

33131 f2

P 0 2 0 3 4 8 3

PURIN-SZÁRMAZÉKOK

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány új purin-származékokra vonatkozik. Közelebbről a találmány új N-[(purin-2-il)metil]szulfonamid-származékokra és ezek előállítási eljárására, továbbá az említett vegyületek előállítása során hasznosított köztitermékekre, az említett vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre és az említett vegyületeknek gyógyászati készítmények előállítására való alkalmazására vonatkozik.

A találmány szerinti vegyületek mint adenosin A2a receptor agonisták hasznosíthatók. (I) általános képletükben

- R¹ jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport;
- A jelentése kémiai kötés vagy alkilénecsoport;
- R² jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkil-, cikloalkil-, fenil- vagy naftilcsoport vagy további különböző szerves csoportok.

jelölés: (I)

2002.11.15. 07



P 0 2 0 3 4 8 3

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

PURIN-SZÁRMAZÉKOK

A találmány új purin-származékokra vonatkozik. Közelebbről a találmány új N-[(purin-2-il)metil]szulfonamid-származékokra és ezek előállítási eljárására, továbbá az említett vegyületek előállítása során hasznosított köztitermékekre, az említett vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre és az említett vegyületeknek gyógyászati készítmények előállítására való alkalmazására vonatkozik.

A találmány szerinti purin-származékok a humán adenosin A2a receptor szelektív, funkcionális agonistái és így felhasználhatók mint gyulladásgátló ágensek többek között a légzőszervek megbetegedéseinek kezelésére.

Az adenosin olyan, mindenütt jelenlévő molekula, amely emlősnél az intermedier metabolizmusban központi szerepet játszik. Egymástól függetlenül az adenosin többféle felületi receptorra hat, ezáltal többféle biológiai választ vált ki. Az adenosin-receptorok osztályozása során legalább négyféle altípus meglétét ismerték fel, ezek a következők: A1, A2a, A2b és A3. Humán neutrofilok felületén az adenosin A2 receptorok stimulálása a szakirodalom szerint hatékonyan képes a nukleofil funkciók egy adott körét inhibitálni. Az aktivált nukleofilek képesek a tüdő szöveteit károsítani azáltal, hogy egy reakcióképes oxigén-speciest, például szuper-

oxid-aniongyököket (O_2^-) és szemcsés termékeket, például humán nukleofil elasztázt (HNE) szabadítanak fel más gyulladást közvetítő anyagok közül. Ráadásul az aktivált nukleofilek képesek arachidonát-termékek, így például a leukotrién B_4 (LTB_4) újbóli szintézisére és felszabadítására. Az LTB_4 hatékony kemoattraktáns, amely további nukleofileket juttat a gyulladás középpontjába, miáltal a felszabaduló O_2^- anionok és a HNE hátrányosan befolyásolja a pulmonáris extracelluláris mátrixot. Az A2 receptor szubtypusok közül az, amely számos ilyen biológiai választ közvetít (O_2^- anionok és LTB_4 /HNE felszabadulása és sejtekhez tapadása), az A2a nevet kapta. Más hatásokat kiváltó A2 szubtypusok (A2a vagy A2b) meghatározása még hátravan.

Az A2a receptorokon kifejtett szelektív agonista aktivitás a szakirodalom szerint nagyobb terápiás előnyt biztosít, mint a nem-szelektív adenoszin receptor agonisták használata, minthogy a más szubtypusokkal való kölcsönhatással káros hatások járnak együtt, miként ez kimutatásra került állati kísérleti modelleknél a tüdőben és emberi szövetekkel végzett tanulmányok során. Így például az asztmatikumok, de nem a nem-asztmatikumok, a hörgők összehúzódását váltják ki, ha inhalált adenoszinnal végzünk ingerlést. Ez a válasz legalábbis részben az A1 receptor szubtypus aktiválódásának következménye. Az A1 receptorok aktiválódása ugyanakkor elősegíti a neutrofil kemotaxist és az endotheliális sejtekhez való tapadást, ezáltal a tüdő károsodását. Továbbá számos, légzőszervi megbetegedéstől szenvedő beteg esetében β_2 -agonistákat adagolnak, és negatív kölcsönhatás figyelhető meg állatokon végzett kísérletek során az izoprenalin és az adenilát-cikláshoz negatív módon kapcsolódó adenoszin-receptorok között. A humán hízósejtek degranulációját elősegíti az adenoszin A2b receptorok aktiválódása, ezért az A2b receptorokkal szemben mutatott szelektivitás is előnyös.

Meglepő módon felismertük, hogy a találmány szerinti purin-száрма-

zékok gátolják a nukleofil funkciót és szelektív agonistaként hatnak az adenzin A2a receptorokon. Ugyancsak antagonista aktivitásúak lehetnek az adenzin A3 receptorokon. A találmány szerinti purin-származékok felhasználhatók bármely olyan megbetegedés kezelésére, amelynél egy adenzin A2a receptor agonista hasznosítható. Így a találmány szerinti purin-származékok felhasználhatók többek között olyan megbetegedések kezelésére, amelyeknél leukociták (így például nukleofilek, eozinofilek, bazofilek, limfociták vagy makrofágok) által kiváltott szövetkárosodás is jelentkezik. A találmány szerinti purin-származékok felhasználhatók mint gyulladásgátló ágensek a légzőszervek megbetegedéseinek, így például felnőtteknél légzőszervi distressz-szindróma (angolszász rövidítéssel: ARDS), bronchitis, krónikus bronchitis, krónikus obstruktív tüdőmegbetegedés, cisztás fibrózis, asztma, kötőszöveti gázgyülem, hörgőtágulat, krónikus melléküreggyulladás és szénanátha kezelésére. A találmány szerinti purin-származékok felhasználhatók továbbá szeptikus sokk, hímeknél merevedési rendellenesség, magas vérnyomás, sztrók, epilepszia, agyi ischémia, perifériális érmegbetegedés, poszt-ischémiás véráramlási zavar, diabétesz, reumás ízületi gyulladás, szklerózis multiplex, övsömör, dermatitisz, allergiás dermatitisz, ekcéma, fekélyes vastagbélgyulladás, Chron-kór, gyulladásos bélbaj, *Helicobacter pylori* által okozott gasztritisz, nem *Helicobacter pylori* által okozott gasztritisz, a gasztrointesztinális traktus nem-szteroidális gyulladásgátló hatóanyagok által okozott károsodása vagy pszichotikus rendellenességek kezelésére, vagy pedig sebek gyógyítására.

A fentiek alapján a találmány az (I) általános képletű purin-származékokra és ezek gyógyászatilag elfogadható sóira, valamint mindezek szolvátjaira vonatkozik. Az (I) általános képletben

R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, és az utóbbi adott esetben szubsztituálva van egy vagy kettő

helyettesítővel, és pedig fenilcsoport és naftilcsoport közül egymástól függetlenül megválasztott helyettesítővel, mimellett az említett fenil- és naftilcsoportok adott esetben szubsztituálva vannak halogénatommal vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy cianocsoporttal;

A jelentése kémiai kötés vagy 1-3 szénatomot tartalmazó alkilén-csoport;

R² jelentése

- (i) hidrogénatom, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 3-7 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport, fenilcsoport vagy naftilcsoport, mimellett az említett cikloalkil-, fenil- vagy naftilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet halogénatommal vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, fenil-, (1-6 szénatomos)alkoxi(1-6 szénatomos)alkil-, R³R³N-(1-6 szénatomos)alkil-, fluor(1-6 szénatomos)alkil-, fluor(1-6 szénatomos)alkoxi-, 2-5 szénatomos alkanoil-, -OR³, ciano-, -COOR³, 3-7 szénatomos cikloalkil-, -S(O)_mR⁴, -NR³R³, -SO₂NR³R³, -CONR³R³, -NR³COR⁴ vagy -NR³SO₂R⁴ csoporttal, azzal a megkötéssel, hogy R² jelentése hidrogénatomtól eltérő, ha A jelentése kémiai kötés, vagy
- (ii) -NR⁷R⁸, -OR³, -COOR³, -OCOR⁴, -SO₂R⁴, ciano-, -SO₂NR³R³, -NR³COR⁴ vagy -CONR³R³ általános képletű csoport, ha A jelentése 2 vagy 3 szénatomot tartalmazó alkilén-csoport, vagy
- (iii) szénatomon át kapcsolódó, 4-11-tagú, mono- vagy biciklusos heterociklusos csoport, amely 1-4 gyűrűbeli nitrogénatomot vagy egy vagy kettő nitrogénatomot és egy oxigén- vagy egy kénatomot mint gyűrűbeli atomot tartalmaz, továbbá szénatomján adott esetben szubsztituálva van halogénatommal vagy

oxo-, (1-6 szénatomos)alkoxi(1-6 szénatomos)alkil-, R^3R^3N -(1-6 szénatomos)alkil-, fluor(1-6 szénatomos)alkil-, fluor(1-6 szénatomos)alkoxi-, fluor(2-5 szénatomos)alkanoil-, ciano-, $-OR^5$, R^6 , $-COR^5$, $-NR^5R^5$, $-COOR^5$, $-S(O)_mR^6$, $-SO_2NR^5R^5$, $-CONR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^6$ vagy $-NR^5COR^6$ általános képletű csoporttal és adott esetben nitrogénatomján szubsztituálva van (1-6 szénatomos)alkoxi(1-6 szénatomos)alkil-, R^3R^3N (2-6 szénatomos)alkil-, fluor(1-6 szénatomos)alkil-, fluor(2-5 szénatomos)alkanoil-, R^6 , $-COR^5$, $-COOR^5$, $-S(O)_mR^6$, $-SO_2NR^5R^5$ vagy $-CONR^5R^5$ általános képletű csoporttal;

- R^3 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy fenilcsoport;
- R^4 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy fenilcsoport;
- R^5 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, fenilcsoport, naftilcsoport vagy het csoport;
- R^6 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, fenilcsoport, naftilcsoport vagy het csoport;
- R^7 és R^8 együtt azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, azetidinil-, pirrolidinil-, piperidinil-, morfolinil-, piperazinil-, homopiperidinil-, homopiperazinil- vagy tetrahidroizokinolinilcsoportot jelent, és ezen csoportok mindegyike gyűrűbeli szénatomján adott esetben szubsztituálva lehet 1-6 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, fenil-, (1-6 szénatomos)alkoxi(1-6 szénatomos)alkil-, R^3R^3N -(1-6 szénatomos)alkil-, fluor(1-6 szénatomos)alkil-, $-CONR^3R^3$, $-COOR^3$ vagy 2-5 szénatomos alkanoilcsoporttal, továbbá adott esetben, ha gyűrűbeli nitrogénatommal nem szomszédos gyűrű-

beli szénatomon szubsztituálva lehet halogénatommal vagy fluor- (1-6 szénatomos)alkoxi-, ciano-, $-OR^3$, $-S(O)_mR^4$, $-NR^3R^3$, $-O_2NR^3R^3$, $-NR^3COR^4$ vagy $-NR^3SO_2R^4$ általános képletű csoporttal, és az említett piperazinil-1-il- és homopiperazin-1-ilcsoportok adott esetben az A helyettesítőhöz nem kapcsolódó gyűrűbeli nitrogénatomjukon helyettesítve lehetnek 1-6 szénatomos alkil-, fenil-, (1-6 szénatomos)alkoxi-(2-6 szénatomos)alkil-, R^3R^3N -(2-6 szénatomos)alkil-, fluor(1-6 szénatomos)alkil-, 2-5 szénatomos alkanoil-, $-COOR^4$, 3-8 szénatomos cikloalkil-, $-SO_2R^4$, $-SO_2NR^3R^3$ vagy $-CONR^3R^3$ általános képletű csoporttal, vagy

R⁷ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, fenilcsoport vagy benzilcsoport és R⁸ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, fenilcsoport, benzilcsoport, fluor(1-6 szénatomos)alkilcsoport, 2-5 szénatomos alkanoilcsoport vagy $-CONR^3R^3$, $-COOR^4$ vagy $-SO_2NR^3R^3$ általános képletű csoport;

m értéke 0, 1 vagy 2; és

„het” jelentése R⁵ és R⁶ definíciójában szénatomon át kapcsolódó pirrolil-, imidazolil-, triazolil-, tienil-, furil-, tiazolil-, oxazolil-, tiadiazolil-, oxadiazolil-, piridinil-, pirimidinil-, piridazinil-, pirazinil-, kinolinil-, izokinolinil-, benzimidazolil-, kinazolinil-, ftálazinil-, benzoxazolil- vagy kinoxalinilcsoport, és ezek mindegyike adott esetben szubsztituálva lehet halogénatommal vagy 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy cianocsoporttal.

A fenti helyettesítő-jelentések esetében „halogénatom” alatt fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot értünk, továbbá a megadott számú szénatomot tartalmazó alkil-, alkilén-, alkanoil- és alkoxics csoportok egyenes vagy elágazó láncú csoportok lehetnek. R² jelentésén belül a (iii) részben említett heterociklusos csoport lehet aromás vagy teljesen vagy részben telí-

tett. R^2 és „het” jelentésében a „szénatomon át kapcsolódó” kifejezés alatt azt értjük, hogy az adott csoport szomszédos atomján át egy gyűrűbeli szénatomhoz kapcsolódik. Az alkilcsoportokra példaképpen megemlíthetjük a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil- és terc-butilcsoportot. Az alkoxycsoportokra példaképpen megemlíthetjük a metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi- és terc-butoxycsoportot. Az alkilénecsoportokra példaképpen megemlíthetjük a metilén-, 1,1-etilén-, 1,2-etilén-, 1,3-propilén- és 1,2-propilénecsoportot. A cikloalkilcsoportokra példaképpen megemlíthetjük a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- és cikloheptilcsoportot.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói közé tartoznak savaddíciós sók és bázisokkal képzett sók.

Célszerűen alkalmazható savaddíciós sók állíthatók elő olyan savakkal, amelyek nem mérgező sókat képeznek. Az ilyen sókra példaképpen megemlíthetünk hidrokloridokat, hidrobromidokat, hidrojodidokat, szulfátokat, biszulfátokat, nitrátokat, foszfátokat, hidrogénfoszfátokat, acetátokat, maleátokat, fumarátokat, laktátokat, tartarátokat, citrátokat, glükonátokat, szukcinátokat, szacharátokat, benzoátokat, metánszulfonátokat, etánszulfonátokat, benzolszulfonátokat, β -toluolszulfonátokat és pamoátokat.

A célszerűen alkalmazható bázikus sók előállíthatók olyan bázisokkal, amelyek nem mérgező sókat alkotnak. Példaképpen az ilyen sókra megemlíthetjük a nátrium-, kálium-, alumínium-, kalcium-, magnézium-, cink- és dietanolaminsókat.

A célszerűen alkalmazható sókról Berge és munkatársai adnak áttekintést a J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977) szakirodalmi helyen.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható szolvátjai közé tartoznak a hidrátok is.

A találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük az (I) általános képletű vegyületek tetszőleges polimorf formáit.

Valamely (I) általános képletű vegyület egy vagy több járulékos aszimmetrikus szénatomot tartalmazhat, így kettő vagy több sztereoizomer formájában lehet. A találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük az (I) általános képletű vegyületek egyes sztereoizomerjeit, illetve ezek elegyeit.

A diasztereoizomerek elválasztását hagyományos módszerekkel végezhetjük, például frakcionált kristályosítással, kromatografálással vagy nagy felbontóképességű folyadékkromatografálással, valamely (I) általános képletű vegyület vagy egy megfelelő sója vagy származékai sztereoizomer elegyéből kiindulva. Valamely (I) általános képletű vegyület egy adott enantiomerje előállítható továbbá egy megfelelő optikailag tiszta köztitermékből rezolválással, például a megfelelő racemát nagy felbontóképességű folyadékkromatografálásával, e célra alkalmas királis hordozóanyagot hasznosítva, vagy pedig a diasztereoizomer sók frakcionált kristályosítása útján, mely utóbbi esetben ezeket a sókat a megfelelő racemát-nak egy alkalmas optikailag aktív savval vagy bázissal végzett reagáltatása útján állítjuk elő.

Előnyösen R^1 jelentése olyan 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő helyettesítővel, és pedig egymástól függetlenül megválasztva fenil- vagy naftilcsoporttal van helyettesítve.

Előnyösen R^1 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely szubsztituálva van egy vagy kettő helyettesítővel, és pedig egymástól függetlenül megválasztva fenil- vagy naftilcsoporttal.

Előnyösen R^1 jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő helyettesítővel, és pedig egymástól függetlenül megválasztva fenil- vagy naftilcsoporttal van helyettesítve.

Előnyösen R^1 jelentése egy vagy kettő szénatomot tartalmazó

alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő helyettesítővel, és pedig egymástól függetlenül megválasztva fenil- vagy naftilcsoporttal van helyettesítve.

Előnyösen R^1 jelentése feniletíl-, difeniletíl- vagy naftilmetilcsoport.

Előnyösen R^1 jelentése 2-feniletíl-, 2,2-difeniletíl- vagy 1-naftilmetilcsoport.

Előnyösen A jelentése kémiai kötés.

Előnyösen A jelentése 1-3 szénatomot tartalmazó alkilén-csoport.

Előnyösen A jelentése 2 vagy 3 szénatomot tartalmazó alkilén-csoport.

Előnyösen A jelentése 2 szénatomot tartalmazó alkilén-csoport.

Előnyösen A jelentése $-CH_2CH_2-$ képletű csoport.

Előnyösen R^2 jelentése 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, fenilcsoport vagy $-NR^7R^8$ általános képletű csoport.

Előnyösen R^2 jelentése 2-metilprop-1-il-, fenil- vagy $-NR^7R^8$ általános képletű csoport.

Előnyösen $-A-R^2$ jelentése 2-metilprop-1-il-, fenil- vagy $-CH_2CH_2NR^7R^8$ általános képletű csoport.

Előnyösen R^7 jelentése 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, etilcsoport.

Előnyösen R^7 jelentése 1-3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport.

Előnyösen R^7 jelentése propilcsoport.

Előnyösen R^7 jelentése prop-2-ilcsoport.

Előnyösen R^8 jelentése 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport.

Előnyösen R^8 jelentése 3-6 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport.

Előnyösen R^8 jelentése ciklopentilcsoport.

R^2 jelentésében az (iii) rész vonatkozásában előnyös heterociklusos csoportokra megemlíthetjük a pirrolil-, imidazolil-, triazolil-, tienil-, furil-, tiazolil-, oxazolil-, tiadiazolil-, oxadiazolil-, piridinil-, pirimidinil-, piridazinil-,

pirazinil-, kinolinil-, izokinolinil-, benzimidazolil-, kinazolinil-, ftálazinil-, benzoxazolil-, kinoxalinil-, 1,2-dihidroizokinolinil-, 3,4-dihidroizokinolinil-, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolinil-, azetidil-, pirrolidinil-, piperidinil-, tetrahidropiránil-, tetrahidrotiopiránil-, morfolinil- és piperazinilcsoportot.

Az (I) általános képletű vegyületekre előnyös példaként említhetjük a kiviteli példákban felsorolt vegyületeket, beleértve bármely gyógyászati lag elfogadható sójukat.

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók hagyományos módszerekkel, így például a következőkben ismertetésre kerülő általános módszerekkel vagy a példákban ismertetésre kerülő specifikus módszerekkel, vagy pedig az ismertetett módszerekkel hasonló módszerekkel. A találmány oltalmi köre tehát kiterjed a következőkben ismertetésre kerülő egy vagy több olyan eljárásra, amely az (I) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas, illetve az ezekben az eljárásokban hasznosításra kerülő új köztitermékekre. A következőkben általánosan ismertetett módszerek esetében R^1 , R^2 és A jelentése a korábban megadott, ha csak másképpen nem jelezzük.

Az összes (I) általános képletű vegyület előállítható valamely (II) általános képletű vegyület - ebben a képletben P^1 , P^2 és P^3 jelentése azonos vagy eltérő alkalmas védőcsoport vagy P^1 és P^2 együtt adott esetben ugyanazon védőcsoport részét képezhetik - védőcsoportjainak eltávolítása útján. Az e célra alkalmazható védőcsoportokra példaképpen utalhunk a „Protecting Groups in Organic Synthesis” (2. kiadás) című könyvben - a könyv megjelent Greene, Theodora W. és Wuts, Peter H. M. szerkesztésében a John Wiley and Sons kiadó gondozásában 1991-ben - felsorolt védőcsoportokra. Előnyös védőcsoportokként példaképpen megemlíthetünk szililcsoportokat (ezek egymástól függetlenül megválasztott aril- és alkilcsoportok közül három csoporttal szubsztituáltak), továbbá alkanoilcsoportokat és aroilcsoportokat. Ha P^1 és P^2 ugyanazon védőcsoport

egy részét képezik, ilyen előnyös védőcsoportként megemlíthetjük a P^1 és P^2 által együtt alkotott 1-6 szénatomot tartalmazó alkilén-csoportokat. Különösen előnyös védőcsoport az acetyl- és benzoilcsoport. Az ilyen védőcsoportok eltávolítására szolgáló módszerek a szakirodalomból jól ismertek, itt utalhatunk a „Protecting Groups in Organic Synthesis” (2. kiadás) című könyvben - a könyv megjelent Greene, Theodora W. és Wuts, Peter H. M. szerkesztésében a John Wiley and Sons kiadó gondozásában 1991-ben – felsorolt módszerekre. Egy jellegzetes módszer értelmében - ha P^1 , P^2 és P^3 egyaránt acetyl-csoportot jelent - a védőcsoportok eltávolíthatók úgy, hogy egy megfelelő (II) általános képletű vegyületnek egy alkalmas oldószerrel, például víz és metanol elegyével készült oldatát egy bázissal, például nátriumkarbonáttal kezeljük, jellegzetesen szoba-hőmérsékleten.

A P^1 , P^2 és P^3 védőcsoportokat eltávolíthatjuk egyetlen lépésben vagy egymás után, tetszőleges sorrendben. Alternatív módon a P^1 , P^2 és P^3 védőcsoportok közül eltávolíthatjuk bármely kettőt egyetlen lépésben, majd a visszamaradt harmadikat egy külön lépésben, és ez a két lépés sorrendje felcserélhető.

A (II) általános képletű vegyületek előállíthatók az 1. reakcióvázlatban bemutatott módon. Ebben a reakcióvázlatban X jelentése kilépő csoport, előnyösen klóratom, míg P^1 , P^2 és P^3 jelentése a korábban megadott.

Az 1. reakcióvázlat értelmében tehát a (II) általános képletű vegyületek úgy állíthatók elő, hogy valamely (III) általános képletű vegyületet valamely (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk a szakirodalomból jól ismert módon. Jellegzetesen úgy járunk el, hogy a (III) általános képletű vegyületet N,O-bisz(trimetilacetamid)-dal melegítjük egy közömbös oldószerben, például 1,1,1-triklóretánban, majd az oldószert eltávolítjuk, és a maradék egy alkalmas oldószerrel, például toluollal készült oldatát me-

legítjük, előnyösen visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk a (IV) általános képletű vegyülettel és trimetilszilil-trifluormetánszulfonáttal együtt. A (IV) általános képletű vegyületek előállíthatók a (V) általános képletű vegyületek hidrolízisével. Jellegzetes módon úgy járunk el, hogy valamely (V) általános képletű vegyületet egy alkalmas oldószerben, például etanolban feloldunk, majd a kapott oldathoz egy savat, például sósavat adunk. A reagáltatást 0 °C és 100 °C, előnyösen 20 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. Az (V) általános képletű vegyületek előállíthatók a (VI) általános képletű vegyületeknek (VII) általános képletű vegyületekkel végrehajtott szulfonálása útján. Jellegzetes módon úgy járunk el, hogy valamely (VI) általános képletű vegyületnek egy alkalmas közömbös oldószerrel, például diklórmetánnal készült oldatát a (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk. A reagáltatáshoz adott esetben egy savmegkötőanyagot, például trietilamint használhatunk. A (VI) általános képletű vegyületek előállíthatók a (VIII) általános képletű vegyületek redukálása útján. A redukálást végrehajthatjuk bármely alkalmas hidrid típusú redukálószerrel vagy hidrogénezéssel. Jellegzetesen úgy járunk el, hogy egy (VIII) általános képletű vegyületnek egy alkalmas oldószerrel, például etanollal készült oldatát ammóniagázzal telítjük, majd ezután hozzáadunk a reakcióelegyhez egy megfelelő hidrogénező katalizátort, például Pearlmann-katalizátort, és a reakcióelegyet hidrogéngázzal nyomás alá, előnyösen 414 kPa nyomás alá helyezzük. A (VIII) általános képletű vegyületek előállíthatók a megfelelő (IX) általános képletű vegyületekből cianid-anionok egy megfelelő forrásával, például káliumcianiddal végzett reagáltatás útján. A reagáltatást jellegzetesen egy oldószerben, például N,N-dimetilformamidban hajtjuk végre megemelt hőmérsékleten. A (IX) általános képletű vegyületek előállíthatók a (X) általános képletű vegyületek oxidálása útján. Jellegzetesen úgy járunk el, hogy a (X) általános képletű kiindulási vegyület és nátriumhidrogénkarbonát egy alkalmas oldószerrel,

például víz és aceton elegyével készült oldatához hozzáadjuk káliumperoximonoszulfát vizes oldatát. A (X) általános képletű vegyületek előállíthatók a (XI) általános képletű vegyületekből a klóratom metiltiocsoporttal történő helyettesítése útján. Jellegzetesen a reagáltatást egy poláros oldószerben, például N,N-dimetilformamidban hajtjuk végre megemelt hőmérsékleteken és nitrogéngáz-párna alatt. A metiltiocsoport bevitelére használhatunk alkálifém-tiometilátokat, például nátriumtiometilátot. A (XI) általános képletű vegyületek előállíthatók a (XII) képletű vegyület és egy megfelelő primer amin reagáltatása útján. Jellegzetesen úgy járunk el, hogy a (XII) képletű diklórpurin egy alkalmas oldószerrel, például izopropanollal készült oldatához hozzáadunk egy ilyen megfelelő amint, majd a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyhez adott esetben egy savmegkötő anyagot, például difeniletilamint adhatunk. A (XII) képletű vegyület előállítható a (XIII) képletű 2,6-diklór-9H-purin és dihidropirán reagáltatása útján egy alkalmas oldószerben, például etilacetátban, egy savas katalizátor, például 4-toluolszulfonsav jelenlétében, rendszerint megemelt hőmérsékleten.

A (II) általános képletű vegyületek előállíthatók a 2. reakcióvázlatban bemutatott módon úgy is, hogy valamely (XIV) általános képletű aminvegyületet valamely (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk. Jellegzetesen úgy járunk el, hogy valamely (XIV) általános képletű vegyületnek egy alkalmas közömbös oldószerrel, például diklórmétánnal készült oldatát valamely (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk. A reakcióelegyhez adott esetben egy savmegkötő anyagot, például trietilamint adhatunk. A (XIV) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy egy megfelelő (XV) általános képletű vegyületet redukálunk. A redukálást végrehajthatjuk bármely alkalmas hidrid típusú redukálószer vagy hidrogénezés alkalmazásával. Jellegzetes módon valamely (XV) általános képletű vegyület egy alkalmas oldószerrel, például etanollal készült oldatát am-

móniagázzal telítjük, ezután a reakcióelegyhez egy alkalmas hidrogénező katalizátort, például 5 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort adunk, majd a reakcióelegyet hidrogéngáz-nyomás alá, előnyösen körülbelül 1034 kPa nyomás alá helyezzük. A (XV) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy egy megfelelő (XVI) általános képletű vegyületet egy megfelelő primer aminnal reagáltatunk. Jellegzetesen úgy járunk el, hogy valamely (XVI) általános képletű vegyületnek egy alkalmas oldószerrel, például acetonitrillel készült oldatát szobahőmérsékleten az aminnal reagáltatjuk. A reakcióelegyhez adott esetben egy járulékos savmegkötőanyagot, például difeniletilamint adhatunk. A (XVI) általános képletű vegyületek előállíthatók megfelelő (XVII) általános képletű vegyületekből, ezek jódatomjának cianocsoporttal történő helyettesítése útján. Jellegzetesen úgy járunk el, hogy egy megfelelő (XVII) általános képletű vegyületnek egy alkalmas oldószerrel, például N,N-dimetiformamiddal készült oldatához réz(II)cianidot adunk, majd a kapott reakcióelegyet melegítjük, előnyösen 100 °C fölötti hőmérsékleten. A (XVII) általános képletű vegyületek a szakirodalomból jól ismertek, példaképpen a J. Med. Chem., 35, 248 (1992) szakirodalmi helyre utalunk, ahol P¹, P² és P³ jelentése egyaránt acetilcsoport.

Alternatív módon az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a 3. reakcióvázlatban bemutatott módon valamely (XVIII) általános képletű vegyületnek valamely (VII) általános képletű vegyülettel való szulfonilezése útján. Ebben a reakcióvázlatban X jelentése kilépő csoport, előnyösen klóratom.

Jellegzetesen úgy járunk el, hogy valamely (XVIII) általános képletű vegyületet egy alkalmas oldószerben, például 1,4-dioxánban vagy tetrahidrofuranban feloldjuk, szükséges esetben melegítés közben, majd ezután a kapott oldatot egy megfelelő (VII) általános képletű szulfonilezőszerrel reagáltatunk, jellegzetesen melegítés közben nitrogénatmoszférá-

ban, adott esetben egy savmegkötőanyag, például trietilamin jelenlétében. A (XVIII) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy egy megfelelő (XIX) általános képletű vegyületet redukálunk. A redukálást végrehajthatjuk bármely alkalmas hidrid típusú redukálószer vagy hidrogénezés alkalmazásával. Jellegzetes módon valamely (XIX) általános képletű vegyület egy alkalmas oldószerrel, például etanollal készült oldatát ammóniagázzal telítjük, ezután a reakcióelegyhez egy alkalmas hidrogénező katalizátort, például 5 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort adunk, majd a reakcióelegyet hidrogéngáz-nyomás alá, előnyösen körülbelül 1034 kPa nyomás alá helyezzük. A (XIX) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy egy megfelelő (XV) általános képletű vegyület védőcsoportját ismert módon, például a „Protecting Groups in Organic Synthesis (2. kiadás) című könyvben - a könyv megjelent Greene, Theodora W. és Wuts, Peter H. M. szerkesztésében a John Wiley and Sons kiadó gondozásában 1991-ben – felsorolt módszerek valamelyikével eltávolítjuk. A védőcsoportok eltávolíthatók együtt, külön-külön vagy az említett módszerek tetszőleges kombinációjával. Egy jellegzetes módszer értelmében - ha P^1 , P^2 és P^3 egyaránt acetilcsoportot jelent - a védőcsoportok eltávolíthatók úgy, hogy egy megfelelő (XV) általános képletű vegyületnek egy alkalmas oldószerrel, például etanollal készült oldatát egy bázissal, például ammóniával kezeljük szobahőmérsékleten. Egyes esetekben a (XV) általános képletű vegyületek védőcsoportjainak eltávolítását és a redukálást a (XVIII) általános képletű vegyületek előállítása céljából egyidejűleg hajthatjuk végre redukáló körülmények között. Jellegzetesen egy megfelelő (XV) általános képletű vegyületnek egy alkalmas oldószerrel, például etanollal készült oldatát gázalakú ammóniával telítjük, majd egy megfelelő hidrogénező katalizátort, például szénhordozós palládiumkatalizátort adagolunk és a reakcióelegyet 1034 kPa hidrogéngáz-nyomás alá helyezzük.

Az A helyén $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ képletű csoportot és R^2 helyén $-\text{NR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a 4. reakcióvázlatban bemutatott módon úgy, hogy valamely (XX) általános képletű vegyületet valamely $\text{R}^7\text{R}^8\text{NH}$, azaz (XXII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk. Jellegzetes módon az említett kétféle vegyületet összekeverjük, adott esetben egy alkalmas oldószer jelenlétében. Ezután a reakcióelegyet előnyösen melegítjük, a leginkább előnyösen a (XXII) általános képletű vegyület forráspontjának megfelelő hőmérsékleten, visszafolyatódó hűtő alkalmazásával. A (XXII) általános képletű vegyületek kereskedelmi forgalomban kapható vegyületek vagy könnyen előállíthatók szokásos szerves kémiai szintézismódszerekkel (így például egy aminnek egy ketonnal vagy aldehiddel való redukzív kondenzálása útján). A (XX) általános képletű vegyületek előállíthatók egy megfelelő (XVIII) általános képletű vegyület 2-klóretánszulfonilkloriddal való kondenzálása útján. Jellegzetes módon úgy járunk el, hogy egy (XVIII) általános képletű vegyület és egy bázis, előnyösen egy tercier amin bázis, például trietilamin egy alkalmas oldószerrel, például diklórmétánnal készült oldatához 2-klóretánszulfonilkloridot adunk. A (XVIII) általános képletű vegyületek előállíthatók a (XIV) általános képletű vegyületek – ebben a képletben P^1 , P^2 és P^3 jelentése a korábban megadott – védőcsoportjainak eltávolítása útján. A védőcsoportok eltávolíthatók együtt vagy külön-külön vagy ezek tetszőleges kombinációjával. A védőcsoportok eltávolítására a szakirodalomból jól ismertek módszerek (lásd például a „Protecting Groups in Organic Synthesis (2. kiadás) című könyvet - a könyv megjelent Greene, Theodora W. és Wuts, Peter H. M. szerkesztésében a John Wiley and Sons kiadó gondozásában 1991-ben). Egy jellegzetes esetben, ha P^1 , P^2 és P^3 egyaránt acetilcsoportot jelent, a védőcsoportok eltávolíthatók úgy, hogy a (XIV) általános képletű vegyület egy alkalmas oldószerrel, például víz és metanol elegyével készült oldatát egy bázissal, például nátriumkarbonáttal kezel-

jük, jellegzetesen szobahőmérsékleten.

Az (I) általános képletű vegyületek átalakíthatók egymásba funkciós csoportok átalakítására jól ismertetett módszerekkel.

Az összes fentiekben ismertetett reakció, továbbá az új kiindulási vegyületeke előállítására az előzőekben ismertetett módszer a szakirodalomból jól ismert, így végrehajtható megfelelő reagensekkel és reakciókörülmények között, illetve az előállítani kívánt termékek elkülönítésére jól ismert módszerekkel, vagy a szakirodalom szerint eljárva, vagy pedig a következőkben ismertetésre kerülő példák és referenciapéldák szerint eljárva.

Valamely (I) általános képletű vegyület gyógyászatilag elfogadható sója egyszerűen előállítható úgy, hogy az adott (I) általános képletű vegyület oldatát és az előállítani kívánt sónak megfelelő sav vagy bázis oldatát összekeverjük. A só kicsapódhat az oldatból, majd szűréssel elkülöníthető, vagy pedig elkülöníthető az oldószer elpárologtatása útján.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek gyulladásgátló hatásait demonstrálhatjuk azzal a képességünkkel, hogy gátolják a nukleofil funkciót, ami viszont jelzi az A2a receptor antagonistá aktivitást. Ezt úgy értékeljük ki, hogy meghatározzuk a vegyület profilját olyan vizsgálatban, ahol a szuperoxid képződést mérjük fMLP segítségével aktivált nukleofilekből. nukleofileket különítünk el humán perifériális vérből dextrán-szedimentálást, majd Ficoll-Hypaque oldaton végzett centrifugálást követően. A granulocita-pelletben esetleg jelenlévő szennyező eritrocitákat eltávolítjuk jéghideg desztillált vízzel végzett lízis útján. A nukleofilekből a szuperoxid termelését fMLP alkalmazásával indítjuk meg cytochalasin B serkentő koncentrációja jelenlétében. A kísérletbe adenzin-dezaminázt vonunk be, hogy eltávolításra kerüljön az esetlegesen endogén úton képződő adenzin, amely egyébként visszaszoríthatja a szuperoxid képződést. A találmány szerinti vegyületeknek fMLP által kiváltott biológiai reakcióra

gyakorolt hatását kolorimetriásan követjük a cytochrome C redukálásából kísérleti pufferben. A vegyületek hatékonyságát mint azt a koncentrációt adjuk meg, amely 50 %-os gátlást (IC_{50}) eredményez az fMLP alkalmazásával végzett kezelésre kapott kontrollreakcióval összehasonlításban.

Az (I) általános képletű vegyületek ugyan beadhatók önmagukban, rendszerint azonban beadásuk a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal kombinációban történik. Ezek megválasztását a tervezett beadási módtól, illetve a szokásos gyógyszergyártási gyakorlattól függően hajtjuk végre.

Így például a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek beadhatók orálisan, bukkálisan vagy szublingválisan tabletták, kapszulák, ovulumok, elixírek, oldatok vagy szuszpenziók formájában, amely készítmények tartalmazhatnak ízesítőszereket vagy színezékeket, attól függően, hogy közvetlen, elnyújtott, késleltetett, pulzusszerű vagy szabályozott hatóanyagleadás a cél.

Az ilyen tabletták gyógyszerkikészítési segédanyagként mikrokristályos cellulózt, laktózt, nátriumcitrátot, kalciumkarbonátot, dibázikus kalciumfoszfátot és glicint, szétesést elősegítő anyagként keményítőt (előnyösen kukorica-, burgonya- vagy tapiókakeményítőt), nátriumkeményítőglikollátot, kroszkarmelóz-nátriumsót és bizonyos komplex szilikátokat, és granuláló kötőanyagként polivinilpirrolidint, hidroxipropilmetilcellulózt (HPMC), hidroxipropilcellulózt (HPC), szacharózt, zselatint és akáciagyantát tartalmaznak. Járulékosan hasznosíthatunk csúsztatókat, például magnéziumsztearátot, sztearinsavat, glicerilbehenátot és talkumot.

Hasonló típusú szilárd kompozíciókat hasznosítunk zselatin kapszulák töltőanyagaként. Ilyen vonatkozásban előnyös gyógyszerkikészítési segédanyagként említhetjük a laktózt, keményítőt, cellulózt, tejcukrot vagy nagy molekulatömegű polietilén-glikolt. Vizes szuszpenziók és/vagy elixírek esetén az (I) általános képletű vegyületeket különböző édesítő- vagy

ízesítőszerekkel, színezékekkel vagy festékekkel, emulgeáló- és/vagy szuszpendálószerekkel és hígítószerekkel, például vízzel, etanollal, propilénlikollal vagy glicerinnel vagy ezek kombinációival kombinálhatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek beadhatók továbbá parenterálisan, például intravénásan, intraarteriálisan, intraperitoneálisan, intrathecálisan, intraventrikulárisan, intrasternálisan, intracraniálisan, intramuszkulárisan vagy szubkután, vagy pedig beadhatók infúziós módszerekkel. A legcélszerűbben steril vizes oldatok formájában hasznosíthatók, amelyek egyéb komponenseket, például az oldatot vérrel izotóniássá tevő mennyiségben só-t vagy glükózt tartalmazhatnak. A vizes oldatokat célszerűen pufferoljuk, előnyösen 3 és 9 közötti pH-értékre. Alkalmas parenterális készítmények steril körülmények közötti gyártását végezhetjük az e célra jól ismert módszerekkel.

A humán gyógyászatban orális és parenterális beadás esetén az (I) általános képletű vegyületek napi dózisszintje testtömegkilogrammonként 0,01–100 mg, előnyösen 0,1–100 mg egyszeri vagy többszöri beadással.

Az (I) általános képletű vegyületet tartalmazó tabletták vagy kapszulák 5-500 mg hatóanyagot tartalmazhatnak, egyszeri vagy kétszeri vagy többszöri beadásra. A szakorvos minden egyes esetben meg fogja határozni azt az aktuális dózist, amely a leginkább alkalmas egy adott beteg esetén, illetve amely változni fog az adott beteg korától, testtömegétől és a kezelésre adott választól függően. A fenti dózisok átlagos esetre jellegzetes példák. Természetesen vannak olyan egyedi esetek, amikor nagyobb vagy kisebb dózistartományok alkalmazása célszerű, ezeket a dózistartományokat is a találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük.

Az (I) általános képletű vegyületek beadhatók továbbá intranazálisan vagy inhalálással is, ebből a célból egyszerűen hasznosíthatók száraz por bejuttatására alkalmas inhalálóberendezés vagy aeroszól spray leadására alkalmas berendezés, így például nyomás alá helyezhető tartály, perme-

tezőszerkezet, porlasztószerkezet vagy spray formájában, egy alkalmas hajtógáz, például diklórdifluormetán, triklórfuormetán, diklórtetrafluoretán, egy hidrofluoralkán, például 1,1,1,2-tetrafluoretán (HFA 134A márkanév alatt kapható) vagy 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropán (HFA 227EA márkanév alatt kapható), széndioxid vagy más alkalmas gáz használatával vagy használata nélkül. Nyomás alá helyezett aeroszól esetében a dózisegység meghatározható olyan szelep alkalmazásával, amely képes előre ki-mért mennyiség leadására. A nyomás alá helyezhető tartály, spray, per-metezőeszköz vagy pumpa tartalmazhatja a hatóanyag oldatát vagy szuszpenzióját, például etanollal és a hajtógázzal mint oldószerrel alkotott keverékét, mely keverék járulékosan tartalmazhat egy csúsztatószert, például szorbitántrioléatot. Az inhalálóberendezésekben vagy belélegeztető berendezésekben hasznosított, például zselatinból készült kapszulák és patronok előállíthatók olyan porkeverék alkalmazásával, amely valamely (I) általános képletű vegyületet és egy alkalmas por alakú bázist, például laktózt vagy keményítőt tartalmaz.

Az aeroszólók vagy a száraz por alapú készítmények előnyösen úgy kerülnek előállításra, hogy mindegyik kimért dózis vagy „puff” 20-4000 µg (I) általános képletű vegyületet tartalmaz a beteg szervezetébe való bejut-tatásra. A napi összdózis egy aeroszól esetében 20 µg és 20 mg között van, mely mennyiség beadható egyetlen dózisban vagy - gyakrabban - megosztott dózisokban a nap során.

Alternatív módon az (I) általános képletű vegyületek beadhatók kúp vagy pesszárrium formájában, vagy pedig alkalmazhatók topikálisan boro-gatóvíz, oldat, krém, kenőcs vagy porozószer formájában. Az (I) általános képletű vegyületek beadhatók továbbá transzdermálisan, például egy bőr-tapasz alkalmazásával.

A bőrön topikálisan történő alkalmazás céljából az (I) általános képletű vegyületek elkészíthetők olyan alkalmas kenőcs formájában, amely a hatóanyagot szuszpendálva vagy feloldva tartalmazza például a

hatóanyagot szuszpendálva vagy feloldva tartalmazza például a következőkben felsorolt anyagok közül egy vagy több elegyében: ásványolaj, cseppfolyós petrolátum, fehér petrolátum, propilénglikol, polioxietilén-poli-oxipropilén, emulgeáló viasz és víz. Alternatív módon az (I) általános képletű vegyületek hasznosíthatók mint borogatóvizek vagy krémek. Ilyen esetben a hatóanyag oldva van vagy szuszpendálva van például a következőkben felsorolt anyagok közül egy vagy több keverékében: ásványolaj, szorbitán-monosztearát, polietilénglikol, cseppfolyós paraffin, polysorbate 60, cetilészter-viaszok, cetearilalkohol, 2-oktildodekanol, benzilalkohol és víz.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek hasznosíthatók továbbá ciklodextrinnel kombinációban. A ciklodextrinek ismert módon a legkülönbözőbb hatóanyagok molekuláival zárvány- és nem-zárvány komplexeket alkotnak. A hatóanyag és a ciklodextrin alkotta komplex képzése során a hatóanyag oldékonysága, oldási sebessége, biológiai hozzáférhetősége és/vagy stabilitása módosulhat. A hatóanyag és a ciklodextrin alkotta komplexek rendszerint felhasználhatók a legkülönbözőbb dózisegységek formájában, illetve a legkülönbözőbb beadási módon esetén. Egy további alternatív módszer az, amikor a hatóanyagot ciklodextrinnel közvetlenül komplexbe vesszük, járulékos adalékanyag, például hordozóanyag, hígítóanyag vagy szolubilizálószer alkalmazásával. A leginkább gyakran alfa-, béta- és gamma-ciklodextrineket hasznosíthatunk, ezekre példákat ismertetnek a WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 és WO-A-98/55148 számú nemzetközi közrebocsátási iratokban.

Szakember számára érthető, hogy az összes utalás kezelésre magába foglalja a gyógyító, helyreállító és profilaktikus kezeléseket.

Így tehát a találmány a következőkre terjed ki:

- (i) valamely (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy ezek szolvátja;

- (ii) eljárás valamely (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy ezek szolvátja előállítására;
- (iii) gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját vagy ezek szolvátját tartalmazza a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt;
- (iv) valamely (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy ezek szolvátja vagy ilyen vegyületek valamelyikét tartalmazó készítmény gyógyszerként való alkalmazásra;
- (v) valamely (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy ezek szolvátja alkalmazása olyan gyógyászati készítmény előállítására, amellyel A2a receptor agonista alkalmazásával kezelhető betegség kezelhető;
- (vi) valamely (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy ezek szolvátja alkalmazása gyulladásgátló gyógyászati készítmény előállítására;
- (vii) valamely (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy ezek szolvátja alkalmazása légzőszervi megbetegedés kezelésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására;
- (viii) valamely (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy ezek szolvátja alkalmazása felnőtteknél légzőszervi distressz-szindróma (angolszász rövidítéssel: ARDS), bronchitis, krónikus bronchitis, krónikus obstruktív tüdőmegbetegedés, cisztás fibrózis, asztma, kötőszöveti gázgyülem, hörgőtágulat, krónikus melléküreggyulladás és szénanátha kezelésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására;
- (ix) valamely (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy ezek szolvátja alkalmazása szeptikus sokk, hímeknél merevedési rendellenesség, magas vérnyomás, sztrók, epilepszia, agyi ischémia, perifériális érmegbetegedés, poszt-

agyi ischémia, perifériális érmegbetegedés, poszt-ischémiás véráramlási zavar, diabétesz, reumás ízületi gyulladás, szklerózis multiplex, övsömör, dermatitisz, allergiás dermatitisz, ekcéma, fekélyes vastagbélgyulladás, Chron-kór, gyulladásos bélbaj, *Helicobacter pylori* által okozott gasztritisz, nem *Helicobacter pylori* által okozott gasztritisz, a gasztrointesztinális traktus nem-szteroidális gyulladás-gátló hatóanyagok által okozott károsodása vagy pszichotikus rendellenességek kezelésére, vagy pedig sebek gyógyítására alkalmas gyógyászati készítmény előállítására; és

(x) egyes új, itt ismertetésre került köztitermékek.

A találmányt közelebbről a következő kiviteli példákkal kívánjuk megvilágítani. A példákban minden egyes esetben az ^1H -nukleáris mágneses rezonancia (NMR) spektrumok megfelelnek a várt szerkezetnek. A jellegzetes kémiai eltolódásokat (δ) p.p.m. egységekben adjuk meg tetrametilszilánhoz képest a mezőben lefele, a fő csúcsok jelölésére a következő hagyományos rövidítéseket alkalmazva: s = szingulett; d = dublett; t = triplett; q = kvartett; m = multipllett; br = széles. A tömegspektrumokat (m/z) termopermetezéssel ionizációs módban vettük fel. A következő rövidítéseket használjuk a szokásosan alkalmazott oldószerekre: CDCl_3 = deuterokloroform; DMSO = dimetilszulfoxid. A „TBDMS” rövidítés terc-butildimetilszililcsoportra utal és Et jelentése etilcsoport. Ha vékonyrétegekromatografálást (TLC) alkalmazunk, akkor ez szilikagél, szilikagél 60 F₂₅₄ lemezeket végzett vékonyrétegekromatografálást jelent, R_f megadja azt a távolságot, amelyet a vegyület megtesz a TLC-lemezen az oldószer front-hoz képest.

1. példa

N-({9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-difenilet)amino]-9H-purin-2-il}metil)-2-metil-1-propánszulfonamid -
 5. reakcióvázlat

188 mg (0,26 mmol), a 9. referenciapéldában ismertetett módon előállítható (2R,3R,4R,5R)-4-(acetiloxi)-2-[(acetiloxi)metil]-5-(6-[(2,2-difenyletil)amino]-2-[[izobutilszulfonil)amino]metil]-9H-purin-9-il)tetrahidro-3-furanilacetát és 140 mg (1,32 mmol) nátriumkarbonát 2 ml víz és 10 ml etanol elegyével készült oldatát szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékot pedig megosztjuk etilacetát és telített vizes nátriumklorid-oldat között. A szerves fázist elválasztjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, gradiens-elválást végezve diklórmétán, metanol és 0,88 g/cm³ fajsúlyú vizes ammóniumhidroxid-oldat 95:5:0,5 és 90:10:1 közötti térfogatarányú elegyeivel. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk 77 mg mennyiségben.

MS: 597 (MH⁺); 619 (MNa⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,60 (1H, széles s), 7,20-7,38 (10H, m), 6,02 (1H, széles s), 5,91 (1H, széles d), 5,81 (1H, t), 5,70 (1H, d), 4,83 (1H, széles s), 4,50 (1H, d), 4,07-4,40 (7H, m), 3,90 (1H, d), 3,75 (1H, t), 3,32 (1H, s), 2,95 (2H, d), 2,26 (1H, m), 4,06 (6H, d).

Elemzési eredmények a C₂₉H₃₆N₆O₆S · 0,5H₂O képlet alapján:

számított: C% = 57,52; H% = 6,11; N% = 13,88;

talált: C% = 57,54; H% = 6,10; N% = 13,76.

2. példa

N-[[9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-6-(fenetilamino)-9H-purin-2-il]metil]benzolszulfonamid - 6. reakcióvázlat

0,19 g (0,48 mmol), a 12. referenciapéldában ismertetett módon előállítható (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(aminometil)-6-(fenetilamino)-9H-purin-9-il]-5-(hidroximetil)tetrahidro-3,4-furándiol és 0,14 g (1,39 mmol) trietilamin 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához keverés közben 0 °C hőmérsékleten nitrogéngáz-atmoszférában 10 perc leforgása alatt hozzáadjuk 0,067 g (0,38 mmol) benzolszulfonilklorid 2 ml vízmentes tet-

rahidrofuránnal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten 15 percen át keverjük. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a maradékot diklórmetánnal háromszor azeotróp desztillálásnak vetjük alá. A maradékot ezután szilikagélen oszlop-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklórmetán, metanol és 0,88 g/cm³ fajsúlyú vizes ammóniumhidroxid-oldat 92:8:0,4 térfogatarányú elegyét használva. Végül a kapott terméket dietiléterrel eldörzsöljük, kiszűrjük és szárítjuk. Így 200 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyagként.

MS: 540 (MH⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,82 (2H, d), 7,63 (1H, s), 7,16-7,45 (8H, m), 6,02-6,22 (2H, m), 5,96 (1H, széles s), 5,70 (1H, d), 4,82 (1H, m), 4,47 (1H, d), 4,02-4,34 (4H, m), 3,62-3,98 (4H, m), 3,37 (1H, s), 2,92 (2H, t).

3. példa

N-({9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-6-[(1-naftilmetil)amino]-9H-purin-2-il}metil)benzolszulfonamid - 7. reakció-vázlat

0,16 g (0,37 mmol), a 15. referenciapéldában ismertetett módon előállítható (2R,3R,4S,5R)-2-{2-(aminometil)-6-[(1-naftilmetil)amino]-9H-purin-9-il}-5-(hidroximetil)tetrahidro-3,4-furándiol 28 ml dioxánnal készült szuszpenzióját enyhén forraljuk, amíg oldatot nem kapunk. Az oldatot ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, majd hozzáadunk először 0,12 g (1,19 mmol) trietilamint, majd 10 perc leforgása alatt 0,060 g (0,34 mmol) benzolszulfonilklorid 2 ml dioxánnal készült oldatát. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd az oldószert elpárologtatjuk csökkentett nyomáson. A maradékot diklórmetánnal azeotróp desztillálásnak vetjük alá, majd a kapott maradékot szilikagélen oszlop-kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként diklórmetán, metanol és 0,88 g/cm³ fajsúlyú vizes ammóniumhidroxid-oldat 92:8:0,4 térfogatarányú

elegyével. Így 150 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér színű, szilárd anyagként.

MS: 577 (MH⁺).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,15-8,40 (3H, m), 7,20-7,98 (12H, m), 5,85 (1H, d), 5,38 (1H, d), 5,00-5,36 (4H, m), 4,52 (1H, q), 4,13 (1H, m), 4,00 (2H, s), 3,92 (1 H, d), 3,42-3,72 (2H, m).

4. példa

2-[Ciklopentil(izopropil)amino]-N-({9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletal)amino]-9H-purin-2-il}-metil)etánszulfonamid - 8. reakcióvázlat

60 mg (0,11 mmol), a 16. referenciapéldában ismertetett módon előállítható N-({9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletal)amino]-9H-purin-2-il}metil)etilénszulfonamidot feloldunk 2 ml, a 17. referenciapéldában ismertetett módon előállítható N-izopropilciklopentánaminban, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyatató hűtő alkalmazásával két órán át forraljuk. Ezután a fölös reagenst csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a maradékot megosztjuk 50 ml diklórmétán és 30 ml víz között. A szerves fázist bepároljuk, vízmentes magnéziumsulfát fölött szárítjuk és a maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklórmétán, metanol és vizes ammóniumhidroxid-oldat 92:7:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 13 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk olajként.

MS: 695 (MH⁺).

¹H-NMR (CD₃OD) δ: (1H, s), 7,35-7,20 (10H, m), 6,00-5,95 (1H, m), 4,70-4,65 (1H, m), 4,55-4,50 (1H, m), 4,35-4,25 (6H, m), 4,15 (1H, s), 3,90-3,85 (1H, m), 3,75-3,70 (1H, m), 3,15-3,10 (2H, m), 3,00-2,90 (2H, m), 2,90-2,80 (2H, m), 1,70-1,60 (2H, m), 1,60-1,50 (2H, m), 1,50-1,40 (2H, m), 1,35-1,15 (2H, m), 0,9-0,85 (6H, m).

A következő referenciapéldákban az előzőekben említett példákban

hasznosított néhány köztitermék előállítását ismertetjük.

1. referenciapélda

2,6-Diklór-9-tetrahidro-2H-pirán-2-il-9H-purin - 9. reakcióvázlat

20 g (0,11 mol) 2,6-diklór-9H-purin és 0,2 g 4-toluolszulfonsav-monohidrát 300 ml etilacetáttal készült oldatához 50 °C hőmérsékleten lassan, 30 perc leforgása alatt hozzáadjuk 12,6 ml (0,14 mol) 2,3-dihidropirán 50 ml etilacetáttal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre visszahűtjük és 100 ml vizet adunk hozzá. Ezután a kapott vizes elegy pH-értékét 7-re beállítjuk telített vizes nátriumhidrogén-karbonát-oldat adagolása útján, majd a szerves fázist elválasztjuk, egymás után vízzel és telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, vízmentes magnéziumszulfát fölött szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot pentánnal kétszer azeotróp desztillálásnak vetjük alá, amikor is 30,9 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk kissé szennyezett, fehér színű, szilárd anyagként.

¹H-NMR (CDCl₃) 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).

2. referenciapélda

2-Klór-N-(2,2-difeniletí)-9-tetrahidro-2H-pirán-2-il-9H-purin-6-amin - 10. reakcióvázlat

30,9 g (0,11 mol), az 1. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2,6-diklór-9-tetrahidro-2H-pirán-2-il-9H-purin 600 ml izopropanollal készült oldatához hozzáadunk 47,5 ml (0,27 mol) N-etil-N-izopropil-2-propilamint és 24,8 g (0,13 mol) 2,2-difeniletilamint. Az így kapott reakcióelegyet ezután visszafolyató hűtő alkalmazásával három órán át forraljuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradékot etilacetáttal azeotróp desztillálásnak vetjük alá. Ezt követően a maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, gradiens-eluálást végezve etilacetát és hexán 40: 60 és 60: 40 közötti térfogatarányú

elegyeivel. Így 49,7 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk habszerű anyagként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,95-7,75 (1H, széles s), 7,35-7,15 (10H, m), 5,80-5,70 (1H, széles s), 5,65 (1H, d), 4,35 (1H, m), 4,30-4,18 (1H, széles s), 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).

3. referenciapélda

N-(2,2-Difeniletil)-2-(metilszulfanil)-9-tetrahidro-2H-pirán-2-il-9H-purin-6-amin - 11. reakcióvázlat

49,7 g (0,11 mol), a 2. referenciapéldában ismertett módon előállított 2-klór-*N*-(2,2-difeniletil)-9-tetrahidro-2H-pirán-2-il-9H-purin-6-amin 200 ml vízmentes *N,N*-dimetilformamiddal készült oldatához hozzáadunk 10 g (0,14 mol) nátrium-tiometilátot, majd az így kapott reakcióelegyet nitrogéngáz-atmoszférában 100 °C hőmérsékleten 90 percen át hevítjük. Ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 72 órán át keverjük, majd újra 100 °C hőmérsékleten tartjuk további két órán át. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, majd 1000 ml vízzel hígítjuk. A képződött szuszpenziót dietiléterrel kétszer extraháljuk, majd az egyesített szerves extraktumot egymás után vízzel és telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, vízmentes magnéziumsulfát fölött szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot dietiléterrel azeotróp desztillálásnak vetjük alá, majd pentánnal mossuk. Így 48,9 g mennyiségben habszerű anyagként a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (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).

4. referenciapélda

N-(2,2-Difeniletil)-2-(metilszulfonil)-9-tetrahidro-2H-pirán-2-il-9H-purin-6-amin - 12. reakcióvázlat

25 g (56,2 mmol), a 3. referenciapéldában ismertetett módon előállított N-(2,2-difeniletil)-2-(metilszulfanil)-9-tetrahidro-2H-pirán-2-il-9H-purin-6-amin és 20 g (238 mmol) nátriumhidrogénkarbonát 1000 ml acetone és 250 ml víz elegyével készült oldatához hozzáadjuk cseppenként 2 óra leforgása alatt 44 g (71,7 mmol), Oxone márkanevű kálium-peroximonszulfát 200 ml vízzel készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet az adagolás befejezése után szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, majd szűrjük és a kiszűrt maradékot acetonnal mossuk. Az acetont a szűrletből ezután eltávolítjuk, majd a visszamaradt vizes maradékot etilacetáttal, ezt követően pedig diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, vízmentes magnéziumszulfát fölött szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot dietiléterrel eldörzsöljük, majd a szilárd anyagot kiszűrjük, dietiléterrel és pentánnal mossuk, végül szárítjuk. Így 20,32 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér színű, szilárd anyagként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,00 (1H, s), 7,35-7,15 (10H, m), 6,05-5,95 (1H, széles s), 5,75 (1H, d), 4,40-4,35 (1H, m), 4,35-4,20 (2H, széles s), 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).

5. referenciapélda

6-[(2,2-Difeniletil)amino]-9-tetrahidro-2H-pirán-2-il-9H-purin-2-karbonitril -
13. reakcióvázlat

20,1 g (42,1 mmol), a 4. referenciapéldában ismertetett módon előállítható N-(2,2-difeniletil)-2-(metilszulfonil)-9-tetrahidro-2H-pirán-2-il-9H-purin-6-amin 100 ml vízmentes N,N-dimetilformamiddal készült oldatához hozzáadunk 5,5 g (84,6 mmol) káliumcianidot, majd az így kapott reakcióelegyet nitrogéngáz-atmoszférában 120 °C hőmérsékleten 24 órán át hevítjük. Ezt követően a reakcióelegyet lehűtjük szobahőmérsékletre, majd 1000 ml vízzel hígítjuk és további egy órán át keverjük. A képződött

szilárd anyagot lassan kiszűrjük, majd többször vízzel mossuk. A szilárd anyagot ezután diklórmetánban feloldjuk, majd a kapott oldatot vízzel mossuk, vízmentes magnéziumszulfát fölött szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot dietiléterrel kétszer azeotróp desztillálásnak vetjük alá, amikor 17 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk olajként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,00 (1H, s), 7,40-7,20 (10H, m), 6,00-5,75 (1H, széles s), 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).

6. referenciapélda

N-[2-(Aminometil)-9-tetrahidro-2H-pirán-2-il-9H-purin-6-il]-*N*-(2,2-difeniletíl)amin - 14. reakcióvázlat

5,70 g (13,18 mmol), az 5. referenciapéldában ismertetett módon előállítható 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-tetrahidro-2H-pirán-2-il-9H-purin-2-karbonitril 200 ml etanollal készült oldatát ammóniagázzal telítjük, majd 1,00 g Pearlmann-katalizátort adunk hozzá és 414 kPa hidrogéngáznyomás alatt lezárt reakcióedényben szobahőmérsékleten 30 órán át keverjük. A reakcióelegyet ezt követően Arbocel márkanevű szűrési segédanyagból készült szűrőrétegen átszűrjük, majd a szűrletből az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot diklórmetánnal kétszer azeotróp desztillálásnak vetjük alá, majd ezt követően szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak, gradiens-eluálást végezve diklórmetán és metanol 95:5 és diklórmetán, metanol és 0,88 g/cm³ fajsúlyú vizes ammóniumhidroxid-oldat 90:10:0,5 térfogatarányú elegyeivel. Így 4,34 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

MS: 429 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,84 (1H, s), 7,14-7,36 (10H, m), 5,70 (1H, d), 5,60 (1H, széles s), 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).

7. referenciapélda

N-({6-[(2,2-Difeniletíl)amino]-9-tetrahidro-2H-pirán-2-il-9H-purin-2-il}metil)-2-metil-1-propánszulfonamid - 15. reakcióvázlat

3,70 g (8,63 mmol), a 11. referenciapéldában ismertetett módon előállítható N-[2-(aminometil)-9-tetrahidro-2H-pirán-2-il-9H-purin-6-il]-N-(2,2-difeniletíl)amin és 2,20 g (21,78 mmol) trietilamin 20 ml vízmentes diklórmétánnal készült oldatához hozzáadunk 1,48 g (9,46 mmol), a J. Prakt. Chem., 321, 107-111 (1979) szakirodalmi helyen ismertetett módon előállítható 2-metil-1-propánszulfonil-kloridot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Az ekkor elvégzett TLC-elemzés tanúsága szerint még van visszamaradt kiindulási anyag, ezért további 0,2 g (1,28 mmol) 2-metil-1-propánszulfonilkloridot adagolunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklórmétán és metanol 98:2 térfogatarányú elegyét használva. Így 4,4 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk habszerű anyagként.

MS: 549 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,86 (1H, s), 7,16-7,36 (10H, m), 5,74 (1H, széles s), 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).

8. referenciapélda

N-({6-[(2,2-Difeniletíl)amino]-9H-purin-2-il}metil)-2-metil-1-propánszulfonamid-hidroklorid - 16. reakcióvázlat

4,30 g (7,84 mmol), a 12. referenciapéldában ismertetett módon előállítható N-({6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-tetrahidro-2H-pirán-2-il-9H-purin-2-il}metil)-2-metil-1-propánszulfonamid 100 ml etanollal készült oldatát 37 °C hőmérsékletre felmelegítjük, majd hozzáadunk 15 ml 2 N sósavoldatot. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán

datot. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át állni hagyjuk, majd a kivált kristályos csapadékot kiszűrjük, 10 ml etanollal mossuk és szárítjuk. Így 3,0 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyagként.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8,48 (1H, széles s), 7,75 (1H, széles s), 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).

9. referenciapélda

(2R,3R,4R,5R)-4-(Acetiloxi)-2-[(acetiloxi)metil]-5-(6-[(2,2-difeniletíl)amino]-2-[[[(izobutilszulfonil)amino]metil]-9H-purin-9-il)]tetrahidro-3-furanilacetát -
17. referenciapélda

0,21 g (0,42 mmol), a 8. referenciapéldában ismertetett módon előállítható N-({6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9H-purin-2-il}metil)-2-metil-1-propánszulfonamid-hidroklorid 10 ml 1,1,1-triklóretánnal készült szuszpenziójához hozzáadunk 0,6 ml (2,45 mmol) N,O-bisz(trimetilacetamid)-ot, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával két órán át forraljuk. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a maradékot toluollal kétszer azeotróp desztillálásnak vetjük alá. Az ekkor kapott maradékot feloldjuk 10 ml toluolban, majd hozzáadunk 0,16 g (0,50 mmol) β -D-ribofuranóz-1,2,3,5-tetraacetátot és 0,1 ml (0,5 mmol) trimetilszililtriflátot. Az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával négy órán át forraljuk, majd etilacetáttal hígítjuk, egymás után telített vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal és telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, végül csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, gradiens-eluálást végezve diklórmétán és metanol 98:2 és 95:5 térfogatarányú elegyeivel. Így 188 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk mint az α - és β -anomerek 1:3 tömegarányú elegyét.

MS: 723 (MH^+); 745 (MNa^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,97 (0,25H, széles s), 7,76 (0,75H, széles s), 7,15-7,37 (10H, m), 7,25 (2,25H, m), 5,88 (1,75H, m), 5,73 (0,75H, m), 5,51 (0,25H, m), 4,34-4,63 (8H, m), 2,95 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,06-2,20 (4H, m), 2,00 (3H, s), 1,05 (6H, d).

10. referenciapélda

(2R,3R,4R,5R)-4-(Acetiloxi)-2-[(acetiloxi)metil]-5-{6-klór-2-ciano-9H-purin-9-il}tetrahidro-3-furanilacetát - 18. reakcióvázlat

0,5 g (0,93 mmol), a J. Med. Chem., 35, 248 (1992) szakirodalmi helyen ismertetett módon előállítható (2R,3R,4R,5R)-4-(acetiloxi)-2-[(acetiloxi)metil]-5-(6-klór-2-jód-9H-purin-9-il)tetrahidro-3-furanilacetát és 0,11 g (1,23 mmol) réz(II)cianid N,N-dimetilformamiddal készült keverékét 115 °C hőmérsékleten 90 percen át hevítjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklórmétán és etilacetát 4:1 térfogatarányú elegyét használva. Az így kapott terméket ezután egymás után diklórmétánnal, majd dietiléterrel azeotróp desztillálásnak vetjük alá, amikor 0,22 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyagként.

MS: 438 (MH^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,50 (1H, s), 6,28 (1H, d), 5,78 (1H, t), 5,53 (1H, m), 4,52 (1H, m), 4,42 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,10 (3H, s).

11. referenciapélda

(2R,3R,4R,5R)-4-(Acetiloxi)-2-[(acetiloxi)metil]-5-[2-ciano-6-(fenetilamino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3-furanilacetát - 19. reakcióvázlat

1,96 g (4,48 mmol), a 10. referenciapéldában ismertetett módon előállítható (2R,3R,4R,5R)-4-(acetiloxi)-2-[(acetiloxi)metil]-5-(6-klór-2-ciano-9H-purin-9-il)tetrahidro-3-furanilacetát és 1,8 g (17,8 mmol) trietilamin 20 ml acetonitrillel készült oldatához hozzáadunk 0,60 g (4,96 mmol) fenetilamint, majd az így kapott reakcióelegyet nitrogéngáz-atmoszférá-

ban szobahőmérsékleten két órán át keverjük. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a maradékot megosztjuk 75 ml diklórmétán és 20 ml víz között. A szerves fázist elválasztjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott habszerű anyagot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklórmétán és etilacetát 4:1 térfogatarányú elegyét használva. Az így kapott terméket ezután dietiléterrel azeotróp desztillálásnak vetjük alá, amikor 2,05 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk habszerű anyagként.

MS: 523 (MH⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,00 (1H, s), 7,17-7,35 (5H, m), 6,16 (1H, d), 6,03 (1H, széles s), 5,77 (1H, m), 5,57 (1H, m), 4,34-4,47 (3H, m), 3,80-4,00 (2H, széles s), 2,98 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,14 (3H, s), 2,08 (3H, s).

12. referenciapélda

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(Aminometil)-6-(fenetilamino)-9H-purin-9-il]-5-(hidroximetil)tetrahydro-3,4-furándiol - 20. reakcióvázlat

1,0 g (1,91 mmol), a 11. referenciapéldában ismertetett módon előállítható (2R,3R,4R,5R)-4-(acetiloxi)-2-[(acetiloxi)metil]-5-[2-ciano-6-(fenetilamino)-9H-purin-9-il]tetrahydro-3-furanilacetát 40 ml, ammóniagázzal telített etanollal készült oldatához hozzáadunk 0,50 g 5 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort, majd az így kapott reakcióelegyet 1034 kPa nyomás alatt hidrogéngázzal lezárt reakcióedényben szobahőmérsékleten 18 órán át tartó keverés közben hidrogénezzük. Az ekkor elvégzett TLC-vizsgálat tanúsága szerint még van jelen kiindulási anyag, ezért további 0,25 g 5 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort és további 20 ml, ammóniával telített etanolt adagolunk, majd a reakcióelegyet ismét 1034 kPa nyomás alatt hidrogénezzük lezárt reakcióedényben szobahőmérsékleten 18 órán át végzett keverés közben. Ezt követően a reakcióelegyet Arbocel márkanevű szűrési segédanyagból ké-

szült szűrőrétegen átszűrjük, majd a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot először diklórmétánnal azeotróp desztillálásnak vetjük alá, majd szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak, eluálószerként diklórmétán, metanol és 0,88 g/cm³ fajsúlyú vizes ammónium-hidroxid-oldat 90:10:0,5 térfogatarányú elegyét használva. Így 340 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér színű, szilárd anyagként.

MS: 401 (MH⁺).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,28 (1H, széles s), 7,91 (1H, széles s), 7,14-7,33 (5H, m), 5,90 (1H, d), 5,38 (1H, széles s), 5,17 (1H, széles s), 4,61 (1H, széles s), 4,13 (1H, széles s), 3,95 (1H, s), 3,73 (5H, m), 3,66 (1H, dd), 3,52 (1H, dd), 2,90 (2H, t).

13. referenciapélda

(2R,3R,4R,5R)-4-(Acetiloxi)-2-[(acetiloxi)metil]-5-{2-ciano-6-[(1-naftilmetil)-amino]-9H-purin-9-il}tetrahidro-3-furanilacetát - 21. reakcióvázlat

3,0 g (6,86 mmol), a 10. referenciapéldában ismertetett módon előállítható (2R,3R,4R,5R)-4-(acetiloxi)-2-[(acetiloxi)metil]-5-(6-klór-2-ciano-9H-purin-9-il)tetrahidro-3-furanilacetát, 1,2 g (27,72 mmol) 1-naftalinmetilamin és 2,8 g (27,72 mmol) trietilamin 30 ml acetonitrillel készült oldatát szobahőmérsékleten két órán át állni hagyjuk, mely idő alatt finomszemcsés csapadék képződik lassan. Az oldószert ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a maradékot megosztjuk 150 ml diklórmétán és 50 ml víz között. A szerves fázist elválasztjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklórmétán és etilacetát 4:1 térfogatarányú elegyét használva. Végül a kapott terméket diklórmétánnal azeotróp desztillálásnak vetjük alá, amikor 3,6 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk habszerű anyagként.

MS: 559 (MH⁺).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,78-8,10 (4H, m), 7,38-7,62 (4H, m), 6,22 (1H, széles s), 6,16 (1H, d), 5,78 (1H, t), 5,56 (1H, m), 5,24 (2H, széles s), 4,36-4,48 (3H, m), 2,18 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,10 (3H, s).

14. referenciapélda

9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihidrox-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-6-[(1-naftilmetil)amino]-9H-purin-2-karbonitril - 22. reakcióvázlat

3,5 g (6,27 mmol), a 13. referenciapéldában ismertetett módon előállítható (2R,3R,4R,5R)-4-(acetiloxi)-2-[(acetiloxi)metil]-5-{2-ciano-6-[(1-naftilmetil)amino]-9H-purin-9-il}tetrahidro-3-furanilacetát 120 ml etanollal készült oldatát ammóniagázzal telítjük, majd szobahőmérsékleten négy napon át keverjük. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a maradékot 100 ml vízzel eldörzsöljük, kiszűrjük és szárítjuk. Így 2,4 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyagként.

MS: 433 (MH^+).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9,12 (1H, széles s), 8,67 (1H, s), 8,24 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,82 (1H, m), 7,34-7,63 (4H, m), 5,91 (1H, d), 5,50 (1H, széles s), 4,90-5,30 (4H, m), 4,53 (1H, m), 4,14 (1H, széles s), 3,95 (1H, m), 3,60 (2H, m).

15. referenciapélda

(2R,3R,4S,5R)-2-{2-(Aminometil)-6-[(1-naftilmetil)amino]-9H-purin-9-il}-5-(hidroximetil)tetrahidro-3,4-furándiol - 23. reakcióvázlat

0,75 g (1,74 mmol), a 14. referenciapéldában ismertetett módon előállítható 9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidrox-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-6-[(1-naftilmetil)amino]-9H-purin-2-karbonitril 30 ml etanollal készült oldatát ammóniagázzal telítjük, majd 0,50 g 5 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort adunk hozzá. Az így kapott reakcióelegyet lezárt reakcióedényben 1034 kPa hidrogéngáz-nyomáson 42 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az ekkor elvégzett TLC-elemzés tanúsága még kiindulási anyag kimutatható. Ezért további 0,30 g 5 tömeg% fémtar-

talmú szénhordozós palládiumkatalizátort és 10 ml, ammóniagázzal telített etanol adagolunk, majd a reakcióelegyet ismét 1034 kPa hidrogéngáz nyomáson lezárt reakcióedényben szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet Arbocel márkanévű szűrési segédanyagból készült szűrőrétegen átszűrjük, majd a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, gradiens-eluálást végezve diklórmétán, metanol és 0,88 g/cm³ fajsúlyú vizes ammóniumhidroxid-oldat 90:10:0,5 és 85:15:0,75 közötti térfogatarányú elegyeivel. Így 0,18 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

MS: 437 (MH⁺).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,42 (1H, széles s), 8,28 (2H, széles s), 7,93 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,36-7,60 (4H, m), 5,88 (1H, d), 5,38 (1H, széles s), 5,18 (3H, széles s), 4,60 (1H, széles m), 4,13 (1H, széles s), 3,95 (1H, m), 3,71 (2H, s), 3,63 (1H, dd), 3,57 (1H, dd).

16. referenciapélda

N-({9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletill)amino]-9H-purin-2-il}metil)etilénszulfonamid - 24. reakcióvázlat

250 mg (0,52 mmol), a 19. referenciapéldában ismertetett módon előállítható (2R,3R,4S,5R)-2-{2-(aminometil)-6-[(2,2-difeniletill)amino]-9H-purin-9-il}-5-(hidroximetil)tetrahydro-3,4-furándiol és 0,15 ml (1,1 mmol) trietilamin 5 ml diklórmétánnal készült oldatához hozzáadunk 0,06 ml (0,58 mmol) 2-klóretánszulfonilkloridot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten két órán át keverjük. Ezután további 50 ml diklórmétánnal hígítást, majd 50 ml vízzel mosást végzünk. A szerves fázist elválasztjuk, vízmentes magnéziumsulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Az ekkor kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként először metanol és

diklórmetán 1:19 térfogatarányú elegyét, majd a polaritás növelése céljából metanol és diklórmetán 1:9 térfogatarányú elegyét használva. Végül az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, amikor 65 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk olajként.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8,15 (1H, s), 7,40-7,15 (10H, m), 6,70-6,55 (1H, m), 6,15-6,05 (1H, m), 6,00-5,95 (1H, m), 5,80-5,75 (1H, m), 4,75-4,70 (1H, m), 4,55-4,50 (1H, m), 4,35-4,15 (6H, m), 3,95-3,85 (1H, m), 3,80-3,70 (1H, m).

17. referenciapélda

N-Izopropilciklopentánamin - (XXIII) képletű vegyület

15 ml (0,15 mol) ciklopentilamin 500 ml acetonnal készült oldatához hozzáadunk 33,76 g (0,16 mol) nátriumtriacetoxibórhidridet, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, ezután pedig az oldószert eltávolítjuk. A maradékot megosztjuk 400 ml etilacetát és 150 ml 2 M vizes nátriumhidroxid-oldat között, majd a szerves fázist elválasztjuk, vízmentes magnéziumsulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 12 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk folyadékként.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3,20-3,10 (1H, m), 2,95-2,80 (1H, m), 1,95-1,80 (2H, m), 1,75-1,45 (4H, m), 1,35-1,20 (2H, m), 1,10-1,00 (6H, m).

18. referenciapélda

(2R,3R,4R,5R)-4-(Acetiloxi)-2-[(acetiloxi)metil]-5-{2-ciano-6-[(2,2-difeniletetil)amino]-9H-purin-9-il}tetrahidro-3-furanilacetát - 25. reakcióvázlat

10,0 g (0,03 mol), a WO A 00/23457 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertett módon előállítható 6-[(2,2-difeniletetil)amino]-9H-purin-2-karbonitril 250 ml 1,1,1-triklóretánnal készült szuszpenziójához hozzáadunk 44 ml (0,18 mol) N,O-bisztrimetilszililacetamidot, majd az így kapott szuszpenziót visszafolyatós hűtő alkalmazásával forrásba hozzuk. Miután az összes szuszpendált szilárd anyag feloldódott, a reakcióelegyet

szobahőmérsékletre lehűtjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot 50-50 ml toluolban kétszer feloldjuk, majd az oldószert mindegyik esetben csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot ezután 100 ml toluolban feloldjuk, majd hozzáadunk 10,3 g (0,032 mol) (2R,3R,4R,5S)-4,5-bisz(acetiloxi)-2-[(acetiloxi)metil]tetrahydro-3-furanilacetátot. Az így kapott oldatot szobahőmérsékleten keverjük, miközben óvatosan hozzáadunk 16 ml (0,088 mol) trimetilszililtrifluormetánszulfonátot. Az ekkor kapott reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával két órán át forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűlni hagyjuk. A reakcióelegyet ezután 100 ml etilacetáttal hígítjuk, majd 100-100 ml telített vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal tízszer és ezután 100 ml telített vizes nátriumklorid-oldattal egyszer mossuk. A vizes extraktumokat egyesítjük, majd 100-100 ml etilacetáttal háromszor mossuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes magnéziumszulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, gradienseluálást végezve diklórmetán, metanol és 0,88 g/cm³ fajsúlyú vizes ammóniumhidroxid-oldat 97:3:0,5 és 80:20:3 közötti térfogatarányú elegyeivel. Így 8,5 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk habszerű anyagként.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,35-7,20 (10H, m), 6,15-6,10 (1H, m), 5,95-5,90 (1H, m), 5,80-5,75 (1H, m), 5,60-5,55 (1H, m), 4,45-4,35 (4H, m), 4,35-4,25 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,05 (3H, s).

19. referenciapélda

(2R,3R,4S,5R)-2-{2-(Aminometil)-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9H-purin-9-il}-5-(hidroximetil)tetrahydro-3,4-furándiol - 26. reakcióvázlat

1,9 g (3,2 mmol), a 18. referenciapéldában ismertetett módon előállítható (2R,3R,4R,5R)-4-(acetiloxi)-2-[(acetiloxi)metil]-5-{2-ciano-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9H-purin-9-il}tetrahydro-3-furanilacetát 100 ml, ammóniával

telített etanollal készült oldatához hozzáadunk 200 mg 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort, majd az így kapott reakcióelegyet 414 kPa hidrogéngáz-nyomás alatt 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a szilárd anyagot Arbocel márkanévű szűrési segédanyag alkalmazásával kiszűrjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A maradékot szilikagélen oszlop-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, gradiens-eluálást végezve diklórmétán, metanol és 0,88 g/cm³ fajsúlyú vizes ammóniumhidroxid-oldat 90:10: és 80:20:2 közötti térfogatarányú elegyeivel. Így 770 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk szilárd anyagként.

MS: 477 (MH⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,10 (1H, s), 7,35-7,20 (8H, m), 5,90-5,85 (1H, m), 4,75-4,70 (1H, m), 4,50-4,40 (1H, m), 4,30-4,20 (2H, m), 4,10 (1H, m), 3,90-3,80 (2H, m), 3,70-3,65 (1H, m).

A találmány szerinti vegyületek - miként említettük - gyulladásgátló hatásúak. Az 1-4. példában ismertetett vegyületek gyulladásgátló hatását úgy vizsgáljuk, hogy megállapítjuk a neutrofil funkció (amely az A2a receptor agonista aktivitásra utal) inhibítlásában kifejtett képességüket a korábbiakban ismertetett módszerrel. Az összes vizsgálat vegyület IC₅₀ értéke kisebb, mint 1 μM.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű purin-származékok és ezek gyógyászatilag elfogadható sói, valamint mindezek szolvátja - az (I) általános képletben

R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, és az utóbbi adott esetben szubsztituálva van egy vagy kettő helyettesítővel, éspedig fenilcsoport és naftilcsoport közül egymástól függetlenül megválasztott helyettesítővel, mimellett az említett fenil- és naftilcsoportok adott esetben szubsztituálva vannak halogénatommal vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy cianocsoporttal;

A jelentése kémiai kötés vagy 1-3 szénatomot tartalmazó alkilén-csoport;

R² jelentése

(i) hidrogénatom, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 3-7 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport, fenilcsoport vagy naftilcsoport, mimellett az említett cikloalkil-, fenil- vagy naftilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet halogénatommal vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, fenil-, (1-6 szénatomos)alkoxi(1-6 szénatomos)alkil-, R³R³N-(1-6 szénatomos)alkil-, fluor(1-6 szénatomos)alkil-, fluor(1-6 szénatomos)alkoxi-, 2-5 szénatomos alkanoil-, -OR³, ciano-, -COOR³, 3-7 szénatomos cikloalkil-, -S(O)_mR⁴, -NR³R³, -SO₂NR³R³, -CONR³R³, -NR³COR⁴ vagy -NR³SO₂R⁴ csoporttal, azzal a megkötéssel, hogy R² jelentése hidrogénatomtól eltérő, ha A jelentése kémiai kötés, vagy

(ii) -NR⁷R⁸, -OR³, -COOR³, -OCOR⁴, -SO₂R⁴, ciano-, -SO₂NR³R³, -NR³COR⁴ vagy -CONR³R³ általános képletű

csoport, ha A jelentése 2 vagy 3 szénatomot tartalmazó alkilén-csoport, vagy

(iii) szénatomon át kapcsolódó, 4-11-tagú, mono- vagy biciklusos heterociklusos csoport, amely 1-4 gyűrűbeli nitrogénatomot vagy egy vagy kettő nitrogénatomot és egy oxigén- vagy egy kénatomot mint gyűrűbeli atomot tartalmaz, továbbá szénatomján adott esetben szubsztituálva van halogénatommal vagy oxo-, (1-6 szénatomos)alkoxi(1-6 szénatomos)alkil-, R^3R^3N -(1-6 szénatomos)alkil-, fluor(1-6 szénatomos)alkil-, fluor(1-6 szénatomos)alkoxi-, fluor(2-5 szénatomos)alkanoil-, ciano-, $-OR^5$, R^6 , $-COR^5$, $-NR^5R^5$, $-COOR^5$, $-S(O)_mR^6$, $-SO_2NR^5R^5$, $-CONR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^6$ vagy $-NR^5COR^6$ általános képletű csoporttal és adott esetben nitrogénatomján szubsztituálva van (1-6 szénatomos)alkoxi(1-6 szénatomos)alkil-, R^3R^3N (2-6 szénatomos)alkil-, fluor(1-6 szénatomos)alkil-, fluor(2-5 szénatomos)alkanoil-, R^6 , $-COR^5$, $-COOR^5$, $-S(O)_mR^6$, $-SO_2NR^5R^5$ vagy $-CONR^5R^5$ általános képletű csoporttal;

R^3 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy fenilcsoport;

R^4 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy fenilcsoport;

R^5 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, fenilcsoport, naftilcsoport vagy het csoport;

R^6 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, fenilcsoport, naftilcsoport vagy het csoport;

R^7 és R^8 együtt azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, azetidinil-, pirrolidinil-, piperidinil-, morfolinil-, piperazinil-, homopiperidi-

nil-, homopiperazinil- vagy tetrahydroizokinolinilcsoportot jelent, és ezen csoportok mindegyike gyűrűbeli szénatomján adott esetben szubsztituálva lehet 1-6 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, fenil-, (1-6 szénatomos)alkoxi(1-6 szénatomos)alkil-, R^3R^3N -(1-6 szénatomos)alkil-, fluor(1-6 szénatomos)alkil-, $-CONR^3R^3$, $-COOR^3$ vagy 2-5 szénatomos alkanoilcsoporttal, továbbá adott esetben, ha gyűrűbeli nitrogénatommal nem szomszédos gyűrűbeli szénatomon szubsztituálva lehet halogénatommal vagy fluor(1-6 szénatomos)alkoxi-, ciano-, $-OR^3$, $-S(O)_mR^4$, $-NR^3R^3$, $-O_2NR^3R^3$, $-NR^3COR^4$ vagy $-NR^3SO_2R^4$ általános képletű csoporttal, és az említett piperazinil-1-il- és homopiperazin-1-ilcsoportok adott esetben az A helyettesítőhöz nem kapcsolódó gyűrűbeli nitrogénatomjukon helyettesítve lehetnek 1-6 szénatomos alkil-, fenil-, (1-6 szénatomos)alkoxi-(2-6 szénatomos)alkil-, R^3R^3N -(2-6 szénatomos)alkil-, fluor(1-6 szénatomos)alkil-, 2-5 szénatomos alkanoil-, $-COOR^4$, 3-8 szénatomos cikloalkil-, $-SO_2R^4$, $-SO_2NR^3R^3$ vagy $-CONR^3R^3$ általános képletű csoporttal, vagy

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, fenilcsoport vagy benzilcsoport és R^8 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, fenilcsoport, benzilcsoport, fluor(1-6 szénatomos)alkilcsoport, 2-5 szénatomos alkanoilcsoport vagy $-CONR^3R^3$, $-COOR^4$ vagy $-SO_2NR^3R^3$ általános képletű csoport;

m értéke 0, 1 vagy 2; és

„het” jelentése R^5 és R^6 definíciójában szénatomon át kapcsolódó pirrolil-, imidazolil-, triazolil-, tienil-, furil-, tiazolil-, oxazolil-, tiadiazolil-, oxadiazolil-, piridinil-, pirimidinil-, piridazinil-, pirazinil-, kinolinil-, izokinolinil-, benzimidazolil-, kinazolinil-, ftálazinil-, benzoxazolil- vagy kinoxalinilcsoport, és ezek mindegyike adott esetben

szubsztituálva lehet halogénatommal vagy 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy cianocsoporttal.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, és az utóbbi adott esetben szubsztituálva van egy vagy kettő helyettesítővel, és pedig fenilcsoport és naftilcsoport közül egymástól függetlenül megválasztott helyettesítővel, mimellett az említett fenil- és naftilcsoportok adott esetben szubsztituálva vannak halogénatommal vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy cianocsoporttal;

A jelentése kémiai kötés vagy 1-3 szénatomot tartalmazó alkilén-csoport;

R² jelentése

- (i) hidrogénatom, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 3-7 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport, fenilcsoport vagy naftilcsoport, mimellett az említett cikloalkil-, fenil- vagy naftilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet halogénatommal vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, fenil-, (1-6 szénatomos)alkoxi(1-6 szénatomos)alkil-, amino(1-6 szénatomos)alkil-, fluor(1-6 szénatomos)alkil-, fluor(1-6 szénatomos)alkoxi-, 2-5 szénatomos alkanoil-, -OR³, ciano-, -COOR³, 3-7 szénatomos cikloalkil-, -S(O)_mR⁴, -NR³R³, -SO₂NR³R³, -CONR³R³, -NR³COR⁴ vagy -NR³SO₂R⁴ csoporttal, azzal a megkötéssel, hogy R² jelentése hidrogénatomtól eltérő, ha A jelentése kémiai kötés, vagy
- (ii) -NR³R³, -OR³, -COOR³, -OCOR⁴, -SO₂R⁴, ciano-, -SO₂NR³R³, -NR³COR⁴ vagy -CONR³R³ általános képletű csoport, ha A jelentése 2 vagy 3 szénatomot tartalmazó alkilén-csoport, vagy

- (iii) szénatomon át kapcsolódó, 4-11-tagú, mono- vagy biciklusos heterociklusos csoport, amely 1-4 gyűrűbeli nitrogénatomot vagy egy vagy kettő nitrogénatomot és egy oxigén- vagy egy kénatomot mint gyűrűbeli atomot tartalmaz, továbbá szénatomján adott esetben szubsztituálva van halogénatommal vagy oxo-, (1-6 szénatomos)alkoxi(1-6 szénatomos)alkil-, amino(1-6 szénatomos)alkil-, fluor(1-6 szénatomos)alkil-, fluor(1-6 szénatomos)alkoxi-, fluor(2-5 szénatomos)alkanoil-, ciano-, -OR⁵, R⁶, -COR⁵, -NR⁵R⁵, -COOR⁵, -S(O)_mR⁶, -SO₂NR⁵R⁵, -CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁶ vagy -NR⁵COR⁶ általános képletű csoporttal és adott esetben nitrogénatomján szubsztituálva van (1-6 szénatomos)alkoxi(1-6 szénatomos)alkil-, amino(2-6 szénatomos)alkil-, fluor(1-6 szénatomos)alkil-, fluor(2-5 szénatomos)alkanoil-, R⁶, -COR⁵, -COOR⁵, -S(O)_mR⁶, -SO₂NR⁵R⁵ vagy -CONR⁵R⁵ általános képletű csoporttal; vagy
- (iv) nitrogénatomján át kapcsolódó azetidinil-, pirrolidinil-, piperidinil- vagy piperazinilcsoport, amelyek mindegyike szénatomján adott esetben szubsztituálva van halogénatommal vagy 1-6 szénatomos alkil-, fenil-, (1-6 szénatomos)alkoxi(1-6 szénatomos)alkil-, amino(1-6 szénatomos)alkil-, fluor(1-6 szénatomos)alkil-, fluor(1-6 szénatomos)alkoxi-, 2-5 szénatomos alkanoil-, ciano-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, -OR³, -NR³R³, -COOR³, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR³R³, -CONR³R³, -NR³SO₂R⁴ vagy -NR³COR⁴ általános képletű csoporttal és adott esetben nitrogénatomján szubsztituálva van 1-6 szénatomos alkil-, fenil-, (1-6 szénatomos)alkoxi(1-6 szénatomos)alkil-, amino(2-6 szénatomos)alkil-, fluor(1-6 szénatomos)alkil-, 2-5 szénatomos alkanoil-, -COOR³, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR³R³ vagy -CONR³R³ ál-

talános képletű csoporttal, ha A jelentése 2 vagy 3 szénatomot tartalmazó alkilénecsoport;

- R³ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport;
- R⁴ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport;
- R⁵ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, fenilcsoport, naftilcsoport vagy het csoport;
- R⁶ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, fenilcsoport, naftilcsoport vagy het csoport;
- m értéke 0, 1 vagy 2; és
- „het” jelentése R⁵ és R⁶ definíciójában szénatomon át kapcsolódó pirrolil-, imidazolil-, triazolil-, tienil-, furil-, tiazolil-, oxazolil-, tiadiazolil-, oxadiazolil-, piridinil-, pirimidinil-, piridazinil-, pirazinil-, kinolinil-, izokinolinil-, benzimidazolil-, kinazolinil-, ftálazinil-, benzoxazolil- vagy kinoxalinilcsoport, és ezek mindegyike adott esetben szubsztituálva lehet halogénatommal vagy 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy cianocsoporttal.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol A jelentése kémiai kötés.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol A jelentése 1-3 szénatomos alkilénecsoport.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol A jelentése 2 vagy 3 szénatomos alkilénecsoport.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, ahol A jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ csoport.

7. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol R² jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport.

8. A 7. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^2 jelentése 2-metilprop-1-il- vagy fenilcsoport.

9. Az 5. vagy 6. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^2 jelentése $-NR^7R^8$ általános képletű csoport.

10. A 9. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^7 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport és R^8 jelentése 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport.

11. A 10. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^7 jelentése prop-2-ilcsoport és R^8 jelentése ciklopentilcsoport.

12. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol R^1 jelentése olyan 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely fenil- és naftilcsoportok közül egymástól függetlenül megválasztott 1 vagy 2 szubsztituenssel helyettesített.

13. A 12. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^1 jelentése 2-feniletíl-, 2,2-difeniletíl- vagy 1-naftilmetilcsoport.

14. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol $-AR^2$ jelentése 2-[(2-propil)(ciklopentil)amino]etil-, 2-metilprop-1-il- vagy fenilcsoport.

15. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül a következőkben felsoroltak és gyógyászatilag elfogadható sóik, valamint ezek szolvátjai:

N-({9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9H-purin-2-il}metil)-2-metil-1-propánszulfonamid,

N-({9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-6-(fenetilamino)-9H-purin-2-il}metil)-2-metil-benzolszulfonamid,

N-({9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-6-[(1-naftilmetil)amino]-9H-purin-2-il}metil)nemzolszulfonamid, és

[2-ciklopentil(izopropil)amino]-N-({9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9H-purin-2-il}metil)etánszulfonamid.

16. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját vagy ezek szolvátját tartalmazza a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt.

17. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy ezek szolvátja vagy ilyen vegyületek valamelyikét tartalmazó, 16. igénypont szerinti készítmény gyógyszerként való alkalmazásra.

18. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy ezek szolvátja alkalmazása olyan gyógyászati készítmény előállítására, amellyel A2a receptor agonista alkalmazásával kezelhető betegség kezelhető.

19. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy ezek szolvátja alkalmazása gyulladásgátló gyógyászati készítmény előállítására.

20. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy ezek szolvátja alkalmazása légzőszervi megbetegedés kezelésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

21. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy ezek szolvátja alkalmazása felnőtteknél légzőszervi distressz-szindróma (angolszász rövidítéssel: ARDS), bronchitis, krónikus bronchitis, krónikus obstruktív tüdőmegbetegedés, cisztás fibrózis, asztma, kötőszöveti gázgyülem, hörgőtágulat, krónikus melléküreggyulladás és szénanátha kezelésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

22. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy ezek szolvátja alkalmazása septicus sokk, hímeknél merevedési rendellenesség, magas vér-

nyomás, sztrók, epilepszia, agyi ischémia, perifériális érmegbetegedés, poszt-ischémiás véráramlási zavar, diabétesz, reumás ízületi gyulladás, szklerózis multiplex, övsömör, dermatitisz, allergiás dermatitisz, ekcéma, fekélyes vastagbélgyulladás, Chron-kór, gyulladásos bélbaj, *Helicobacter pylori* által okozott gasztritisz, nem *Helicobacter pylori* által okozott gasztritisz, a gasztrointesztinális traktus nem-szteroidális gyulladásgátló hatóanyagok által okozott károsodása vagy pszichotikus rendellenességek kezelésére, vagy pedig sebek gyógyítására alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

23. Eljárás az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag elfogadható sóik, valamint ezek szolvátjai előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) valamely (II) általános képletű vegyület – a képletben R¹, R² és A jelentése az 1. vagy 2. igénypontban megadott, továbbá P¹, P² és P³ önállóan védőcsoportot jelentenek vagy P¹ és P² együtt védőcsoportot alkot és P³ önállóan védőcsoportot jelent – védőcsoportjait eltávolítjuk, együtt vagy egymás után; vagy

b) valamely (IIA) általános képletű vegyület – a képletben R¹, R² és A jelentése az 1. vagy 2. igénypontban megadott, továbbá P¹ és P² önállóan védőcsoportot jelentenek vagy P¹ és P² együtt védőcsoportot alkot – P¹ és P² védőcsoportjait eltávolítjuk, együtt vagy egymás után; vagy

c) valamely (IIB) általános képletű vegyület – a képletben R¹, R² és A jelentése az 1. vagy 2. igénypontban megadott, továbbá P³ védőcsoport jelent – védőcsoportját eltávolítjuk; vagy

d) valamely (XVIII) általános képletű vegyületet – a képletben R¹ jelentése az 1. vagy 2. igénypontban megadott – valamely (VII) általános képletű vegyülettel – a képletben R² és A jelentése az 1. vagy 2. igénypontban megadott, míg X jelentése kilépő csoport – szulfonálunk;

és kívánt esetben az a) – d) eljárások bármelyikével kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható sóvá alakítunk.

24. Eljárás az 1. igénypont szerinti, A helyén $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ csoportot és R_2 helyén $-\text{NR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, valamint ezek szolvátjai előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (XX) általános képletű vegyületet – a képletben R^1 jelentése az 1. igénypontban megadott – valamely (XXII) általános képletű vegyülettel – a képletben R^7 és R^8 jelentése az 1. igénypontban megadott – reagáltatunk, és kívánt esetben egy így kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható sóvá alakítunk.

25. (II) általános képletű vegyületek – a képletben P^1 , P^2 és P^3 önállóan védőcsoportot jelentenek vagy P^1 és P^2 együtt védőcsoportot alkot és P^3 önállóan védőcsoportot jelent –; (IIA) általános képletű vegyületek – a képletben P^1 és P^2 önállóan védőcsoportot jelentenek vagy P^1 és P^2 együtt védőcsoportot alkot –; (IIB) általános képletű vegyületek – a képletben P^3 jelentése védőcsoport –; (IV), (V), (VI), (XIV), (XVI) és (XVIII) általános képletű vegyületek – a képletekben P^1 , P^2 és P^3 önállóan védőcsoportot jelentenek vagy P^1 és P^2 együtt védőcsoportot alkot és P^3 önállóan védőcsoportot jelent –; mimellett az összes képletben R^1 , R^2 és A jelentése az 1. vagy 2. igénypontban megadott.

26. (XV) általános képletű vegyületek – a képletben P^1 , P^2 és P^3 önállóan védőcsoportot jelentenek vagy P^1 és P^2 együtt védőcsoportot alkot és P^3 önállóan védőcsoportot jelent – és (XIX) általános képletű vegyületek; mimellett a két képletben R^1 jelentése 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva van egy vagy kettő helyettesítővel, éspedig fenilcsoport és naftilcsoport közül egymástól függetlenül megválasztott helyettesítővel, mimellett az említett fenil- és naftilcsoportok adott esetben szubsztituálva vannak halogénatommal

vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi-
vagy cianocsoporttal.

27. (XX) általános képletű vegyületek – a képletben R¹ jelentése az
1. igénypontban megadott.

176p. sz. sz. sz.
2007. máj. 07

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

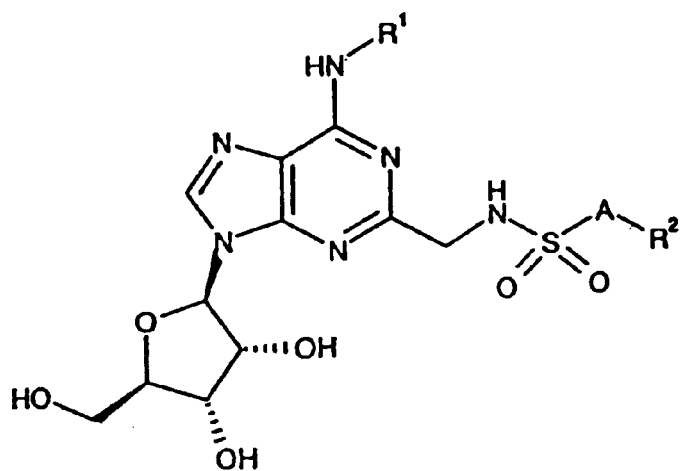
Molnár Imre
szabadalmi ügyvivő

P0203483

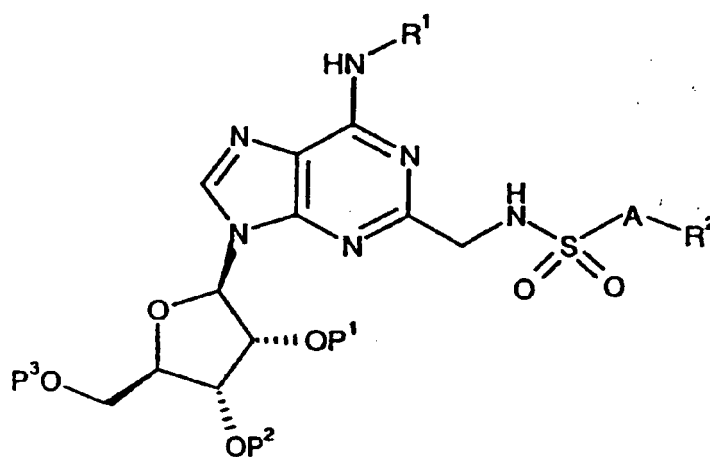
32131 AR

1/17

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



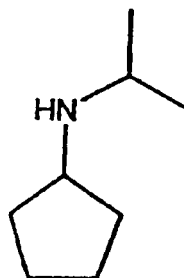
(I)



(II)

$\text{R}^7\text{R}^8\text{NH}$

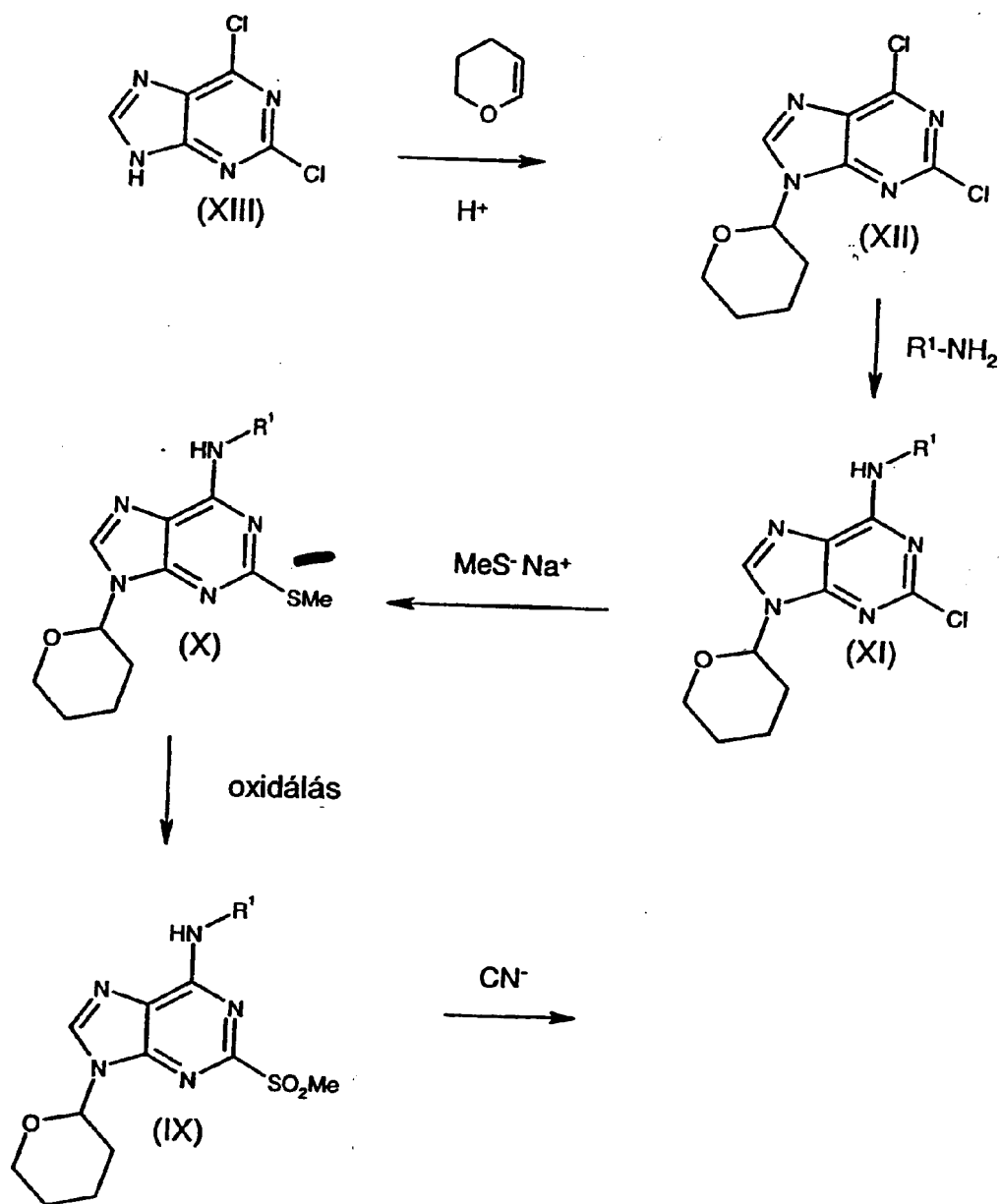
(XXII)



(XXIII)

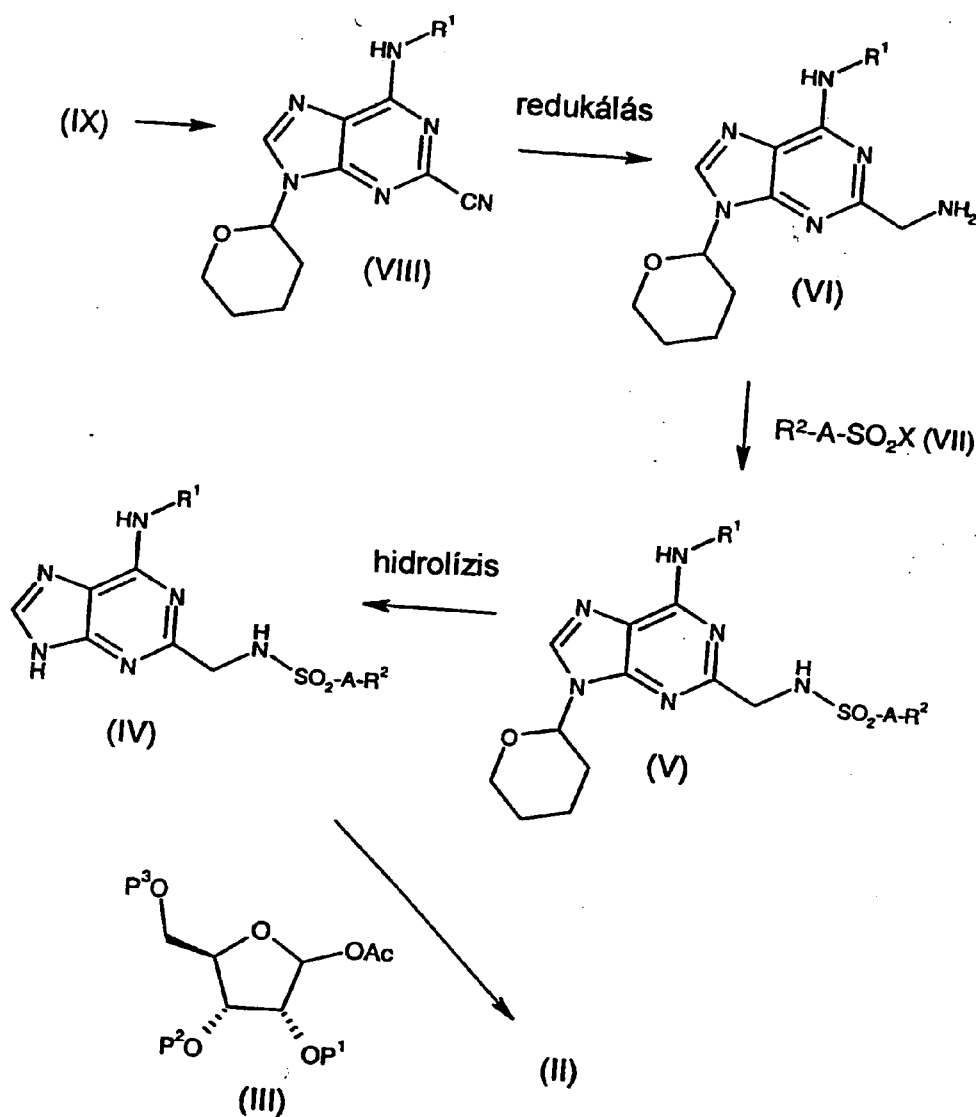
1. reakcióvázlat

2/17



1. reakcióvázlat folytatása

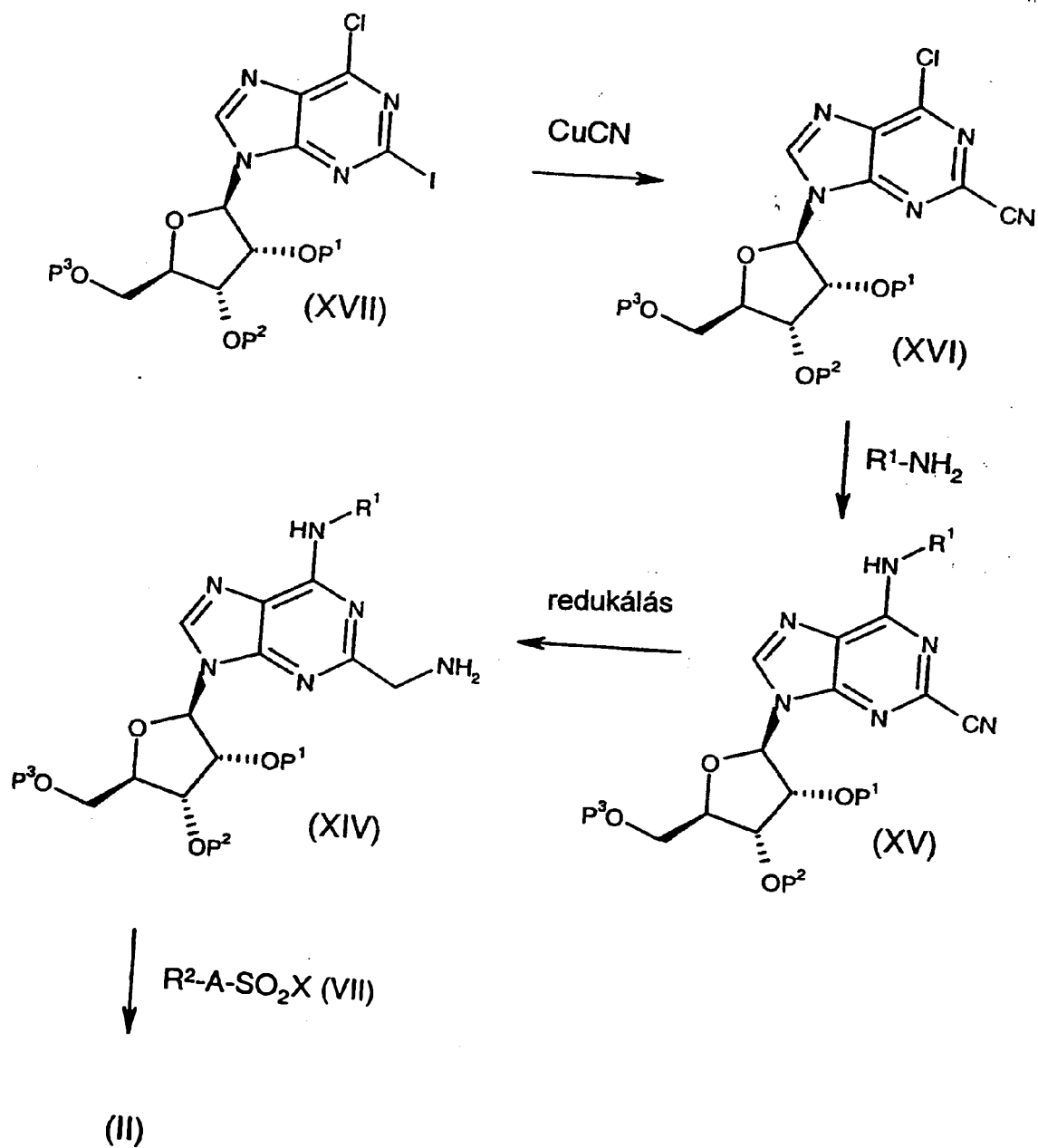
3/17



2. reakcióvázlat

4/17

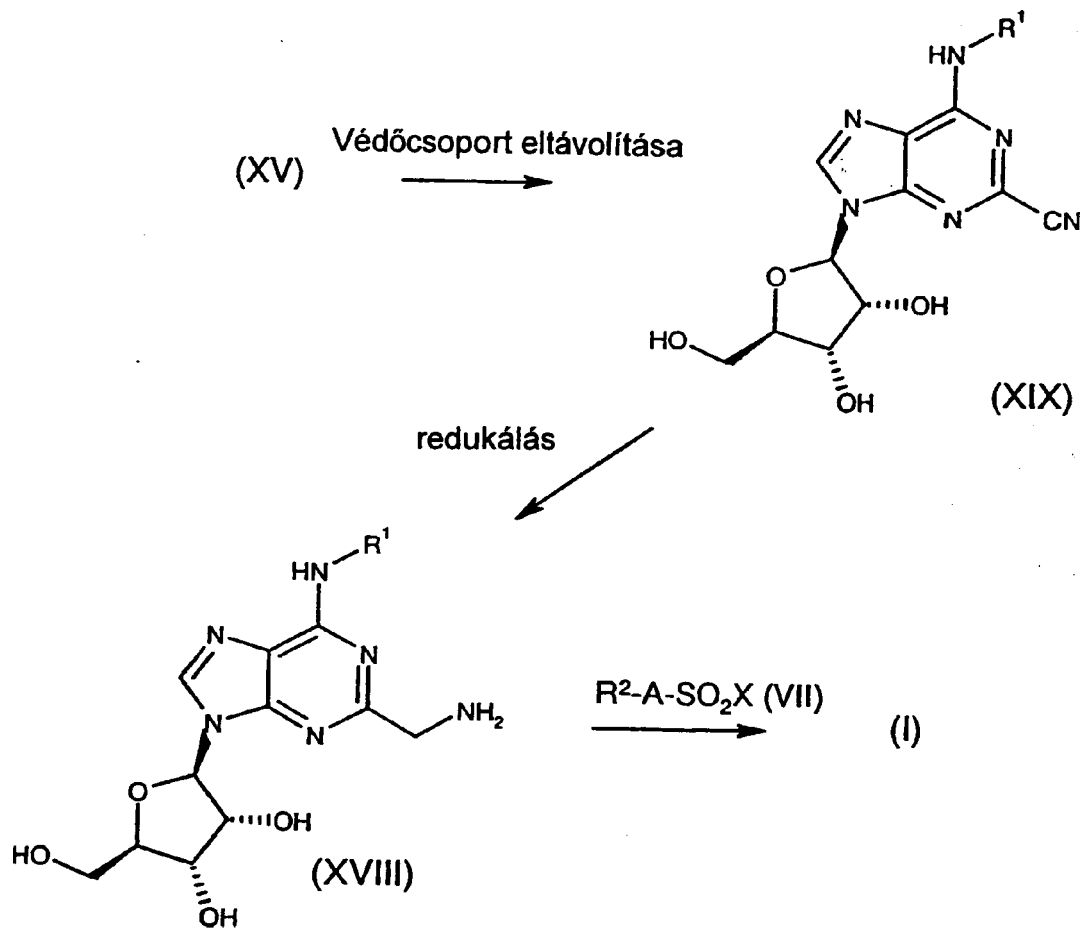
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



3. reakcióvázlat

5/17

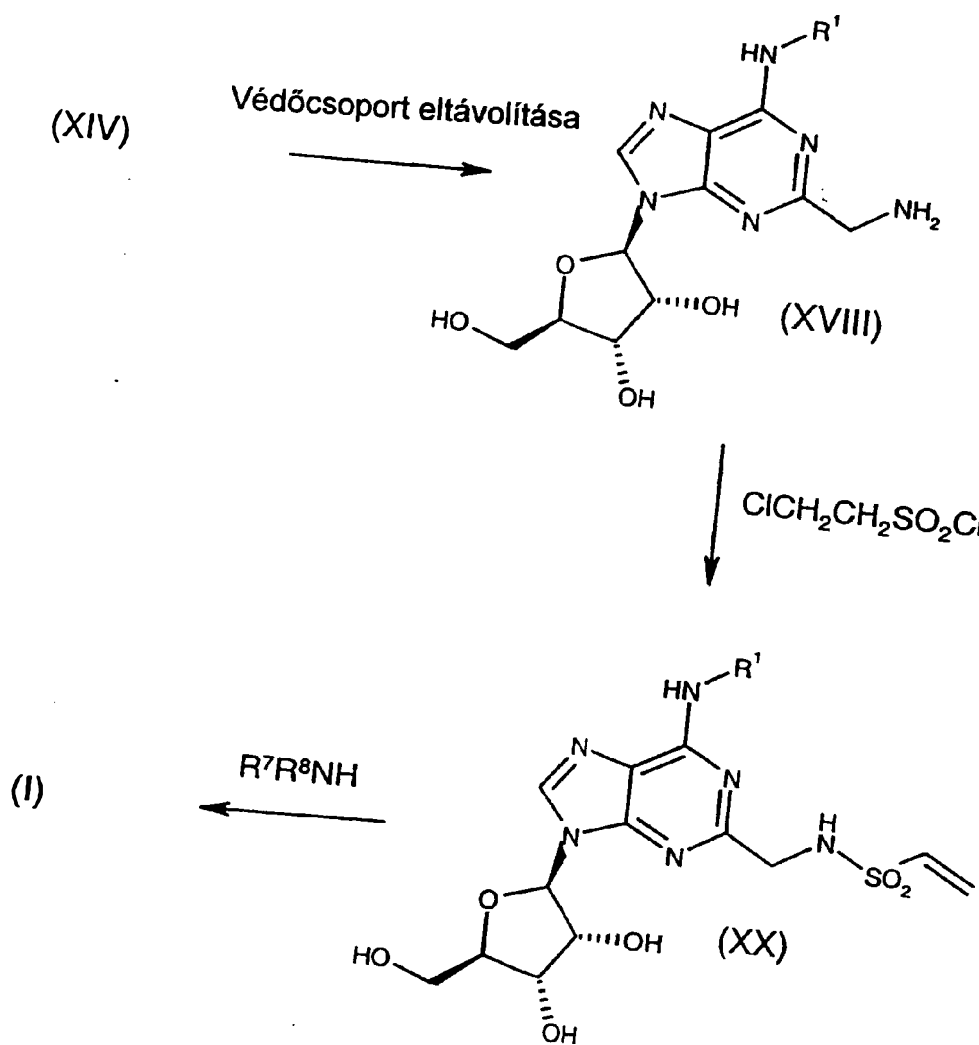
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



4. reakcióvázlat

6/17

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

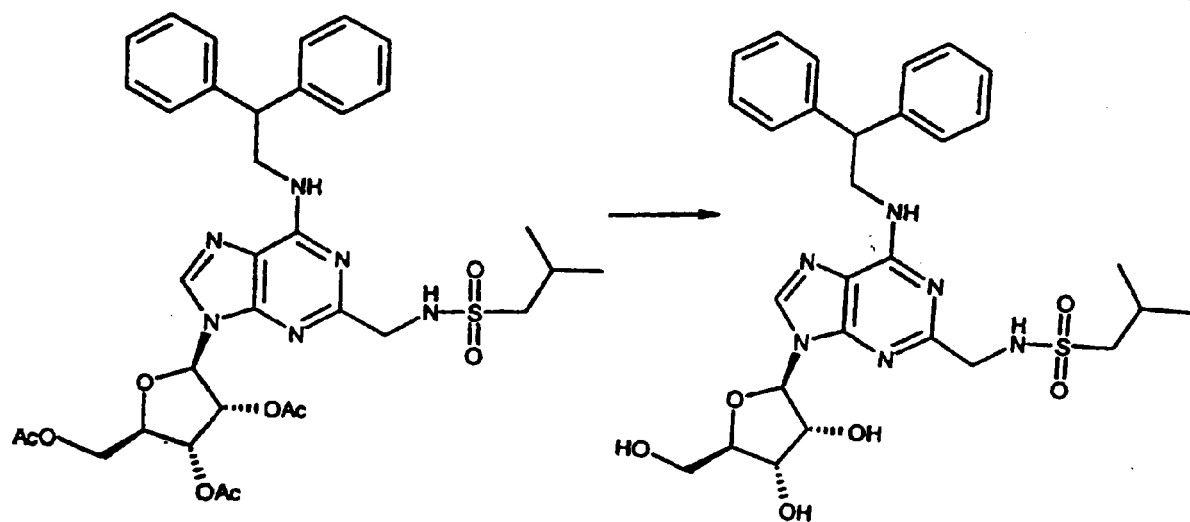


P0203483

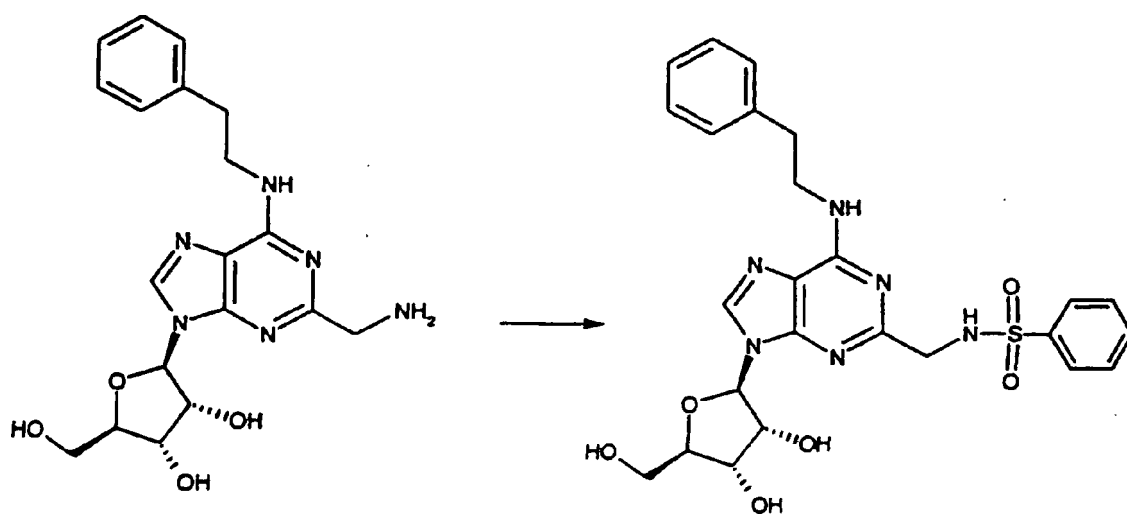
33131

5. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY 7/17



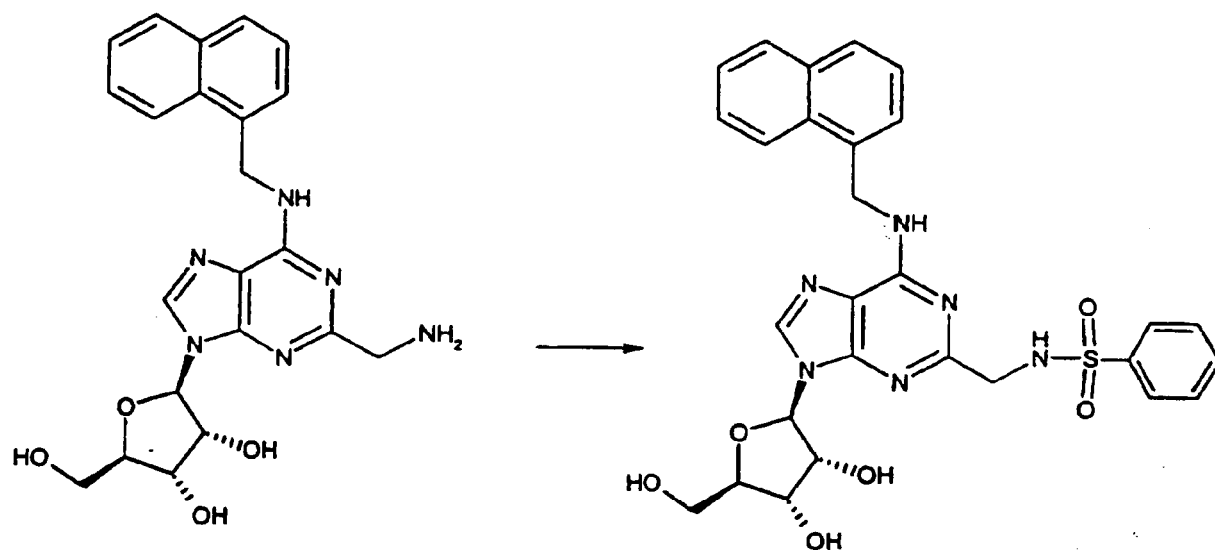
6. reakcióvázlat



7. reakcióvázlat

8/17

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



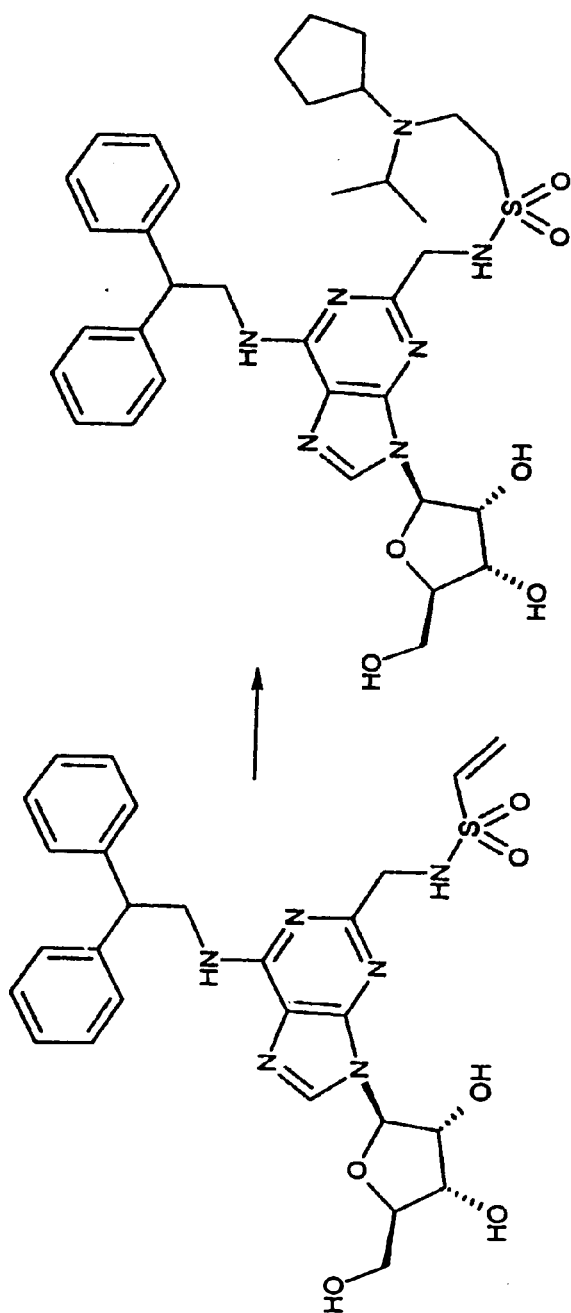
P0203483

32131

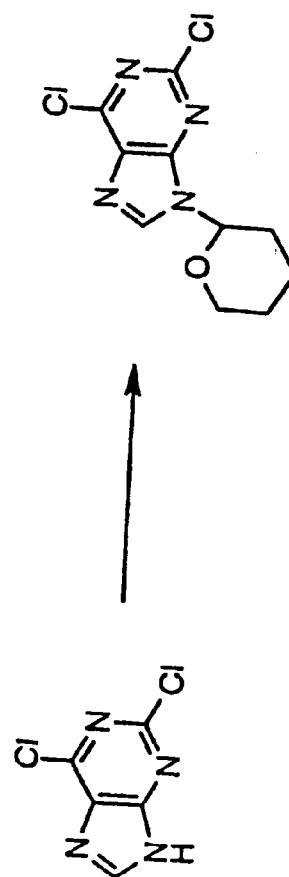
9/17

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

8. reakcióvázlat



9. reakcióvázlat

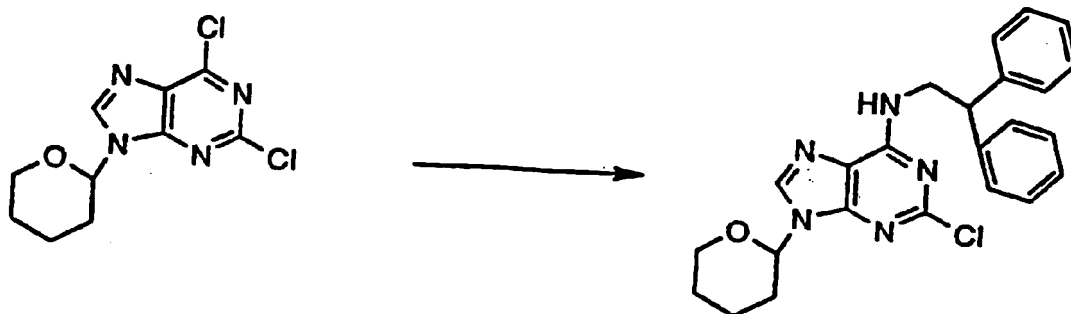


P 0 2 0 3 4 8 3

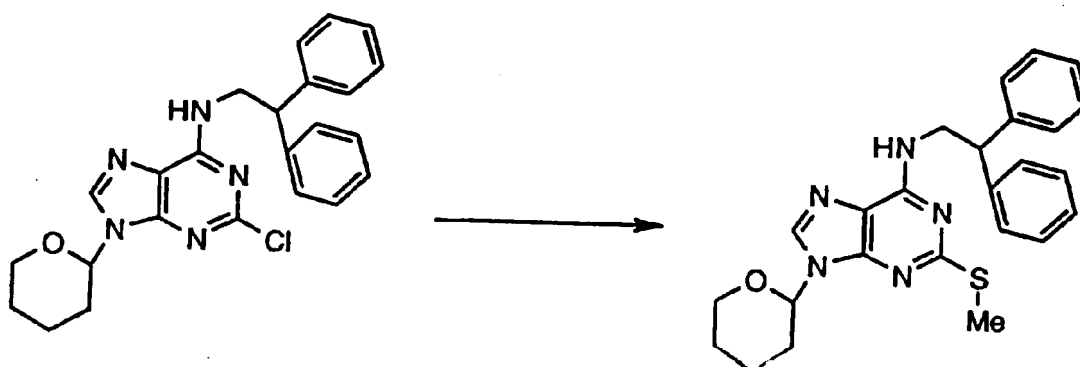
32131

10. reakcióvázlat

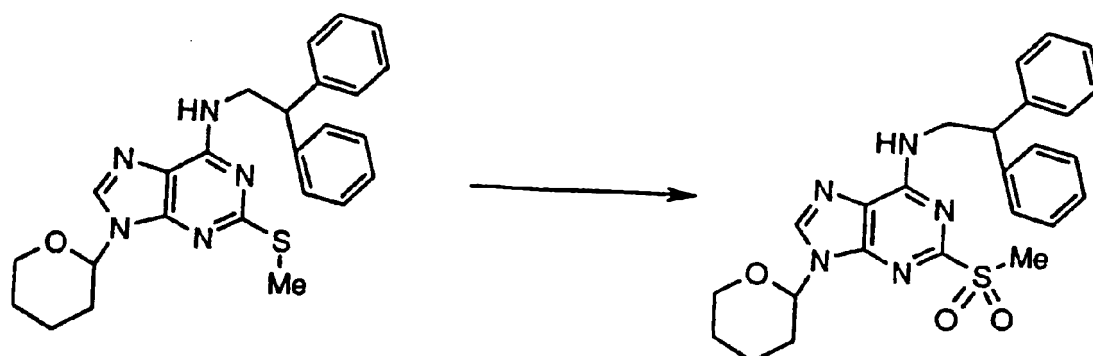
10/17
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



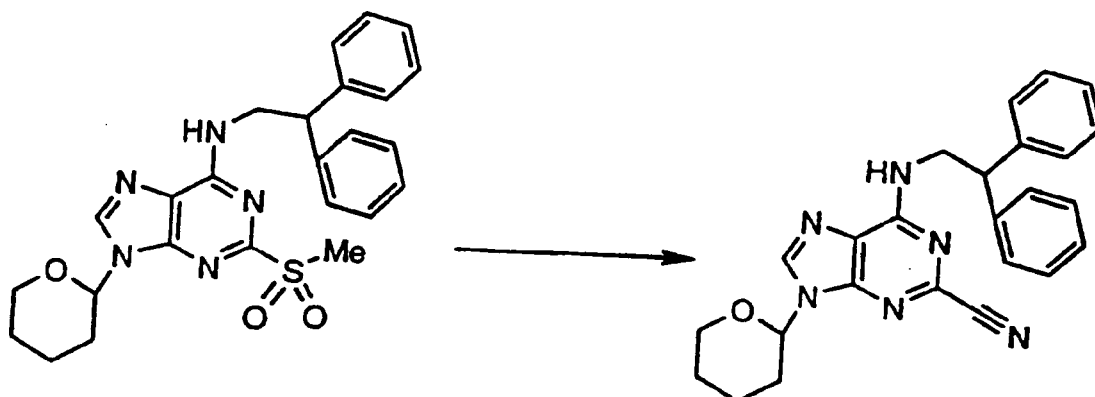
11. reakcióvázlat



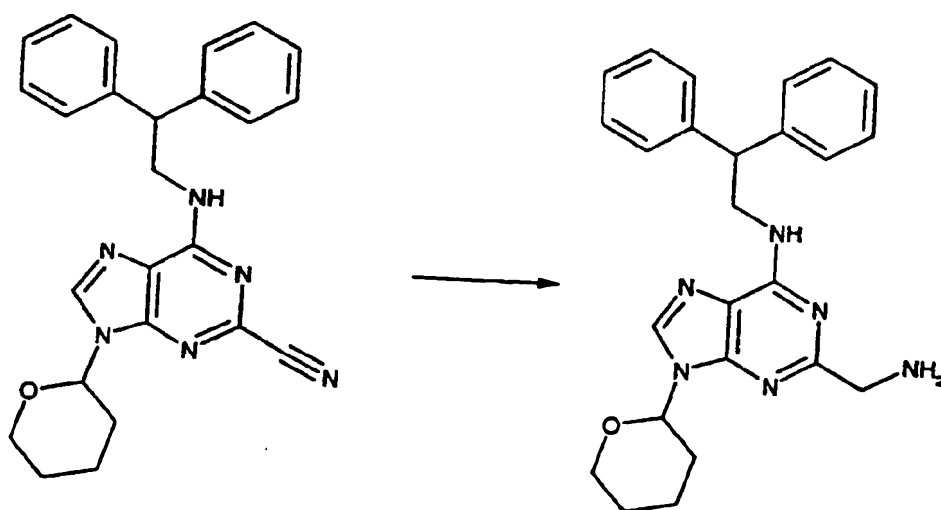
12. reakcióvázlat



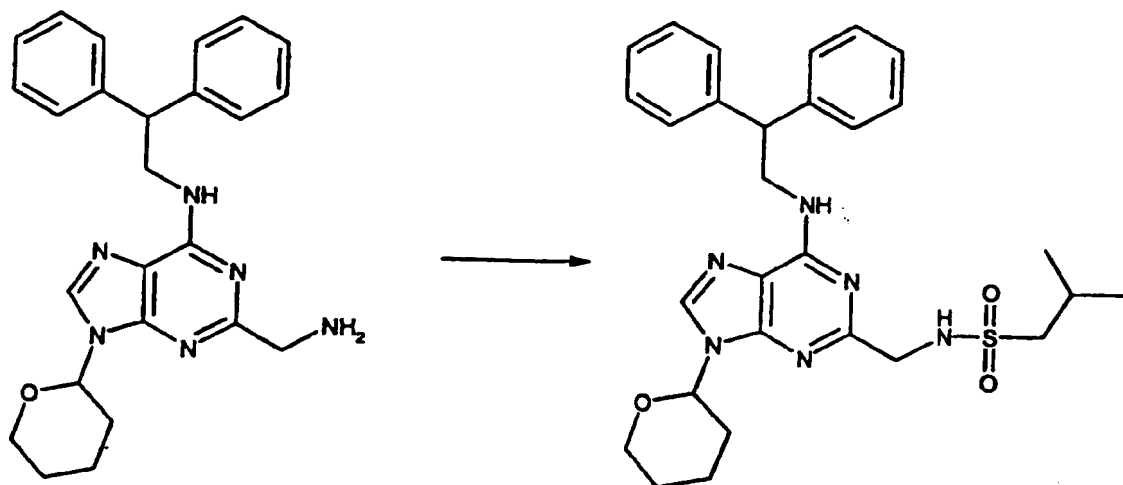
13. reakcióvázlat

11/17
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

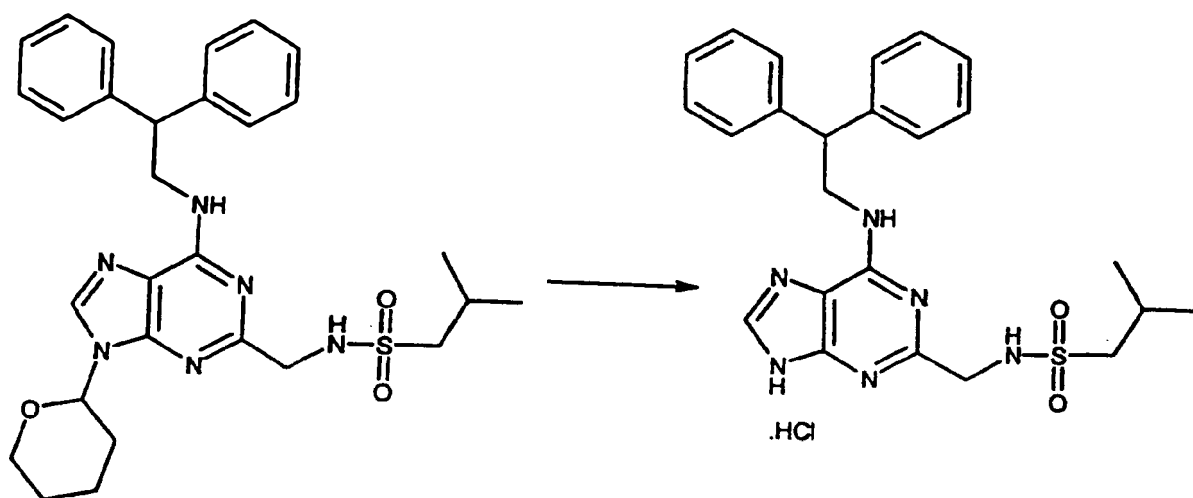
14. reakcióvázlat



15. reakcióvázlat

12/17
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

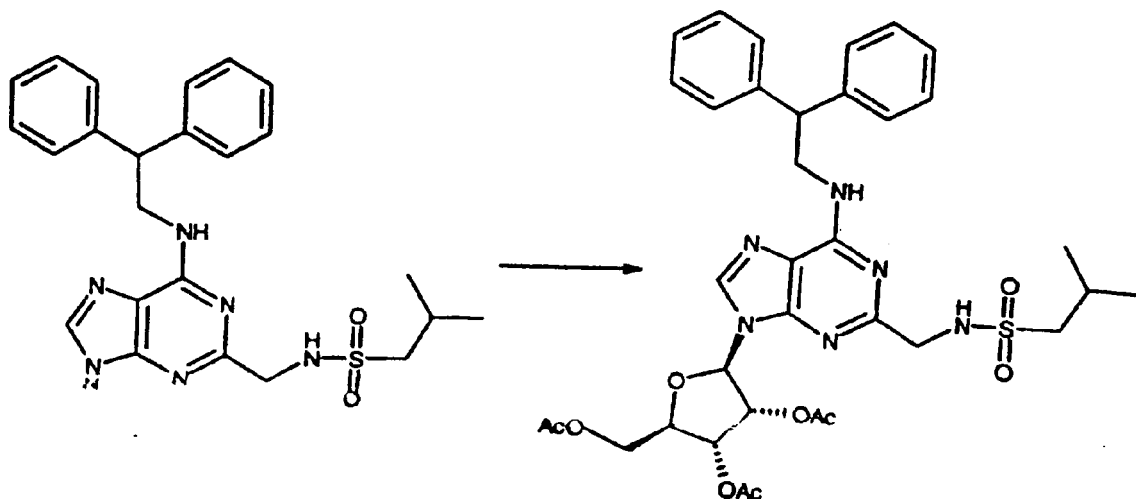
16. reakcióvázlat



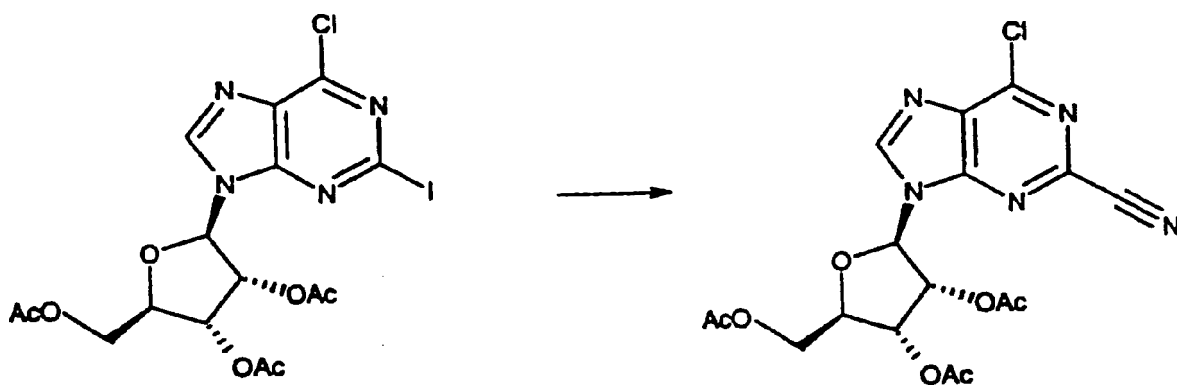
17. reakcióvázlat

13/17

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

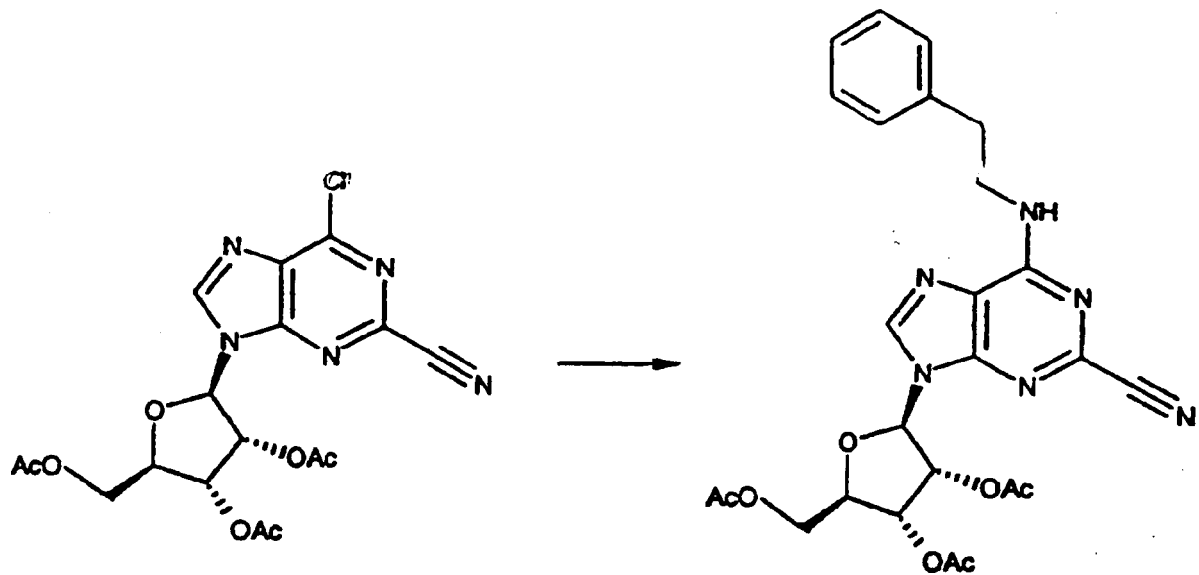


18. reakcióvázlat

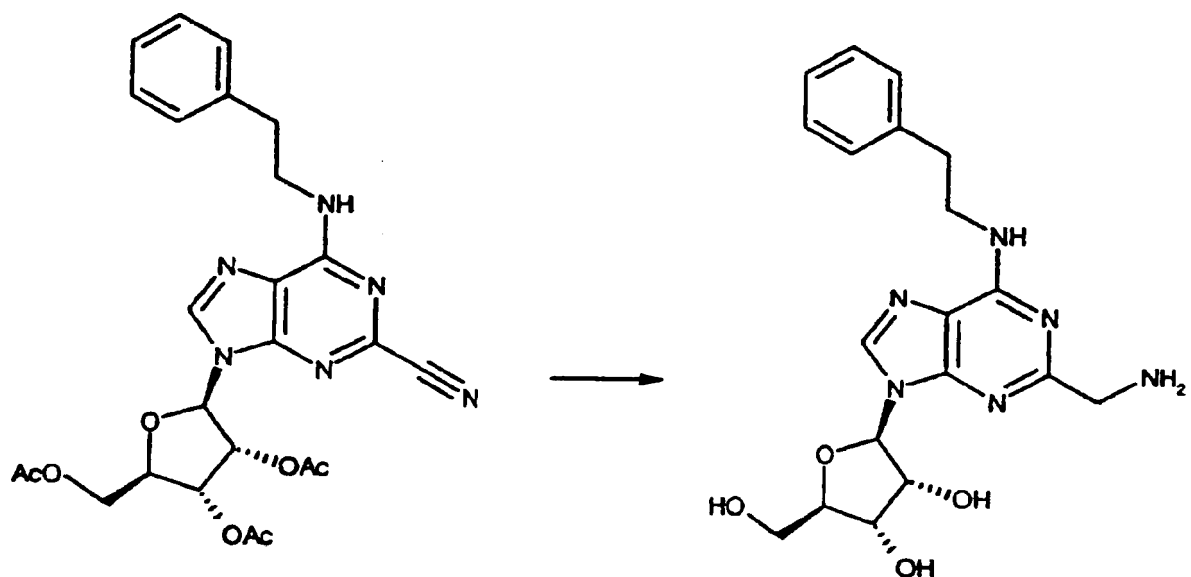


19. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY 14/17

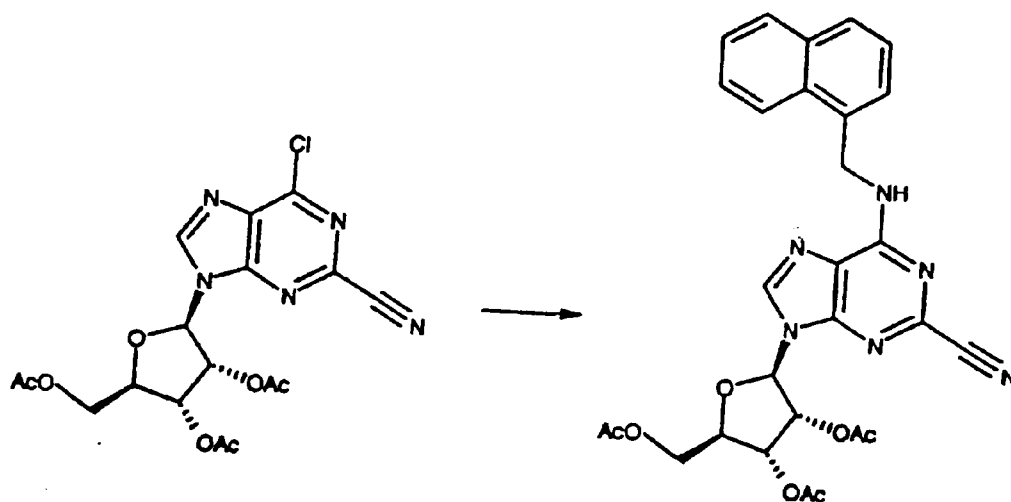


20. reakcióvázlat

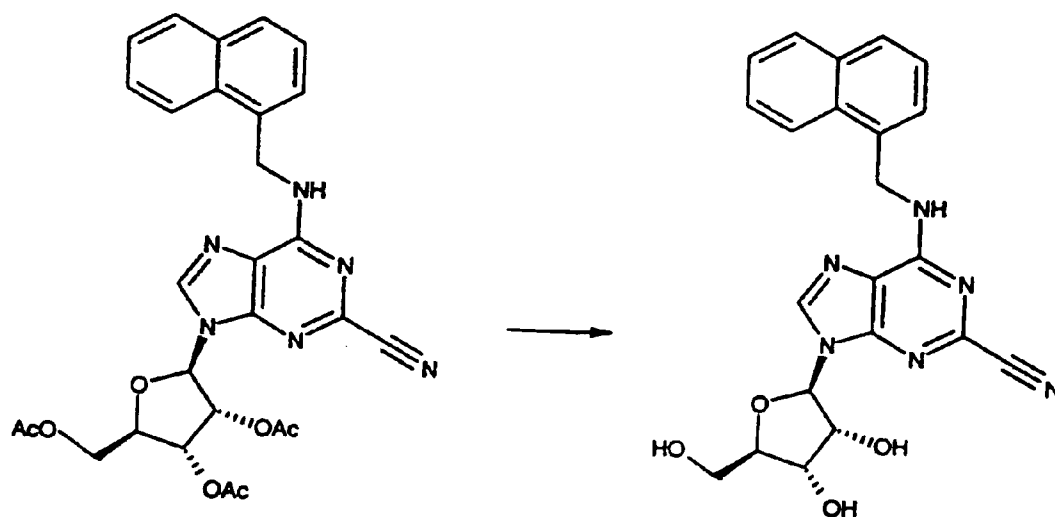


21. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY 15/17



22. reakcióvázlat





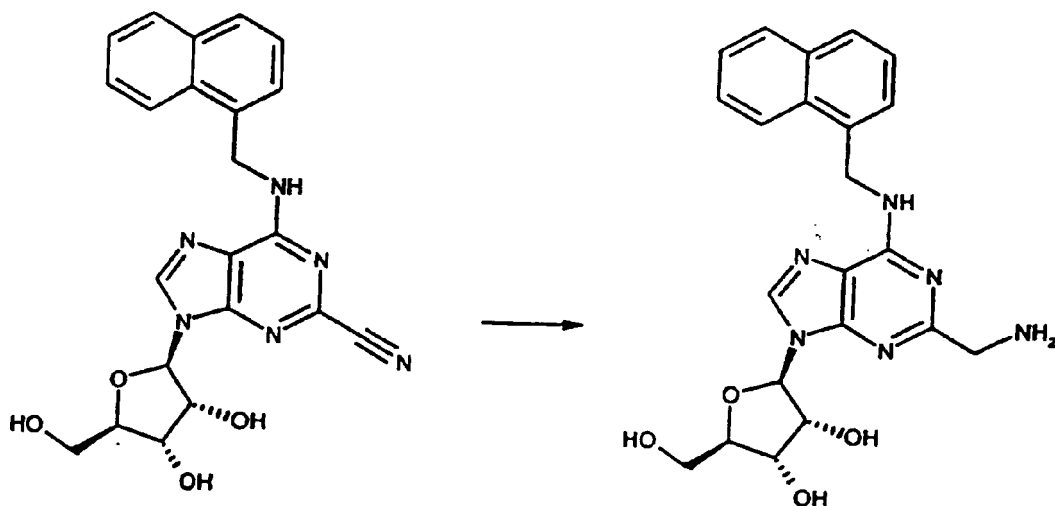
P02 03 4 83

32131

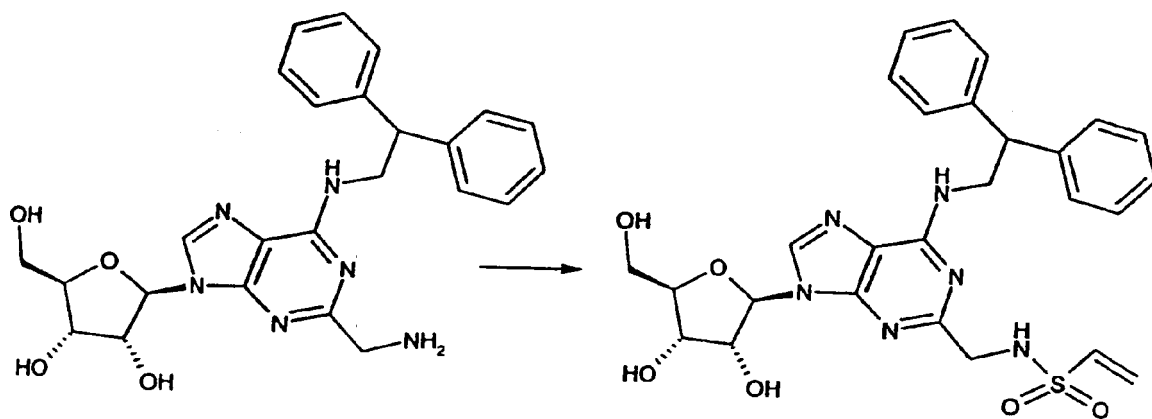
23. reakcióvázlat

16/17

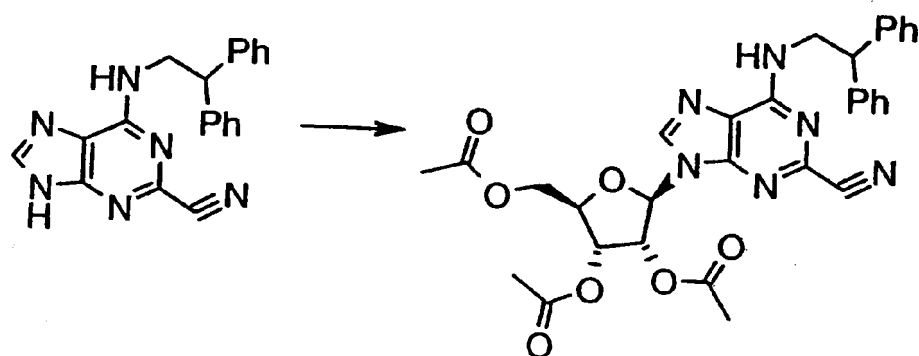
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



24. reakcióvázlat



25. reakcióvázlat



26. reakcióvázlat

