlorovodíkové, ve 30,0 ml, methanolu, byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 6,0 hodin.

Poté, po odpaření methanolu za vakua, byl ku reakční směsi přidán další methanol, a směs byla dále zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 16,0 hodin. Po následném přidání 1,60 ml, pyridinu, byl methanol opět ze směsi za vakua odpařen, a po dalším přidání methanolu, byla směs za vakua odpařena do sucha.

Vzniklý zbytek byl rozpuštěn ve vysušeném dichlormethanu, a ku získanému roztoku bylo přidáno 1,60 ml, pyridinu, dále 25,0 mg, 4-dimethylaminopyridinu, a 1,37 ml, acetanhydridu, a tato směs byla míchána při teplotě 22,0 °C, v atmosféře dusíku, po dobu 18,0 hodin. Poté byla směs za vakua odpařena do sucha, a zbytek byl vytřepán mezi 100,0 ml, nasyceného vodného roztoku kyseliny citronové, (kyselina citronová = kyselina 2-hydroxypropen-1,2,3-trikarboxylová), a 2x se 75,0 ml, dichlormethanu.

Po oddělení organické a vodné fáze, byly organické vrstvy promyty se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, a po vysušení se síranem hořečnatým, byly za vakua odpařeny.

Bylo získáno 1,19 g, slabě žlutě zbarvené látky olejovité konzistence, která byla přečištěna chromatografií přes silikagel, (patrona Varian Bondelut, 10,0 g), za použití směsi ethylacetát : cyklohexan, (5,0 : 95,0 - 30,0 : 70,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 724,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bezbarvé látky, olejovité konzistence.

TLC, (SiO_2 , ethylacetát : cyklohexan; 25,0 : 75,0):

$R_f = 0,30$;

M e z i p r o d u k t 67)

Příprava (2R,3R,4R,5R)-4-(acetyloxy)-2-(6-chlor-9H-purin-9-yl)-5-ethynyltetrahydrofuran-3-yl-acetátu

Směs, připravená smícháním 250,0 mg, 6-chlorpurinu, se 660 ml, hexamethyldisilazenu, byla zahřívána za stálého míchání, v atmosféře dusíku, na olejové lázni při teplotě 130,0 °C, po dobu 2,0 hodin.

Poté byl přebytek reagens z reakční směsi za vakua odpařen, a zbytek byl azeotropicky zpracován s vysušeným toluenem, (3 x 5,0 ml), a byla získána slabě žlutě zbarvená pevná látka. Poté bylo 121,0 mg (2R,3R,4R,5R)-4-(acetyloxy)-2-ethynyl-5-methoxytetrahydrofuran-3-yl-acetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 66), rozpuštěno po azeotropickém zpracování s vysušeným toluenem, (2 x 5,0 ml), rozpuštěno ve vysušeném acetonitrilu, a získaný

roztok byl přidán ku silylovanému purinu, připravenému v předcházející, výše popsané operaci, a poté, po přidání 0,334 ml, trimethylsilyl-trifluormethansulfonátu, byla reakční směs zahřívána při teplotě 73,0 - 74,0 °C po dobu 2,0 hodin.

Poté byla směs nalita do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, a následně byla extrahována 3x se 60,0 ml, ethylacetátu. Po oddělení organické a vodné fáze, byly organické vrstvy promyty se solankou, a po vysušení se síranem hořečnatým, byly za vakuu odpařeny.

Bylo získáno 203,0 mg, žlutě zbarvené látky olejovité konzistence, která byla přečištěna chromatografií přes silikagel, (petrona Varian Bondelut), za použití směsi ethylacetát : cyklohexan, (10,0 : 90,0 - 60,0 : 40), jako leučního činidla.

Bylo získáno 84,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bezbarvé látky, gumovitého charakteru.

TLC, (SiO₂, ethylacetát : cyklohexan, 50,0 : 50,0):

R_F = 0,25;

M e z i p r o d u k t 68)

Příprava (2R,3R,4R,5R)-4-(acetyloxy)-2-/6-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl-oxy)-9H-purin-9-yl/-5-ethinyltetrahydrofuran-3-yl-acetátu

Směs, připravená smícháním 104,0 mg, (2R,3R,4R,5R)-4-(acetyloxy)-2-(6-chlor-9H-purin-9-yl)-5-ethinyltetrahydrofuran-3-yl-acetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 67), se 136,0 mg, 1-hydroxybenzotriazolu, ve 3,0 ml, vysušeného N,N-dimethylformamidu, byla zahřívána při teplotě 22,0 °C po dobu 45,0 hodin.

Poté byla reakční směs nalita do 50,0 ml, ledem vychlazeného, 1M roztoku kyseliny chlorovodíkové, a poté byla extrahována 3x vždy se 25,0 ml, dichlormethanu. Po oddělení organické a vodné fáze, byly organické vrstvy promyty nejprve se 20,0 ml, vody, a poté se 20,0 ml, nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, a po vysušení se síranem hořečnatým, byly za vakuu odpařeny.

Bylo získáno 148,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bezbarvé látky, gumovitého charakteru.

LC/MS, (System C):

R_t = 3,19 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 464,0, MH^+ /;

M e z i p r o d u k t 69)

Příprava (2R,3R,4R,5R)-4-(acetyloxy)-2-/6-(4-chlor-2-fluoranilin)-9H-purin-9-yl/-5-ethinyltetrahydrofuran-3-yl-acetátu

Směs, připravená smícháním (2R,3R,4R,5R)-4-(acetyloxy)-2-/6-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl-oxy)-9H-purin-9-yl/-5-ethinyltetrahydrofuran-3-yl-acetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 68), se 0,63 ml, 2-fluor-4-chloranilinu, byla zahřívána při teplotě 60,0 °C po dobu 22,50 hodiny.

Poté byla reakční směs přečištěna chromatografií přes silikagel, (Varian Bondelut petrona), za použití směsi ethylacetát : cyklohexan, (10,0 : 90,0 - 60,0 : 40,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 55,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

TLC, (SiO_2 , ethylacetát : cyklohexan, 50,0 : 50,0):

$R_f = 0,30$;

M e z i p r o d u k t 70)

(2R,3R,4R,6S)-4-(acetyloxy)-5-(3-bromisoxazol-5-yl)-2-/6-(4-chlor-2-fluoranilin)-9H-purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3-yl-acetátu

Směs, připravená smícháním 20,0 mg, (2R,3R,4R,5R)-4-(acetyl-pxy)-2-/6-(4-chlor-2-fluoranilin)-9H-purin-9-yl/-5-ethinyltetrahydrofuran-3-yl-acetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 69), dále 12,50 mg, di-bromformaldoximu, 39,0 mg, hydrogenuhlíčitanu sodného, 0,075 ml vody, a 1,50 ml, ethylacetátu, byla míchána při teplotě 22,0 °C, po dobu 88,0 hodin.

Vzniklá reakční směs byla vytřepána mezi 20,0 ml, vody, a 3x vždy s 10,0 ml, ethylacetátu, a po oddělení organické a vodné fáze byly spojené organické vrstvy promyty se solankou, a poté byly za vakuu odpařeny.

Zbytek, ve formě hnědě zbarvené látky gumovitého charakteru, byl přečištěn chromatografií na silikagelu, (patrone Varian Bondelut), za použití směsi ethylacetát : cyklohexan, (20,0 : 80,0 - 80,0 : 20,0), jako elučního činidla.

Bylo získáno 16,80 g, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bezbarvé látky, gumovitého charakteru.

LC/MS, (System C):

$R_t = 3,60$ minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z):

595,0; 597; $/\text{MH}^+/, / \text{MH}+2^+ /$;

P ř í k l a d 164)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-(3-bromisoxazol-5-yl)-5-/6-(4-chlor-2-fluoranilin)-9H-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diolu

Směs, připravená smícháním 16,80 mg, (2R,3R,4R,5S)-4-(acetyloxy)-5-(3-bromisoxazol-5-yl)-2-/6-(4-chlor-2-fluoranilin)-9H-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3-yl-acetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 70), se 0,08 ml, t-butyleminu v 0,60 ml, methanolu, byla reagována při teplotě 0,0 °C po dobu 1,50 hodiny, a poté byla odpeřena do sucha, a bylo získáno 16,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

LC/MS, (System C):

R_t = 3,22 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 511,0, /MH⁺/;

Podrobné experimentální údaje při použití postupu Wb)

P ř í k l a d 144)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/6-(4-chlor-2-fluoranilin)-9H-purin-9-yl/-5-(3-methylisoxazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diolu

Směs, připravená smícháním 20,0 mg, (2R,3R,4R,5R)-4-(acetyloxy)-2-(6-chlor-9H-purin-9-yl)-5-ethynyltetrahydrofuran-3-yl-acetátu, s 0,50 ml, bezvodého toluenu, byla dále smíchána se

0,006 ml, triethylaminu, dále 0,004 ml, nitroethanu, a 0,012 ml, fenylisokyanátu, a vzniklá reakční směs byla zahřívána při teplotě 100,0 °C po dobu 24,0 hodin.

Po ochlazení na teplotu místnosti byla směs ze vakuu zahuštěna, a výsledný zbytek byl přečištěn pomocí automatické preparativní vysokovýkonné kapalinové chromatografie, (HPCL), a byl získán meziprodukt, který byl po rozpuštění v bezvodém methanolu ochlazen na teplotu 0,0 °C, a poté byl reagován s 0,02 ml, t-butylaminu po dobu 1,0 hodiny.

Poté byla reakční směs ze vakuu zahuštěna, a bylo získáno 143,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

LC/MS, (System C):

R_t = 2,95 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 447,0, /MH⁺/;

Podrobné experimentální údaje při použití postupu X)

P ř í k l a d 130)

Příprava (2R,3R,4S,5R)-2-/6-(cyklopentylamino)-9H-purin-9-yl/-5-(1,5-dimethyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-tetrahydrofuran-3,4-diol-trifluoracetátu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 250,0 mg, { 9-/2,2-dimethyl-6R-(5-methyl-4H-/1,2,4/-triazol-3-yl)-tetrahydro-(3aR, 6aR)-furo-/3,4-d//1,3/-dioxol-4R-yl/-9H-purin-6-yl} -cyklopropyl-

aminu, v 10,0 ml, bezvodého toluenu, bylo přidáno 0,47 ml, dimethylformamid-dimethylacetátu, a vzniklá reakční směs byla zahřívána ze refluxu pod zpětným chladičem po dobu 7,0 hodin.

Poté byla reakční směs ochlazená na teplotu 20,0 °C, a za vakua byla zahuštěna. Výsledný zbytek byl přečištěn urychlenou chromatografií na sílkegelu, za použití směsi ethylacetát : methanol, (19,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Výsledný meziproduct byl smíchán se směsí kyselina trifluor-octová : voda, 9,0 : 1,0), a při teplotě 0,0 °C byl reagován po dobu 6,0 hodin. Poté byla reakční směs ze vakua zahuštěna, a po následném mechanickém zpracování a vyjmutí zbytku s ethylacetátem, bylo získáno 143,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

Analytické hodnocení sloučeniny dle sumárního vzorce

$C_{18}H_{24}N_8O_3 \cdot CF_3CO_2H \cdot 1,5 H_2O$:

Vypočteno :	C 44,40,	H 5,20,	N 20,70,	%
Nalezeno :	C 44,40,	H 4,80,	N 20,40,	%

Podrobné experimentální údaje při použití postupu Z)

M e z i p r o d u k t 71)

Příprava (24,3R,4R,5R)-4-(acetyloxy)-2-/(acetyloxy)-methyl/-5-/2-chlor-6-(4-chlor-2-fluoranilin)-9H-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3-yl-acetátu

Ku roztoku, připravenému rozpáštěním 1,0 g, 2,6-dichlor-9-(2,3,5-tri-O-acetyl-beta-D-ribofuranosyl)-9H-purinu, (viz

odborný časopis Canad.J.Chem., 59,(17), 2608,/1981/, autoři M.J.Robins a B.Uznanski), ve 25,0 ml, toluenu, bylo postupně přidáno 50,0 mg, palladiumacetátu, dále 0,50 ml, 4-chlor-2-fluoranilinu, a 120,0 mg, bis-/2-(difenylfosfin)-fenyl/-etheru, (viz odborný časopis Tett.Lett.,5327-5330,/1998/, autoři P.J.Sadighi, M.C.Harris a Buchwald S.L.), a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 20,0 °C po dobu 15,0 minut.

Po následném přidání 872,0 mg, uhličitenu cesného, byla reakční směs zahřívána při teplotě 90,0 °C po dobu 16,0 hodin. Poté byla reakční směs ochlazená na teplotu 20,0 °C, a vytřepána mezi 100,0 ml, ethylacetátu, a 100,0 ml, vody. Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta se 100,0 ml, solanky, a po vysušení se síranem hořečnatým, bylo rozpouštědlo ze vaku odstraněno.

Po přečištění zbytku urychlenou chromatografií na silikagelu, za použití směsi ethylacetát : cyklohexan, (1,0 : 1,0), jako elučního činidla, bylo získáno 400,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 556,0, /MH⁺/;

M e z i p r o d u k t 72)

Příprava /(3aR,4R,6R,6aR)-6-/2-chlor-6-(4-chlor-2-fluoranilin)-9H-purin-9-yl/-2,2-dimethyltetrahydrofuro-/3,4-yl//1,3/-dioxol-4-yl)-methanolu

Ku suspenzi, připravené nasuspendováním 400,0 mg, (2R,3R,4R,5R)-4-(acetyloxy)-2-/(acetyloxy)-methyl/-5-/2-chlor-6-(4-chlor-2-fluoranilin)-9H-purin-9-yl/-tetrahydrofuren-3-yl-acetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu

přípravy Meziproduktu 71), do 7,0 ml, methanolu, byly přidány 3 kapky 25%ního roztoku methoxidu sodného v methanolu, a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 20,0 °C po dobu 15,0 minut, kdy se směs vyčeřila.

Po dalším míchání reakční směsi při teplotě 20,0 °C po dobu 90,0 minut, se vytvořila sraženina, která byla izolována filtrací a poté byla sušena za vakua po dobu 16,0 hodin. Vzniklá sraženina byla rozpuštěna ve směsi, připravené smícháním 15,0 ml, acetonu, a 3,0 ml, 2,2-dimethoxypropanu, a ku vzniklému roztoku bylo přidáno 193,0 mg, kyseliny para-toluensulfonové, a tato směs byla míchána při teplotě 20,0 °C po dobu 3,0 hodin.

Po odstranění rozpouštědla ze směsi za vakua, byl zbytek rozpuštěn v 50,0 ml, ethylacetátu, a získaný roztok byl postupně promyt s 50,0 ml, vody, a s 30,0 ml, solanky, a po vysušení se síranem hořečnatým, bylo rozpouštědlo za vakua odstraněno. Po přečištění zbytku chromatografií na silikagelu, (patrona Varian Bondelut), za použití směsi cyklohexan : ethylacetát, (1,0 : 1,0), jako elučního činidla, bylo získáno 240,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené látky, pěnovitého charakteru.

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 470,0, /MH⁺/;

Podrobné experimentální údaje při použití postupu Y)

M e z i p r o d u k t 73)

Příprava terc.-butyl-4-/(9- { (2R,3R,4R,5S)-3,4-bis-(acetyloxy)-5-/3-(terc.-butyl)-isoxazol-5-yl/-tetrahydrofuran-2-yl } -9H-purin-6-yl)-amino/-piperidin-1-karboxylátu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 455,0 mg, 4R-acetoxy-5S-(3-terc.-butyl-isoxazol-5-yl)-2R-(6-chlor-purin-9-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl-esteru kyseliny octové, ve 20,0 ml, isopropanolu, bylo přidáno 785,0 mg, terc.-butyl-4-amino-1-piperidin-karboxylátu, a 1,03 ml, diisopropylethylaminu, a vzniklá reakční směs byla zahřívána při teplotě 95,0 °C po dobu 60,0 hodin.

Poté byla reakční směs ochlazená, a odpařena za vakua do sucha, a výsledný zbytek byl rozpuštěn ve 20,0 ml, pyridinu, a ku získanému roztoku bylo přidáno 19,0 ml, acetanhydridu. Poté byla reakční směs míchána při teplotě místnosti po dobu 16,0 hodin, a po odpaření za vakua byl zbytek rozpuštěn v 50,0 ml, ethylacetátu. Tento roztok byl poté vytřepán 2x s 50,0 ml, kyseliny citronové, (kyselina citronová = kyseliny 2-hydroxypropen-1,2,3-trikarboxylová), a po odělení organické a vodné fáze byly vodné vrstvy extrahovány se 100,0 ml, ethylacetátu.

Spojené ethylacetátové extrakty byly vysušeny se síranem hořečnatým, zfiltrvány a za vakua byly odpařeny.

Bylo získáno 500,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě žlutě zbarvené, pevné látky.

LC/MS, (System C):

R_t = 3,59 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 628,0, /MH⁺/;

M e z i p r o d u k t 74)

Příprava (2R,3R,4R,5S)-4-(acetyloxy)-5-/3-(terc.-butyl)-isoxazol-5-yl/-2-/6-(piperidin-4-yl-amino)-9H-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3-yl-acetátu

Roztok, připravený rozpuštěním 500,0 mg, terc.-butyl-4-/(9-{(2R,3R,4R,5S)-3,4-bis-(acetyloxy)-5-/3-(terc.-butyl)-isoxazol-5-tetrahydrofuran-2-yl}-9H-purin-6-yl)-amino/-piperidin-1-karboxylátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 73), ve 20,0 ml, směsi kyselina trifluoroctová : dichlormethan, (1,0 : 9,0), byl skladován v klidu při teplotě 3,0 °C po dobu 16,0 hodin.

Poté, po smíchání se 100,0 ml, nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, byla směs extrahována se 100,0 ml, dichlormethanu. Po oddělení organické a vodné fáze byla organická vrstva promyta se 100,0 ml, nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a poté byla za vakua odpeřena do sucha.

Bylo získáno 407,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě žlutě zbarvené, pevné látky, sklovitého charakteru.

LC/MS, (System C):

R_t = 2,45 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 528,0, /MH⁺/;

M e z i p r o d u k t 75)

Příprava (2R,3R,4R,5S)-4-(acetyloxy)-5-/3-(terc.-butyl)-isoxazol-5-yl/-2-(6-{/1-(methylsulfonyl)-piperidin-4-yl)-amino}-9H-purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3-yl-acetátu

Ku roztoku, připraveném rozpuštěním 40,0 mg, (2R,3R,4R,5S)-4-(acetyloxy)-5-/3-(terc.-butyl)-isoxazol-5-yl/-2-/6-(piperidin-4-yl-amino)-9H-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3-yl-acetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 74), ve 4,0 ml, tetrahydrofuranu, bylo

přidáno 0,0088 ml, methansulfonylchloridu, a 0,0212 ml, triethylminu, a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 20,0 °C, po dobu 16,0 hodin.

Poté byla směs vytřepána mezi ethylacetát, (2 x 100,0 ml), a 100,0 ml, vody, a po oddělení organické a vodné fáze, byly organické vrstvy promyty se 100,0 ml, vody, a po vysušení se síranem hořečnatým, byly za vakua odpařeny.

Bylo získáno 36,70 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bezbarvé látky, gumovitého charakteru.

LC/MS, (System C):

R_t = 3,20 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 606,0, /MH⁺/;

P ř í k l a d 167)

Příprava (2S,3S,4R,5R)-2-/3-(terc.-butyl)-isoxazol-5-yl/-5-(6-{/1-(methylsulfonyl)-piperidin-4-yl)-amino} -9H-purin-9-yl) - tetrahydrofuran-3,4-diolu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 36,70 mg, (2R,3R,4R,5S)-4-(acetyloxy)-5-/ 3-(terc.-butyl)-isoxazol-5-yl/-2-(6-{/1-(methylsulfonyl)-piperidin-4-yl/-amino} -9H-purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3-yl-acetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 75), ve 2,0 ml, vychlazeného methanolu, bylo přidáno 0,038 ml, terc.-butylaminu, při teplotě 0,0 °C, a vzniklá reakční směs byla skladována v klidu při teplotě 3,0 °C po dobu 1,50 hodiny.

Po následném odpaření směsi bylo získáno 30,80 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

LC/MS, (System C):

$R_t = 2,69$ minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): $522,0, /MH^+ /;$

Podrobné experimentální údaje při použití postupu Bb)

M e z i p r o d u k t 76)

Příprava (2R,3R,4R,5S)-4-(acetyloxy)-{ 3-/ (acetyloxy)-methyl/-isoxazol-5-yl } -2-/2-chlor-6-(4-chlor-2-fluorenilin)-9H-purin-9-yl)-tetrahydrofuran-3-yl-acetátu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 50,0 mg, 4R-acetoxy-5S-(3-acetoxymethyl-isoxazol-5-yl)-2R-(2,6-dichlor-purin-9-yl)-tetrahydro-furan-3R-yl esteru kyseliny octové, ve 2,0 ml, toluenu, bylo přidáno 2,20 mg, octanu palladnatého, (palladium(II)-acetát), dále 6,0 mg, 2,2-bis-(difenylfosfin)-1,1-binaftylu, a 28,50 mg, 4-chlor-2-fluorenilinu, a vzniklá reakční směs byla míchána v atmosféře dusíku, po dobu 20,0 minut.

Poté, po přidání 38,0 mg, uhličitenu cesného, byla reakční směs míchána dále při teplotě 80,0 °C po dobu 24,0 hodin. Po následném ochlazení, byla směs naředěna s 25,0 ml, ethylacetátu, a po postupném promytí s 25,0 ml, vody, a 25,0 ml, solanky, byla ze vakua odpařena.

Zbytek byl přečištěn automat.preperativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií, (HPCL), (gradientový profil 5,0 - 90,0,%), (II), po dobu 18,5 minuty), a bylo získáno 3,02 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě bílé zbarvené, pevné látky.

LC/MS, (System C):

R_t = 3,52 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 623,0, /MH⁺/;

Meziprodukt 77)

Příprava (2R,3R,4S,5S)-2-/ 2-chlor-6-(4-chlor-2-fluoranilin)-9H-purin-9-yl/-5-/3-(hydroxymethyl)-isoxazol-5-yl/-tetrahydrofuran-3,4-diolu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 4,02 mg, (2R,3R,4R,5S)-4-(acetyloxy)-5-{ 3-/(acetyloxy)-methyl/-isoxazol-5-yl} -2-/2-chlor-6-(4-chlor-2-fluoranilin)-9H-purin-9-yl/-tetrahydrofuran-3-yl-acetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného postupu přípravy Meziproduktu 76), při teplotě 0,0 °C, ve 2,0 ml, methanolu, bylo přidáno 0,012 ml, terc.-butyleminu, a vzniklá reakční směs byla ponechána stát v klidu při teplotě 0,0 °C po dobu 3,0 hodin.

Po následném odpaření rozpouštědla ze směsi za vakua, bylo získáno 2,48 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě žlutě zbarvené látky, gumovitého charakteru.

LC/MS, (System C):

R_t = 3,10 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 497,0, /MH⁺/;

Podrobné experimentální údaje při použití postupu Cc)

M e z i p r o d u k t 78)

Příprava (3aR,4S,6R,6aR)-N'-acetyl-/6-(4-chlor-2-fluoranilin)-9H-purin-9-yl/-2,2-dimethyltetrahydrofuro-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karbohydrezidu

Ku roztoku, připravenému za stálého míchání, a při teplotě 0,0 °C, rozpuštěním 50,0 mg, (3aR,4S,6R,6aR)-6-/6-(4-chlor-2-fluoranilin)-9H-purin-9-yl/-2,2-dimethyltetrahydrofuro-/3,4-d//1,3/-dioxol-4-karbohydrezidu, ve 2,0 ml, N,N'-dimethylformamidu, bylo přidáno 28,0 μ l diisopropylethyleminu, a 9,0 mg, acetylchloridu, a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 0,0 °C po dobu 5,0 hodin.

Poté byla reakční směs vytřepána mezi 20,0 ml, ethylacetátu, a 20,0 ml, vody, a po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta s 20,0 ml, solanky, a po vysušení se síranem hořečnatým bylo rozpouštědlo za vakua odstraněno.

Vzniklý zbytek byl přečištěn automat.preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií, (HPCL), (gradientový prodil 5,0 - 95,0 %, (II), během 18,5 minuty), a bylo získáno 25,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

LC/MS, :

R_t = 2,87 minuty;

Hmotnostní spektrometrie, (m/z): 506,0, /MH⁺/;

Následující stupně jsou enalogické s postupem A).

Pokusy s reporterovým genem

Agonistická účinnost byla měřena na vaječnickových buňkách čínského křečka, CHO s obsahem systému CRE/SPAP/HYG (CRE = cyklický prvek pro AMP, HYG = prvek pro odolnost proti hygromycinu, SPAP = prvek pro sekreci alkalické fosfatázy z placenty), po stimulaci cAMP dochází na základě tohoto systému k produkci SPAP. Byla použita buněčná linie po stálé transfekci genem pro lidský receptor adenosinu A1 nebo genem pro lidský receptor adenosinu A3 kromě svrchu uvedených prvků. Buňky byly nanесeny do vyhloubení ploten s 96 vyhloubeními s obsahem živného prostředí a byly inkubovány 1 hodinu při teplotě 37 °C. Pro měření účinnosti byly agonistické látky přidány do příslušných vyhloubení v koncentracích 10^{-10} až 10^{-5} M. Po 15 minutách byla provedena stimulace cAMP přidáním maximální koncentrace forskolinu. Všechny buňky pak byly inkubovány dalších 5 hodin při teplotě 37 °C, pak byly zchlazeny na teplotu místnosti, načež byl přidán substrát pro fosfatázu (p-nitrofenolfosfát, pNPP), který byl převeden působením SPAP na barevnou reakční složku, načež byla vyhloubení uvedené plotny odečtena příslušným zařízením. S odečtených hodnot je možno vypočítat závislost inhibice produkce SPAP, stimulované forskolinem působením agonisty na koncentraci. Jeden z použitých agonistů byl standardní neselektivní agonista, N-ethylcarboxamidadenosin, NECA, účinnost všech agonistů, podrobených této zkoušce pak byla vyjádřena relativně k účinnosti tohoto standardu NECA.

ECR = hodnota koncentrace, stejně účinné jako NECA, jehož účinnost se pokládá za 1.

Tabulka 2. Účinnost při zkoušce s reporterovým genem

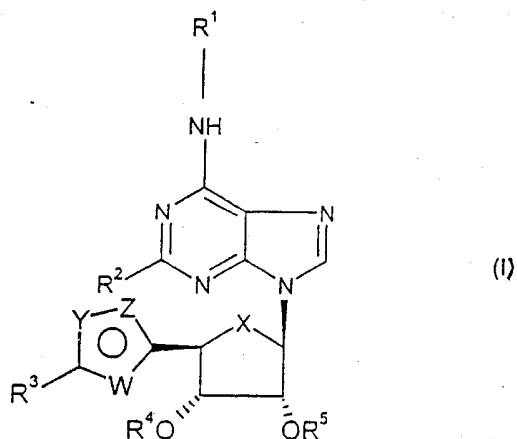
Příklad č.	Receptor A1 adenosinu ECR*	Receptor A3 adenosinu ECR*
3	4.16	152
4	5.65	152
6	1.71	134
12	2.28	254
14	5.8	1066.71
16	9.6	201
19	5.15	172
21	23.26	321
22	8.75	423
28	0.42	44.7
37	4.19	507
44	7.68	165.54
45	7.36	165.54
51	7.56	587.75
54	20.78	715.31
56	15.96	717.99
62	29.47	327
67	9.8	827.66
68	4.09	417.37
108	1.52	254
116	27.26	955
119	2.83	154
123	4.19	325.44
126	13.9	
127	0.21	21.62
129	15.5	>199
131	0.15	199.01
132	0.53	>22.4
133	25.47	466.92
134	3.28	>245.4

135	0.48	
136	1.95	
138	1.31	
139	10.64	228
141	12.08	228
143	19.6	>74.1
144	2.8	
145	24.9	
163	1.34	232
164	4.3	
177	2.01	122
178	7.42	>471
179	12.6	
180	18.1	>471
181	8.57	
182	3.48	

*ECR = koncentrace relativne ke koncentraci NECA,
která se pokládá za 1 (viz popis u pokusu
s reporterovým genem)

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Adenosinové deriváty obecného vzorce I



kde X znamená O nebo CH₂,

R² znamená C1-C3alkyl, C1-C3alkoxyskupinu, atom halogenu nebo atom vodíku,

R³ znamená atom vodíku, fenyl, popřípadě substituovaný atomem halogenu, 5 nebo 6-člennou heteroarylovou skupinu, C1-C6alkoxyskupinu, C1-C6alkylO(CH₂)_n, kde n znamená 0 až 6, C3-C7cykloalkyl, C1-C6hydroxyalkyl, atom halogenu, C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, C1-C6alkenyl nebo C1-C6alkinyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním atomem halogenu,

Y a Z znamenají O, N, CH nebo N(C1-C6alkyl),

W znamená CH, O, N, S nebo N(C1-C6alkyl),

příčemž alespoň jeden ze symbolů W a Z znamená heteroatom a v případě, že Y, Z a/nebo W znamená atom dusíku, je zřejmá nepřítomnost dalšího atomu vodíku,

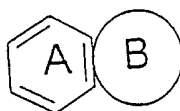
za předpokladu, že v případě, že W znamená skupinu CH,

Z znamená atom dusíku a Y atom kyslíku, má R³ význam, odlišný od atomu vodíku,

R⁴ a R⁵ nezávisle znamenají atom vodíku nebo C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

R^1 znamená atom vodíku nebo některou ze skupin

- (1) $-(alk)_n-C_3-C_7$ cykloalkyl, včetně přemostěné cykloalkylové skupiny, přičemž cykloalkylová skupina je popřípadě substituována alespoň jedním substituentem ze skupiny OH, atom halogenu, C1-C3alkoxyskupina, (alk) znamená C1-C3alkylenovou skupinu a n znamená 0 nebo 1,
- (2) alifatickou heterocyklickou skupinu, obsahující 4 až 6-členné kruhy s obsahem alespoň jednoho heteroatomu ze skupiny O, N nebo S, popřípadě substituované alespoň jedním substituentem ze skupiny C1-C3alkyl, $-CO_2-C_1-C_4$ alkyl, $-CO(C_1-C_3alkyl)$, $-S(=O)_n-C_1-C_3alkyl$, $-CONR^aR^b$, kde R^a a R^b nezávisle znamenají atom vodíku nebo C1-C3alkyl, nebo $=O$ a v případě, že heterocyklický kruh obsahuje atom síry, je tento atom síry popřípadě substituován skupinou $(=O)_n$, kde n znamená 1 nebo 2,
- (3) C1-C12alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě obsahující v alkylovém řetězci jednu nebo větší počet skupin O, $S(=O)_n$, kde n znamená 0, 1 nebo 2 a N, alkylové skupiny jsou popřípadě substituovány jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny fenyl, atom halogenu, hydroxyskupina, C3-C7cykloalkyl nebo NR^aR^b , kde R^a a R^b nezávisle znamenají atom vodíku, C3-C7cykloalkyl nebo C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovaný C3-C7cykloalkylovým zbytkem,
- (4) kondenzovaný bicyklický aromatický kruh vzorce



kde B znamená 5 nebo 6-členný heterocyklický aromatický kruh, obsahující alespoň jeden heteroatom ze skupiny O, N

nebo S, přičemž bicyklický kruh je vázán na atom dusíku ve sloučenině vzorce I přes atom v kruhu A a kruh B je popřípadě substituován skupinou $\text{-CO}_2\text{-C1-C3alkyl}$,

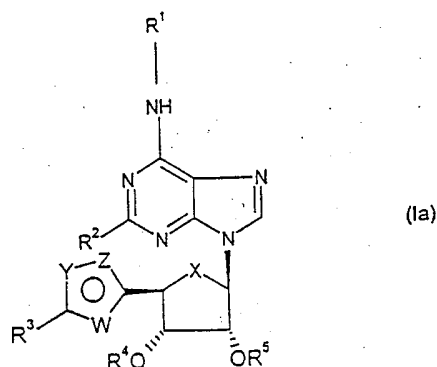
(5) fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny atom halogenu, SO_3H , $\text{-(alk)}_n\text{OH}$, $\text{-(alk)}_n\text{-kyanoskupina}$, $\text{-(O)}_n\text{-C1-C6alkyl}$, popřípadě substituovaný alespoň jedním atomem halogenu, $\text{-(alk)}_n\text{nitroskupina}$, $\text{-(O)}_m\text{-(alk)}_n\text{-CO}_2\text{R}^c$, $\text{-(alk)}_n\text{-CONR}^c\text{R}^d$, $\text{-(alk)}_n\text{-COR}^c$, $\text{-(alk)}_n\text{-SOR}^e$, $\text{-(alk)}_n\text{-SO}_2\text{R}^e$, $\text{-(alk)}_n\text{-SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{-(alk)}_n\text{OR}^c$, $\text{-(alk)}_n\text{-(CO)}_m\text{-NHSO}_2\text{R}^e$, $\text{-(alk)}_n\text{-NHCOR}^c$, $\text{-(alk)}_n\text{NR}^c\text{R}^d$, kde n a m znamenají 0 nebo 1 a alk znamená C1-C6alkylenovou skupinu nebo C2-C6alkenylovou skupinu,

(6) fenylovou skupinu, substituovanou 5 nebo 6-člennou heterocyklickou aromatickou skupinou, přičemž tato heterocyklická aromatická skupina je popřípadě substituována C1-C3alkylovou skupinou nebo skupinou $\text{-NR}^c\text{R}^d$,

R^c a R^d nezávisle znamenají atom vodíku nebo C1-C3alkyl nebo v případě skupiny $\text{-NR}^c\text{R}^d$ mohou tyto substituenty tvořit s atomem dusíku 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh, popřípadě obsahující další heteroatomy, přičemž tento heterocyklický kruh je popřípadě dále substituován alespoň jednou C1-C3alkylovou skupinou, R^e znamená C1-C3alkyl,

jakož i soli a solváty těchto sloučenin, zvláště fyziologicky přijatelné soli a solváty pro použití k léčebným účelům, uvedené deriváty jsou agonisty na adenosinovém receptoru A1.

2. Adenosinové deriváty obecného vzorce Ia



kde X znamená O nebo CH₂,

R² znamená C1-C3alkyl, C1-C3alkoxyskupinu, atom halogenu nebo atom vodíku,

R³ znamená atom vodíku, fenyl, popřípadě substituovaný atomem halogenu, 5 nebo 6-členný heteroaryl, C1-C6alkoxyskupinu, C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovaný alespoň jedním atomem halogenu, C3-C7cykloalkyl, C1-C6hydroxyalkyl nebo atom halogenu,

Y a Z znamenají O, N nebo CH,

W znamená CH, O, N nebo S,

příčemž alespoň jedna skupina W a Z znamená heteroatom a v případě, že Y, Z a/nebo W znamená atom dusíku, je zřejmá přítomnost nebo nepřítomnost dalšího atomu vodíku, za předpokladu, že v případě, že W znamená CH, Z znamená atom dusíku a Y znamená atom kyslíku, má R³ význam, odlišný od atomu vodíku,

R⁴ a R⁵ nezávisle znamenají atom vodíku nebo C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem.

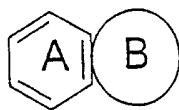
R¹ znamená atom vodíku nebo některou ze skupin

(1) $-(\text{alk})_n\text{-C3-C7cykloalkyl}$, včetně přemostěné cykloalkylové skupiny, přičemž cykloalkylová skupina je popřípadě substituována alespoň jedním substituentem ze skupiny OH, atom halogenu, C1-C3alkoxyskupina, (alk) znamená C1-C3alkylenovou skupinu a n znamená 0 nebo 1,

(2) alifatickou heterocyklickou skupinu, obsahující 4 až 6-členné kruhy s obsahem alespoň jednoho heteroatomu ze skupiny O, N nebo S, popřípadě substituované alespoň jedním substituentem ze skupiny C1-C3alkyl, $-\text{CO}_2\text{-C1-C4alkyl}$, $-\text{CO}(\text{C1-C3alkyl})$, $-\text{S}(=\text{O})_n\text{-C1-C3alkyl}$, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$, kde R^a a R^b nezávisle znamenají atom vodíku nebo C1-C3alkyl, nebo $=\text{O}$ a v případě, že heterocyklický kruh obsahuje atom síry, je tento atom síry popřípadě substituován skupinou $(=\text{O})_n$, kde n znamená 1 nebo 2,

(3) C1-C12alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě obsahující v alkylovém řetězci jednu nebo větší počet skupin O, $\text{S}(=\text{O})_n$, kde n znamená 0, 1 nebo 2 a N, alkylové skupiny jsou popřípadě substituovány jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny fenyl, atom halogenu, hydroxyskupina, C3-C7cykloalkyl nebo NR^aR^b , kde R^a a R^b nezávisle znamenají atom vodíku, C3-C7cykloalkyl nebo C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovaný C3-C7cykloalkylovým zbytkem,

(4) kondenzovaný bicyklický aromatický kruh vzorce



kde B znamená 5 nebo 6-členný heterocyklický aromatický kruh, obsahující alespoň jeden heteroatom ze skupiny O, N nebo S, přičemž bicyklický kruh je vázán na atom dusíku ve sloučenině vzorce I přes atom v kruhu A a kruh B je popřípadě substituován skupinou $-\text{CO}_2\text{-C1-C3alkyl}$,

(5) fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny atom halogenu, SO_3H , $-(\text{alk})_n\text{OH}$, $-(\text{alk})_n\text{-kyanoskupina}$, $-(\text{O})_n\text{-C1-C6alkyl}$, popřípadě substituovaný alespoň jedním atomem halogenu, $-(\text{alk})_n\text{nitroskupina}$, $-(\text{O})_m\text{-(alk)}_n\text{-CO}_2\text{R}^c$, $-(\text{alk})_n\text{-CONR}^c\text{R}^d$, $-(\text{alk})_n\text{-COR}^c$, $-(\text{alk})_n\text{-SOR}^e$, $-(\text{alk})_n\text{-SO}_2\text{R}^e$, $-(\text{alk})_n\text{-SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-(\text{alk})_n\text{OR}^c$, $-(\text{alk})_n\text{-(CO)}_m\text{-NHSO}_2\text{R}^e$, $-(\text{alk})_n\text{-NHCOR}^c$, $-(\text{alk})_n\text{NR}^c\text{R}^d$, kde n a m znamenají 0 nebo 1 a alk znamená C1-C6alkylenovou skupinu nebo C2-C6alkenylovou skupinu,

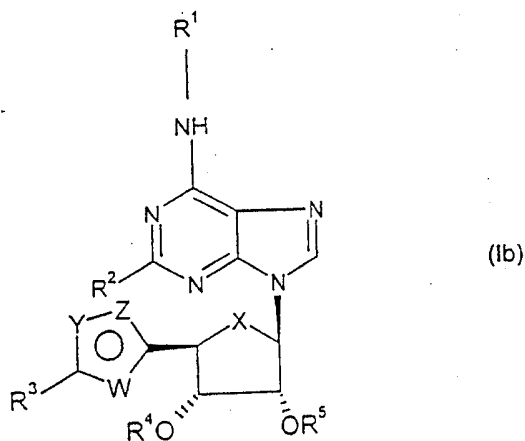
(6) fenylovou skupinu, substituovanou 5 nebo 6-člennou heterocyklickou aromatickou skupinou, přičemž tato heterocyklická aromatická skupina je popřípadě substituována C1-C3alkylovou skupinou nebo skupinou $-\text{NR}^c\text{R}^d$,

R^c a R^d nezávisle znamenají atom vodíku nebo C1-C3alkyl nebo v případě skupiny $-\text{NR}^c\text{R}^d$ mohou tyto substituenty tvořit s atomem dusíku 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh, popřípadě obsahující další heteroatomy, přičemž tento heterocyklický kruh je popřípadě dále substituován alespoň jednou C1-C3alkylovou skupinou,

R^e znamená C1-C3alkyl,

jakož i soli a solváty těchto sloučenin, zvláště fyziologicky přijatelné soli a solváty pro použití k léčebným účelům, uvedené deriváty jsou agonisty na adenosinovém receptoru A1.

3. Adenosinové deriváty obecného vzorce Ib



kde X znamená O nebo CH₂,

R² znamená C1-C3alkyl, C1-C3alkoxyskupinu, atom halogenu nebo atom vodíku,

R³ znamená atom vodíku, fenyl, popřípadě substituovaný atomem halogenu, 5 nebo 6-člennou heteroarylovou skupinu, C1-C6alkoxyskupinu, C1-C6alkylO(CH₂)_n, kde n znamená 0 až 6, C3-C7cykloalkyl, C1-C6hydroxyalkyl, atom halogenu, C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, C1-C6alkenyl nebo C1-C6alkinyl, popřípadě substituovaný alespoň jedním atomem halogenu,

Y a Z znamenají O, N, CH nebo N(C1-C6alkyl),

W znamená CH, O, N, S nebo N(C1-C6alkyl),

příčemž alespoň jeden ze symbolů W a Z znamená heteroatom

a v případě, že Y, Z a/nebo W znamená atom dusíku, je

zřejmá nepřítomnost dalšího atomu vodíku,

za předpokladu, že v případě, že W znamená skupinu CH,

Z znamená atom dusíku a Y atom kyslíku, má R³ význam,

odlišný od atomu vodíku,

R^4 a R^5 nezávisle znamenají atom vodíku nebo C1-C6alkyl s
přímým nebo rozvětveným řetězcem,
 R^1 znamená atom vodíku nebo některou ze skupin

(1) $-(alk)_n-C3-C7$ cykloalkyl, včetně přemostěné
cykloalkylové skupiny, přičemž cykloalkylová skupina je
popřípadě substituována alespoň jedním substituentem ze
skupiny OH, atom halogenu, C1-C3alkoxyskupina, (alk)
znamená C1-C3alkylenovou skupinu a n znamená 0 nebo 1,

(2) alifatickou heterocyklickou skupinu, obsahující 4 až
6-členné kruhy s obsahem alespoň jednoho heteroatomu ze
skupiny O, N nebo S, popřípadě substituované alespoň
jedním substituentem ze skupiny C1-C3alkyl, $-CO_2-C1-$
 $-C4alkyl$, $-CO(C1-C3alkyl)$, $-S(=O)_n-C1-C3alkyl$, $-CONR^aR^b$,
kde R^a a R^b nezávisle znamenají atom vodíku nebo
C1-C3alkyl, nebo $=O$ a v případě, že heterocyklický kruh
obsahuje atom síry, je tento atom síry popřípadě
substituován skupinou $(=O)_n$, kde n znamená 1 nebo 2,

(3) C1-C12alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem,
popřípadě obsahující v alkylovém řetězci jednu nebo větší
počet skupin O, $S(=O)_n$, kde n znamená 0, 1 nebo 2 a N,
alkylové skupiny jsou popřípadě substituovány jedním nebo
větším počtem substituentů ze skupiny fenyl, atom
halogenu, hydroxyskupina, C3-C7cykloalkyl nebo NR^aR^b , kde
 R^a a R^b nezávisle znamenají atom vodíku, C3-C7cykloalkyl
nebo C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem,
popřípadě substituovaný C3-C7cykloalkylovým zbytkem,

(4) kondenzovaný bicyklický aromatický kruh vzorce



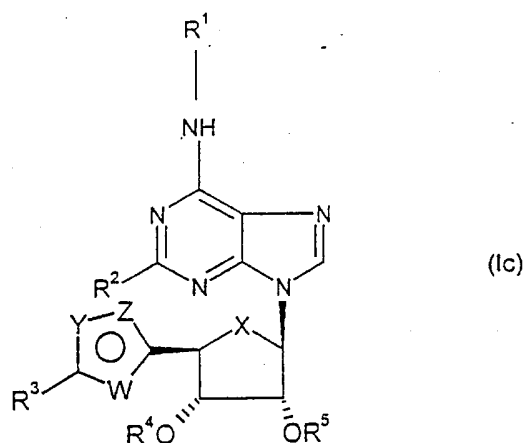
kde B znamená 5 nebo 6-členný heterocyklický aromatický kruh, obsahující alespoň jeden heteroatom ze skupiny O, N nebo S, přičemž bicyklický kruh je vázán na atom dusíku ve sloučenině vzorce I přes atom v kruhu A a kruh B je popřípadě substituován skupinou $-\text{CO}_2\text{-C1-C3alkyl}$,

(5) fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny atom halogenu, SO_3H , $-(\text{alk})_n\text{OH}$, $-(\text{alk})_n\text{-kyanoskupina}$, $-(\text{O})_n\text{-C1-C6alkyl}$, popřípadě substituovaný alespoň jedním atomem halogenu, $-(\text{alk})_n\text{nitroskupina}$, $-(\text{O})_m\text{-(alk)}_n\text{-CO}_2\text{R}^c$, $-(\text{alk})_n\text{-CONR}^c\text{R}^d$, $-(\text{alk})_n\text{-COR}^c$, $-(\text{alk})_n\text{-SOR}^e$, $-(\text{alk})_n\text{-SO}_2\text{R}^e$, $-(\text{alk})_n\text{-SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-(\text{alk})_n\text{OR}^c$, $-(\text{alk})_n\text{-(CO)}_m\text{-NHSO}_2\text{R}^e$, $-(\text{alk})_n\text{-NHCOR}^c$, $-(\text{alk})_n\text{NR}^c\text{R}^d$, kde n a m znamenají 0 nebo 1 a alk znamená C1-C6alkylenovou skupinu nebo C2-C6alkenylovou skupinu,

(6) fenylovou skupinu, substituovanou 5 nebo 6-člennou heterocyklickou aromatickou skupinou, přičemž tato heterocyklická aromatická skupina je popřípadě substituována C1-C3alkylovou skupinou nebo skupinou $-\text{NR}^c\text{R}^d$, R^c a R^d nezávisle znamenají atom vodíku nebo C1-C3alkyl nebo v případě skupiny $-\text{NR}^c\text{R}^d$ mohou tyto substituenty tvořit s atomem dusíku 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh, popřípadě obsahující další heteroatomy, přičemž tento heterocyklický kruh je popřípadě dále substituován alespoň jednou C1-C3alkylovou skupinou, R^e znamená C1-C3alkyl,

za předpokladu, že v případě, že R^4 i R^5 znamenají atomy vodíku a R^2 znamená atom halogenu, má R^3 význam, odlišný od methylové, ethylové, n-propylové, isopropylové nebo cyklopropylové skupiny, od skupiny $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ a od C1-C3alkoxyskupiny, jakož i soli a solváty těchto sloučenin, zvláště jejich fyziologicky přijatelné soli a solváty.

4. Adenosinové deriváty obecného vzorce Ic



kde X znamená O nebo CH_2 ,

R^2 znamená C1-C3alkyl, C1-C3alkoxyskupinu, atom halogenu nebo atom vodíku,

R^3 znamená atom vodíku, fenyl, popřípadě substituovaný atomem halogenu, 5 nebo 6-členný heteroaryl,

C1-C6alkoxyskupinu, C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovaný alespoň jedním atomem halogenu, C3-C7cykloalkyl, C1-C6hydroxyalkyl nebo atom halogenu,

Y a Z znamenají O, N nebo CH,

W znamená CH, O, N nebo S,

příčemž alespoň jedna skupina W a Z znamená heteroatom a v případě, že Y, Z a/nebo W znamená atom dusíku, je zřejmá přítomnost nebo nepřítomnost dalšího atomu vodíku, za předpokladu, že v případě, že W znamená CH, Z znamená atom dusíku a Y znamená atom kyslíku, má R^3 význam, odlišný od atomu vodíku, R^4 a R^5 nezávisle znamenají atom vodíku nebo C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem.

R^1 znamená atom vodíku nebo některou ze skupin

(1) $-(alk)_n$ -C3-C7cykloalkyl, včetně přemostěné cykloalkylové skupiny, přičemž cykloalkylová skupina je popřípadě substituována alespoň jedním substituentem ze skupiny OH, atom halogenu, C1-C3alkoxyskupina, (alk) znamená C1-C3alkylenovou skupinu a n znamená 0 nebo 1,

(2) alifatickou heterocyklickou skupinu, obsahující 4 až 6-členné kruhy s obsahem alespoň jednoho heteroatomu ze skupiny O, N nebo S, popřípadě substituované alespoň jedním substituentem ze skupiny C1-C3alkyl, $-CO_2$ -C1-C4alkyl, $-CO(C1-C3alkyl)$, $-S(=O)_n$ -C1-C3alkyl, $-CONR^aR^b$, kde R^a a R^b nezávisle znamenají atom vodíku nebo C1-C3alkyl, nebo $=O$ a v případě, že heterocyklický kruh obsahuje atom síry, je tento atom síry popřípadě substituován skupinou $(=O)_n$, kde n znamená 1 nebo 2,

(3) C1-C12alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě obsahující v alkylovém řetězci jednu nebo větší počet skupin O, $S(=O)_n$, kde n znamená 0, 1 nebo 2 a N, alkylové skupiny jsou popřípadě substituovány jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny fenyl, atom

halogenu, hydroxyskupina, C3-C7cykloalkyl nebo $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$, kde R^{a} a R^{b} nezávisle znamenají atom vodíku, C3-C7cykloalkyl nebo C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovaný C3-C7cykloalkylovým zbytkem,

(4) kondenzovaný bicyklický aromatický kruh vzorce



kde B znamená 5 nebo 6-členný heterocyklický aromatický kruh, obsahující alespoň jeden heteroatom ze skupiny O, N nebo S, přičemž bicyklický kruh je vázán na atom dusíku ve sloučenině vzorce I přes atom v kruhu A a kruh B je popřípadě substituován skupinou $-\text{CO}_2\text{-C1-C3alkyl}$,

(5) fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny atom halogenu, SO_3H , $-(\text{alk})_n\text{OH}$, $-(\text{alk})_n\text{-kyanoskupina}$, $-(\text{O})_n\text{-C1-C6alkyl}$, popřípadě substituovaný alespoň jedním atomem halogenu, $-(\text{alk})_n\text{nitroskupina}$, $-(\text{O})_m\text{-(alk)}_n\text{-CO}_2\text{R}^{\text{c}}$, $-(\text{alk})_n\text{-CONR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-(\text{alk})_n\text{-COR}^{\text{c}}$, $-(\text{alk})_n\text{-SOR}^{\text{e}}$, $-(\text{alk})_n\text{-SO}_2\text{R}^{\text{e}}$, $-(\text{alk})_n\text{-SO}_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-(\text{alk})_n\text{OR}^{\text{c}}$, $-(\text{alk})_n\text{-(CO)}_m\text{-NHSO}_2\text{R}^{\text{e}}$, $-(\text{alk})_n\text{-NHCOR}^{\text{c}}$, $-(\text{alk})_n\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, kde n a m znamenají 0 nebo 1 a alk znamená C1-C6alkylenovou skupinu nebo C2-C6alkenylovou skupinu,

(6) fenylovou skupinu, substituovanou 5 nebo 6-člennou heterocyklickou aromatickou skupinou, přičemž tato heterocyklická aromatická skupina je popřípadě substituována C1-C3alkylovou skupinou nebo skupinou $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$,

R^c a R^d nezávisle znamenají atom vodíku nebo C1-C3alkyl nebo v případě skupiny $-NR^cR^d$ mohou tyto substituenty tvořit s atomem dusíku 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh, popřípadě obsahující další heteroatomy, přičemž tento heterocyklický kruh je popřípadě dále substituován alespoň jednou C1-C3alkylovou skupinou,

R^e znamená C1-C3alkyl,

za předpokladu, že v případě, že R^4 i R^5 znamenají atomy vodíku a R^2 znamená atom halogenu, má R^3 význam, odlišný od methylové, ethylové, n-propylové, isopropylové nebo cyklopropylové skupiny, od skupiny $CH(OH)CH_3$ a od C1-C3alkoxyskupiny,

jakož i soli a solváty těchto sloučenin, zvláště jejich fyziologicky přijatelné soli a solváty.

5. Adenosinové deriváty obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 s malou nebo žádnou agonistickou účinností na receptoru A3.

6. Adenosinové deriváty obecného vzorce I podle nároků 1 až 5, v nichž heterocyklické skupiny s obsahem W, Y a Z zahrnují isoxazolovou, oxadiazolovou, pyrazolovou, oxazolovou, triazolovou a thiadiazolovou skupinu.

7. Adenosinové deriváty obecného vzorce I podle nároků 1 až 6, v nichž heterocyklické skupiny s obsahem W, Y a Z jsou isoxazolová skupina a 1,2,4- a 1,3,4-oxadiazolová skupina.

8. Adenosinové deriváty obecného vzorce I podle nároků 1 až 7, v nichž R^2 znamená atom vodíku, methyl,

methoxyskupinu nebo atom halogenu, s výhodou atom vodíku nebo chloru.

9. Adenosinové deriváty obecného vzorce I podle nároků 1 až 8, v nichž R^1 znamená skupinu $(alk)_n-C3-C6$ cykloalkyl, kde n znamená 0 nebo 1 a cykloalkylová část je nesubstituovaná nebo je substituována alespoň jedním substituentem ze skupiny atom halogenu, zvláště fluoru a hydroxyskupina, $n = 0$.

10. Adenosinové deriváty obecného vzorce I podle nároků 9, v nichž cykloalkylová část je nesubstituována nebo je substituována jednou skupinou OH.

11. Adenosinové deriváty obecného vzorce I podle nároků 10, v nichž cykloalkylová skupina obsahuje v kruhu 5 atomů uhlíku.

12. Adenosinové deriváty obecného vzorce I podle nároků 1 až 8, v nichž R^1 znamenají substituovanou nebo nesubstituovanou alifatickou heterocyklickou skupinu, přičemž substituent se volí ze skupiny $-CO_2-C1-C4$ alkyl.

13. Adenosinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 12, v nichž je alifatická heterocyklická skupina nesubstituovaná nebo v případě, že substituentem je $-CO_2-C1-C4$ alkyl, je heteroatomem atom dusíku a substituent je přímo vázán na atom dusíku v kruhu.

14. Adenosinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 12 a 13, v nichž je heterocyklický kruh 6-členný.

15. Adenosinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 14, v nichž heterocyklický kruh obsahuje pouze 1 heteroatom ze skupiny O, N nebo S.

16. Adenosinové deriváty obecného vzorce I podle nároků 1 až 8, v nichž R^1 znamená C1-C6alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě s řetězcem, přerušeným alespoň jednou skupinou $S(=O)_n$ a/nebo N, přičemž v případě, že se v řetězci nachází skupina $S(=O)_n$, znamená n s výhodou 1 nebo 2 a skupina je nesubstituovaná nebo je substituována alespoň jednou hydroxyskupinou.

17. Adenosinové deriváty obecného vzorce I podle nároků 1 až 8, v nichž R^1 znamená fenyl, substituovaný 1 nebo 2 substituenty ze skupiny hydroxyskupina, alkyl, zvláště C1-C4alkyl a atom halogenu.

18. Adenosinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 17, v nichž je fenyl disubstituován v poloze 2,4.

19. Adenosinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 16 a 17, v nichž oběma substituenty jsou atomy halogenu.

20. Adenosinové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 19, v nichž R^4 i R^5 znamenají atomy vodíku.

21. Adenosinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 ze skupiny:

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-terc.butyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-5-
-[6-(tetrahydropyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-
-tetrahydrofuran-3,4-diol,

ethylester kyseliny 4-{9-[5S-(5-terc.butyl-
-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3R,4S-dihydroxytetrahydrofuran-
-2R-yl]-9H-purin-6-ylamino}-piperidin-1-karboxylové,
(2S,3S,4R,5R)-2-(5-isopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-5-[6-
-(tetrahydropyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-
-3,4-diol,

ethylester kyseliny 4-{9-[5S-(5-cyklopropyl-
-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3R,4S-dihydroxytetrahydrofuran-
-2R-yl]-9H-purin-6-ylamino}-piperidin-1-karboxylové,
(2S,3S,4R,5R)-2-(5-terc.butyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-5-
-[6-(4-chloro-2-fluorofenylamino)-purin-9-yl]-
-tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2S,3S,4R,5R)-2-(5-ethyloxazol-2-yl)-5-[6-
-(tetrahydropyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-
-3,4-diol,
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-
-[6-(2S-hydroxycyklopent-(S)-ylamino)-purin-9-yl]-
-tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-terc.butyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-
-[6-(2S-hydroxycyklopent-(S)-ylamino)-purin-9-yl]-
-tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-
-[6-(tetrahydropyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-
-tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-terc.butylisoxazol-5-yl)-5-[6-
-(tetrahydropyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-tetrahydrofuran-
-3,4-diol,

ethyl 4-({9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-dihydroxy-5-(3-methyl-
-1,2,4-oxadiazol-5-yl)tetrahydrofuran-2-yl]-9H-purin-6-
-yl}amino)piperidin-1-karboxylát,
(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(terc.butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-
-[6-[(cyklopropylmethyl)amino]-9H-purin-9-

-yl}tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(terc.butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-
 -[6-[(isobutylamino)-9H-purin-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-
 -diol,
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-5-3-
 -isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
 2-({9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-dihydroxy-5-(3-isopropyl-1,2,4-
 -oxadiazol-5-yl)tetrahydrofuran-2-yl]-9H-purin-6-
 -yl}amino)-N-methylethansulfonamid,
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(3,4-difluoroanilin)-9H-purin-9-yl]-5-
 -(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-
 -diol,
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chloro-2-fluoroanilin)-9H-purin-9-
 -yl]-5-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-
 -yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3S,4R,5R)-2-[5-(terc.butyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-5-
 -[6-(4chloro-2-fluoroanilin)-9H-purin-9-
 -yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2-chloro-4-fluoroanilin)-9H-purin-9-
 -yl]-5-(5-isopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-
 -yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2S,3S,4R,5R)-2-(5-cyklopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-
 -[6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-9H-purin-9-
 -yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2S,3S,4R,5R)-2-[5-(terc.butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-
 -[6-(2-chloro-4-fluoroanilin)-9H-purin-9-
 -yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-yl]-5-{6[(1,1-
 -dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amino]-9H-purin-9-
 -yl}tetrahydrofuran-3,4-diol,
 2-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[(terc.butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-
 -yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]-9H-purin-6-

-yl) amino] -N-ethylethansulfonamid,
 2-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[(terc.butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]-9H-purin-6-yl) amino] -N-(3-methylfenyl) ethylethansulfonamid,
 2-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-dihydroxy-5-(5-methyl-1,3-oxazol-2-yl)-9H-purin-9-yl) tetrahydrofuran-2-yl]-9H-purin-6-yl) amino] -N-methylethansulfonamid,
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(cyklopentylamino)-9H-purin-9-yl]-5-[3-(methoxymethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl] tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2S,3S,4R,5R)-2-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-[6-(isopropylamino)-9H-purin-9-yl] tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5S)-2-(6-[(1S,2S)-2-hydroxycyklopentyl] amino)-9H-purin-9-yl)-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl) tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5S)-2-{2-chloro-6[(1-ethylpropyl) amino]-9H-purin-9-yl}-5-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl) tetrahydrofuran-3,4-diol formate (1:2),
 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-chloro-6-(1-ethylpropylamino)-purin-9-yl]-5-(3-cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-tetrahydrofuran-3,4-dioldimravenčan,
 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-9H-purin-9-yl] tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-(6-[(1S,2S)-2-hydroxycyklopentyl] amino)-9H-purin-9-yl) tetrahydrofuran-3,4-diol,
 ethyl 4-[(9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]-9H-purin-6-yl) amino] piperidine-1-karboxylát,
 (2R,3S,4R,5R)-2-[5-(terc.butyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-5-[6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-9H-purin-9-

-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3S,4R,5R)-2-(5-isopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-[6-
 -(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-9H-purin-9-
 -yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-chloro-6-(2-chloro-4-fluoroanilin)-9H-
 -purin-9-yl]-5-(5-methyl-1,3-oxazol-2-yl)tetrahydrofuran-
 -3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chloro-2-fluoroanilin)-9H-purin-9-
 -yl]-5-(3-methylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chloro-2-fluoroanilin)-9H-purin-9-
 -yl]-5-(3-propylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-chloro-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-
 -ylamino)-9H-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-
 -yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
 ethyl 4-({2-chloro-9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-ethylisoxazol-5-
 -yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]-9H-purin-6-
 -yl}amino)piperidin-1-karboxylát,
 (2R,3R,4S,5S)-2-(2-chloro-6-{[(1S,2S)-2-
 -hydroxycyklopentyl]amino}-9H-purin-9-yl)-5-(3-
 -ethylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5S)-2-(2-chloro-6-{[2-
 -(ethylsulfonyl)ethyl]amino}-9H-purin-9-yl)-5-(3-
 -ethylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-chloro-6-(4-chloro-2-fluoroanilino)-
 -9H-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-
 -3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-chloro-6-(2-chloro-4-fluoroanilino)-
 -9H-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-
 -3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-chloro-6-(2-fluoroanilino)-9H-purin-9-
 -yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5S)-2-[2-chloro-6-(2-chloroanilino)-9H-purin-9-

-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5S)-2-(6-([(1S,2S)-2-hydroxycyklopentyl]amino)-
-9H-purin-9-yl)-5-[3-(hydroxymethyl)isoxazol-5-
-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
ethyl 4-[(9-((2R,3R,4S,5S)-3,4-dihydroxy-5-[3-
-(hydroxymethyl)isoxazol-5-yl]tetrahydrofuran-2-yl)-9H-
-purin-6-yl)amino]piperidin-1-karboxylát,
(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(hydroxymethyl)isoxazol-5-yl]-5-[6-
-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-9H-purin-9-
-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chloro-2-fluoroanilin)-9H-purin-9-
-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-chloro-4-fluoroanilin)-9H-purin-9-
-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[6-(2-
-fluoroanilin)-9H-purin-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-chloroanilino)-9H-purin-9-yl]-5-(3-
-ethylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2S,3S,4R,5R)-2-[5-(terc.butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-
-[6-(piperidin-4-ylamino)-9H-purin-9-yl]tetrahydrofuran-
-3,4-diol,
(2R,2R,4S,5R)-2-{-chloro-6-[(1-ethylpropyl)amino]-9H-
-purin-9-yl}-5-(5-ethylisoxazol-3-yl)tetrahydrofuran-3,4-
-diolmravenčan,
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-bromoisoxazol-5-yl)-5-[6-(4-chloro-2-
-fluoroanilino)-9H-purin-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-yl]-5-(6-([1-
-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino)-9H-purin-9-
-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-yl]-5-(6-([1-
-(propylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino)-9H-purin-9-
-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,

(2S, 3S, 4R, 5R)-2-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-yl]-5-(6-([1-(isopropylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino)-9H-purin-9-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2S, 3S, 4R, 5R)-2-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-yl]-5-(6-([1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino)-9H-purin-9-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2S, 3S, 4R, 5R)-2-[3-(terc.butyl)isoxazol-5[2-chloro-6-(4-chloro-2-fluoroanilin)-9H-purin-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2S, 3S, 4R, 5R)-2-[3-(terc.butyl)isoxazol-5[2-chloro-6-(2-chloro-4-fluoroanilin)-9H-purin-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
2-[(9-((2R, 3R, 4S, 5S)-5-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)-2-chloro-9H-purin-6-yl)amino]-N-ethylethansulfonamid,
2-[(9-((2R, 3R, 4S, 5S)-5-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)-2-chloro-9H-purin-6-yl)amino]-N-isopropylethansulfonamid,
(2S, 3S, 4R, 5R)-2-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-yl]-5-[2-chloro-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-9H-purin-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(4-chloro-2-fluoroanilino)-9H-purin-9-yl]-5-(3-pyridin-3-ylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(4-chloro-2-fluoroanilino)-9H-purin-9-yl]-5-[3-(4-hydroxybutyl)isoxazol-5-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
2-[(9-((2R, 3R, 4S, 5S)-5-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)-9H-purin-6-yl)amino]-N-ethylethansulfonamid,
(2R, 3R, 4S, 5S)-2-[6-(cyklopentylamino)-9H-purin-9-yl]-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-

-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5S)-2-(6-([(1S,2S)-2-hydroxycyklopentyl]amino)-
-9H-purin-9-yl)-5-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-
-yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
ethyl 4-[(9-((2R,3R,4S,5S)-3,4-dihydroxy-5-[5-
-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]tetrahydrofuran-
-2-yl)-9H-purin-6-yl)amino]piperidin-1-karboxylát,
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chloro-2-fluoroanilin)-9H-purin-9-
-yl]-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)tetrahydrofuran-
-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chloro-2-fluoroanilin)-9H-purin-9-
-yl]-5-(3-cyklopropylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-3,4-
-diol,
(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-yl]-5-{6-[(1-
-butylpiperidin-4-yl)amino]-9H-purin-9-
-yl}tetrahydrofuran-3,4-diol,
isopropyl 4-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(terc.butyl)isoxazol-
-5-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)-9H-purin-6-
-yl)amino]piperidin-1-karboxylát,
(2S,3S,4R,5R)-2-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-yl]-5-(6-[(1-
-(2,2,2-trifluoroacetyl)piperidin-4-yl]amino)-9H-purin-9-
-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
methyl-4-[(9-((2R,3R,4S,5S)-5-[3-(terc.butyl)isoxazol-5-
-yl]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)-9H-purin-6-
-yl)amino]piperidin-1-karboxylát,
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chloro-2-fluoroanilin)-9H-purin-9-
-yl]-5-[3-(hydroxymethyl)isoxazol-5-yl]tetrahydrofuran-
-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-chloro-4-fluoroanilin)-9H-purin-9-
-yl]-5-[3-(hydroxymethyl)isoxazol-5-yl]tetrahydrofuran-
-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-fluoroanilin)-9H-purin-9-yl]-5-[3-

- (hydroxymethyl) isoxazol-5-yl] tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-chloroanilin)-9H-purin-9-yl]-5-[3-
- (hydroxymethyl) isoxazol-5-yl] tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5S)-2-(2-chloro-6-[(1S,2S)-2-
-hydroxycyklopentyl]amino)-9H-purin-9-yl)-5-[3-
- (hydroxymethyl) isoxazol-5-yl] tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5S)-2-[2-chloro-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-
-ylamino)-9H-purin-9-yl]-5-[3-(hydroxymethyl) isoxazol-5-
-yl] tetrahydrofuran-3,4-diol,
2-[(2-chloro-9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-dihydroxy-5-[3-
- (hydroxymethyl) isoxazol-5-yl] tetrahydrofuran-2-yl]-9H-
-purin-6-yl)amino]-N-ethylethansulfonamid,
ethyl 4-[(2-chloro-9-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-dihydroxy-5-[3-
- (hydroxymethyl) isoxazol-5-yl] tetrahydrofuran-2-yl]-9H-
-purin-6-yl)amino]piperidin-1-karboxylát,
(2R,3R,4S,5S)-2-[2-chloro-6-(4-chloro-2-fluoroanilin)-9H-
-purin-9-yl]-5-[3-(hydroxymethyl) isoxazol-5-
-yl] tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5S)-2-[2-chloro-6-(2-chloro-4-fluoroanilin)-9H-
-purin-9-yl]-5-[3-(hydroxymethyl) isoxazol-5-
-yl] tetrahydrofuran-3,4-diol,
(2R,3R,4S,5S)-2-[2-chloro-6-(2-fluoroanilin)-9H-purin-9-
-yl]-5-[3-(hydroxymethyl) isoxazol-5-yl] tetrahydrofuran-
-3,4-diol,
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[2-methoxy-6-
- (tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-9H-purin-9-
-yl]] tetrahydrofuran-3,4-diol,
methyl-4-([9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)-3,4-
-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]-2-methoxy-9H-purin-6-
-yl]amino)piperidin-1-karboxylát,
(2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-(6-[(1S,2S)-2-
-hydroxycyklopentyl]amino)-2-methoxy-9H-purin-9-

-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-(6-{[2-
 -(ethylsulfonyl)ethyl]amino}-2-methoxy-9H-purin-9-
 -yl)tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2-chloro-4-fluoroanilin)-2-methoxy-
 -9H-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-
 -3,4-diol,
 (2S,3S,4R,5R)-2-(3-ethylisoxazol-5-yl)-5-[6-(2-
 -fluoroanilin)-2-methoxy-9H-purin-9-yl]tetrahydrofuran-
 -3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(4-chloro-2-fluoroanilin)-2-methoxy-
 -9H-purin-9-yl]-5-(3-ethylisoxazol-5-yl)tetrahydrofuran-
 -3,4-diol,
 (2S,3S,4R,5R)-2-[3-(terc.butyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-
 -[6-(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]tetrahydrofuran-3,4-
 -diol,
 (2S,3S,4R,5R)-2-[5-(terc.butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-
 -[2-chloro-6-(4-chloro-2-fluoroanilin)-9H-purin-9-
 -yl]tetrahydrofuran-3,4-diol,
 (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(4-chloro-2-fluoroanilin)-9H-purin-9-
 -yl]-5-(5-isopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)tetrahydrofuran-
 -3,4-diol.

22. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í
 s e t í m, že jako svou účinnou složku obsahuje
 adenosinový derivát podle některého z nároků 1 až 21
 spolu s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

23. Použití adenosinových derivátů obecného vzorce I
 podle některého z nároků 1 až 12 pro výrobu
 farmaceutických prostředků pro léčení stavů, při nichž je
 výhodné snížit koncentraci volných mastných kyselin v

krevní plazmě nebo snížit srdeční frekvenci nebo pro léčení stavů, při nichž dochází k ischemii srdečního svalu, onemocnění periferních cév nebo mrtvici nebo pro léčení bolestivých stavů, poruch centrálního nervového systému nebo apnoických stavů ve spánku.

24. Způsob léčení nemocného, trpícího stavem, při němž je výhodné snížit koncentraci volných mastných kyselin v krevní plazmě nebo snížit srdeční frekvenci nebo nemocného, trpícího ischemickou srdeční chorobou, chorobou periferních cév, mrtvicí, bolestivými stavy, poruchami centrálního nervového systému nebo stavy apnoe ve spánku, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává účinné množství adenosinových derivátů obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 21.

Zastupuje: