

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 1179

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.10.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.10.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9924361**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.04.2003**
(Věstník č. 4/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/IB00/01446**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/027131**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷ :

C 07 H 19/167
A 61 K 31/7076
A 61 P 11/00
A 61 P 9/00
A 61 P 29/00

(71) Přihlašovatel:
PFIZER INC., New York, NY, US;

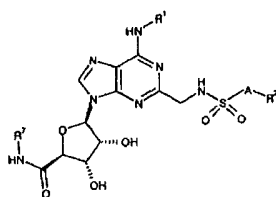
(72) Původce:
Monaghan Sandra Marina, Sandwich, GB;

(74) Zástupce:
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Purinové deriváty

(57) Anotace:

Purinové deriváty obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli a solváty těchto sloučenin. Způsoby a meziprodukty pro výrobu těchto sloučenin. Farmaceutické kompozice na bázi výše uvedených sloučenin a jejich použití jako agonistů receptoru adenosinu A2a.



(I)

01-541-02-Ma

Purinové deriváty

Oblast techniky

Vynález se týká purinových derivátů, zejména N-
-[(purin-2-yl)methyl]sulfonamidových derivátů, způsobů a
meziproduktů pro jejich výrobu a kompozic a použití na bázi
těchto derivátů.

Dosavadní stav techniky

Tyto deriváty jsou selektivními funkčními agonisty
lidského receptoru adenosinu A2a a je možno je používat jako
protizánětlivá činidla při léčení mj. chorob dýchacího
traktu.

Adenosin je všudypřítomnou molekulou, která hraje
ústřední úlohu v intermediárním metabolismu savců. Adenosin
působí na površích různých receptorů a podílí se na různých
reakcích. Klasifikace receptorů adenosinu prozrazuje exis-
tenci alespoň čtyř podtypů: A1, A2a, A2b a A3. Uvádí se, že
stimulace receptorů adenosinu A2 na povrchu lidských neutro-
filů účinně inhibuje řadu funkcí těchto neutrofilů. Aktivace
neutrofilů může poškozovat plicní tkáň, jelikož při ní
dochází k uvolňování látek s reaktivním kyslíkem, například
hyperoxidových radikálových aniontů ($O_2^{\cdot-}$) a produktů gra-
nul, mj. zánětových mediátorů například lidské neutrofilní
elastasy (HNE). Aktivované neutrofily kromě toho provádějí
syntézu *de novo* a uvolňování arachidonátových produktů,
jako leukotrienu B_4 (LTB_4). LTB_4 je účinným chemoatraktan-
tem, který provádí nábor dalších neutrofilů do ložiska
zánětu, zatímco uvolněný $O_2^{\cdot-}$ a HNE negativně působí na
plicní extracelulární matrici. Bylo zjištěno, že podtypem

receptoru A2, který zprostředkovává řadu těchto odpovědí (uvolňování $O_2^{\cdot -}$ a LTB_4/HNE a buněčná adheze), je A2a. Zbývá zjistit, který podtyp A2 (zda A2a nebo A2b) zprostředkovává zbývající účinky.

Má se za to, že selektivní agonistická aktivita vůči receptoru A2a poskytuje větší terapeutický užitek než použití neselektivních agonistů receptorů adenosinu, jelikož interakce s jinými podtypy jsou spojeny se škodlivými účinky v plicích při zkouškách na zvířecích modelech a lidských tkáních. Například u astmatiků, ale nikoliv u neastmatiků, po provokaci inhalovaným adenosinem dochází k bronchokonstrikci. K této odpovědi alespoň zčásti dochází vlivem aktivace receptoru podtypu A1. Aktivace receptorů A1 také podporuje chemotaxi neutrofilů a jejich adhezi k endoteliálním buňkám, takže zvětšuje poškození plic. Kromě toho budou řadě pacientů současně předepisovány β_2 -agonisté, a při zkouškách na zvířatech se ukázalo, že mezi isoprenalinem a receptory adenosinu negativně spřaženými s adenylyl cyklasou dochází k negativním interakcím. Degranulace lidských žírných buněk je podporována aktivací receptorů adenosinu A2b, takže selektivita vůči receptoru A2b je také výhodná.

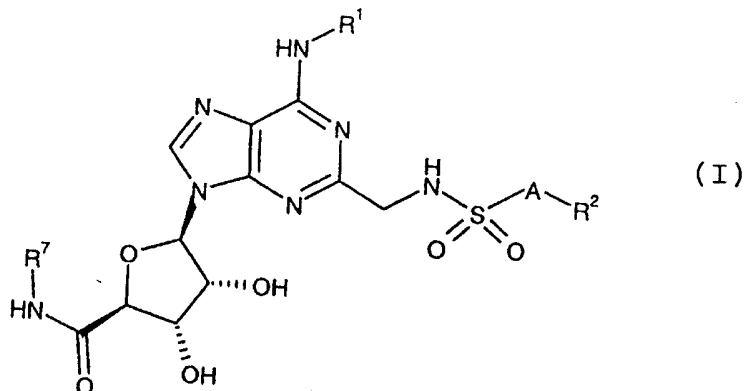
Nyní jsme s překvapením zjistili, že purinové deriváty podle vynálezu inhibují funkce neutrofilů a jsou selektivními agonisty receptoru adenosinu A2a. Mohou také vykazovat antagonistickou aktivitu vůči receptoru adenosinu A3. Tyto sloučeniny je možno používat při léčení všech chorob, pro které je indikován agonista receptoru A2a. Lze je používat při léčení chorob, které v sobě zahrnují poškození tkáně vyvolané leukocyty (například neutrofily, eosinofily, basofily, lymfocyty, makrofágy). Jsou tedy užitečné jako protizánětlivá činidla při léčení chorob dýchacího traktu, jako je syndrom akutního respiračního

distresu u dospělých (ARDS), bronchitis, chronická bronchitis, chronická obstrukční choroba plic, cystická fibrosa, astma, emfyzém, bronchiektasie, chronická sinusitis a rhinitis. Sloučenin podle vynálezu lze také používat při léčení septického šoku, samčí erektilní dysfunkce, hypertense, mrtvice, epilepsie, mozkové ischemie, choroby periferní vaskulatury, postischemického reperfusního poškození, diabetes, rheumatoidní arthrititis, roztroušené sklerozy, psoriasis, dermatitis, alergické dermatitis, ekzému, ulcerosní kolitis, Crohnovy choroby, zánětlivé choroby střev, gastritis vyvolané *Helicobacter pylori*, gastritis nevyvolané *Helicobacter pylori*, poškození gastrointestinálního traktu indukované nesteroidními protizánětlivými léčivy nebo psychotických poruch, nebo při hojení ran.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce

I



kde

R¹

představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována 1 nebo 2 substituenty vždy nezávisle zvolenými z fenylskupiny a naftylskupiny, přičemž tato fenylskupina a naftylskupina je popřípadě substituována alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenem nebo kyanoskupinou;

A představuje vazbu nebo alkylen s 1 až 3 atomy uhlíku;

R^2 představuje

(i) vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, fenylskupinu nebo naftylskupinu, přičemž cykloalkylskupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenylskupina nebo naftylskupina je popřípadě substituována alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylskupinou, alkoxyalkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alifatických částí, skupinou R^3R^3N -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fluoralkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fluoralkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylskupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, halogenem, $-OR^3$, kyanoskupinou, $-COOR^3$, cykloalkylskupinou se 3 až 7 atomy uhlíku, $-S(O)_mR^4$, $-NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-CONR^3R^3$, $-NR^3COR^4$ nebo $-NR^3SO_2R^4$, přičemž R^2 nepředstavuje vodík, když A představuje vazbu; nebo

(ii) když A představuje alkylen se 2 až 3 atomy uhlíku, $-NR^8R^9$, $-OR^3$, $-COOR^3$, $-OCOR^4$, $-SO_2R^4$, $-CN$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3COR^4$ nebo $-CONR^3R^3$; nebo

(iii) C-vázaný čtyř- až jedenáctičlenný mono- nebo bicyklický heterocyklus, který obsahuje 1 až 4 atomy dusíku v kruhovém systému, nebo 1 nebo 2 atomy dusíku a 1 atom kyslíku a 1 atom síry v kruhovém systému, a je popřípadě substituován na uhlíku oxoskupinou, alkoxyalkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alifatických částí, skupinou R^3R^3N -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,

fluoralkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fluoralkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fluoralkanoylskupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, halogenem, kyanoskupinou, skupinou $-OR^5$, R^6 , $-COR^5$, $-NR^5R^5$, $-COOR^5$, $-S(O)_mR^6$, $-SO_2NR^5R^5$, $-CONR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^6$ nebo $-NR^5COR^6$ a popřípadě substituován na dusíku alkoxyalkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alifatických částí, skupinou R^3R^3N -alkyl se 2 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fluoralkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fluoralkanoylskupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, R^6 , $-COR^5$, $-COOR^5$, $-S(O)_mR^6$, $-SO_2NR^5R^5$ nebo $-CONR^5R^5$;

- R^3 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku nebo fenylskupinu;
- R^4 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku nebo fenylskupinu;
- R^5 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, fenylskupinu, naftylskupinu nebo het;
- R^6 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, fenylskupinu, naftylskupinu nebo het;
- m představuje číslo 0, 1 nebo 2;
- het v definicích R^5 a R^6 představuje C-vázanou pyrrolyl-, imidazolyl-, triazolyl-, thienyl-, furyl-, thiazolyl-, oxazolyl-, thiadiazolyl-, oxadiazolyl-, pyridyl-, pyrimidinyl-, pyridazinyl-, pyrazinyl-,

chinolyl-, isochinolyl-, benzimidazolyl-, chinazolinyl-, ftalazinyl-, benzoxazolyl- nebo chinoxalinylskupinu, z nichž každá je popřípadě substituována alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinou nebo halogenem;

R^7 představuje methylskupinu, ethylskupinu nebo cyklopropylmethylskupinu; a

R^8 a R^9 , brány dohromady s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, představují azetidiny-, pyrrolidiny-, piperidiny-, morfoliny-, piperaziny-, homopiperidiny-, homopiperaziny- nebo tetrahydroisochinolylskupinu, z nichž každá je popřípadě substituována na kruhovém atomu uhlíku alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku, fenylskupinou, alkoxyalkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alifatických částí, skupinou R^3R^3N -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fluoralkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, $-CONR^3R^3$, $-COOR^3$ nebo alkanoylskupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, a na kruhovém atomu uhlíku, který nesousedí s kruhovým atomem dusíku fluoralkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenem, skupinou $-OR^3$, kyanoskupinou, $-S(O)_mR^4$, $-NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3COR^4$ nebo $-NR^3SO_2R^4$, přičemž piperazin-1-ylskupina a homopiperazin-1-ylskupina je popřípadě substituována na kruhovém atomu dusíku, který není připojen k A, alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylskupinou, alkoxyalkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alifatických částí, skupinou R^3R^3N -alkyl se 2 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fluoralkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylskupinou se 2 až 5 atomy uhlíku,

$-\text{COOR}^4$, cykloalkylskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku,
 $-\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^3$ nebo $-\text{CONR}^3\text{R}^3$; nebo

R^8 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, fenylskupinu nebo benzylskupinu; a

R^9 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, fenylskupinu, benzylskupinu, fluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, $-\text{CONR}^3\text{R}^3$, $-\text{COOR}^4$, alkanoylskupinu se 2 až 5 atomy uhlíku nebo $-\text{SO}_2\text{R}^3\text{R}^3$;

a jejich farmaceuticky vhodné soli a solváty těchto sloučenin.

Ve výše uvedených definicích se pod pojmem "halogen" rozumí fluor, chlor, brom nebo jod. Alkylové, alkylénové, alkanoylové a alkoxylové skupiny obsahují potřebný počet atomů uhlíku a jejich řetězec může být nerozvětvený nebo rozvětvený. Heterocyklus definovaný výše v části (iii) může být aromatický nebo zcela nebo zčásti nasycený. Přívlastkem "C-vázaný", kterého se používá v definicích R^2 a het, se rozumí, že daná skupina je k sousednímu atomu vázána prostřednictvím kruhového atomu uhlíku. Jako příklady alkylskupin je možno uvést methyl-, ethyl-, n-propyl-, i-propyl-, n-butyl-, i-butyl-, sek-butyl- a terc-butylskupinu. Jako příklady alkoxyskupin lze jmenovat methoxy-, ethoxy-, n-propoxy-, i-propoxy-, n-butoxy-, i-butoxy-, sek-butoxy- a terc-butoxyskupinu. Jako příklady pojmu "alkylen" je například možno uvést methylen, 1,1-ethylen, 1,2-ethylen, 1,3-propylen a 1,2-propylen. Jako cykloalkylskupinu lze například uvést cyklopropyl-, cyklobutyl-, cyklopentyl-, cyklohexyl- a cykloheptylskupinu.

Jako farmaceuticky vhodné soli sloučenin obecného vzorce I lze uvést adiční soli s kyselinami a soli s bázemi.

Vhodné adiční soli s kyselinami vznikají s kyselinami, které tvoří netoxické soli. Jako příklady takových solí je možno uvést hydrochloridové, hydrobromidové, hydrojodidové, sulfátové, hydrogensulfátové, nitrátové, fosfátové, hydrogenfosfátové, acetátové, maleátové, fumarátové, laktátové, tartrátové, citrátové, glukonátové, sukcinátové, sacharátové, benzoátové, methansulfonátové, ethansulfonátové, benzensulfonátové, p-toluensulfonátové a pamoátové soli.

Vhodnými solemi s bázemi, které tvoří netoxické soli, jsou například soli sodné, draselné, hlinité, vápenaté, hořečnaté, zinečnaté a diethanolaminové.

Přehled vhodných solí lze nalézt v publikaci Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1 až 19.

Do rozsahu farmaceuticky vhodných solvátů sloučenin obecného vzorce I spadají také hydráty.

Do rozsahu vynálezu také spadají polymorfy sloučenin obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou obsahovat jeden nebo více přídatných asymetrických atomů uhlíku, a mohou se tedy vyskytovat ve dvou či více stereoisomerních formách. Do rozsahu vynálezu spadají jednotlivé stereoisomery sloučenin obecného vzorce I i jejich směsi.

Diastereomery je možno separovat za použití obvyklých postupů, například frakční krystalizací, chromatografií nebo vysokotlakou kapalinovou chromatografií stereoisomerní

směsi sloučeniny obecného vzorce I nebo její vhodné soli nebo derivátu. Jednotlivé enantiomery sloučeniny obecného vzorce I lze také připravit z odpovídajících opticky čistých meziproduktů nebo optickým štěpením, například vysokotlakou kapalinovou chromatografií odpovídajícího racemátu na vhodném chirálním nosiči nebo frakční krystalizací diastereomerních solí vytvořených reakcí odpovídajícího racemátu s vhodnou opticky aktivní kyselinou nebo bází.

R^1 přednostně představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jednou fenylskupinou nebo dvěma fenylskupinami, přičemž uvedená fenylskupina je vždy popřípadě substituována alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku.

R^1 přednostně představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je substituována jednou fenylskupinou nebo dvěma fenylskupinami, přičemž uvedená fenylskupina je vždy popřípadě substituována alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku.

R^1 přednostně představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je substituována jednou fenylskupinou nebo dvěma fenylskupinami, přičemž uvedená fenylskupina je vždy popřípadě substituována alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku.

R^1 přednostně představuje alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, která je substituována jednou fenylskupinou nebo dvěma fenylskupinami, přičemž uvedená fenylskupina je vždy popřípadě substituována alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku.

R^1 přednostně představuje difenylethylskupinu nebo (methoxyfenyl)methylskupinu.

R^1 přednostně představuje 2,2-difenylethylskupinu nebo (4-methoxyfenyl)methylskupinu.

R^1 přednostně představuje 2,2-difenylethylskupinu.

A přednostně představuje vazbu.

A přednostně představuje alkylen s 1 až 3 atomy uhlíku.

A přednostně představuje alkylen se 2 až 3 atomy uhlíku.

A přednostně představuje alkylen se 2 atomy uhlíku.

A přednostně představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

R^2 přednostně představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylskupinu, naftylskupinu nebo skupinu $-\text{NR}^8\text{R}^9$, přičemž skupina $-\text{NR}^8\text{R}^9$ přednostně představuje piperidin-1-ylskupinu a fenylskupina je popřípadě substituována fenylskupinou.

R^2 přednostně představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylskupinu, naftylskupinu nebo piperidin-1-ylskupinu, přičemž fenylskupina je popřípadě substituována fenylskupinou.

R^2 přednostně představuje methyl-, n-propyl-, isopropyl-, 2-methylprop-1-yl-, fenyl-, naftyl- nebo piperidin-1-ylskupinu, přičemž fenylskupina je popřípadě substituována fenylskupinou.

R^2 přednostně představuje methyl-, n-propyl-, isopropyl-, 2-methylprop-1-yl-, fenyl-, 4-fenylfenyl-, 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo piperidin-1-ylskupinu.

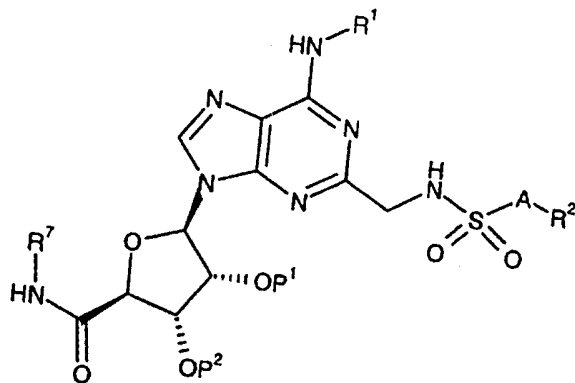
Zbytek $-A-R^2$ přednostně představuje methyl-, n-propyl-, isopropyl-, 2-methylprop-1-yl-, fenyl-, 4-fenylfenyl-, fenylmethyl-, 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo 2-(piperidin-1-yl)ethylskupinu.

R^7 přednostně představuje ethylskupinu.

Jako příklady sloučenin obecného vzorce I, kterým se dává přednost, lze uvést sloučeniny uvedené v příkladech provedení a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Všechny sloučeniny obecného vzorce I je možno připravovat za použití obvyklých způsobů, jako jsou obecné způsoby popsané dále nebo konkrétní způsoby popsané v příkladech provedení, nebo způsoby jim podobnými. Do rozshu vynálezu také kromě nových meziproductů spadají nové způsoby výroby sloučenin obecného vzorce I. V dále popsaných obecných způsobech R^1 , R^2 , R^7 a A mají výše uvedený význam, pokud není uvedeno jinak.

Všechny sloučeniny obecného vzorce I je možno připravovat deprotekcí sloučeniny obecného vzorce II



(II)

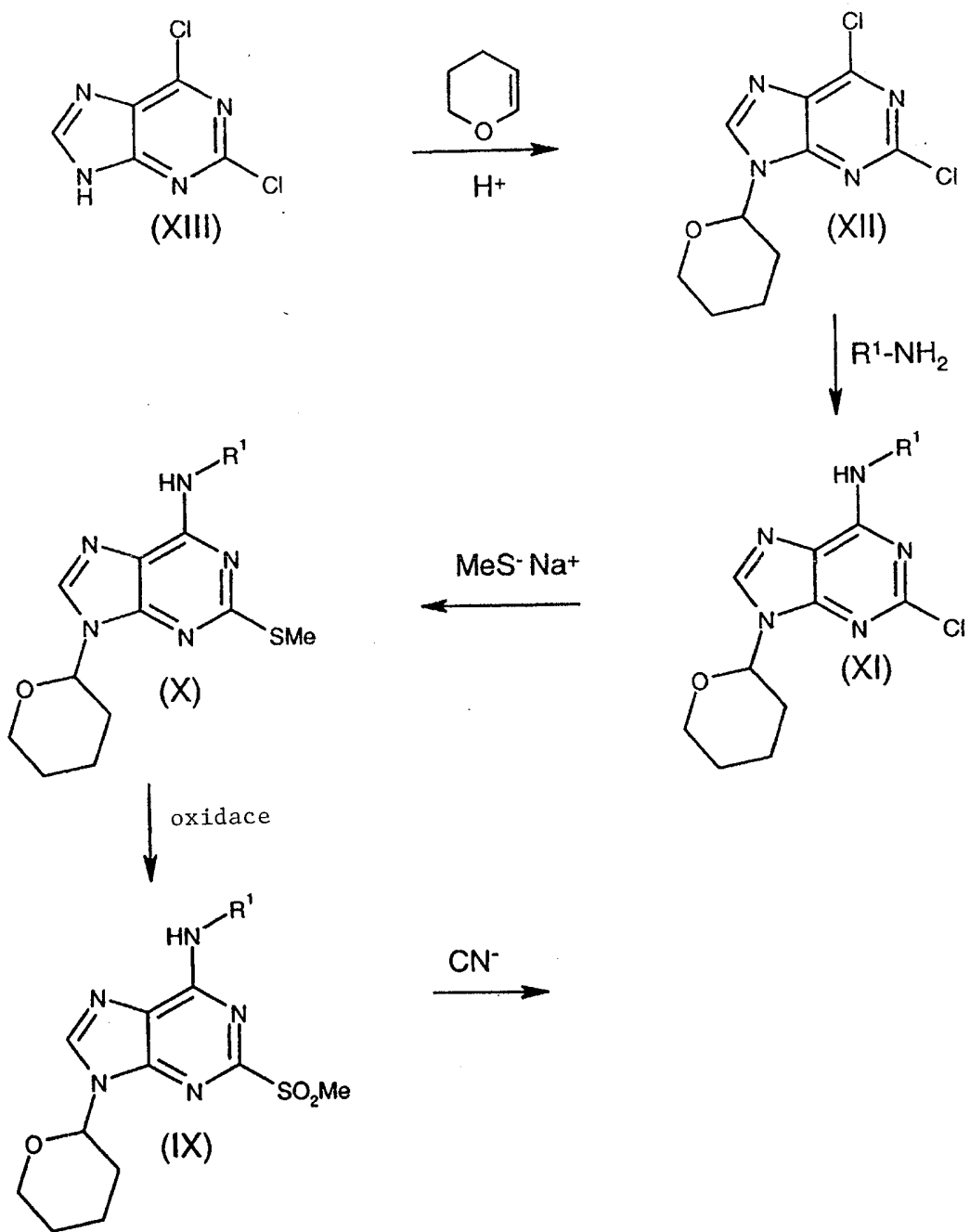
kde p^1 a p^2 představují vhodné chránicí skupiny, které mohou být stejné nebo různé, nebo p^1 a p^2 popřípadě mohou tvořit část stejné chránicí skupiny. Příklady vhodných chránicích skupin bude odborník v tomto oboru schopen snadno uvést (viz například "Protecting Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, Theodora W. Green a Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991). Jako chránicím skupinám se dává přednost silylovým skupinám (substituovaným třemi skupinami zvolenými z aryl- a alkylskupin), alkanoylskupinám a aroylskupinám. Jako chránicí skupině se v případě, že p^1 a p^2 tvoří část stejné chránicí skupiny, dává přednost provedení, kde p^1 a p^2 brány dohromady představují alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku. Jako jednotlivým chránicím skupinám se zvláštní přednost dává benzoylskupině a acetylskupině. V případě, že p^1 a p^2 tvoří část stejné chránicí skupiny, kdy p^1 a p^2 jsou brány dohromady, je chránicí skupinou přednostně dimethylmethylen. Příklady podmínek, za kterých se provádí deprotekce, jsou v tomto oboru dobře známy (viz například "Protecting Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, Theodora W. Green a Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991). Při typickém postupu v případě, že p^1 a p^2 oba představují benzoylskupinu, je chránicí skupiny možno odstraňovat tak, že se sloučenina obecného vzorce II ve formě roztoku ve vhodném rozpouštědle, jako methanolu, nechá reagovat s bází, jako uhličitánem draselným, typicky při teplotě místnosti. Při typickém postupu v případě, že p^1 a p^2 brány dohromady představují dimethylmethylen, se deprotekce může provádět za přítomnosti vhodné kyseliny, například vodné minerální kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové. V některých případech, v závislosti na povaze chránicích skupin p^1 a p^2 a dostupných způsobech jejich odstraňování, může být účelné sloučeninu obecného vzorce II po prvním reakčním stupni neizolovat, ale podrobit ji deprotekci in situ. V typickém případě, když p^1 a p^2 , brány dohromady, tvoří dimethylmethylen, se sloučenina obecného vzorce II podrobí deprotekci in situ ve

vhodném rozpouštědle, jako ethanolu, za použití kyseliny chlorovodíkové, při teplotě od 20 do 100°C.

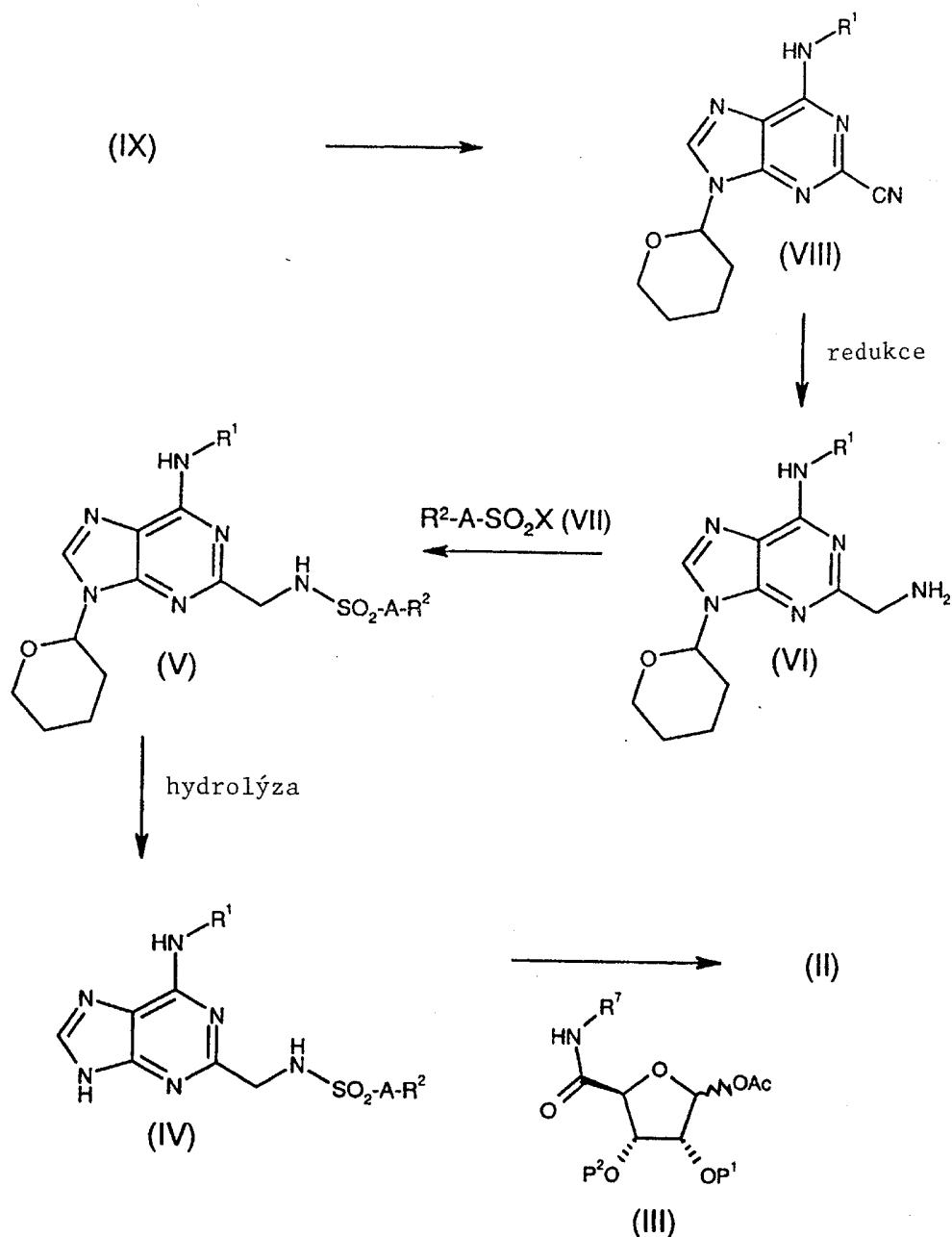
Chránicí skupiny P^1 a P^2 lze odstranit společně v jednom stupni, nebo postupně v libovolném pořadí.

Sloučeniny obecného vzorce II je možno připravovat způsobem znázorněným ve schematu 1, kde X představuje odstupující skupinu, přednostně chlor, a Ac představuje acetyl-skupinu.

S c h e m a 1



S c h e m a 1 (pokračování)



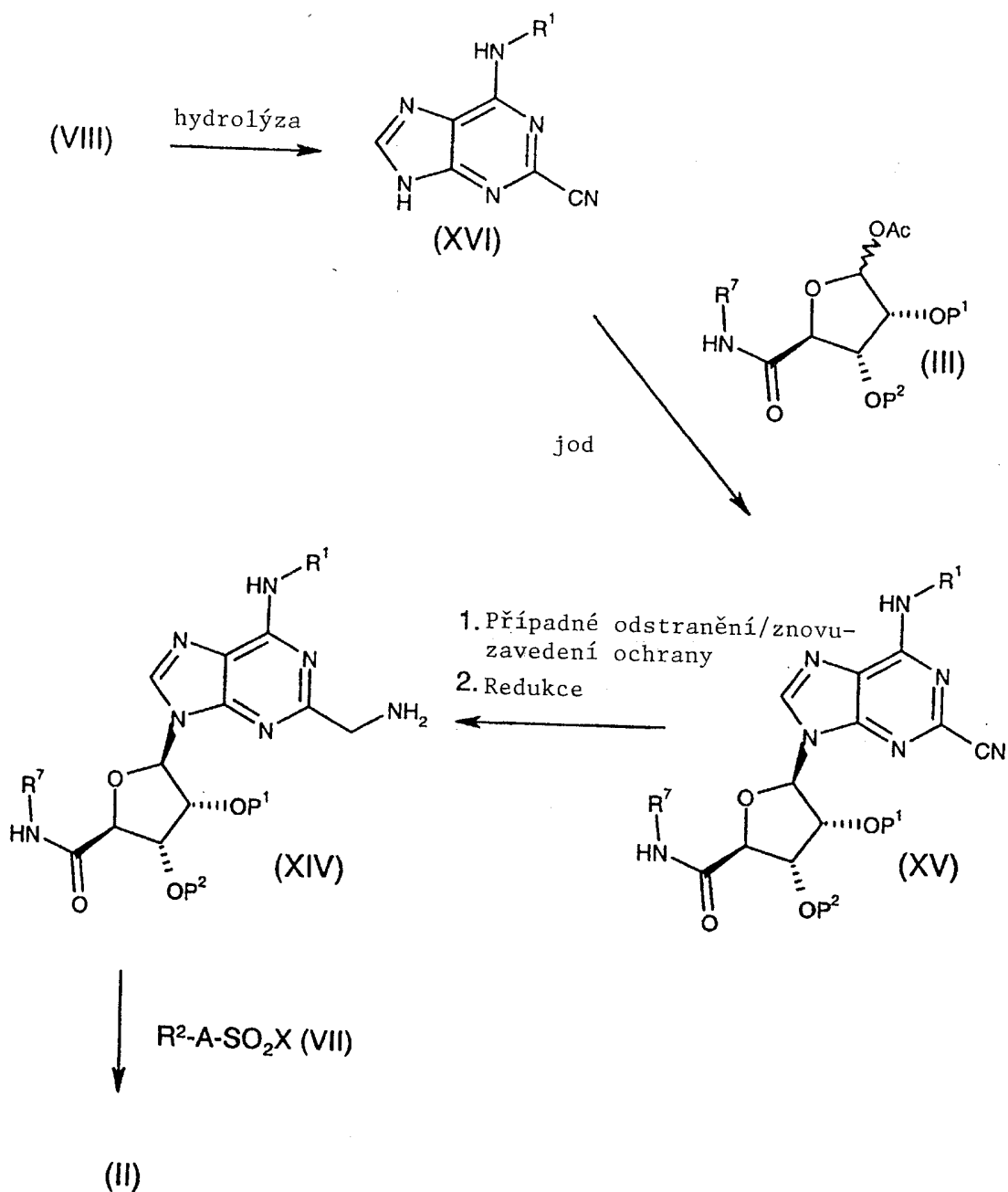
Sloučeniny obecného vzorce II lze připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce III se silylovým derivátem sloučeniny obecného vzorce IV za použití známých způsobů. Při typickém způsobu se sloučenina obecného vzorce IV ve formě suspenze v 1,1,1,3,3,3-hexamethylsilazanu zahřívá pod atmosférou dusíku, dokud nevznikne roztok. Vzniklá směs

se zkoncentruje do sucha. Zbytek ve formě roztoku ve vhodném rozpouštědle (například acetonitrilu) se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III a trimethylsilyltrifluormethansulfonátem za vzniku sloučeniny obecného vzorce II. Sloučeniny obecného vzorce IV je možno připravovat hydrolyzou sloučeniny obecného vzorce V. Při typickém způsobu se sloučenina obecného vzorce V rozpustí ve vhodném rozpouštědle, jako ethanolu a vzniklý roztok se nechá reagovat s kyselinou, jako kyselinou chlorovodíkovou. Reakci je možno provádět při teplotě od 0 do 100°C, přednostně od 20 do 50°C. Sloučeniny obecného vzorce V je možno připravovat sulfonylací sloučeniny obecného vzorce VI sloučeninou obecného vzorce VII. Při typickém provedení tohoto způsobu se roztok sloučeniny obecného vzorce VI ve vhodném inertním rozpouštědle, jako dichlormethanu, nechá reagovat se sulfonylačním činidlem. Popřípadě je možno přidat akceptor kyseliny, jako triethylamin. Sloučeniny obecného vzorce VI je možno připravovat redukcí sloučeniny obecného vzorce VIII. Redukci lze provádět za použití jakéhokoli vhodného hydridového redukčního činidla nebo hydrogenací. Při typickém provedení tohoto způsobu se roztok sloučeniny obecného vzorce VIII ve vhodném rozpouštědle, jako ethanolu, který je nasycen plynným amoniakem, smísí s vhodným hydrogenačním katalyzátorem, jako Pearlmannovým katalyzátorem, a podrobí tlaku vodíku, přednostně 414 kPa. Sloučeniny obecného vzorce VIII je možno připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce IX se zdrojem kyanidového aniontu, jako kyanidem draselným. Tato reakce se typicky provádí v rozpouštědle, jako N,N-dimethylformamidu, při zvýšené teplotě. Sloučeniny obecného vzorce IX je možno připravovat oxidací sloučeniny obecného vzorce X. Při typickém provedení tohoto způsobu se vodný roztok peroxosíranu draselného přidá k roztoku sloučeniny obecného vzorce X a hydrogenuhlíčitanu sodného ve vhodném rozpouštědle, jako směsi vody a acetonu. Sloučeniny obecného vzorce X je možno připravovat vytěsněním chloridu ve slouče-

nině obecného vzorce XI thiomethoxidem. Typicky se tato reakce provádí v polárním rozpouštědle, jako N,N-dimethylformamidu, při zvýšené teplotě, pod atmosférou dusíku. Thiomethoxidu je možno použít ve formě soli alkalického kovu, jako thiomethoxidu sodného. Sloučeniny obecného vzorce XI je možno připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce XII s vhodným primárním aminem. V typickém provedení se roztok dichlorpurinu obecného vzorce XII ve vhodném rozpouštědle, jako isopropylalkoholu, nechá reagovat s takovým aminem za zvýšené teploty, přednostně při teplotě zpětného toku. Po případě je možno přidat akceptor kyseliny, jako N-ethyl-N-isopropyl-2-propanamin. Sloučeniny obecného vzorce XII lze připravovat reakcí 2,6-dichlor-9H-purinu (sloučeniny vzorce XIII) s 2,3-dihydropyranem ve vhodném rozpouštědle, jako ethylacetátu, za přítomnosti kyselého katalyzátoru, jako 4-toluensulfonové kyseliny, obvykle při zvýšené teplotě.

Sloučeniny obecného vzorce II lze také připravovat reakcí aminu obecného vzorce XIV se sulfonylačním činidlem obecného vzorce VII, způsobem znázorněným ve schematu 2, kde X představuje odstupující skupinu, přednostně chlor, Ac představuje acetyl skupinu a P^1 a P^2 mají výše uvedený význam.

S c h e m a 2



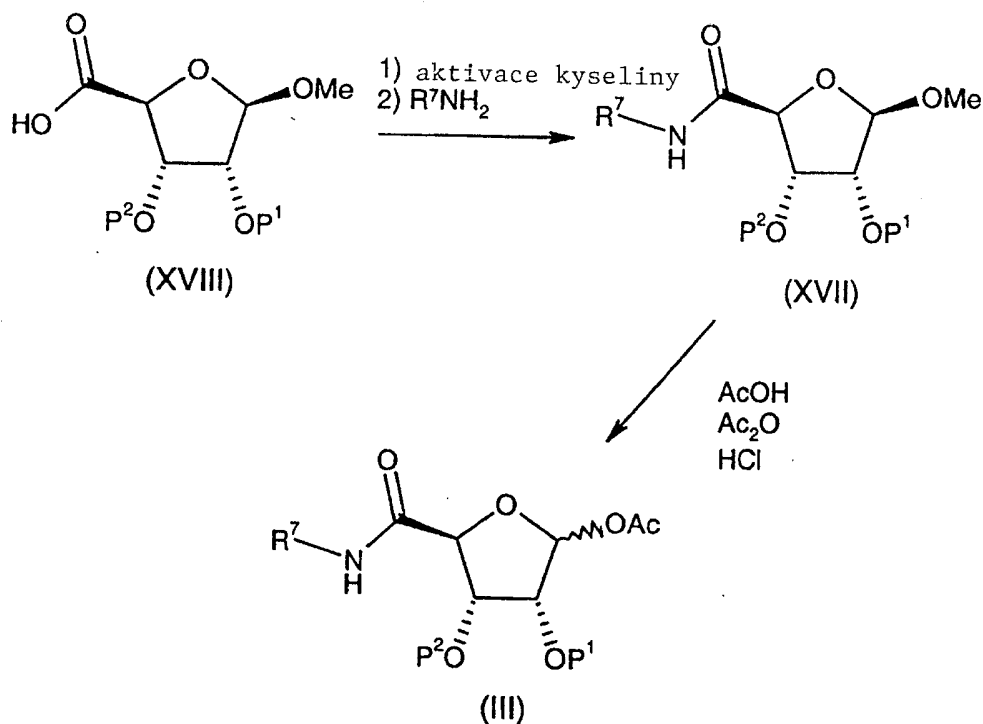
Při typickém postupu se roztok sloučeniny obecného vzorce XIV ve vhodném inertním rozpouštědle, jako dichlormethanu, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce XII. Popřípadě je možno přidat akceptor kyseliny, jako triethylamin. Například sloučeniny obecného vzorce XIV, kde p^1 a p^2 ,

brány dohromady, představují dimethylmethylen, je možno připravovat redukcí sloučeniny obecného vzorce XV. Redukci lze provádět za použití jakéhokoli vhodného hydridového redukčního činidla nebo hydrogenací. V typickém provedení tohoto postupu, když P^1 a P^2 , brány dohromady představují dimethylmethylen, se roztok sloučeniny obecného vzorce XV ve vhodném rozpouštědle, jako ethanolu, nasytí plynným amoniakem, smísí s vhodným hydrogenačním katalyzátorem, jako 5% (hmotnostně) palladiem na uhlíku a podrobí tlaku vodíku, přednostně asi 1034 kPa. Sloučeniny obecného vzorce XV je možno připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce III se sloučeninou obecného vzorce XVI za použití známých způsobů. Při typickém způsobu se směs sloučeniny obecného vzorce XVI, sloučeniny obecného vzorce III a jodu za sníženého tlaku zahřívá na teplotu asi 150°C. S ohledem na podmínky použité v pozdějších stupních může být vhodné chránicí skupiny P^1 a P^2 ve sloučeninách obecného vzorce XV změnit. Alternativní vhodné chránicí skupiny jsou odborníkům v tomto oboru dobře známy (viz například "Protecting Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, Theodora W. Green a Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991). V typickém případě, pokud P^1 a P^2 ve sloučenině obecného vzorce XV oba představují benzoylskupinu, mohou tyto chránicí skupiny být citlivé na redukční podmínky použité v následujícím stupni. V tomto případě je roztok sloučeniny obecného vzorce XV, kde P^1 a P^2 představují oba benzoylskupinu, ve vhodném rozpouštědle, jako ethanolu, možno nasytit amoniakem, čímž se získá sloučenina obecného vzorce XV, kde P^1 a P^2 jsou nahrazeny vodíkem, který je později možno znovu chránit ve formě vhodnější funkční skupiny. Například sloučeninu obecného vzorce XV, kde jsou P^1 a P^2 nahrazeny vodíkem, je možno rozpustit v acetonu a výsledný roztok je možno nechat reagovat s 2,2-dimethoxypropanem a 10-kafrsulfonovou kyselinou za vzniku sloučeniny obecného vzorce XV, kde P^1 a P^2 , brány dohromady, představují dimethylmethylen. Sloučeniny obecného

vzorce XVI je možno připravovat hydrolýzou sloučeniny obecného vzorce VIII. V typickém provedení se sloučenina obecného vzorce VIII rozpustí ve vhodném rozpouštědle, jako ethanolu, a vzniklý roztok se nechá reagovat s kyselinou, jako kyselinou chlorovodíkovou.

Sloučeniny obecného vzorce III, kterých se používá při způsobech znázorněných ve schématech 1 a 2, lze připravovat podle schématu 3, kde Ac představuje acetylskupinu a P^1 a P^2 mají výše uvedený význam.

S c h e m a 3



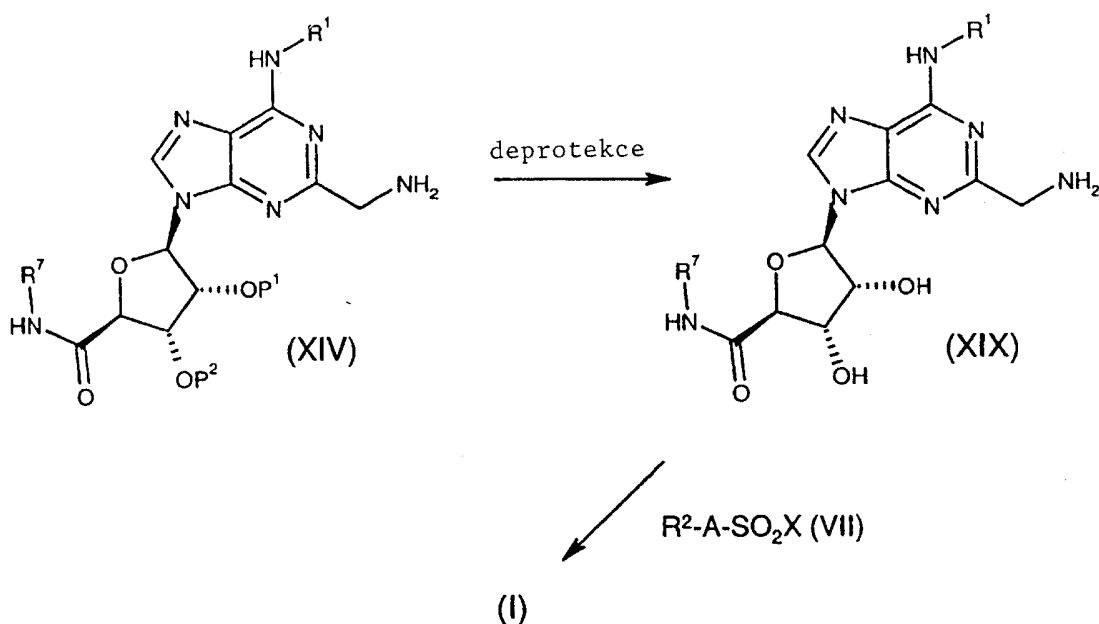
Sloučeniny obecného vzorce III je možno připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce XVII se směsí kyseliny octové, acetanhydridem a silnou kyselinou, jako kyselinou chlorovodíkovou, přednostně za chlazení (typicky na $-10^\circ C$).

Sloučeniny obecného vzorce XVII je možno připravovat z kyseliny obecného vzorce XVIII aktivací kyseliny, například vytvořením chloridu kyseliny, a reakcí tohoto aktivovaného meziprojektu s vhodným primárním aminem. Při typickém způsobu se sloučenina obecného vzorce XVIII rozpustí ve vhodném inertním rozpouštědle (například dichlormethanu) a nechá reagovat s oxalylchloridem a katalytickým množstvím N,N-dimethylformamidu. Poté se odpařením za sníženého tlaku odstraní nadbytek rozpouštědla a reakčního činidla. Zbytek se rozpustí ve vhodném rozpouštědle, jako bezvodém dichlormethanu, a nechá reagovat s vhodným primárním aminem. S ohledem na podmínky použité v pozdějších stupních může být vhodné změnit chránicí skupiny P^1 a P^2 ve sloučeninách obecného vzorce XVII. Alternativní vhodné chránicí skupiny jsou odborníkům v tomto oboru dobře známy (viz například "Protecting Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, Theodora W. Green a Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991). V typickém případě je roztok sloučeniny obecného vzorce XVII, kde P^1 a P^2 , brány dohromady, představují dimethylmethylen, ve vhodném rozpouštědle, jako methanolu, možno nechat reagovat s kyselinou, jako pyridinium-p-toluen-sulfonátem, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XVII, kde P^1 a P^2 jsou nahrazeny vodíkem, který lze později chránit ve formě jiné funkční skupiny. Například sloučeninu obecného vzorce XVII, kde P^1 a P^2 jsou nahrazeny vodíkem, je možno rozpustit ve vhodném rozpouštědle, jako dichlormethanu, a vzniklý roztok lze nechat reagovat s akceptorem kyseliny, jako pyridinem a benzoylchloridem, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XVII, kde P^1 a P^2 představuje vždy benzoylskupinu. Sloučeniny obecného vzorce XVIII jsou známy (viz například J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 5168).

Všechny sloučeniny obecného vzorce I je také možno připravovat sulfonylací sloučeniny obecného vzorce XIX sloučeninou obecného vzorce VII, jak je znázorněno ve

schematu 4, kde X představuje odstupující skupinu, přednostně chlor, a P^1 a P^2 mají výše uvedený význam.

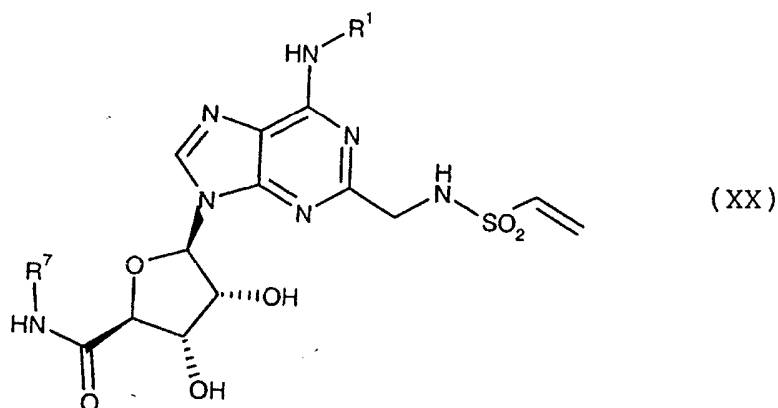
S c h e m a 4



Při typickém způsobu se roztok sloučeniny obecného vzorce XIX ve vhodném inertním rozpouštědle, jako dichlormethanu, nechá reagovat se sulfonylačním činidlem obecného vzorce VII. Popřípadě je možno přidat akceptor kyseliny, jako triethylamin. Sloučeniny obecného vzorce XIX je možno připravovat deprotekcí sloučenin obecného vzorce XIV. Příklady podmínek, za kterých se deprotekcce provádí jsou v tomto oboru dobře známe (viz například "Protecting Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, Theodora W. Green a Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991). Při typickém způsobu, když P^1 a P^2 oba představují benzoylskupinu, je chránicí skupiny možno odstraňovat tak, že se roztok sloučeniny obecného vzorce II ve vhodném rozpouštědle, jako methanolu, nechá reagovat s bází, jako uhličitanem draselným, typicky při teplotě místnosti. Při typickém způsobu, když P^1 a P^2 ,

brány dohromady, představují dimethylmethylen, je deprotekcí možno provádět za přítomnosti vhodné kyseliny, například vodné minerální kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ a R_2 představuje skupinu $-\text{NR}^8\text{R}^9$, je také možno připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce XIX s chlorethansulfonylchloridem za vzniku meziproduktu obecného vzorce XX



Meziprodukt obecného vzorce XX se poté nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce (XXI)



kde R^8 a R^9 mají výše uvedený význam, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I. Tento dvoustupňový způsob lze popřípadě provádět bez izolace meziproduktu obecného vzorce XX. Při typickém způsobu, při němž se meziprodukt obecného vzorce XX neizoluje, se roztok sloučeniny obecného vzorce XIX ve vhodném rozpouštědle, jako acetonitrilu, nechá reagovat s chlorethansulfonylchloridem a bází, jako pyridinem. Když je reakce v podstatě dokončena (podle chromatografie na tenké vrstvě), se k reakční směsi přidá sloučenina obecného vzorce XXI a výsledná směs se zahřívá, přednostně ke zpětnému toku.

Sloučeniny obecného vzorce XXI jsou dostupné na trhu nebo je lze snadno připravit za použití o sobě známých způsobů.

Sloučeniny obecného vzorce I lze vzájemně převádět mezi sebou za použití obvyklých způsobů převádění funkčních skupin.

Všechny reakce a způsoby výroby nových výchozích látek, kterých se používá při výše popsanych způsobech, jsou obvyklé a používá se při nich vhodných reakčních činidel a podmínek, jakož i izolačních postupů, které odborníkům s odkazy na literaturu a dále uvedené příklady budou známe.

Farmaceuticky vhodné soli sloučenin obecného vzorce I je možno snadno připravovat tak, že se smísí roztok sloučeniny obecného vzorce I a podle potřeby roztok požadované kyseliny nebo báze. Vzniklou sůl je z roztoku možno vysrážet nebo ji shromáždit filtrací nebo izolovat odpařením rozpouštědla.

Protizánětlivé vlastnosti sloučenin obecného vzorce I je možno doložit jejich schopností inhibovat funkci neutrofilů, která indikuje agonistickou aktivitu receptoru A2a. Tato schopnost se hodnotí tak, že se určí profil sloučeniny při zkoušce, při které se měří produkce hyperoxidu neutrofilů aktivovanými fMLP. Neutrofily se izolují z lidské periferní krve sedimentací v dextranu a následnou centrifugací za použití roztoku Ficoll-Hypaque. Všechny erythrocyty kontaminující granulocytovou peletu se odstraní lysí za použití ledově chladné destilované vody. Produkce hyperoxidu neutrofilů se indukuje pomocí fMLP za přítomnosti iniciační koncentrace cytochalasinu B. Adenosin deaminasy se při zkoušce používá pro odstranění veškerého endogenně vzniklého adenosinu, který by mohl potlačit produkci hyperoxidu. Účinek sloučeniny na odpověď indukovanou fMLP se monitoruje kolo-

rometricky z redukce cytochromu C ve zkouškovém pufru. Účinnost sloučenin se vyjádří jako koncentrace, při níž se dosáhne 50% inhibice (IC_{50}) ve srovnání s kontrolní odpovědí na fMLP.

Sloučeniny podle vynálezu je možno podávat samotné, ale obvykle se podávají ve směsi s farmaceuticky vhodnými excipienty, ředidly nebo nosiči, které se volí podle zamýšlené cesty podávání v souladu se standardní farmaceutickou praxí.

Tak například je možno je podávat perorálně, bukálně nebo sublinguálně ve formě tablet, tobolek, ovulí, elixírů, roztoků nebo suspenzí, které mohou obsahovat aromatizační nebo barvicí činidla, pro okamžité, odložené, trvalé, pulsní nebo řízené uvolňování.

Takové tablety obsahují excipienty, jako je mikrokrystalická celulóza, laktosa, citran sodný, uhličitan vápenatý, dibázický foforečnan vápenatý a glycin, rozvolňovadla, jako je škrob (přednostně kukuřičný, bramborový nebo tapiokový škrob), sodnou sůl škrobového glykolátu, sodnou sůl kroskarmelosy a určité komplexní silikáty, a granulační pojiva, jako jsou polyvinylpyrrolidon, hydroxypropylmethylelulosa (HPMC), hydroxypropylcelulosa (HPC), sacharosa, želatina nebo klovatina. Kromě toho mohou obsahovat také lubrikační činidla, jako je stearan hořečnatý, kyselina stearová, glycerylbehenát a mastek.

Pevných kompozic podobného typu je také možno používat jako plniv v želatinových tobolkách. Jako excipienty, kterým se v tomto ohledu dává přednost, je možno uvést laktosu, škrob, celulosu nebo vysokomolekulární polyethylenglykoly. Ve vodných suspenzích a/nebo elixírech mohou sloučeniny obecného vzorce I být kombinovány s různými

sladidly nebo aromatizačními činidly, barvicími látkami nebo barvivy, s emulgačními a/nebo suspenzními činidly a ředidly, jako je voda, ethanol, propylenglykol nebo glycerol, a jejich kombinacemi.

Sloučeniny obecného vzorce I je také možno podávat parenterálně, jako například intravenosně, intraarteriálně, intraperitoneálně, intracékálně, intraventrikulárně, intrasternálně, intrakraniálně, intramuskulárně nebo subkutánně, nebo za použití infusních technik. Sloučeniny obecného vzorce I se nejlépe používají ve formě sterilních vodných roztoků, které mohou obsahovat i jiné látky, například soli nebo glukosu v množství dostatečném pro izotonizaci roztoku vzhledem ke krvi. Vodné roztoky by v případě potřeby měly být účelně pufovány (přednostně na pH 3 až 9). Vhodné parenterální formulace se připravují za sterilních podmínek standardními farmaceutickými způsoby, které jsou odborníkům v tomto oboru dobře známy.

Denní dávka sloučeniny obecného vzorce I pro perorální a parenterální podávání člověku bude obvykle ležet v rozmezí od 0,01 do 100 mg/kg, přednostně od 0,1 do 100 mg/kg, a může být podána ve formě jediné dávky nebo několika dílčích dávek.

Tablety nebo kapsle budou tedy obsahovat 5 až 500 mg účinné sloučeniny pro podávání jedné, dvou nebo více jednotek najednou. Skutečné dávkování stanoví v každém konkrétním případě lékař tak, aby se dosáhlo optimálních výsledků u konkrétního pacienta. Skutečně zvolené dávkování se bude měnit v závislosti na věku, hmotnosti a odpovědi konkrétního pacienta. Výše uvedené dávkování je tedy uvedeno jako příklad vhodný pro průměrný případ a je samozřejmé, že se v některých případech bude vhodnější použít zvýšeného

nebo sníženého dávkování. Všechny takové úpravy spadají do rozsahu tohoto vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I je také možno podávat intranasálně nebo inhalačně. Při tom se účelně používá inhalátorů pro suché prášky nebo aerosolových sprejů uvolňovaných z tlakovky, pumpičky, spreje, atomizéru nebo rozmlžovače, popřípadě za použití vhodného hnacího plynu, například dichlordifluormethanu, trichlorfluormethanu, dichlortetrafluorethanu, hydrofluoralkanu, jako 1,1,1,2-tetrafluorethanu (HFA 134A^(R)) nebo 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropanu (HFA 227EA^(R)), oxidu uhličitého nebo jiných vhodných plynů. V případě tlakových aerosolových balení může být jednotková dávka určena spuštěním ventilu uvolňujícího předem stanovené množství spreje. Tlakovky, pumpičky, atomizéry nebo rozmlžovače mohou obsahovat roztok nebo suspenzi účinné sloučeniny, například za použití směsi ethanolu a zhačícího plynu jako rozpouštědla, a dále mohou přídatně obsahovat lubrikanty, například sorbitantrioléat. Tobolky a patrony (které jsou například zhotoveny z želatiny) pro použití v inhalačním zařízení nebo insuflátoru mohou obsahovat práškovou směs sloučeniny podle vynálezu s vhodným práškovým základem, jako je laktosa nebo škrob.

Aerosolové prostředky jsou přednostně upraveny tak, aby jedna dávka odměřená spuštěním ventilu obsahovala 20 až 4 000 µg sloučeniny obecného vzorce I. Celková denní dávka za použití aerosolu by pak měla ležet v rozmezí od 20 µg do 20 mg. Podávání se může provádět jednou nebo, obvykleji, několikrát za den.

Sloučeniny obecného vzorce I je také možno alternativně podávat ve formě čípků nebo pesarů nebo je lze aplikovat topicky ve formě lotionů, roztoků, krémů, mastí

nebo zásypů. V úvahu taktéž přichází transdermální podávání, například za použití transdermálních náplastí.

Za účelem topické aplikace na kůži je sloučeniny obecného vzorce I možno zpracovávat do formy vhodných mastí, které obsahují účinnou sloučeninu suspendovanou nebo rozpuštěnou minerálním oleji, kapalném parafinu, bílém parafinu, propylenglykolu, sloučenině polyoxyethylenu a polyoxypropylenu, emulgačním vosku a vodě. Alternativně je sloučeniny možno formulovat jako vhodné lotiony nebo krémy, v nichž jsou suspendovány nebo rozpuštěny například ve směsi jedné či více z následujících látek: minerálního oleje, sorbitan monostearátu, polyethylenglykolu, kapalného parafinu, polysorbate 60, cetylesteroých vosků, cetarylalkoholu, 2-oktyldodekanolu, benzylalkoholu a vodě.

Sloučenin obecného vzorce I je také možno používat v kombinaci s cyklodextriny. O cyklodextrinech je známo, že s molekulami léčiv tvoří inklusní a neinklusní komplexy. Vytvoření komplexu léčivo-cyklodextrin může modifikovat rozpustnost, rychlost rozpouštění, biodostupnost a/nebo stabilitu molekuly léčiva. Takové komplexy jsou obvykle užitečné ve většině dávkovacích forem a při většině způsobů podávání. Jako alternativu k přímé tvorbě komplexů s léčivem je cyklodextrinu možno použít jako pomocné přídatné látky, například jako nosiče, ředidla nebo prostředku zlepšujícího rozpustnost. Vhodné příklady nejčastěji používaných alfa-, beta- a gamma-cyklodextrinů jsou uvedeny ve WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 a WO-A-98/55148.

Pod pojmem "léčení" se rozumí léčení kurativní, paliativní i profylaktické.

Předmětem vynálezu jsou tedy:

(i) sloučeniny obecného vzorce I, jejich farmaceutické soli a solváty těchto sloučenin;

(ii) způsob výroby sloučenin obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky vhodných solí a solvátů těchto sloučenin;

(iii) farmaceutické kompozice, jejichž podstata spočívá v tom, že obsahují sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl nebo solvát těchto sloučenin a farmaceuticky vhodný excipient, ředidlo nebo nosič;

(iv) sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli a solváty těchto sloučenin a kompozice na jejich bázi pro použití jako léčiva;

(v) použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceutické soli nebo solvátu těchto sloučenin nebo kompozice na jejich bázi pro výrobu léčiva pro léčení chorob, při nichž je indikován agonista receptoru A2a;

(vi) použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceutické soli nebo solvátu těchto sloučenin nebo kompozice na jejich bázi pro výrobu protizánětlivého činidla;

(vii) použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceutické soli nebo solvátu těchto sloučenin nebo kompozice na jejich bázi pro výrobu léčiva pro léčení respiračních chorob;

(viii) použití podle odstavce (vii), při němž je choroba zvolena ze souboru sestávajícího z syndromu akutního respiračního distresu u dospělých (ARDS), bronchitis, chro-

nické bronchitis, chronické obstrukční choroby plic, cystické fibrosy, asthma, emfyzému, bronchiektasie, chronické sinusitis a rhinitis;

(ix) použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceutické soli nebo solvátu těchto sloučenin nebo kompozice na jejich bázi pro výrobu léčiva pro léčení septického šoku, samčí erektilní dysfunkce, hypertense, mrtvice, epilepsie, mozkové ischemie, choroby periferní vaskulatury, postischemického reperfusního poškození, diabetes, rheumatoidní arthrititis, roztroušené sklerozy, psoriasis, alergické dermatitis, ekzému, ulcerosní kolitis, Crohnovy choroby, zánětlivé choroby střev, gastritis vyvolané *Helicobacter pylori*, gastritis nevyvolané *Helicobacter pylori*, poškození gastrointestinálního traktu indukované nesteroidními protizánětlivými léčivy nebo psychotických poruch, nebo pro hojení ran;

(x) způsob léčení choroby, při níž je indikován agonista receptoru A2a, u savce, včetně člověka, jehož podstata spočívá v tom, že se takovému savci podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceutické soli nebo solvátu některé z těchto sloučenin nebo kompozice na jejich bázi;

(xi) způsob léčení zánětlivé choroby u savců, včetně člověka, jehož podstata spočívá v tom, že se takovému savci podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceutické soli nebo solvátu některé z těchto sloučenin nebo kompozice na jejich bázi;

(xii) způsob léčení respiračních chorob u savců, včetně člověka, jehož podstata spočívá v tom, že se takovému savci podává účinné množství sloučeniny obecného

vzorci I nebo její farmaceutické soli nebo solvátu některé z těchto sloučenin nebo kompozice na jejich bázi;

(xiii) způsob podle odstavce (xii), jehož podstata spočívá v tom, že choroba zvolena ze souboru sestávajícího z syndromu akutního respiračního distresu u dospělých (ARDS), bronchitis, chronické bronchitis, chronické obstrukční choroby plic, cystické fibrosy, asthma, emfyzému, bronchiektasie, chronické sinusitis a rhinitis;

(xiv) způsob léčení septického šoku, samčí erektilní dysfunkce, hypertenze, mrtvice, epilepsie, mozkové ischemie, choroby periferní vaskulatury, postischemického reperfusního poškození, diabetes, rheumatoidní arthritida, roztroušená sklerosa, psoriasis, alergická dermatitis, ekzém, ulcerózní kolitida, Crohnovy choroby, zánětlivé choroby střev, gastritis vyvolaná *Helicobacter pylori*, gastritis nevyvolaná *Helicobacter pylori*, poškození gastrointestinálního traktu indukované nesteroidními protizánětlivými léčivými nebo psychotickými poruchami, nebo pro hojení ran u savců, včetně člověka, jehož podstata spočívá v tom, že se takovému savci podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceutické soli nebo solvátu některé z těchto sloučenin nebo kompozice na jejich bázi; a

(xv) nové meziprodukty, které jsou popsány výše.

Výroba sloučenin obecného vzorce I je ilustrována v následujících příkladech provedení. Tyto příklady provedení tedy mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

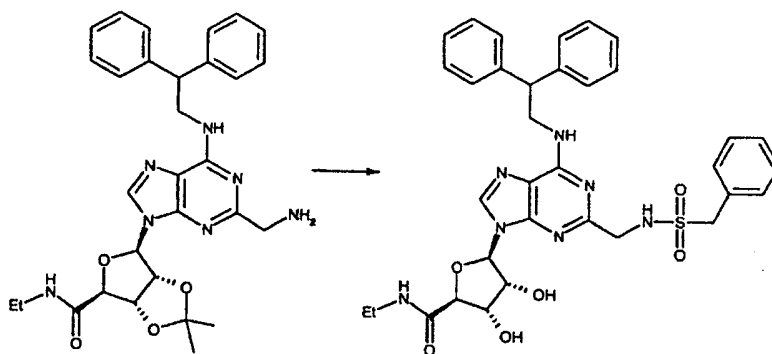
Spektra ^1H nukleární magnetické resonance (NMR) byla ve všech případech v souladu s navrženou strukturou. Charakteristické chemické posuny (δ) jsou uvedeny v dílech

na milion dílů směrem dolů od tetramethylsilanu a pro označení hlavních píků se používá obvyklých zkratk, například s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvarter, m = multiplet, br = široký. Hmotnostní spektra (m/z) byla zaznamenána v módu termosprejové ionizace. Pro označení obvyklých rozpouštědel se používá následujících zkratk: CDCl_3 = deuteriochloroform, DMSO = dimethylsulfoxid. Pod označením TBDMS se rozumí terc-butyldimethylsilyl a Et znamená ethyl. Pod pojmem chromatografie na tenké vrstvě (TLC) se rozumí chromatografie na tenké vrstvě silikagelu za použití desek potažených silikagelem 60, F₂₅₄. R_f označuje podíl vzdálenosti, kterou na TLC desce urazila sloučenina a vzdálenosti, kterou urazilo čelo rozpouštědla.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

(2S,3S,4R,5R)-5-(2-((Benzylsulfonyl)amino)methyl)-6-[(2,2-difenylethyl)amino]-9H-purin-9-yl)-N-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furankarboxamid



Roztok (3aS,4S,6R,6aR)-6-{2-(aminomethyl)-6-[(2,2-difenylethyl)amino]-9H-purin-9-yl}-N-ethyl-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-karboxamidu (z preparativního postupu 10) (120 mg, 0,21 mmol) a triethyl-

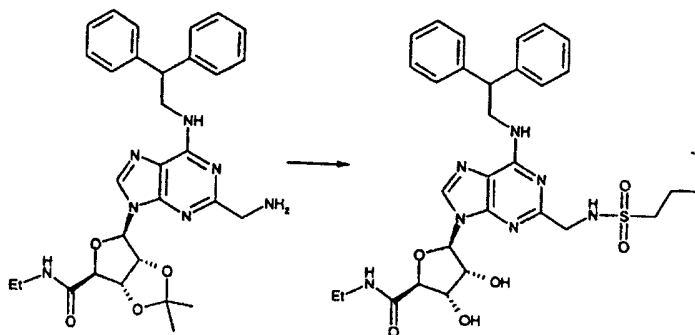
aminu (0,04 ml, 0,29 mmol) v bezvodém dichlormethanu (2 ml) se smísí s fenylmethylsulfonylchloridem (45 mg, 0,24 mmol). Výsledná směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se z ní za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v ethanolu (1 ml) a ke vzniklému roztoku se přidá kyselina chlorovodíková (1M, 1ml). Reakční směs se 8 hodin zahřívá na 60°C, načež se z ní za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Zbytek se azeotropicky předestiluje s ethanolem (2x) a přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití gradientového systému: dichlormethan : methanol 95 : 5 (objemově) postupně až dichlormethan : methanol 90 : 10 (objemově). Získaná pevná látka se trituruje s diethyletherem, zředí pentanem a přefiltruje. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (92 mg).

^1H NMR (CDCl_3 + 2 kapky $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,79 (1H, brs), 7,13 - 7,38 (16H, m), 5,94 (1H, brs), 5,81 (2H, m), 4,87 (1H, brm), 4,70 (1H, q), 4,60 (1H, m), 4,49 (1H, d), 4,42 (1H, d), 4,16 - 4,36 (7H, m), 3,31 (1H, m), 3,12 (1H, m), 1,02 (3H, t)

Analýza pro $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$: nalezeno: C 60,67, H 5,63, N 14,30, vypočteno: C 60,79, H 5,55, N 14,60 %

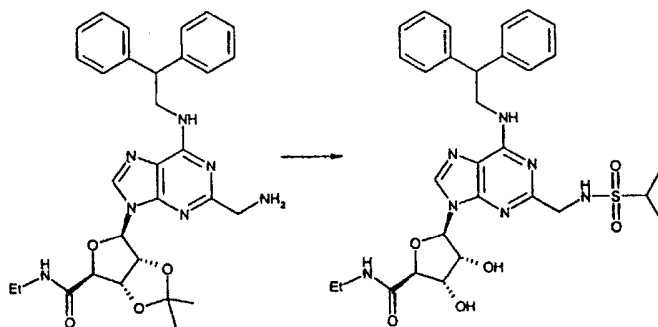
P ř í k l a d 2

(2S,3S,4R,5R)-5-(6-[(2,2-difenylethyl)amino]-2-[[[(propylsulfonyl)amino]methyl]-9H-purin-9-yl]-N-ethyl-3,4-dihydroxy-tetrahydro-2-furankarboxamid



P ř í k l a d 3

(2S,3S,4R,5R)-5-(6-[(2,2-Difenylethyl)amino]-2-[[(isopropylsulfonyl)amino]methyl]-9H-purin-9-yl)-N-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furankarboxamid



Roztok (3aS,4S,6R,6aR)-6-{2-(aminomethyl)-6-[(2,2-difenylethyl)amino]-9H-purin-9-yl}-N-ethyl-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-karboxamidu (z preparativního postupu 10) (140 mg, 0,25 mmol) a triethylaminu (0,05 ml, 0,36 mmol) v bezvodém dichlormethanu (1 ml) se smísí s roztokem 2-propansulfonylchloridu (40 mg, 0,28 mmol) v bezvodém dichlormethanu (1 ml). Výsledná směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, přičemž se nechá volně odpařit rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v ethanolu (1 ml). Ethanolický roztok se smísí s kyselinou chlorovodíkovou (1M, 1 ml) a vzniklá směs se 4 hodiny zahřívá na 60°C, načež se z ní za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Zbytek se azeotropicky předestiluje s ethanolem (2x) a přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití gradientového systému: dichlormethan : methanol 95 : 5 (objemově) postupně až dichlormethan : methanol 90 : 10 (objemově). Získaná pevná látka se trituruje s diethyletherem, zředí pentanem a prefiltruje. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pevné látky (28 mg).

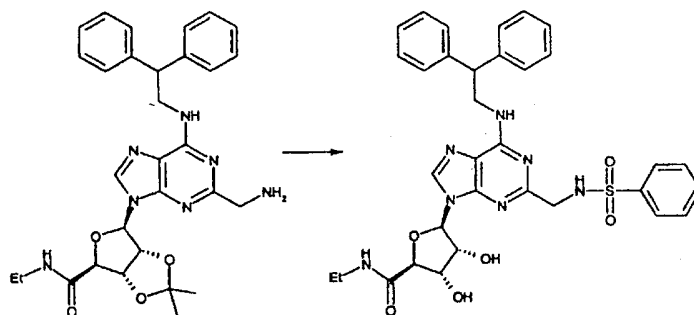
^1H NMR (CDCl_3 + 1 kapka DMSO-d_6): δ 7,79 (1H, brs), 7,13 - 7,38 (10H, m), 5,90 (2H, m), 5,64 (1H, t), 4,78 (2H, m), 4,70 (1H, brm), 4,52 (1H, m), 4,31 (6H, m), 3,38 (1H, m), 3,20 (2H, m), 1,37 (6H, d), 1,06 (3H, t)
MS: 623 (M^+)

Roztok (3aS,4S,6R,6aR)-6-{2-(aminomethyl)-6-[(2,2-difenyylethyl)amino]-9H-purin-9-yl}-N-ethyl-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-karboxamidu (z preparativního postupu 10) (140 mg, 0,25 mmol) a triethylaminu (0,05 ml, 0,36 mmol) v bezvodém dichlormethanu (1 ml) se smísí s roztokem 1-propansulfonylchloridu (40 mg, 0,28 mmol) v bezvodém dichlormethanu (1 ml). Výsledná směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, přičemž se nechá volně odpařit rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v ethanolu (1 ml). Ethanolický roztok se smísí s kyselinou chlorovodíkovou (1M, 1 ml) a vzniklá směs se 4 hodiny zahřívá na 60°C , načež se z ní za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Zbytek se azeotropicky předestiluje s ethanolem (2x) a přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití gradientového systému: dichlormethan : methanol 95 : 5 (objemově) postupně až dichlormethan : methanol 90 : 10 (objemově). Získaná pevná látka se trituruje s diethyletherem, zředí pentanem a přefiltruje. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pevné látky (90 mg).

^1H NMR (CDCl_3 + 1 kapka DMSO-d_6): δ 7,80 (1H, brs), 7,15 - 7,35 (10H, m), 5,91 (2H, m), 5,75 (1H, t), 4,77 (3H, m), 4,52 (1H, m), 4,18 - 4,44 (5H, m), 3,39 (1H, m), 3,22 (1H, m), 2,99 (2H, t), 1,83 (2H, m), 1,06 (3H, t), 0,98 (3H, t)
Analýza pro $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$: vypočteno: C 57,77, H 5,98, N 15,72, nalezeno: C 57,51, H 6,00, N 15,54 %

P ř í k l a d 4

(2S,3S,4R,5R)-5-(6-[(2,2-Difenylethyl)amino]-2-[[(fenyl-sulfonyl)amino]methyl]-9H-purin-9-yl)-N-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furankarboxamid



Roztok (3aS,4S,6R,6aR)-6-{2-(aminomethyl)-6-[(2,2-difenylethyl)amino]-9H-purin-9-yl}-N-ethyl-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-karboxamidu (z preparativního postupu 10) (140 mg, 0,25 mmol) a triethylaminu (0,05 ml, 0,36 mmol) v bezvodém dichlormethanu (1 ml) se smísí s roztokem benzensulfonylchloridu (50 mg, 0,28 mmol) v bezvodém dichlormethanu (1 ml). Výsledná směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, přičemž se nechá volně odpařit rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v ethanolu (1 ml). Ethanolický roztok se smísí s kyselinou chlorovodíkovou (1M, 1 ml) a vzniklá směs se 8 hodin zahřívá na 60°C, načež se z ní za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Zbytek se azeotropicky predestiluje s ethanolem (2x) a přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití gradientového systému: dichlormethan : methanol 95 : 5 (objemově) postupně až dichlormethan : methanol 90 : 10 (objemově). Získaná pevná látka se trituruje se směsí diethyletheru a pentanu, přefiltruje a vysuší. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pevné látky (85 mg).

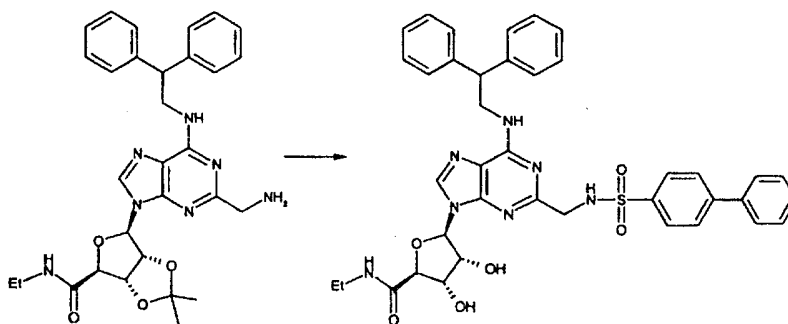
^1H NMR (CDCl_3 + 1 kapka DMSO-d_6): δ 7,76 (1H, brs), 7,12 - 7,44 (13H, m), 6,10 (1H, t), 5,83 (2H, m), 5,00 (1H, brm),

4,69 (1H, m), 4,61 (1H, brm), 4,53 (1H, m), 4,45 (1H, d),
4,32 (1H, m), 4,20 (4H, m), 3,35 (1H, m), 3,18 (1H, m), 1,04
(3H, t)

Analýza pro $C_{33}H_{35}N_7O_6S \cdot 0,25H_2O$: vypočteno: C 59,85, H 5,40,
N 14,80, nalezeno: C 59,84, H 5,37, N 14,68 %

P ř í k l a d 5

(2S,3S,4R,5R)-5-{2-[[([1,1'-Bifenyl]-4-ylsulfonyl)amino]-
methyl]-6-[(2,2-difenylethyl)amino]-9H-purin-9-yl}-N-ethyl-
-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furankarboxamid



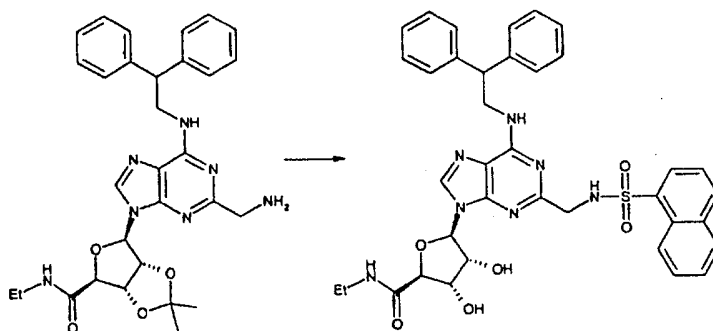
Roztok (3aS,4S,6R,6aR)-6-{2-(aminomethyl)-6-
-[(2,2-difenylethyl)amino]-9H-purin-9-yl}-N-ethyl-2,2-di-
methyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-karboxamidu (z
preparativního postupu 10) (140 mg, 0,25 mmol) a triethyl-
aminu (0,05 ml, 0,36 mmol) v bezvodém dichlormethanu (1 ml)
se smísí s roztokem [1,1'-difenyl]sulfonylchloridu (J.
Pharm. Sci., 1964, 53, 73) (71 mg, 0,28 mmol) v bezvodém
dichlormethanu (1 ml). Výsledná směs se 18 hodin míchá při
teplotě místnosti, přičemž se nechá volně odpařit rozpouš-
tédlo. Zbytek se rozpustí v ethanolu (1 ml). Ethanolický
roztok se smísí s kyselinou chlorovodíkovou (1M, 1 ml)
a vzniklá směs se 15 hodin zahřívá na 60°C, načež se z ní za
sníženého tlaku odstraní rozpouštédlo. Zbytek se azeotropic-
ky predestiluje s ethanolom (2x) a přečistí sloupcovou
chromatografií na silikagelu za použití gradientového

systemu: dichlormethan : methanol 95 : 5 (objemově) postupně až dichlormethan : methanol 90 : 10 (objemově). Získaná pevná látka se trituruje s diethyletherem, zředí pentanem, odfiltruje a vysuší. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pevné látky (110 mg).

^1H NMR (CDCl_3 + 1 kapka DMSO-d_6): δ 7,83 (2H, d), 7,74 (1H, brs), 7,13 - 7,59 (17H, m), 6,18 (1H, t), 5,84 (2H, m), 5,02 (1H, br m), 4,72 (1H, m), 4,58 (1H, br m), 4,48 (2H, m), 4,20 (4H, m), 3,35 (1H, m), 3,20 (1H, m), 1,05 (3H, t)
 Analýza pro $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$: vypočteno: C 63,83, H 5,36, N 13,36, nalezeno: C 63,55, H 5,38, N 13,12 %

P ř í k l a d 6

(2S,3S,4R,5R)-5-(6-[(2,2-Difenylethyl)amino]-2-[(1-naftylsulfonyl)amino]methyl)-9H-purin-9-yl)-N-ethyl-3,4-dihydroxy-tetrahydro-2-furankarboxamid



Roztok (3aS,4S,6R,6aR)-6-{2-(aminomethyl)-6-[(2,2-difenylethyl)amino]-9H-purin-9-yl}-N-ethyl-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-karboxamidu (z preparativního postupu 10) (140 mg, 0,25 mmol) a triethylaminu (0,05 ml, 0,36 mmol) v bezvodém dichlormethanu (1 ml) se smísí s roztokem 1-naftalensulfonylchloridu (63 mg, 0,28 mmol) v bezvodém dichlormethanu (1 ml). Výsledná směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, přičemž se nechá volně odpařit rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v ethanolu (1 ml).

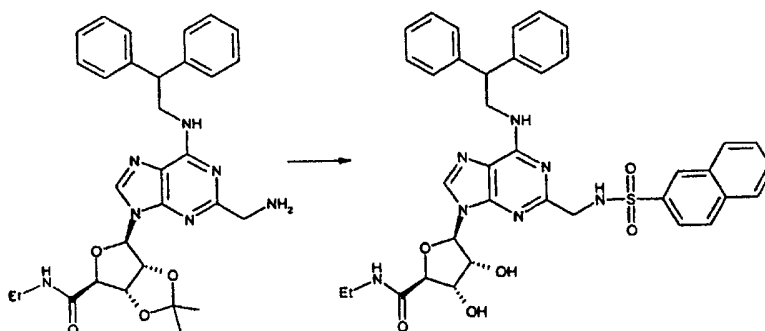
Ethanolický roztok se smísí s kyselinou chlorovodíkovou (1M, 1 ml) a vzniklá směs se 5,5 hodiny zahřívá na 60°C, načež se z ní za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Zbytek se azeotropicky předestiluje s ethanollem (2x) a přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití gradientového systému: dichlormethan : methanol 95 : 5 (objemově) postupně až dichlormethan : methanol 90 : 10 (objemově). Získaná pevná látka se trituruje s diethyletherem, promyje pentanem a vysuší. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pevné látky (98 mg).

^1H NMR (CDCl_3 + 1 kapka DMSO-d_6): δ 8,65 (1H, d), 8,22 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,72 (1H, s), 7,15 - 7,53 (13H, m), 6,28 (1H, t), 5,78 (1H, d), 5,72 (1H, brm), 4,91 (1H, m), 4,62 (2H, m), 4,50 (1H, m), 4,30 (2H, m), 4,08 (4H, m), 3,35 (1H, m), 3,17 (1H, m), 1,00 (3H, t)

Analýza pro $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$: vypočteno: C 62,79, H 5,27, N 13,83, nalezeno: C 62,58, H 5,29, N 13,58 %

P ř í k l a d 7

(2S,3S,4R,5R)-5-(6-[(2,2-Difenylethyl)amino]-2-[(2-naftylsulfonyl)amino]methyl)-9H-purin-9-yl)-N-ethyl-3,4-dihydroxy-tetrahydro-2-furankarboxamid



Roztok (3aS,4S,6R,6aR)-6-{2-(aminomethyl)-6-[(2,2-difenylethyl)amino]-9H-purin-9-yl}-N-ethyl-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-karboxamidu (z

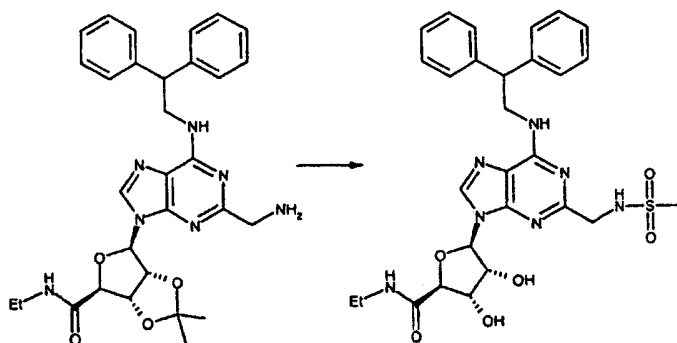
preparativního postupu 10) (140 mg, 0,25 mmol) a triethyl-aminu (0,05 ml, 0,36 mmol) v bezvodém dichlormethanu (1 ml) se smísí s roztokem 2-naftalensulfonylchloridu (63 mg, 0,28 mmol) v bezvodém dichlormethanu (1 ml). Výsledná směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, přičemž se nechá volně odpařit rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v ethanolu (1 ml). Ethanolický roztok se smísí s kyselinou chlorovodíkovou (1M, 1 ml) a vzniklá směs se 15 hodin zahřívá na 60°C, načež se z ní za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Zbytek se azeotropicky předestiluje s ethanolem (2x) a přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití gradientového systému: dichlormethan : methanol 95 : 5 (objemově) postupně až dichlormethan : methanol 90 : 10 (objemově). Získaná pevná látka se trituruje s diethyletherem, zředí pentanem, odfiltruje a vysuší. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pevné látky (88 mg).

^1H NMR (CDCl_3 + 1 kapka $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,34 (1H, s), 7,79 (4H, m), 7,67 (1H, brs), 7,52 (2H, m), 7,12 – 7,39 (10H, m), 6,20 (1H, t), 5,79 (1H, d,), 5,73 (1H, brs), 4,99 (1H, m), 4,63 (1H, m), 4,56 (1H, m), 4,47 (2H, m), 4,17 (5H, m), 3,34 (1H, m), 3,16 (1H, m), 0,99 (3H, t)

Analýza pro $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$: vypočteno: C 62,79, H 5,27, N 13,83, nalezeno: C 62,43, H 5,28, N 13,64 %

P ř í k l a d 8

(2S,3S,4R,5R)-5-(6-[(2,2-Difenylethyl)amino]-2-[[(methylsulfonyl)amino]methyl]-9H-purin-9-yl)-N-ethyl-3,4-dihydroxy-tetrahydro-2-furankarboxamid



Roztok (3aS,4S,6R,6aR)-6-(2-(aminomethyl)-6-
-[(2,2-difenylethyl)amino]-9H-purin-9-yl)-N-ethyl-2,2-di-
methyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-karboxamidu (z
preparativního postupu 10) (140 mg, 0,25 mmol) a triethyl-
aminu (0,05 ml, 0,36 mmol) v bezvodém dichlormethanu (1 ml)
se smísí s roztokem methansulfonylchloridu (32 mg, 0,28
mmol) v bezvodém dichlormethanu (1 ml). Výsledná směs se 18
hodin míchá při teplotě místnosti, přičemž se nechá volně
odpařit rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v ethanolu (1 ml).
Ethanolický roztok se smísí s kyselinou chlorovodíkovou (1M,
1 ml) a vzniklá směs se 4 hodiny zahřívá na 60°C, načež se z
ní za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Zbytek se azeo-
tropicky predestiluje s ethanolem (2x) a přečistí sloupcovou
chromatografií na silikagelu za použití gradientového
systému: dichlormethan : methanol 95 : 5 (objemově) postupně
až dichlormethan : methanol 90 : 10 (objemově). Získaná
pevná látka se trituruje s diethyletherem, promyje pentanem,
a vysuší. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě
pevné látky (80 mg).

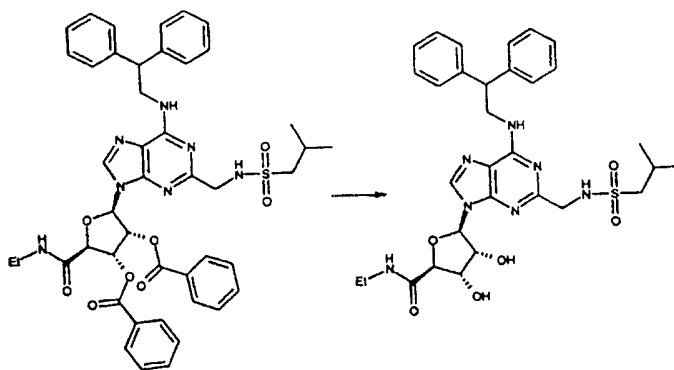
^1H NMR (CDCl_3 + 1 kapka DMSO-d_6): 7,81 (1H, brs), 7,13 -
7,37 (10H, m), 5,90 (3H, m), 4,94 (1H, m), 4,75 (1H, m),
4,65 (1H, m), 4,50 (2H, m), 4,32 (4H, m), 3,38 (1H, m), 3,22
(1H, m), 2,90 (3H, s), 1,06 (3H, t)

MS: 596 (MH^+)

P ř í k l a d 9

(2S,3S,4R,5R)-5-(6-[(2,2-Difenylethyl)amino]-2-[[isobutyl-
sulfonyl)amino]methyl]-9H-purin-9-yl)-N-ethyl-3,4-dihydroxy-
tetrahydro-2-furankarboxamid

18.11.03



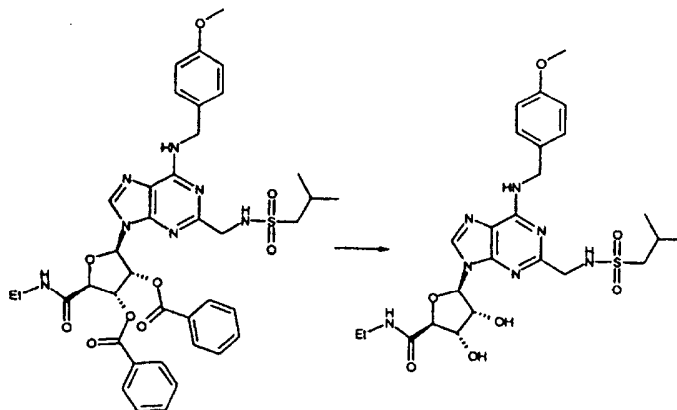
Roztok (2R,3R,4S,5S)-4-(benzoyloxy)-2-(6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-[[[(isobutylsulfonyl)amino]methyl]-9H-purin-9-yl]-5-[(ethylamino)karbonyl]tetrahydro-3-furylbenzoátu (z preparativního postupu 14) (290 mg, 0,34 mmol) v methanolu (10 ml) se smísí s uhličitánem draselným (190 mg, 1,37 mmol). Výsledná směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, poté přefiltruje a z filtrátu se za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Zbytek se rozdělí mezi dichlormethan a vodu. Organická fáze se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 95 : 5 (objemově) jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílé pevné látky (170 mg).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,42 (1H, s), 8,25 (1H, m), 7,90 (1H, brm), 7,49 (1H, brm), 7,40 (4H, d), 7,29 (4H, dd), 7,18 (2H, dd), 6,00 (1H, m), 5,67 (1H, m), 5,52 (1H, m), 4,64 (2H, m), 4,13 - 4,35 (5H, m), 3,20 (1H, m), 2,97 (2H, d), 2,12 (1H, m), 1,06 (3H, t), 0,94 (6H, d)

Analýza pro $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_6\text{S} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 57,57, H 6,23, N 15,16, nalezeno: C 57,53, H 6,11, N 14,94 %

P ř í k l a d 1 0

(2S,3S,4R,5R)-N-Ethyl-3,4-dihydroxy-5-{2-[[(isobutylsulfonyl)amino]methyl]-6-[(4-methoxybenzyl)amino]-9H-purin-9-yl}tetrahydro-2-furankarboxamid

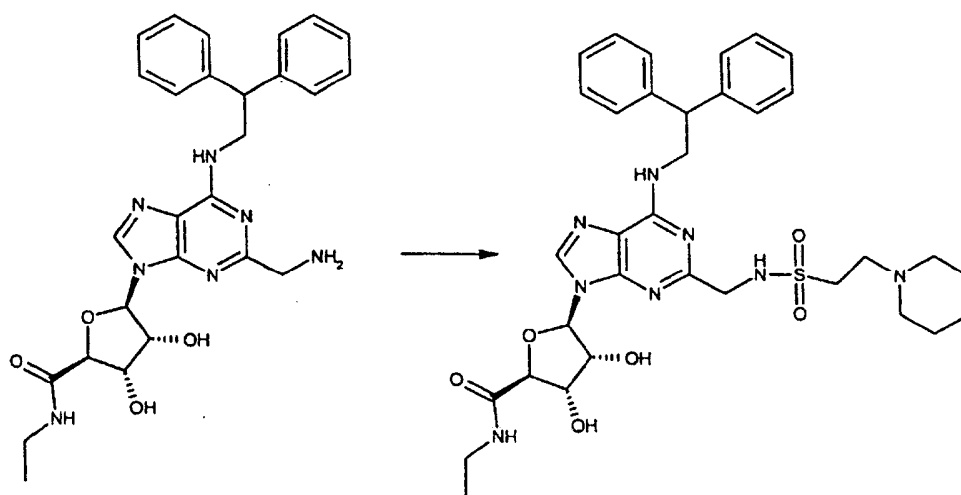


Roztok (2R,3R,4S,5S)-4-(benzoyloxy)-5-[(ethylamino)karbonyl]-2-{2-[[(isobutylsulfonyl)amino]methyl]-6-[(4-methoxybenzyl)amino]-9H-purin-9-yl}tetrahydro-3-furylbenzoátu (z preparativního postupu 22) (40 mg, 0,05 mmol) v methanolu (2 ml) se smísí s uhličitanem draselným (28 mg, 0,20 mmol). Výsledná směs se 20 minut míchá při teplotě místnosti. Poté se ze směsi vyloučí sraženina. Ke směsi se přidá dichlormethan (10 ml), kterým se sraženina rozpustí. Výsledná směs se přefiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 95 : 5 (objemově) jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílé pevné látky (21 mg).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,45 (2H, m), 8,26 (1H, m), 7,34 (3H, m), 6,84 (2H, d), 6,00 (1H, d), 5,69 (1H, m), 5,53 (1H, m), 4,65 (2H, m), 4,30 (1H, m), 4,18 (3H, m), 3,70 (3H, s), 3,18 (1H, m), 2,85 (1H, m), 2,03 (1H, m), 1,04 (3H, t), 0,89 (6H, d)

P ř í k l a d 1 1

(2S,3S,4R,5R)-5-{6-[(2,2-Difenylethyl)amino]-2-[[[2-(1-piperidinyl)ethyl]sulfonyl]amino)methyl]-9H-purin-9-yl}-N-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furankarboxamid



2-Chlorethansulfonylchlorid (0,12 ml, 1,16 mmol) se přidá k roztoku (2S,3S,4R,5R)-5-{2-(aminomethyl)-6-[(2,2-difenylethyl)amino]-9H-purin-9-yl}-N-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furankarboxamidu (z preparativního postupu 27) (600 mg, 1,16 mmol) ve směsi pyridinu (2,5 ml) a acetonitrilu (10 ml). Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá piperidin (1,0 ml, 10 mmol). Reakční směs se 16 hodin zahřívá ke zpětnému toku, zředí ethylacetátem (50 ml) a promyje vodou (30 ml). Ethylacetátová vrstva se vysuší (bezvodým síranem hořečnatým) a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu, methanolu a amoniaku se zvyšující se polaritou od 95 : 5 : 0,5 (objemově) do 90 : 10 : 1 (objemově) jako elučního činidla. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu, methanolu a amoniaku se zvyšující se polaritou od 95 : 5 : 0,5 (objemově) do 90 : 10 : 1 (objemově).

vě) jako elučního činidla. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu, a methanolu se zvyšující se polaritou od 95 : 5 (objemově) do 90 : 10 (objemově) a poté směsi ethylacetátu, methanolu a amoniaku v poměru 90 : 10 : 1 jako elučního činidla. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpise (21 mg).

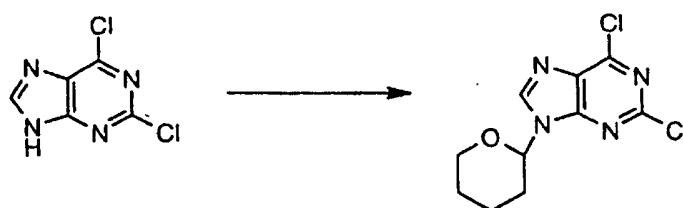
MS: 693 (MH^+)

^1H NMR (CD_3OD): δ 8,30 (1H, s), 7,35 - 7,10 (10H, m), 6,35 - 6,30 (1H, m), 5,85 - 5,80 (1H, m), 4,55 - 4,50 (2H, m), 4,30 (2H, brs), 3,90 (2H, brs), 3,45 - 3,40 (2H, m), 3,30 - 3,20 (2H, m), 2,80 - 2,70 (1H, m), 2,65 - 2,55 (1H, m), 2,35 - 2,25 (4H, m), 1,65 - 1,50 (4H, m), 1,45 - 1,35 (2H, m), 1,10 - 1,05 (3H, m)

V následujících preparativních postupech jsou popsány způsoby výroby některých meziproductů, kterých se používá v předcházejících příkladech provedení.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1

2,6-Dichlor-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purin



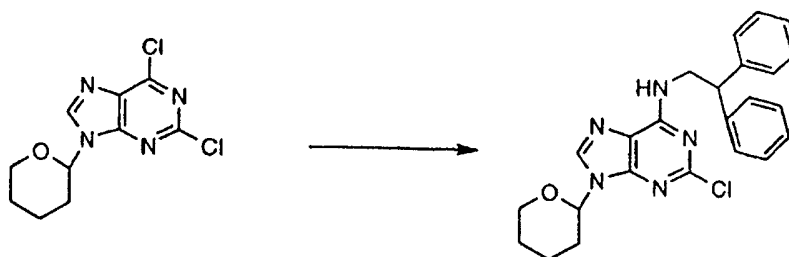
2,6-Dichlor-9H-purin (20 g, 0,11 mol) a monohydrát 4-toluensulfonové kyseliny (0,2 g) se rozpustí v ethylacetátu (300 ml). Výsledná směs se zahřívá na 50°C a během 30 minut se k ní pomalu přidá roztok 2,3-dihydropyranu (12,6 ml, 0,14 mol) v ethylacetátu (50 ml). Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, přidá se k ní voda (100 ml) a

pH vodného roztoku se přidávkem nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného upraví na 7. Organická vrstva se oddělí, promyje postupně vodou a vodným roztokem chloridu sodného, přefiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se azeotropicky predestiluje s pentanem (2x). Získá se sloučenina uvedená v nadpise ve formě mírně nečisté bílé pevné látky (30,9 g).

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,30 (1H, s), 5,75 (1H, dd), 4,25 - 4,15 (1H, m), 3,85 - 3,70 (1H, m), 2,20 - 1,60 (6H, m)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2

2-Chlor-N-(2,2-difenylethyl)-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-
-9H-purin-6-amin



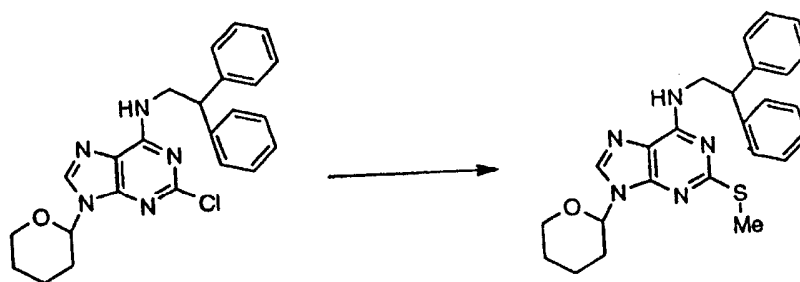
Roztok 2,6-dichlor-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purinu (z preparativního postupu 1) (30,9 g, 0,11 mol) v isopropylalkoholu (600 ml) se smísí s N-ethyl-N-isopropyl-2-propanaminem (47,5 ml, 0,27 mol) a 2,2-difenylethylaminem (24,8 g, 0,13 mol). Výsledná směs se 3 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, načež se z ní za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Zbytek se azeotropicky odpaří z ethylacetátu a poté přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního systému ethylacetát : hexan 40 : 60 (objemově) postupně až ethylacetát : hexan 60 : 40 (objemově). Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pěny (49,7 g).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,95 - 7,75 (1H, brs), 7,35 - 7,15 (10H, m), 5,80 - 5,70 (1H, brs), 5,65 (1H, d), 4,35 (1H, m), 4,30

- 4,18 (1H, brs), 4,10 (1H, d), 3,70 (1H, t), 2,05 - 1,95 (2H, m), 1,95 - 1,80 (1H, m), 1,80 - 1,55 (3H, m)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3

N-(2,2-Difenylethyl)-2-(methylsulfanyl)-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purin-6-amin

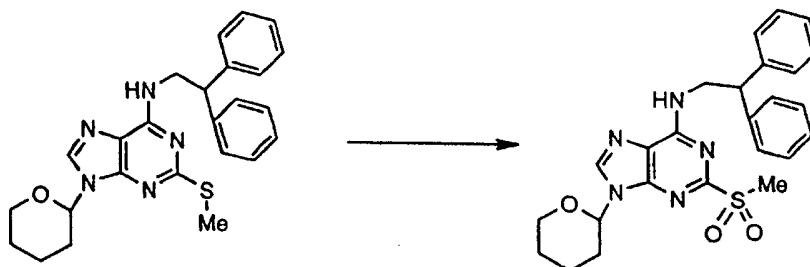


Roztok 2-chlor-N-(2,2-difenylethyl)-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purin-6-aminu (z preparativního postupu 2) (49,7 g, 0,11 mol) v suchém N,N-dimethylformamidu (200 ml) se smísí s thiomethoxidem sodným (10 g, 0,14 mmol). Výsledná směs se 90 minut zahřívá pod atmosférou dusíku na 100°C, 72 hodin míchá při teplotě místnosti a další 2 hodiny zahřívá na 100°C, ochladí a zředí vodou (1000 ml). Vodná suspenze se extrahuje diethyletherem (2x). Spojené organické vrstvy se postupně promyjí vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se azeotropicky odpaří z diethyletheru a poté pentanu. Získá se sloučenina uvedená v nadpise ve formě pěny (48,9 g).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,80 (1H, s), 7,20 - 7,10 (10H, m), 5,70 - 5,55 (2H, d), 4,40 - 4,20 (3H, m), 4,20 - 4,05 (1H, m), 3,80 - 3,65 (1H, m), 2,60 (3H, s), 2,15 - 1,90 (3H, m), 1,90 - 1,60 (3H, m)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 4

N-(2,2-Difenylethyl)-2-(methylsulfonyl)-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purin-6-amin

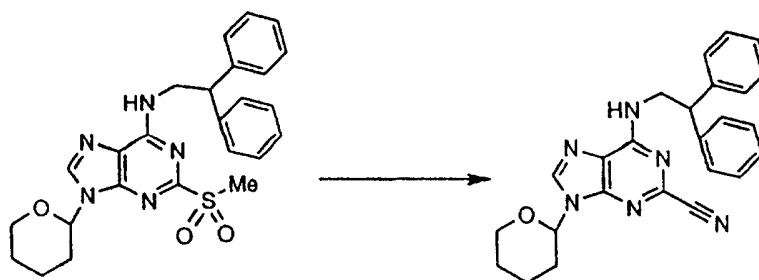


Roztok Oxone^(R) (peroxosíranu draselného) (44 g, 71,7 mmol) ve vodě (200 ml) se během 2 hodin přikape k roztoku N-(2,2-difenylethyl)-2-(methylsulfonyl)-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purin-6-aminu (z preparativního postupu 3) (25 g, 56,2 mmol) a hydrogenuhličitanu sodného (20 g, 238 mmol) v acetonu (1000 ml) a vodě (250 ml). Výsledná směs se 24 hodin míchá při teplotě místnosti, přefiltruje a filtrační zbytek se promyje acetonem. Z filtrátu se za sníženého tlaku odstraní aceton a vodný zbytek se extrahuje ethylacetátem a poté dichlormethanem. Spojené organické vrstvy se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje s diethyletherem, odfiltruje, promyje diethyletherem a pentanem a vysuší. Získá se sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílé pevné látky (20,32 g).

¹H NMR (CDCl₃): δ 8,00 (1H, s), 7,35 - 7,15 (10H, m), 6,05 - 5,95 (1H, brs), 5,75 (1H, d), 4,40 - 4,35 (1H, m), 4,35 - 4,20 (2H, brs), 4,15 - 4,05 (1H, m), 3,75 (1H, t), 3,30 (3H, s), 2,18 - 2,05 (1H, m), 2,05 - 1,98 (1H, m), 1,98 - 1,80 (1H, m), 1,80 - 1,60 (3H, m)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 5

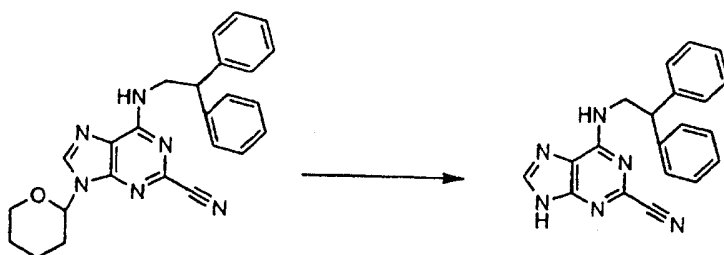
6-[(2,2-Difenylethyl)amino]-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-
-purin-2-karbonitril



Roztok N-(2,2-difenylethyl)-2-(methylsulfonyl)-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purin-6-aminu (z preparativního postupu 4) (20,1 g, 42,1 mmol) v suchém N,N-dimethylformamidu (100 ml) se smísí s kyanidem draselným (5,5 g, 84,6 mmol). Výsledná směs se pod atmosférou dusíku 24 hodin zahřívá na 120°C, poté ochladí na teplotu místnosti a zředí vodou (1000 ml). Vodná směs se 1 hodinu míchá, načež se z ní pomalu odfiltruje pevná látka. Tato pevná látka se několikrát promyje vodou a rozpustí v dichlormethanu. Dichlormethanový roztok se promyje vodou, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se azeotropicky odpaří z diethyletheru (2x). Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě oleje (17 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,00 (1H, s), 7,40 - 7,20 (10H, m), 6,00 - 5,75 (1H, brs), 5,70 (1H, d), 4,40 - 4,20 (3H, m), 4,20 - 4,10 (1H, m), 3,80 - 3,70 (1H, m), 2,20 - 1,90 (3H, m), 1,90 - 1,60 (3H, m)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 6

6-[(2,2-Difenylethyl)amino]-9H-purin-2-karbonitril



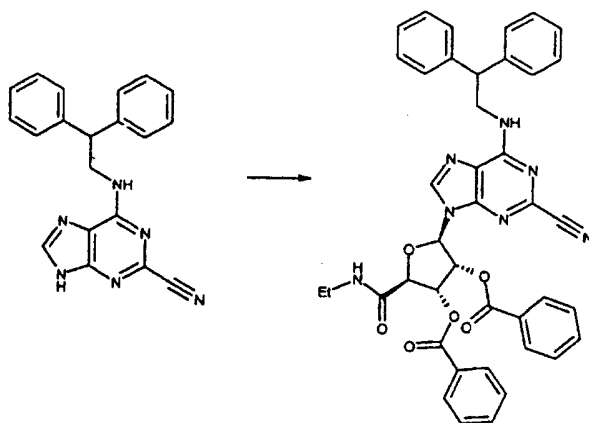
Roztok 6-[(2,2-difenylethyl)amino]-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purin-2-karbonitrilu (z preparativního postupu 5) (17,0 g, 40,1 mmol) v ethanolu (850 ml) se smísí s kyselinou chlorovodíkovou (2M, 50 ml). Vzniklá směs se 24 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se z ní za sníženého tlaku odpaří rozpouštědlo. Zbytek se dvakrát azeotropicky odpaří z ethanolu a poté trituruje s diethyletherem. Výsledná pevná látka se odfiltruje, promyje diethyletherem a pentanem a vysuší. Získá se sloučenina uvedená v nadpise ve formě pevné látky (14,3 g).

MS: 341 (MH^+)

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 8,30 (1H, s), 8,05 - 8,20 (1H, brs), 7,10 - 7,40 (10H, m), 4,40 - 4,60 (1,4 H, m), 4,00 - 4,20 (1,6H, m)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 7

(2S,3S,4R,5R)-4-(Benzoyloxy)-5-{2-kyano-6-[(2,2-difenylethyl)amino]-9H-purin-9-yl}-2-[(ethylamino)karbonyl]-tetrahydro-3-furylbenzoát

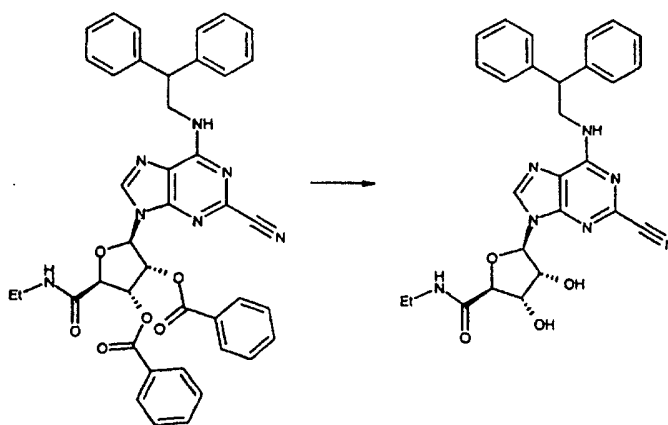


Směs 6-[(2,2-difenylethyl)amino]-9H-purin-2-karbo-
nitrilu (z preparativního postupu 6) (5,00 g, 14,7 mmol),
(2S,3R,4R)-5-(acetyloxy)-4-(benzoyloxy)-2-[(ethylamino)-
karbonyl]tetrahydro-3-furylbenzoátu (z preparativního po-
stupu 26) (6,50 g, 14,7 mmol) a jodu (0,38 g, 15,0 mmol) se
za sníženého tlaku 2,5 hodiny zahřívá na 150°C a poté 18
hodin nechá stát při teplotě místnosti. Zbytek se přečistí
sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního
gradientu ethylacetát : pentan 40 : 60 (objemově) postupně
až čistý ethylacetát. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu
ve formě pěny (4,95 g).

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,12 (3H, m), 7,79 (3H, m), 7,63 (1H, m),
7,50 (3H, m), 7,16 - 7,38 (11H, m), 6,35 (2H, m), 6,10 (1H,
t), 6,03 (1H, d), 4,94 (1H, m), 4,35 (3H, m), 3,57 (2H, m),
1,30 (3H, t)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 8

(2S,3S,4R,5R)-5-[2-Kyano-6-[(2,2-difenylethyl)amino]-9H-
-purin-9-yl]-N-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furankarbox-
amid



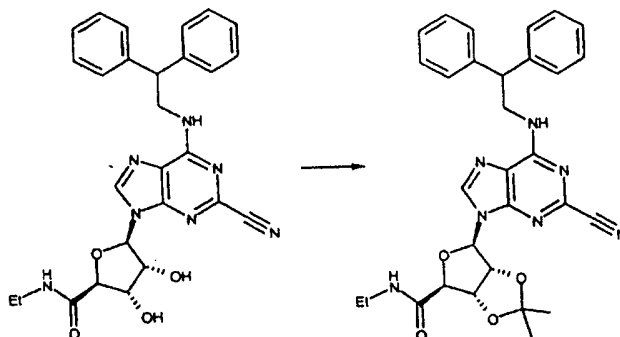
Roztok (2S,3S,4R,5R)-4-(benzoyloxy)-5-{2-kyano-6-
[(2,2-difenylethyl)amino]-9H-purin-9-yl}-2-[(ethylamino)-
karbonyl]tetrahydro-3-furylbenzoátu (z preparativního po-
stupu 7) (4,75 g, 6,59 mmol) v ethanolu (200 ml) se nasytí

plynným amoniakem a 18 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se z něj za sníženého tlaku odpaří rozpouštědlo. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu dichlormethan : methanol 95 : 5 (objemově) postupně až dichlormethan : methanol 90 : 10 (objemově). Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pevné látky (2,80 g).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,65 (1H, s), 8,54 (1H, brt), 8,18 (1H, brm), 7,13 - 7,42 (10H, m), 5,98 (1H, m), 5,65 (1H, m), 5,57 (1H, m), 4,59 (2H, m), 4,32 (1H, m), 4,08 - 4,28 (3H, m), 3,20 (2H, m), 1,05 (3H, t)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 9

(3aS,4S,6R,6aR)-6-(2-Kyano-6-[(2,2-difenylethyl)amino]-9H-purin-9-yl)-N-ethyl-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d]-[1,3]dioxol-4-karboxamid



Suspenze (2S,3S,4R,5R)-5-[2-kyano-6-[(2,2-difenylethyl)amino]-9H-purin-9-yl]-N-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furankarboxamidu (z preparativního postupu 8) (2,80 g, 5,46 mmol) a 2,2-dimethoxypropanu (8,93 g, 85,87 mmol) v acetonu (70 ml) se smísí s 10-kafrsulfonovou kyselinou (1,33 g, 5,73 mmol). Výsledný roztok se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se z něj za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií za použití elučního gradientu diethylether : dichlormethan :

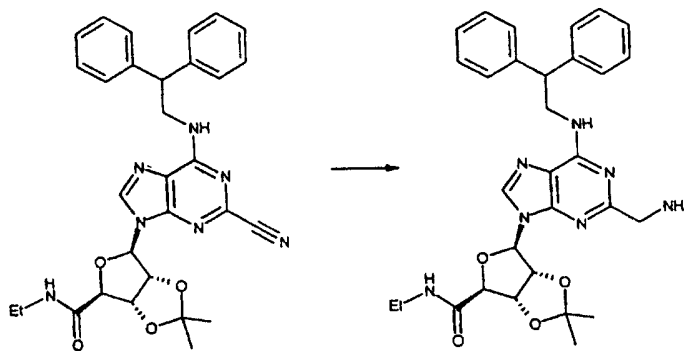
ethylacetát 66 : 44 : 0 objemově postupně až 100 : 0 : 0 (objemově) a poté 0 : 0 : 100 (objemově). Zbytek se rozpustí ve směsi diethyletheru a ethylacetátu. Vzniklý roztok se postupně promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným, vodou a vodným chloridem sodným. Organická fáze se oddělí, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpise ve formě pevné látky (2,85 g).

MS: 554 (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,85 (1H, s), 7,20 - 7,40 (10H, m), 6,82 (1H, m), 6,00 (2H, m), 5,26 (2H, m), 4,75 (1H, m), 4,33 (3H, m), 3,28 (2H, m), 1,63 (3H, s), 1,39 (3H, s), 1,02 (3H, t)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 0

(3aS,4S,6R,6aR)-6-{2-(Aminomethyl)-6-[(2,2-difenylethyl)-amino]-9H-purin-9-yl}-N-ethyl-2,2-dikmethyltetrahydrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-karboxamid



Roztok (3aS,4S,6R,6aR)-6-{2-kyano-6-[(2,2-difenylethyl)amino]-9H-purin-9-yl}-N-ethyl-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-karboxamidu (z preparativního postupu 9) (2,70 g, 4,88 mmol) v ethanolu (150 ml) se nasatí plynným amoniakem a smísí s 5% (hmotnostně) palladiem na uhlíku (1,00 g). Vzniklá směs se v zatavené nádobě podrobí tlaku vodíku 1034 kPa a míchá při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Analýza pomocí TLC ukáže, že ve směsi je přítomno

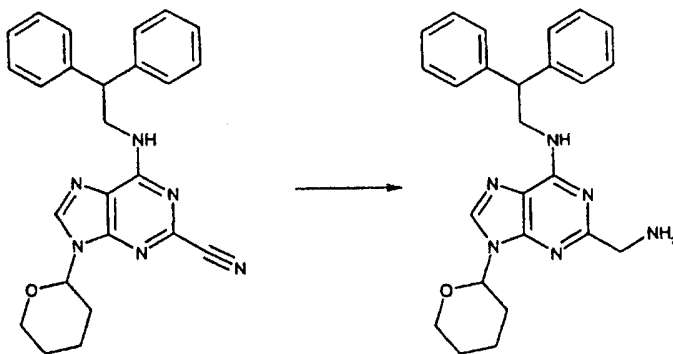
určité množství výchozí látky. Ke směsi se tedy přidá další 5% (hmotnostně) palladium na uhlíku (1,00 g) a reakční roztok se znovu v uzavřené nádobě podrobí tlaku vodíku 1034 kPa a míchání při teplotě místnosti po dobu 24 hodin. Poté se směs přefiltruje přes Arbocel^(R) a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu dichlor-methan : methanol 95 : 5 (objemově) postupně až dichlor-methan : methanol 90 : 10 (objemově). Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pěny (2,50 g).

MS: 558 (MH^+).

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,71 (1H, brs), 7,14 - 7,40 (10H, m), 6,08 (1H, m), 6,00 (1H, t), 5,66 (2H, m), 5,47 (1H, d), 4,66 (1H, s), 4,33 (3H, m), 3,95 (2H, m), 2,98 (1H, m), 2,71 (2H, m), 2,40 (2H, brm), 1,62 (3H, s), 1,41 (3H, s), 0,63 (3H, t)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 1

N-[2-(Aminomethyl)-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purin-6-yl]-N-(2,2-difenylethyl)amin



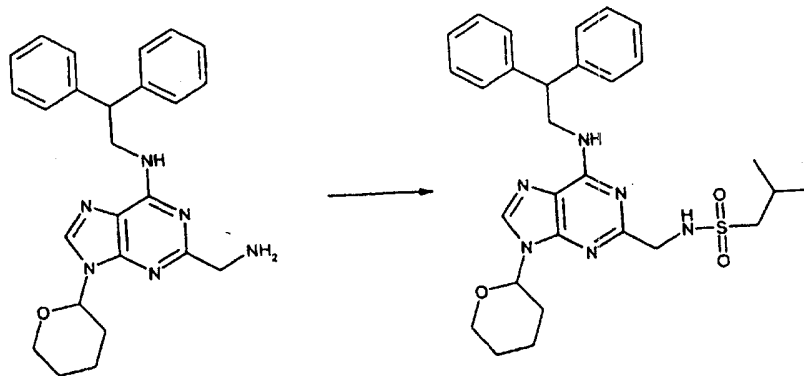
Roztok 6-[(2,2-difenylethyl)amino]-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purin-2-karbonitrilu (z preparativního postupu 5) (5,70 g, 13,18 mmol) v ethanolu (200 ml) se nasytí plynným amoniakem a smísí s Pearlmannovým katalyzátorem (1,00 g). Vzniklá směs se v uzavřené nádobě podrobí tlaku vodíku 414 kPa a míchání při teplotě místnosti po dobu

30 hodin, poté prefiltruje přes Arbocel^(R) a za sníženého tlaku se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se azeotropicky odpaří z dichlormethanu (2x) a poté přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu dichlormetan : methanol 95 : 5 (objemově) postupně až dichlormetan : methanol : 0,88 amoniak 90 : 10 : 0,5 (objemově). Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (4,34 g). MS: 429 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,84 (1H, s), 7,14 - 7,36 (10H, m), 5,70 (1H, d), 5,60 (1H, brs), 4,20 - 4,42 (3H, m), 4,14 (1H, d), 3,95 (2H, s), 3,78 (1H, t), 1,90 - 2,20 (5H, m), 1,50 - 1,88 (3H, m)

Preparativní postup 12

N-({6-[(2,2-Difenylethyl)amino]-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl}-9H-purin-2-yl)methyl)-2-methyl-1-propansulfonamid



Roztok N-[2-(aminomethyl)-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]-9H-purin-6-yl]-N-(2,2-difenylethyl)aminu (z preparativního postupu 11) (3,70 g, 8,63 mmol) a triethylaminu (2,20 g, 21,78 mmol) v suchém dichlormethanu (20 ml) se smísí s 2-methyl-1-propansulfonylchloridem (J. Prakt. Chem., 1979, 321, 107 až 111) (1,48 g, 9,46 mmol). Výsledná směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti. Analýza pomocí TLC ukáže, že v ní ještě zbývá určité množství výchozí látky. Ke směsi

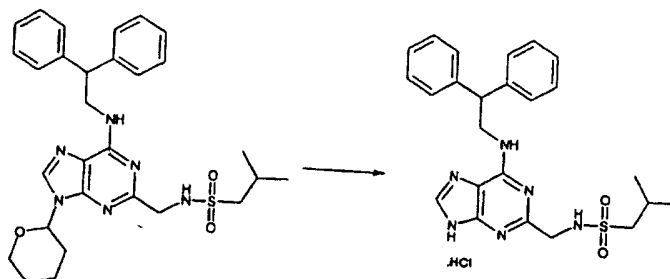
se tedy přidá další 2-methyl-1-propansulfonylchlorid (0,2 g, 1,28 mmol) a reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, načež se z ní za sníženého tlaku odpaří rozpouštědlo. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 98 : 2 (objemově) jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpise ve formě pěny (4,4 g).

MS: 549 (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,86 (1H, s), 7,16 - 7,36 (10H, m), 5,74 (1H, brs), 5,64 (1H, d), 5,57 (1H, t), 4,18 - 4,46 (5H, m), 4,14 (1H, d), 3,77 (1H, t), 2,92 (2H, d), 2,28 (1H, m), 1,92 - 2,10 (3H, m), 1,58 - 1,88 (3H, m), 1,03 (6H, d)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 13

Hydrochlorid N-({6-[(2,2-difenylethyl)amino]-9H-purin-2-yl}-methyl)-2-methyl-1-propansulfonamidu



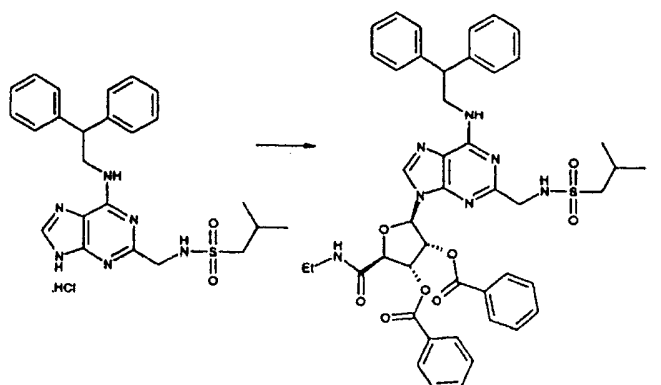
Roztok N-({6-[(2,2-difenylethyl)amino]-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purin-2-yl}methyl)-2-methyl-1-propansulfonamidu (z preparativního postupu 12) (4,30 g, 7,84 mmol) v ethanolu (100 ml) se zahřeje na 37°C a smísí s kyselinou chlorovodíkovou (2M, 15 ml). Výsledná směs se 18 hodin nechá stát při teplotě místnosti, načež se z ní odfiltruje krystalická sraženina. Tato krystalická látka se promyje ethanolem (10 ml) a vysuší. Získá se sloučenina uvedená v nadpise ve formě pevné látky (3,0 g)

1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 8,48 (1H, brs), 7,75 (1H, brs), 7,37

(4H, d), 7,27 (4H, dd), 7,16 (2H, dd), 4,56 (1H, t), 4,20 -
4,40 (4H, m), 2,95 (2H, d), 2,10 (1H, m), 0,95 (6H, d)

Preparativní postup 14

(2R,3R,4S,5S)-4-(Benzoyloxy)-2-(6-[(2,2-difenylethyl)amino]-
-2-[[isobutylsulfonyl]amino]methyl)-9H-purin-9-yl)-5-
-[(ethylamino)karbonyl]tetrahydro-3-furylbenzoát



Suspenze hydrochloridu N-((6-[(2,2-difenylethyl)-
amino]-9H-purin-2-yl)methyl)-2-methyl-1-propansulfonamidu
(z preparativního postupu 13) (0,25 g, 0,50 mmol) v 1,1,1,-
3,3,3-hexamethyldisilazanu (10 ml) se pod atmosférou dusíku
90 minut zahřívá ke zpětnému toku, dokud nevznikne roztok.
Tento roztok se nechá ochladit na teplotu místnosti a za
sníženého tlaku se z něj odstraní rozpouštědlo. Zbytek se
azeotropicky odpaří z dichlormethanu a poté acetonitrilu a
rozpuští v acetonitrilu (5 ml). Acetonitrilový roztok se
smísí s roztokem (2S,3R,4R)-5-(acetyloxy)-4-(benzoyloxy)-
-2-[(ethylamino)karbonyl]tetrahydro-3-furylbenzoátu (z
preparativního postupu 26) (0,26 g, 0,59 mmol) v aceto-
nitrilu (5 ml) a trimethylsilyltrifluormethansulfonátem
(0,1 ml, 0,59 mmol). Vzniklý roztok se 18 hodin míchá pod
atmosférou dusíku při teplotě místnosti. Výsledná směs se
zředí ethylacetátem (20 ml) a promyje nasyceným vodným roz-
tokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se

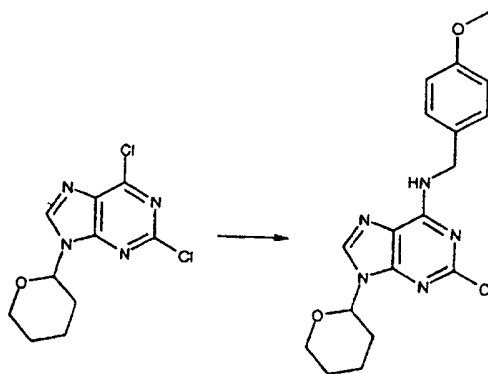
oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu dichlormethan : methanol 99,5 : 0,5 (objemově) postupně až dichlormethan : methanol 99 : 1 (objemově). Získá se sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílé pěny (0,29 g).

MS: 846 (MH^+), 868 (MNa^+)

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,05 (2H, d), 7,94 (1H, brs), 7,84 (2H, d), 7,60 (1H, dd), 7,54 (1H, dd), 7,46 (2H, dd), 7,20 - 7,40 (11H, m), 7,00 (1H, m), 6,33 (3H, m), 5,92 (1H, m), 5,75 (1H, m), 4,92 (1H, d), 4,20 - 4,52 (5H, m), 3,47 (1H, m), 3,33 (1H, m), 2,97 (2H, m), 2,29 (1H, m), 1,15 (3H, t), 1,06 (6H, d)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 5

2-Chlor-N-(4-methoxybenzyl)-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purin-6-amin



Suspenze 2,6-dichlor-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purinu (z preparativního postupu 1) (30,0 g, 110 mmol) v propan-2-olu (600 ml) se smísí se 4-methoxybenzylaminem (15,8 ml, 121 mmol) a N,N-diisopropylethylaminem (45,6 ml, 264 mmol). Výsledná směs se zahřeje na 60°C, čímž se získá roztok. Během následujících 30 minut se ze směsi vysráží bílá pevná látka. Reakční směs se ochladí na teplotu

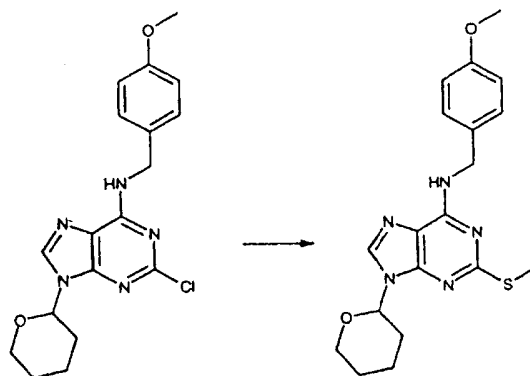
místnosti a odfiltruje se z ní sraženina, která se promyje propan-2-olem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (36,3 g).

MS: 374 (MH^+)

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,90 (1H, s), 7,28 (2H, d), 6,97 (2H, d), 6,24 (1H, brm), 5,69 (1H, dd), 4,78 (2H, brm), 4,15 (1H, dd), 3,77 (4H, m), 1,40 - 2,16 (6H, m)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 6

N-(4-Methoxybenzyl)-2-(methylsulfanyl)-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purin-6-amin



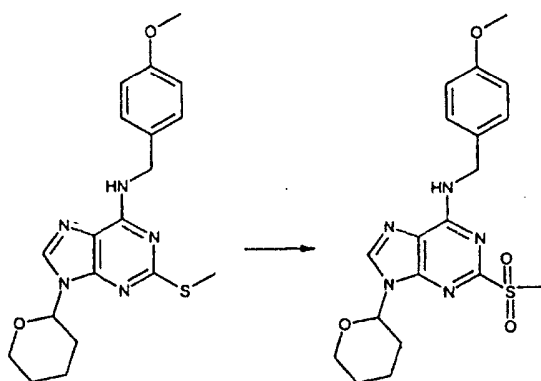
Suspenze 2-chlor-N-(4-methoxybenzyl)-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purin-6-aminu (z preparativního postupu 15) (37,4 g, 100 mmol) v N,N-dimethylformamidu (150 ml) se smísí s methanthiolátem sodným (8,75 g, 125 mmol). Vzniklá směs se 17 hodin pod atmosférou dusíku zahřívá na 100°C. Analýza pomocí TLC ukáže, že v ní stále zůstává určité množství výchozí látky. Reakční směs se tedy 1 hodinu zahřívá na 100°C, poté ochladí a za sníženého tlaku se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se rozdělí mezi dichlormethan a vodu. Organická fáze se oddělí, postupně promyje vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílé pevné látky (40,5 g).

MS: 386 (MH^+), 408 (MNa^+)

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,79 (1H, s), 7,28 (2H, d), 6,85 (2H, d), 6,10 (1H, brm), 5,64 (1H, dd), 4,78 (2H, brm), 4,13 (1H, dd), 3,77 (4H, m), 2,58 (3H, s), 1,60 - 2,17 (6H, m)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 7

N-(4-Methoxybenzyl)-2-(methylsulfonyl)-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purin-6-amin



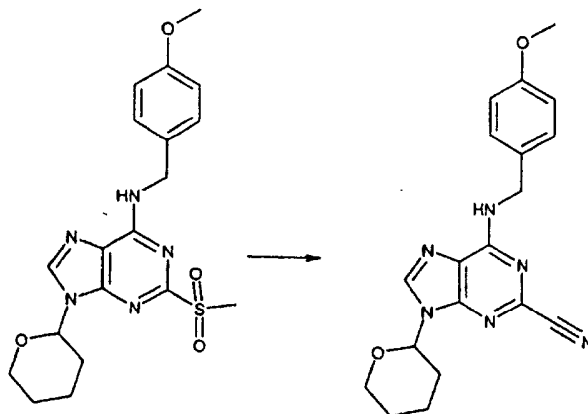
Roztok Oxone^(R) (peroxosíranu draselného) (82,93 g, 135 mmol) ve vodě (400 ml) se během 1 hodiny přikape k míchané suspenzi N-(4-methoxybenzyl)-2-(methylsulfonyl)-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purin-6-aminu (z preparativního postupu 16) (40 g, 104 mmol) a hydrogenuhličitanu sodného (32 g, 381 mmol) ve směsi acetonu (100 ml) a vody (50 ml). Výsledná směs se 48 hodin míchá při teplotě místnosti a přefiltruje. Zbytek se promyje acetonem. Z filtrátu se za sníženého tlaku odstraní aceton a vodný zbytek se extrahuje dichlormethanem. Organická fáze se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Získá se sloučenina uvedená v nadpise ve formě krémově zbarvené pěny (39,28 g)

MS: 418 (MH^+), 440 (MNa^+)

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,07 (1H, s), 7,29 (2H, d), 6,86 (2H, d), 6,51 (1H, brm), 5,78 (1H, dd), 4,78 (2H, brm), 4,16 (1H, dd), 3,80 (4H, m), 3,33 (3H, s), 1,60 - 2,20 (6H, m)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 8

6-[(4-Methoxybenzyl)amino]-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-
-purin-2-karbonitril



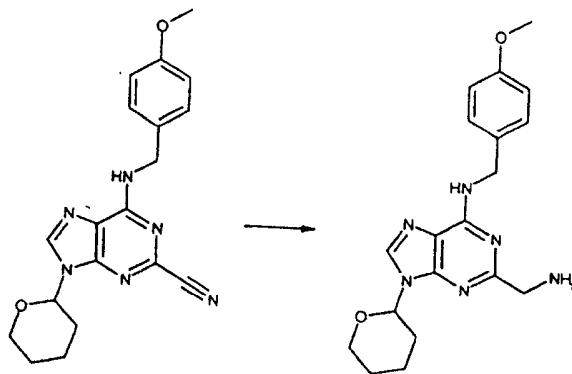
Roztok N-(4-methoxybenzyl)-2-(methylsulfonyl)-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purin-6-aminu (z preparativního postupu 17) (20,0 g, 47,9 mmol) v N,N-dimethylformamidu (100 ml) se smísí s kyanidem draselným (6,24 g, 95,8 mmol). Výsledná směs se 48 hodin pod atmosférou dusíku zahřívá na 100°C, poté ochladí na teplotu místnosti a zředí vodou (1000 ml). Vodná směs se 2 hodiny míchá. Vzniklá pevná látka se odfiltruje, několikrát promyje vodou a poté rozpustí v dichlormethanu. Dichlormethanový roztok se promyje postupně vodou a vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se oddělí, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Pevný zbytek se trituje s diethyletherem. Získá se sloučenina uvedená v nadpise ve formě světle hnědé pevné látky (14,76 g).

MS: 365 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃): δ 8,04 (1H, s), 7,27 (2H, d), 6,86 (2H, d), 6,28 (1H, brm), 5,70 (1H, dd), 4,75 (2H, brm), 4,17 (1H, dd), 3,80 (4H, m), 1,60 - 2,20 (6H, m)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1 9

2-(Aminomethyl)-N-(4-methoxybenzyl)-9-tetrahydro-2H-pyran-
-2-yl-9H-purin-6-amin

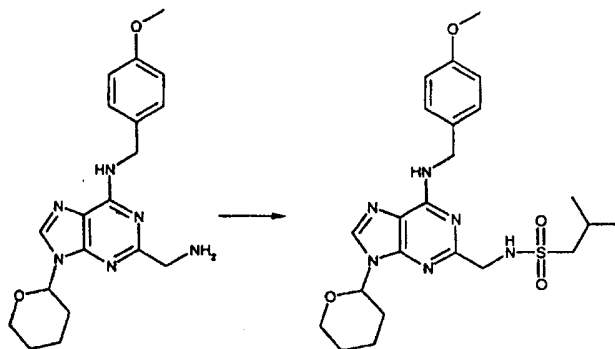


Suspenze 6-[(4-methoxybenzyl)amino]-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purin-2-karbonitrilu (z preparativního postupu 18) (3,20 g, 8,78 mmol) v ethanolu (250 ml) se nasytí plynným amoniakem a mírně zahřívá, dokud nevznikne roztok. Tento roztok se smísí s Raneyovým niklem (0,64 g) a vzniklá směs se v uzavřené nádobě podrobí tlaku vodíku 414 kPa a míchá po dobu 18 hodin. Analýza pomocí TLC ukáže, že ve směsi ještě zůstává určité množství výchozí látky. Ke směsi se tedy přidá další Raneyův nikl (0,15 g) a vzniklá směs se v uzavřené znovu podrobí tlaku vodíku 414 kPa a míchání při 60°C po dobu 18 hodin, poté ochladí a přefiltruje přes Arbocel. Z filtrátu se za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Zbytek se azeotropicky predestiluje s dichlormethanem (2x) a přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu, methanolu a 0,88 amoniaku v poměru 97 : 2,5 : 0,5 (objemově). Získá se sloučenina uvedená v nadpise ve formě krémově zbarvené pěny (1,65 g). MS: 369 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,89 (1H, s), 7,28 (2H, d), 6,85 (2H, d), 6,00 (1H, brs), 5,72 (1H, dd), 4,80 (2H, brm), 4,16 (1H, dd), 3,98 (2H, d), 3,76 (4H, m), 2,33 (2H, brm), 1,60 - 2,15 (6H, m)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 0

N-((6-[(4-Methoxybenzyl)amino]-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-2-yl)methyl)-2-methyl-1-propansulfonamid



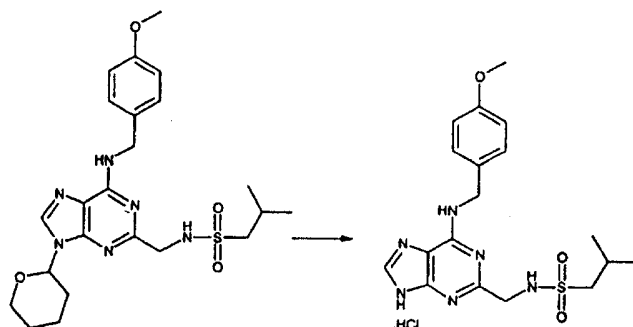
Roztok 2-methyl-1-propansulfonylchloridu (J. Prakt. Chem., 1979, 321, 107 až 111) (0,84 g, 5,36 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se pomalu přidá k roztoku 2-(aminomethyl)-N-(4-methoxybenzyl)-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purin-6-aminu (z preparativního postupu 19) (1,65 g, 4,48 mmol) a triethylaminu (1,25 ml, 8,96 mmol) v suchém dichlormethanu (20 ml). Výsledná směs se 2 hodiny pod atmosférou dusíku míchá při teplotě místnosti, postupně promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a chloridem sodným, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 99 : 1 (objemově) jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle žluté pěny (1,55 g).

MS: 489 (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,92 (1H, s), 7,25 (2H, d), 6,84 (2H, d), 6,16 (1H, brs), 5,68 (1H, dd), 5,60 (1H, t), 4,73 (2H, brm), 4,40 (2H, d), 4,15 (1H, dd), 3,78 (4H, m), 2,97 (2H, d), 2,25 (1H, m), 2,05 (3H, m), 1,78 (3H, m), 1,04 (6H, d)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 1

Hydrochlorid N-({6-[(4-methoxybenzyl)amino]-9H-purin-2-yl}-methyl)-2-methyl-1-propansulfonamidu



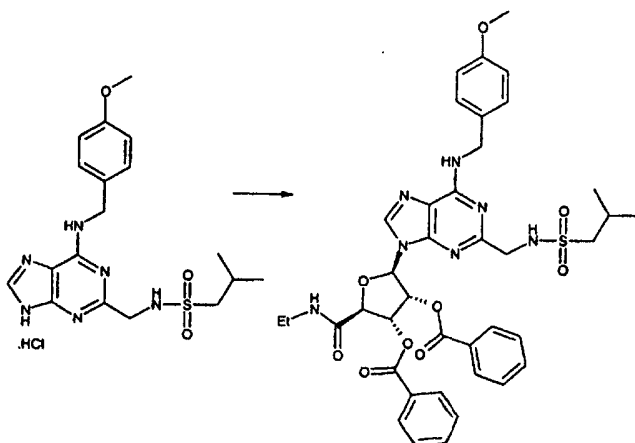
Roztok N-({6-[(4-methoxybenzyl)amino]-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purin-2-yl}methyl)-2-methyl-1-propansulfonamidu (z preparativního postupu 20) (1,55 g, 3,17 mmol) v ethanolu (100 ml) se smísí s kyselinou chlorovodíkovou (2M, 4,5 ml). Výsledná směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se z ní odfiltruje krystalická sraženina, která se promyje ethanolem a vysuší. Získá se sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílé pevné látky (1,03 g).

MS: 405 (MH^+), 427 (MNa^+)

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 8,54 (1H, brs), 7,68 (1H, brm), 7,35 (2H, d), 6,87 (2H, d), 4,80 (2H, brm), 4,31 (2H, d), 3,72 (3H, s), 2,91 (2H, d), 2,06 (1H, m), 0,93 (6H, d)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 2

(2R,3R,4S,5S)-4-(Benzoyloxy)-5-[(ethylamino)karbonyl]-2-[2-[(2-isobutylsulfonyl)amino]methyl]-6-[(4-methoxybenzyl)amino]-9H-purin-9-yl}tetrahydro-3-furylbenzoát



Suspenze hydrochloridu N-((6-[(4-methoxybenzyl)-amino]-9H-purin-2-yl)methyl)-2-methyl-1-propansulfonamidu (z preparativního postupu 21) (0,25 g, 0,57 mmol) v 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazanu (10 ml) se pod atmosférou dusíku 90 minut zahřívá ke zpětnému toku, dokud nevznikne roztok. Tento roztok se nechá zchladnout na teplotu místnosti a za sníženého tlaku se z něj odstraní rozpouštědlo. Zbytek se azeotropicky odpaří s dichlormethanem a poté acetonitrilem a rozpustí v acetonitrilu (5 ml). Acetonitrilový roztok se smísí s roztokem (2S,3R,4R)-5-(acetyloxy)-4-(benzyloxy)-2-[(ethylamino)karbonyl]tetrahydro-3-furylbenzoátu (z preparativního postupu 26) (0,30 g, 0,68 mmol) v acetonitrilu (5 ml) a trimethylsilyltrifluormethansulfonátem (0,12 ml, 0,68 mmol). Výsledný roztok se pod atmosférou dusíku 19 hodin míchá při teplotě místnosti. Analýza pomocí TLC ukáže, že ve směsi je ještě přítomno určité množství výchozí látky. Ke směsi se tedy přidá další trimethylsilyltrifluormethansulfonát (0,03 ml, 0,17 mmol) a v míchání se pokračuje další 3 hodiny. Výsledná směs se zředí ethylacetátem (20 ml) a promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitánem sodným. Organická vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu dichlormethan : methanol 99,5

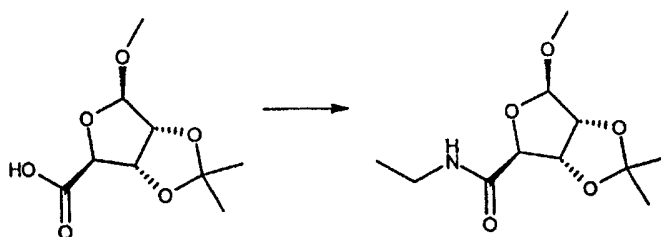
: 0,5 (objemově) postupně až dichlormethan : methanol 99 : 1 (objemově). Získá se sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílé pěny (245 mg).

MS: 786 (MH^+), 808 (MNa^+)

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,06 (2H, d), 8,00 (1H, s), 7,84 (2H, d), 7,61 (1H, dd), 7,53 (1H, dd), 7,45 (2H, dd), 7,33 (4H, m), 7,05 (1H, m), 6,89 (2H, d), 6,26 (4H, m), 5,71 (1H, t), 4,93 (1H, d), 4,75 (2H, brm), 4,44 (2H, d), 3,80 (3H, s), 3,47 (1H, m), 3,34 (1H, m), 2,91 (2H, t), 2,27 (1H, m), 1,15 (3H, t), 1,04 (6H, d)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 3

(3aS,4S,6R,6aR)-N-Ethyl-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-karboxamid



Oxalylchlorid (14,0 ml, 160 mmol) se přikape k míchanému roztoku (3aR,4S,6R,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-karboxylové kyseliny (J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 5168 až 5173) (23,30 g, 107 mmol) v bezvodém dichlormethanu (120 ml) a N,N-dimethylformamidu (2 kapky). Výsledná směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, dokud neustane vývoj plynu. Analýza pomocí TLC ukáže, že ve směsi ještě zůstává určité množství výchozí látky. Ke směsi se tedy přidá další N,N-dimethylformamid (2 kapky) a v míchání se pokračuje další 1 hodinu. Ze směsi se poté za sníženého tlaku odpaří rozpouštědlo. Zbytek se azeotropicky předestiluje s bezvodým dichlormethanem (2x) a rozpustí v bezvodém dichlormethanu (200 ml).

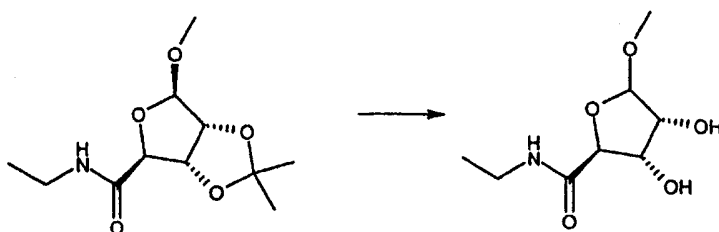
Dichlormethanový roztok se po kapkách smísí s ethylaminem (2M v tetrahydrofuranu, 140 ml, 280 mmol). Výsledný roztok se 48 hodin nechá stát při teplotě místnosti, načež se k němu přidá diethylether (250 ml). Vzniklá směs se 15 minut míchá, přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu dichlormethan : ethylacetát 100 : 0 (objemově) postupně až dichlormethan : ethylacetát 44 : 66 (objemově). Získá se sloučenina uvedená v nadpise ve formě žluté pevné látky (24,70 g).

MS: 246 (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,53 (1H, brm), 5,12 (1H, dd), 5,07 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,54 (1H, dd), 3,46 (3H, s), 3,32 (2H, m), 1,51 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,15 (3H, t)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 4

(2S,3S,4R)-N-Ethyl-3,4-dihydroxy-5-methoxytetrahydro-2-furankarboxamid



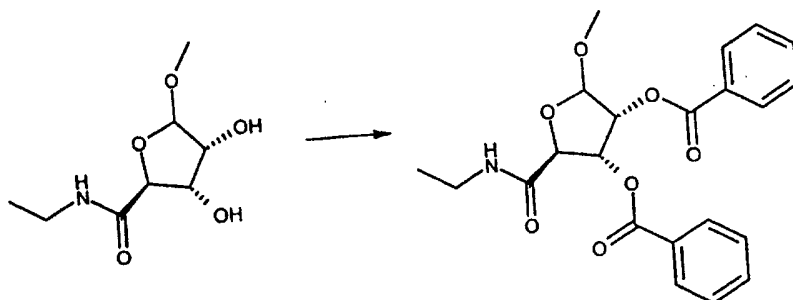
Roztok (3aS,4S,6R,6aR)-N-ethyl-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-karboxamidu (z preparativního postupu 23) (24,60 g, 100 mmol) a pyridinium-p-toluensulfonátu (2,50 g, 10 mmol) v methanolu (500 ml) se 18 hodin zahřívá ke zpětnému toku. NMR analýza ukáže, že ve směsi ještě zůstává určité množství výchozí látky. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v methanolu (500 ml). Methanolický roztok se 8 hodin zahřívá ke zpětnému toku. NMR analýza ukáže, že ve směsi ještě

zůstává určité množství výchozí látky. Rozpouštědlo se znovu odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v methanolu 500 ml. Methanolický roztok se 24 hodin zahřívá ke zpětnému toku, načež se z něj za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Zbytek se azeotropicky odpaří s dichlormethanem (3x). Získá se sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje (20,50 g).

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,58 (1H, brm), 4,99 (0,25H, d), 4,94 (0,75H, d), 4,86 (0,25H, d), 4,37 (1,5H, m), 4,24 (0,25H, dd), 4,05 (1H, m), 3,52 (0,75H, s), 3,47 (2,25H, s), 3,30 (2H, m), 1,16 (3H, m)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 5

(3R,4R,5S)-4-(Benzoyloxy)-5-[(ethylamino)karbonyl]-2-methoxytetrahydro-3-furylbenzoát



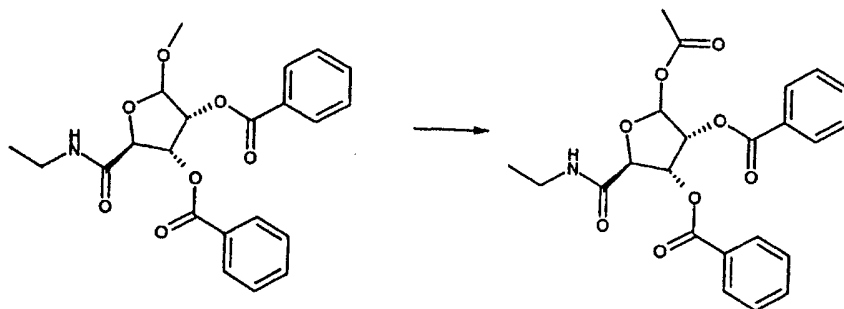
Roztok benzoylchloridu (30,0 ml, 259 mmol) v dichlormethanu (100 ml) se pomalu přidá k roztoku (2S,3S,4R)-N-ethyl-3,4-dihydroxy-5-methoxytetrahydro-2-furancarboxamidu (z preparativního postupu 24) (20,50 g, 100 mmol) a pyridinu (33,0 ml, 409 mmol) v dichlormethanu (400 ml). Výsledný směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se z ní za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Zbytek se rozdělí mezi diethylether a kyselinu chlorovodíkovou (1M, 300 ml). Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje diethyletherem. Organické vrstvy se spojí, promyjí postupně

vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu dichlormethan : diethylether 95 : 5 (objemově) postupně až dichlormethan : diethylether 80 : 20 (objemově). Získá se sloučenina uvedená v nadpise ve formě oleje, jako směs α a β anomeru (37,0 g).

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,16 (0,5H, d), 7,95 (1,5H, d), 7,88 (1,5H, d), 7,81 (0,5H, d), 7,25 - 7,66 (6H,), 6,65 (1H, brm), 5,88 (1H, m), 5,60 (0,75H, dd), 5,46 (0,25H, d), 5,23 (0,75H, d), 5,17 (0,25H, t), 4,80 (1H, m), 3,59 (2,25H, s), 3,49 (0,75H, s), 3,39 (2H, m), 1,23 (3H, t)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 6

(2S,3R,4R)-5-(Acetyloxy)-4-(benzyloxy)-2-[(ethylamino)-karbonyl]tetrahydro-3-furylbenzoát



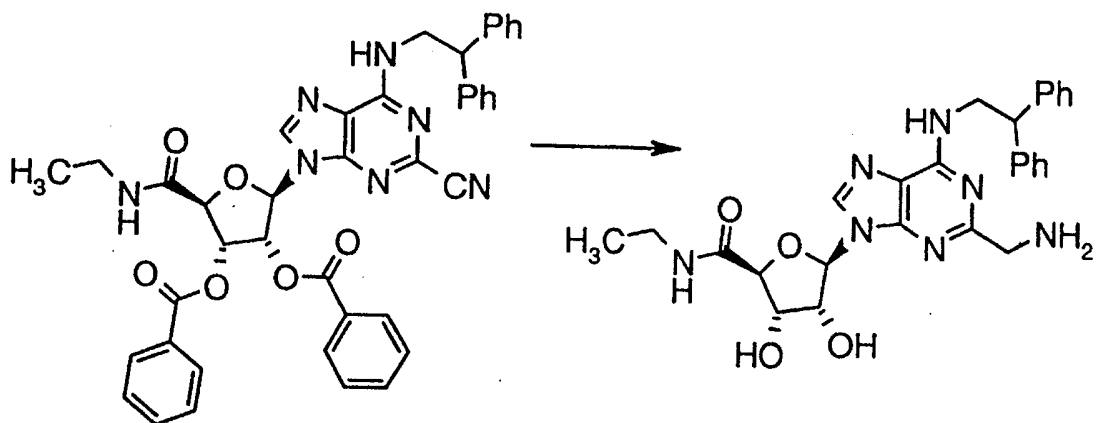
Roztok (2R,4R,5S)-4-(benzyloxy)-5-[(ethylamino)-karbonyl]-2-methoxytetrahydro-3-furylbenzoátu (z preparativního postupu 25) (37,0 g, 89,6 mmol) ve směsi kyseliny octové (330 ml, 5,77 mol) a acetanhydridu (67 ml, 709 mmol) se ochladí na -10°C a po kapkách smísí s kyselinou chlorovodíkovou (12M, 7,0 ml, 132 mmol). Výsledná směs se 18 hodin míchá, přičemž se nechá zahřát na teplotu místnosti, poté znovu ochladí na 0°C a přidá se k ní voda (1000 ml). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 500 ml). Organické

vrstvy se spojí, prmyjí postupně vodou, nasyceným vodným hydrogenuhlíčanem sodným a vodným chloridem sodným, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu diethylether : pentan 66 : 44 (objemově) postupně až diethylether : pentan 100 : 0 (objemově). Zbytek se dále přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu dichlormethan : diethylether 95 : 5 (objemově) postupně až dichlormethan : diethylether 90 : 10 (objemově). Získá se sloučenina uvedená v nadpise ve formě směsi α - a β -anomeru (15,40 g).

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,12 (0,8H, d), 7,97 (1,2H, d), 7,92 (1,2H, d), 7,79 (0,8H, d), 7,24 - 7,65 (6H, m), 6,73 (0,4H, d), 6,62 (0,4H, brm), 6,46 (0,6H, brm), 6,42 (0,6H, d), 6,07 (0,4H, dd), 5,95 (0,6H, t), 5,72 (0,6H, d), 5,44 (0,4H, t), 4,94 (0,4H, d), 4,86 (0,6H, d), 3,36 (2H, m), 2,17 (1,8H, s), 2,10 (1,2H, s), 1,20 (3H, m)

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2 7

(2S,3S,4R,5R)-5-{2-(Aminomethyl)-6-[(2,2-difenylethyl)-amino]-9H-purin-9-yl}-NB-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furankarboxamid



Palladium na uhlíku (10% hmotn., 400 mg) se přidá k roztoku (2S,3R,4R,5R)-4-(benzyloxy)-5-{2-kyano-6-[(2,2-difenylethyl)amino]-9H-purin-9-yl}-2-[(ethylamino)karbonyl]-tetrahydro-3-furylbenzoátu (z preparativního postupu 7) (2,0 g, 2,70 mmol) v ethanolu nasycenému amoniakem (40 ml).

Reakční směs se 16 hodin míchá pod atmosférou vodíku (414 kPa), přefiltruje přes Arbocel^(R) a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu dichlormethan : methanol : 0,88 amoniak 95 : 5 : 0,5 (objemově) postupně až 90 : 10 : 1 (objemově). Získá se sloučenina uvedená v nadpise ve formě pevné látky (1,2 g).

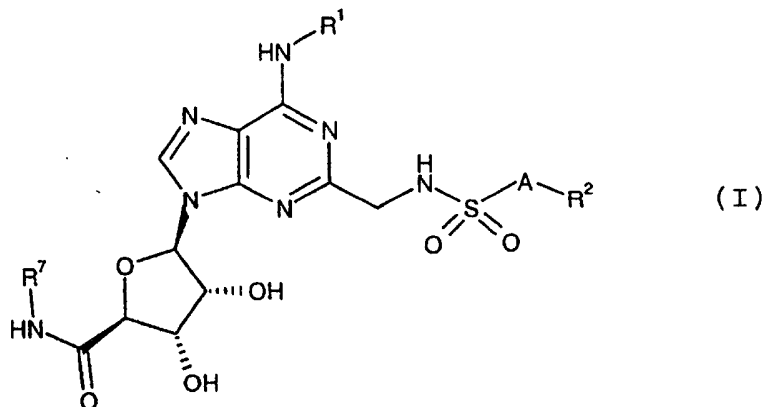
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,55 (1H, s), 8,45 - 8,30 (1H, brs), 7,45 - 7,10 (10H, m), 6,10 - 6,00 (1H, m), 4,70 - 4,50 (2H, m), 4,35 - 4,10 (6H, m), 3,20 - 3,05 (2H, m), 1,10 - 0,95 (3H, m)

Farmakologická aktivita

Všechny sloučeniny z příkladů 1 až 11 byly zkoušeny na protizánětlivou aktivitu, jako schopnost inhibovat funkci neutrofilů (která indikuje agonistickou aktivitu vůči receptorům A2a) za použití postupu popsaného výše a vykázaly hodnoty IC₅₀ méně než 1 μM.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučeniny obecného vzorce I



kde

R^1 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována 1 nebo 2 substituenty vždy nezávisle zvolenými z fenylskupiny a naftylskupiny, přičemž tato fenylskupina a naftylskupina je popřípadě substituována alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenem nebo kyanoskupinou;

A představuje vazbu nebo alkylen s 1 až 3 atomy uhlíku;

R^2 představuje

(i) vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, fenylskupinu nebo naftylskupinu, přičemž cykloalkylskupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenylskupina nebo naftylskupina je popřípadě substituována alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylskupinou, alkoxyalkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alifatických částí, skupinou R^3R^3N -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fluoralkyl-

skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fluoralkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylskupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, halogenem, $-OR^3$, kyanoskupinou, $-COOR^3$, cykloalkylskupinou se 3 až 7 atomy uhlíku, $-S(O)_mR^4$, $-NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-CONR^3R^3$, $-NR^3COR^4$ nebo $-NR^3SO_2R^4$, přičemž R^2 nepředstavuje vodík, když A představuje vazbu; nebo

(ii) když A představuje alkylen se 2 až 3 atomy uhlíku, $-NR^8R^9$, $-OR^3$, $-COOR^3$, $-OCOR^4$, $-SO_2R^4$, $-CN$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3COR^4$ nebo $-CONR^3R^3$; nebo

(iii) C-vázaný čtyř- až jedenáctičlenný mono- nebo bicyklický heterocyklus, který obsahuje 1 až 4 atomy dusíku v kruhovém systému, nebo 1 nebo 2 atomy dusíku a 1 atom kyslíku a 1 atom síry v kruhovém systému, a je popřípadě substituován na uhlíku oxoskupinou, alkoxyalkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alifatických částí, skupinou R^3R^3N -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fluoralkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fluoralkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fluoralkanoylskupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, halogenem, kyanoskupinou, skupinou $-OR^5$, R^6 , $-COR^5$, $-NR^5R^5$, $-COOR^5$, $-S(O)_mR^6$, $-SO_2NR^5R^5$, $-CONR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^6$ nebo $-NR^5COR^6$ a popřípadě substituován na dusíku alkoxyalkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alifatických částí, skupinou R^3R^3N -alkyl se 2 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fluoralkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fluoralkanoylskupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, R^6 , $-COR^5$, $-COOR^5$, $-S(O)_mR^6$, $-SO_2NR^5R^5$ nebo $-CONR^5R^5$;

- R^3 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku nebo fenylskupinu;
- R^4 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku nebo fenylskupinu;
- R^5 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, fenylskupinu, naftylskupinu nebo het;
- R^6 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, fenylskupinu, naftylskupinu nebo het;
- m představuje číslo 0, 1 nebo 2;
- het v definicích R^5 a R^6 představuje C-vázanou pyrrolyl-, imidazolyl-, triazolyl-, thienyl-, furyl-, thiazolyl-, oxazolyl-, thiadiazolyl-, oxadiazolyl-, pyridyl-, pyrimidinyl-, pyridazinyl-, pyrazinyl-, chinolyl-, isochinolyl-, benzimidazolyl-, chinazolinyl-, ftalazinyl-, benzoxazolyl- nebo chinoxalinylskupinu, z nichž každá je popřípadě substituována alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinou nebo halogenem;
- R^7 představuje methylskupinu, ethylskupinu nebo cyklopropylmethylskupinu; a
- R^8 a R^9 , brány dohromady s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, představují azetidiny-, pyrrolidiny-, piperidiny-, morfoliny-, piperaziny-, homopipe-

ridinyl-, homopiperazinyl- nebo tetrahydroisochinolylskupinu, z nichž každá je popřípadě substituována na kruhovém atomu uhlíku alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku, fenylskupinou, alkoxyalkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alifatických částí, skupinou R^3R^3N -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fluoralkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, $-CONR^3R^3$, $-COOR^3$ nebo alkanoylskupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, a na kruhovém atomu uhlíku, který nesousedí s kruhovým atomem dusíku fluoralkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenem, skupinou $-OR^3$, kyanoskupinou, $-S(O)_mR^4$, $-NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3COR^4$ nebo $-NR^3SO_2R^4$, přičemž piperazin-1-ylskupina a homopiperazin-1-ylskupina je popřípadě substituována na kruhovém atomu dusíku, který není připojen k A, alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylskupinou, alkoxyalkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alifatických částí, skupinou R^3R^3N -alkyl se 2 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fluoralkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylskupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, $-COOR^4$, cykloalkylskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku, $-SO_2R^4$, $-SO_2NR^3R^3$ nebo $-CONR^3R^3$; nebo

R^8 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, fenylskupinu nebo benzylskupinu; a

R^9 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, fenylskupinu, benzylskupinu, fluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, $-CONR^3R^3$, $-COOR^4$, alkanoylskupinu se 2 až 5 atomy uhlíku nebo $-SO_2R^3R^3$;

a jejich farmaceuticky vhodné soli a solváty těchto sloučenin.

2. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde

R^1 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována 1 nebo 2 substituenty vždy nezávisle zvolenými z fenylskupiny a naftylskupiny, přičemž tato fenylskupina a naftylskupina je popřípadě substituována alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenem nebo kyanoskupinou;

A představuje vazbu nebo alkylen s 1 až 3 atomy uhlíku;

R^2 představuje

(i) vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, fenylskupinu nebo naftylskupinu, přičemž cykloalkylskupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenylskupina nebo naftylskupina je popřípadě substituována alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylskupinou, alkoxyalkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alifatických částí, aminoalkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fluoralkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fluoralkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylskupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, halogenem, $-OR^3$, kyanoskupinou, $-COOR^3$, cykloalkylskupinou se 3 až 7 atomy uhlíku, $-S(O)_mR^4$, $-NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-CONR^3R^3$, $-NR^3COR^4$ nebo $-NR^3SO_2R^4$, přičemž R^2 nepředstavuje vodík, když A představuje vazbu; nebo

(ii) když A představuje alkylen se 2 až 3 atomy uhlíku, $-\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{OR}^3$, $-\text{COOR}^3$, $-\text{OCOR}^4$, $-\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{NR}^3\text{COR}^4$ nebo $-\text{CONR}^3\text{R}^3$; nebo

(iii) C-vázaný čtyř- až jedenáctičlenný mono- nebo bicyklický heterocyklus, který obsahuje 1 až 4 atomy dusíku v kruhovém systému, nebo 1 nebo 2 atomy dusíku a 1 atom kyslíku a 1 atom síry v kruhovém systému, a je popřípadě substituován na uhlíku oxoskupinou, alkoxyalkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alifatických částí, aminoalkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fluoralkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fluoralkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fluoralkanoylskupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, halogenem, kyanoskupinou, skupinou $-\text{OR}^5$, R^6 , $-\text{COR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^5$, $-\text{COOR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^5$, $-\text{CONR}^5\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^6$ nebo $-\text{NR}^5\text{COR}^6$ a popřípadě substituován na dusíku alkoxyalkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alifatických částí, aminoalkylskupinou se 2 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fluoralkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fluoralkanoylskupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, R^6 , $-\text{COR}^5$, $-\text{COOR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^5$ nebo $-\text{CONR}^5\text{R}^5$; nebo

(iv) když A představuje alkylen se 2 až 3 atomy uhlíku, N-vázanou azetidiny-, pyrrolidiny-, piperidiny- nebo piperazinylskupinu, z nichž každá je popřípadě substituována na uhlíku alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylskupinou, alkoxyalkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alifatických částí, aminoalkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fluoralkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fluoralkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,

alkanoylskupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, halogenem, $-OR^3$, kyanoskupinou, $-COOR^3$, cykloalkylskupinou se 3 až 7 atomy uhlíku, $-S(O)_mR^4$, $-NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-CONR^3R^3$, $-NR^3COR^4$ nebo $-NR^3SO_2R^4$, a popřípadě substituována na dusíku alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylskupinou, alkoxyalkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alifatických částí, aminoalkylskupinou se 2 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fluoralkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylskupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, $-COOR^3$, cykloalkylskupinou se 3 až 7 atomy uhlíku, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^3R^3$ nebo $-CONR^3R^3$;

- R^3 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylskupinu;
- R^4 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo fenylskupinu;
- R^5 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, fenylskupinu, naftylskupinu nebo het;
- R^6 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, fenylskupinu, naftylskupinu nebo het;
- m představuje číslo 0, 1 nebo 2;
- het v definicích R^5 a R^6 představuje C-vázanou pyrrolyl-, imidazolyl-, triazolyl-, thienyl-, furyl-, thiazolyl-, oxazolyl-, thiadiazolyl-, oxadiazolyl-, pyridyl-, pyrimidinyl-, pyridazinyl-, pyrazinyl-, chinolyl-, isochinolyl-, benzimidazolyl-, chinazolinyl-, ftalazinyl-, benzoxazolyl- nebo

chinoxalinylskupinu, z nichž každá je popřípadě substituována alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinou nebo halogenem; a

R^7 představuje methylskupinu, ethylskupinu nebo cyklopropylmethylskupinu;

a jejich farmaceuticky vhodné soli a solváty těchto sloučenin.

3. Sloučeniny podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde A představuje vazbu, a jejich farmaceuticky vhodné soli a solváty těchto sloučenin.

4. Sloučeniny podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde A představuje alkylen s 1 až 3 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky vhodné soli a solváty těchto sloučenin.

5. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde A představuje alkylen se 2 až 3 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky vhodné soli a solváty těchto sloučenin.

6. Sloučeniny podle nároku 5 obecného vzorce I, kde A představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, a jejich farmaceuticky vhodné soli a solváty těchto sloučenin.

7. Sloučeniny podle kteréhokoliv z předchozích nároků obecného vzorce I, kde R^2 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylskupinu nebo naftylskupinu, přičemž fenylskupina je popřípadě substituována fenylskupinou, a jejich farmaceuticky vhodné soli a solváty těchto sloučenin.

8. Sloučeniny podle nároku 7 obecného vzorce I, kde R^2 představuje methyl-, n-propyl-, isopropyl-, 2-methylprop-1-yl-, fenyl-, 4-fenylfenyl-, 1-naftyl nebo 2-naftylskupinu, a jejich farmaceuticky vhodné soli a solváty těchto sloučenin.

9. Sloučeniny podle nároku 5 nebo 6 obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $-NR^8R^9$, kde R^8 a R^9 mají význam uvedený v nároku 1, a jejich farmaceuticky vhodné soli a solváty těchto sloučenin.

10. Sloučeniny podle nároku 9 obecného vzorce I, kde R^8 a R^9 , brány dohromady s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, představují piperidinylskupinu, a jejich farmaceuticky vhodné soli a solváty těchto sloučenin.

11. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde $-AR^2$ představuje methyl-, n-propyl-, isopropyl-, 2-methylprop-1-yl-, fenyl-, 4-fenylfenyl-, fenylmethyl-, 1-naftyl-, 2-naftyl- nebo 2-(piperidin-1-yl)ethylskupinu, a jejich farmaceuticky vhodné soli a solváty těchto sloučenin.

12. Sloučeniny podle kteréhokoliv z předchozích nároků obecného vzorce I, kde R^1 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jednou fenylskupinou nebo dvěma fenylskupinami, přičemž fenylskupina je vždy popřípadě substituována alkoxykupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky vhodné soli a solváty těchto sloučenin.

13. Sloučeniny podle nároku 12 obecného vzorce I, kde R^1 představuje 2,2-difenylethylskupinu nebo (4-methoxy-fenyl)methylskupinu, a jejich farmaceuticky vhodné soli a solváty těchto sloučenin.

14. Sloučeniny podle nároku 1 zvolené ze souboru sestávajícího z

(2S,3S,4R,5R)-5-{2-[[(benzylsulfonyl)amino]methyl]-6-[(2,2-difenylethyl)amino]-9H-purin-9-yl]-N-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furankarboxamidu;

(2S,3S,4R,5R)-5-(6-[(2,2-difenylethyl)amino]-2-[[(propylsulfonyl)amino]methyl]-9H-purin-9-yl)-N-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furankarboxamidu;

(2S,3S,4R,5R)-5-(6-[(2,2-difenylethyl)amino]-2-[[(isopropylsulfonyl)amino]methyl]-9H-purin-9-yl)-N-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furankarboxamidu;

(2S,3S,4R,5R)-5-(6-[(2,2-difenylethyl)amino]-2-[[(fenylsulfonyl)amino]methyl]-9H-purin-9-yl)-N-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furankarboxamidu;

(2S,3S,4R,5R)-5-{2-[[([1,1'-bifenyl]-4-ylsulfonyl)amino]methyl]-6-[(2,2-difenylethyl)amino]-9H-purin-9-yl)-N-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furankarboxamidu;

(2S,3S,4R,5R)-5-(6-[(2,2-difenylethyl)amino]-2-[[(1-naftylsulfonyl)amino]methyl]-9H-purin-9-yl)-N-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furankarboxamidu;

(2S,3S,4R,5R)-5-(6-[(2,2-difenylethyl)amino]-2-[[(2-naftylsulfonyl)amino]methyl]-9H-purin-9-yl)-N-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furankarboxamidu;

(2S,3S,4R,5R)-5-(6-[(2,2-difenylethyl)amino]-2-[[(methylsulfonyl)amino]methyl]-9H-purin-9-yl)-N-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furankarboxamidu;

(2S,3S,4R,5R)-5-(6-[(2,2-difenylethyl)amino]-2-[[(isobutylsulfonyl)amino]methyl]-9H-purin-9-yl)-N-ethyl-3,4-dihydroxy-tetrahydro-2-furankarboxamidu;

(2S,3S,4R,5R)-N-ethyl-3,4-dihydroxy-5-{2-[[(isobutylsulfonyl)amino]methyl]-6-[(4-methoxybenzyl)amino]-9H-purin-9-yl}tetrahydro-2-furankarboxamidu a

(2S,3S,4R,5R)-5-{6-[(2,2-difenylethyl)amino]-2-[[(2-(1-piperidinyl)ethyl)sulfonyl]amino)methyl]-9H-purin-9-yl}-N-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furankarboxamidu

a jejich farmaceuticky vhodných solí a solvátů těchto sloučenin.

15. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl nebo solvát těchto sloučenin podle kteréhokoliv z předchozích nároků a farmaceuticky vhodný excipient, ředidlo nebo nosič.

16. Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli a solváty těchto sloučenin podle kteréhokoliv z nároků 1 až 14 a kompozice na jejich bázi podle nároku 15 pro použití jako léčiva;

17. Použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceutické soli nebo solvátu těchto sloučenin podle kteréhokoliv z nároků 1 až 14 nebo kompozice na jejich bázi podle nároku 15 pro výrobu léčiva pro léčení chorob, při nichž je indikován agonista receptoru A2a.

18. Použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceutické soli nebo solvátu těchto sloučenin podle

kteréhokoliv z nároků 1 až 14 nebo kompozice na jejich bázi podle nároku 15 pro výrobu protizánětlivého činidla.

19. Použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceutické soli nebo solvátu těchto sloučenin podle kteréhokoliv z nároků 1 až 14 nebo kompozice na jejich bázi podle nároku 15 pro výrobu léčiva pro léčení respiračních chorob.

20. Použití podle nároku 19, při němž je choroba zvolena ze souboru sestávajícího z syndromu akutního respiračního distresu u dospělých, ARDS; bronchitis; chronické bronchitis; chronické obstrukční choroby plic; cystické fibrosy; asthma; emfyzému; bronchiektasie; chronické sinusitis a rhinitis.

21. Použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceutické soli nebo solvátu těchto sloučenin podle kteréhokoliv z nároků 1 až 14 nebo kompozice na jejich bázi podle nároku 15 pro výrobu léčiva pro léčení septického šoku, samčí erektilní dysfunkce, hypertense, mrtvice, epilepsie, mozkové ischemie, choroby periferní vaskulatury, postischemického reperfusního poškození, diabetes, rheumatoidní arthrititis, roztroušené sklerozy, psoriasis, alergické dermatitis, ekzému, ulcerosní kolitis, Crohnovy choroby, zánětlivé choroby střev, gastritis vyvolané *Helicobacter pylori*, gastritis nevyvolané *Helicobacter pylori*, poškození gastrointestinálního traktu indukované nesteroidními protizánětlivými léčivy nebo psychotických poruch, nebo pro hojení ran.

22. Způsob léčení choroby, při níž je indikován agonista receptoru A2a, u savce, včetně člověka, v y - z n a č u j í c í s e t í m , že se takovému savci podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo

její farmaceutické soli nebo solvátu některé z těchto sloučenin podle kteréhokoliv z nároků 1 až 14 nebo kompozice na jejich bázi podle nároku 15.

23. Způsob léčení zánětlivé choroby u savců, včetně člověka, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se takovému savci podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceutické soli nebo solvátu některé z těchto sloučenin podle kteréhokoliv z nároků 1 až 14 nebo kompozice na jejich bázi podle nároku 15.

24. Způsob léčení respiračních chorob u savců, včetně člověka, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se takovému savci podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceutické soli nebo solvátu některé z těchto sloučenin podle kteréhokoliv z nároků 1 až 14 nebo kompozice na jejich bázi podle nároku 15.

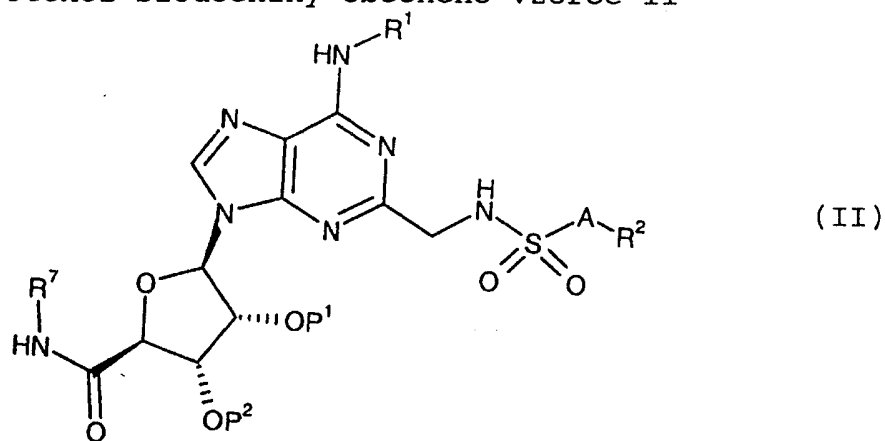
25. Způsob podle nároku 24, v y z n a č u j í c í s e t í m , že choroba je zvolena ze souboru sestávajícího z syndromu akutního respiračního distresu u dospělých (ARDS), bronchitis, chronické bronchitis, chronické obstrukční choroby plic, cystické fibrosy, asthma, emfyzému, bronchiektasie, chronické sinusitis a rhinitis.

26. Způsob léčení septického šoku, samčí erekttilní dysfunkce, hypertense, mrtvice, epilepsie, mozkové ischemie, choroby periferní vaskulatury, postischemického reperfusního poškození, diabetes, rheumatoidní arthrititis, roztroušené sklerosy, psoriasis, alergické dermatitis, ekzému, ulcerosní kolitis, Crohnovy choroby, zánětlivé choroby střev, gastritis vyvolané *Helicobacter pylori*, gastritis nevyvolané *Helicobacter pylori*, poškození gastrointestinálního traktu indukované nesteroidními protizánětlivými léčivy nebo psychotických poruch, nebo pro hojení ran u savců, včetně

člověka, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se takovému savci podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceutické soli nebo solvátu některé z těchto sloučenin podle nároku 1 až 14 nebo kompozice na jejich bázi podle nároku 15.

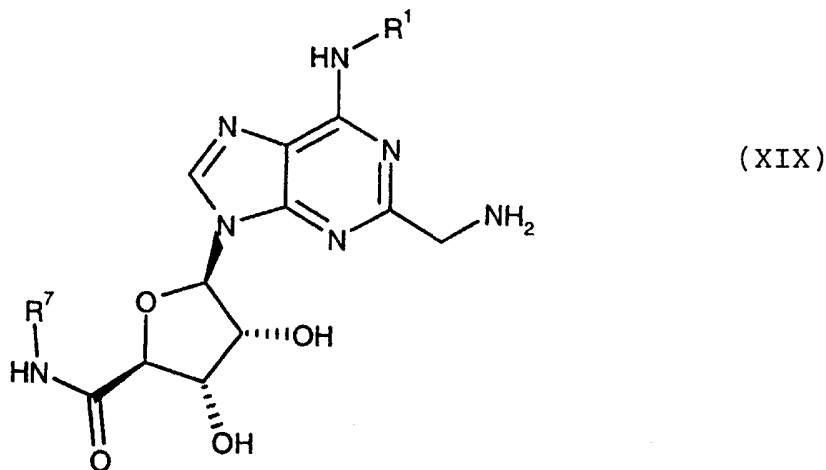
27. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2 nebo jejich farmaceuticky vhodných solí nebo solvátů těchto sloučenin, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje

(a) deprotekci sloučeniny obecného vzorce II



kde R¹, R², R⁷ a A mají význam uvedený v nároku 1 nebo 2, a P¹ a P², brány odděleně, představují chránicí skupiny, nebo P¹ a P², brány dohromady, představují chránicí skupinu, přičemž, jsou-li P¹ a P² brány odděleně, odstraňují se společně nebo postupně; nebo

(b) sulfonylaci sloučeniny obecného vzorce XIX



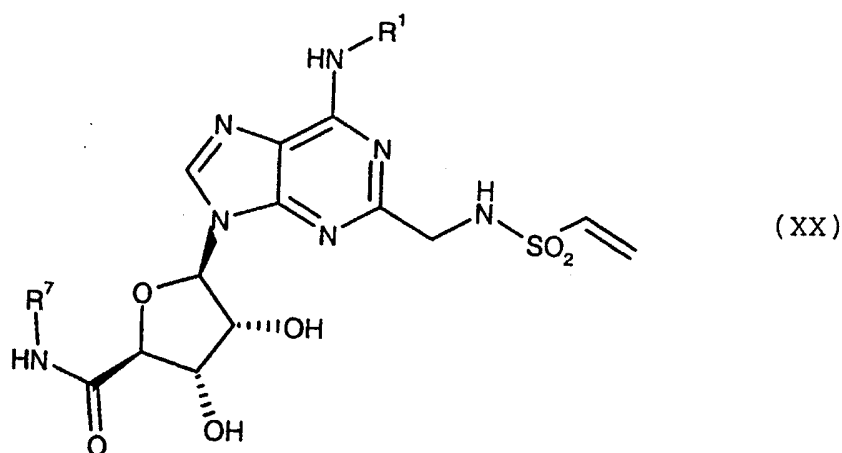
kde R^1 a R^7 mají význam uvedený v nároku 1 nebo 2,
sloučeninou obecného vzorce VII



kde X představuje odstupující skupinu, přednostně chlor, a
 R^2 a A mají význam uvedený v nároku 1 nebo 2;

příčemž po kterémkoliv ze stupňů (a) nebo (b) popřípadě
následuje převedení sloučeniny obecného vzorce I na
farmaceuticky vhodnou sůl.

28. Způsob výroby sloučenin podle nároku 1 obecného
vzorce I, kde A představuje skupinu $-CH_2CH_2-$ a R^2 představu-
je skupinu NR^7R^8 , jejich farmaceuticky vhodných solí a
solvátů těchto sloučenin, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce XX



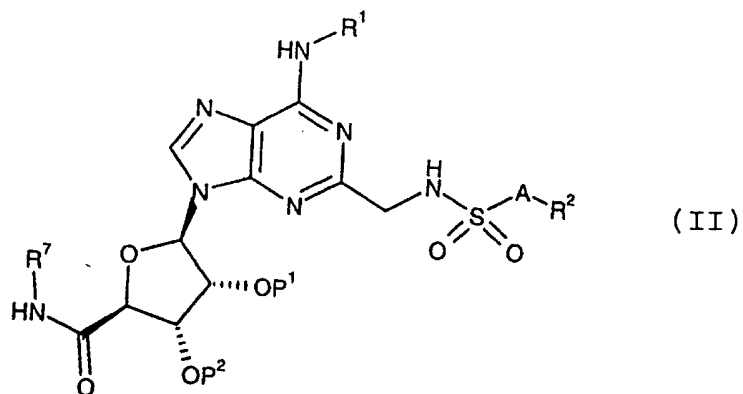
kde R^1 a R^2 mají význam uvedený v nároku 1, se sloučeninou
obecného vzorce XXI



kde R^8 a R^9 mají význam uvedený v nároku 1;

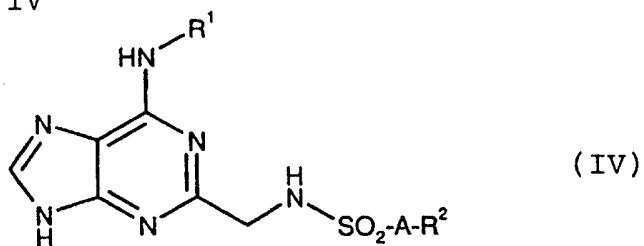
a popřípadě následné převedení sloučeniny obecného vzorce I na farmaceuticky vhodnou sůl.

29. Sloučeniny obecného vzorce II

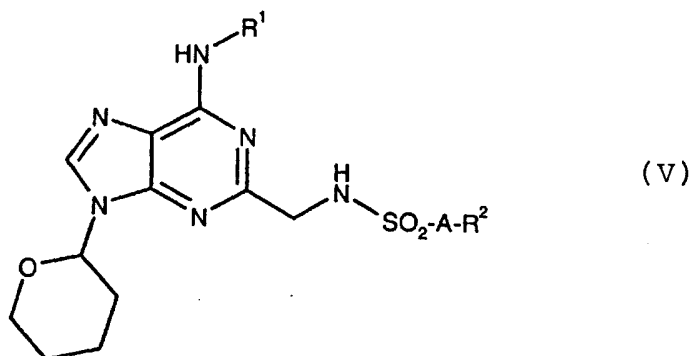


kde P^1 a P^2 , brány odděleně, představují chránicí skupiny, nebo, brány dohromady, představují chránicí skupinu;

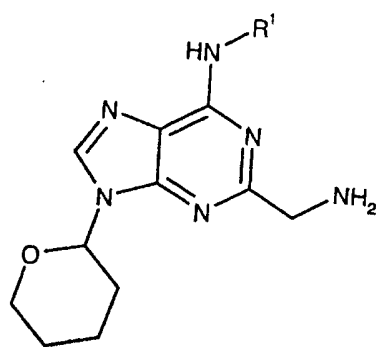
nebo obecného vzorce IV



nebo obecného vzorce V

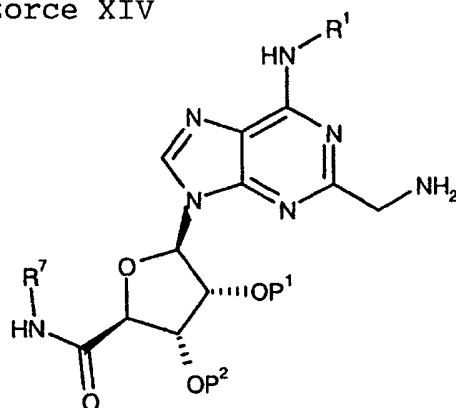


nebo obecného vzorce VI



(VI)

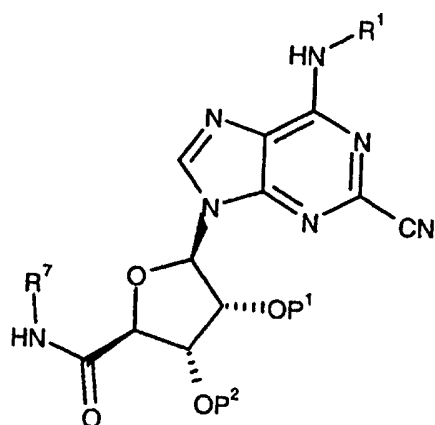
nebo obecného vzorce XIV



(XIV)

kde p^1 a p^2 , brány odděleně, představují chránicí skupiny,
nebo, brány dohromady, představují chránicí skupinu;

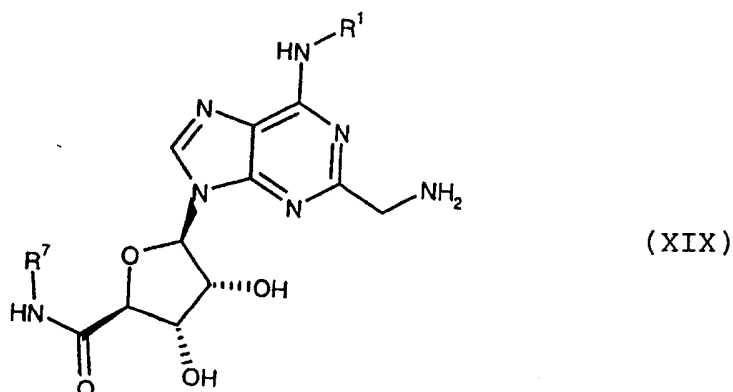
nebo obecného vzorce XV



(XV)

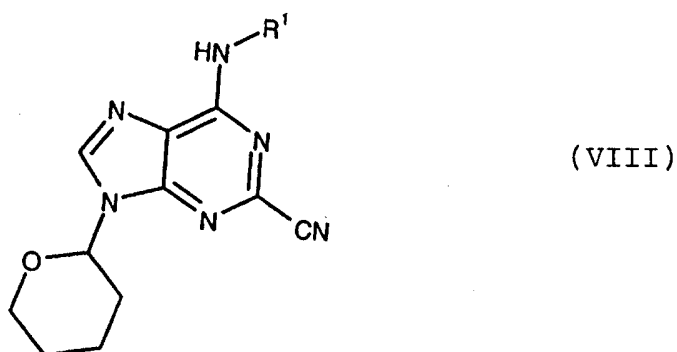
kde p^1 a p^2 , brány odděleně, představují chránicí skupiny,
nebo, brány dohromady, představují chránicí skupinu;

nebo obecného vzorce XIX



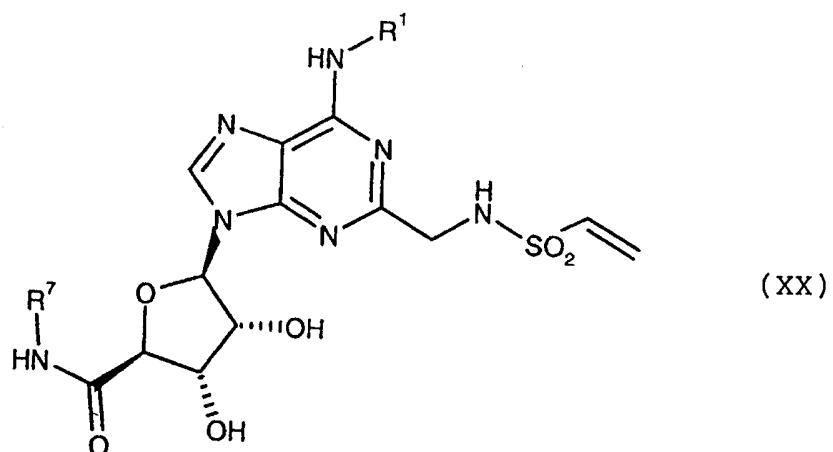
kde R¹, R², R⁷ a A mají význam uvedený v nároku 1 nebo 2.

30. Sloučeniny obecného vzorce VIII



kde R¹ představuje alkylskupinu popřípadě substituovanou 1 nebo 2 substituenty, z nichž každý je nezávisle zvolen z fenylskupiny a naftylskupiny, přičemž fenylskupina a naftylskupina jsou popřípadě substituovány alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenem nebo kyanoskupinou.

31. Sloučeniny obecného vzorce XX



kde R^1 a R^7 mají význam uvedený v nároku 1.

01-541-02-Ma