



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 310624

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 H 19/16, A 61 K 31/70

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19980080	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1996.07.04, PCT/SE96/00911
(22) Inng. dag	1998.01.08	(85) Videreføringsdag	1998.01.08
(24) Løpedag	1996.07.04	(30) Prioritet	1995.07.11, GB, 9514074
(41) Alm. tilgj.	1998.03.06		1995.10.05, GB, 9520311
(45) Meddelt dato	2001.07.30		1995.11.08, GB, 9522837

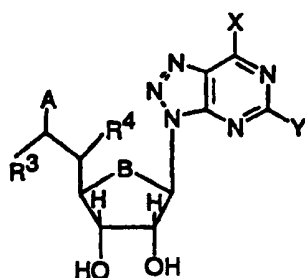
(71) Patenthaver	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, SE
(72) Oppfinner	David Cox, Loughborough, Leicestershire, England, GB Anthony Ingall, Loughborough, Leicestershire, England, GB Paul Willis, West Bridgford, Nottingham, England, GB
(74) Fullmektig	Bryns Zacco AS, 0106 Oslo

(54) Benevnelse Nye forbindelser som er inhibitorer av blodplateaggregering, farmasøytisk preparat inneholdende slike forbindelser, deres anvendelse, fremgangsmåte for deres fremstilling, og mellomprodukt

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Forbindelser av formel (I)



(I)

hvor B er O eller CH₂; X er valgt fra NR¹R², SR¹ og C₁-C₇ alkyl; Y er valgt fra SR¹, NR¹R² og C₁-C₇ alkyl; R¹ og R² er hver og uavhengig valgt fra H, eller C₁-C₇ alkyl eventuelt substituert på eller innenfor alkylkjeden med én eller flere av O, S, N eller halogen; R³ og R⁴ er begge H, eller R³ og R⁴ danner sammen en binding; A er COOH, C(O)NH(CH₂)_pCOOH, C(O)N[(CH₂)_qCOOH]₂, C(O)NHCH(COOH)CH₂, COOH, eller 5-tetrazolyl, hvor p, q og r hver og uavhengig er 1, 2 eller 3; samt farmasøytisk akseptable salter og prolegemidler derav; farmasøytiske preparater omfattende de nye forbindelsene og anvendelse av forbindelsene i terapi. Nye mellomprodukter for de nye forbindelsene er også beskrevet. De nye forbindelsene er særlig nyttige i hindringen av blodplateaggregering.

Foreliggende oppfinnelse vedrører nye forbindelser, deres anvendelse, farmasøytiske preparater innbefattende de nye forbindelsene, fremgangsmåter for deres fremstilling, og mellomprodukt. De nye forbindelsene er nyttige i terapi, og spesielt i forebyggelsen av blodplageaggregering.

5

En rekke sammenløpende veier leder til blodplateaggregering. Uansett den innledende stimulus så er den sluttelige felles hendelse en tverrbinding av blodplater ved binding av fibrinogen til et membranbindingssete, glykoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa). Den høye antiblodplateeffektiviteten til antistoffer eller antagonister for GPIIb/IIIa forklares av deres interferens med nevnte sluttelige felles hendelse. Denne effektivitet kan imidlertid også forklare blødningsproblemene som har blitt observert ved denne klasse av middel.

10

Trombin kan gi blodplateaggregering stort sett uavhengig av andre veier, med det er usannsynlig at vesentlige mengder trombin vil være tilstede uten forutgående aktivering av blodplater gjennom andre mekanismer. Trombininhibitorer slik som hirudin er meget effektive antitrombotiske midler, men kan også i denne sammenheng gi sterk blødning på grunn av at de fungerer som både antiblodplate- og antikoagulasjonsmidler (The TIMI 9a Investigators (1994), Circulation 90 sider 1624-1630; The Global Use of Strategies to Open Occluded Koronary Arteries (GUSTO) IIa Investigators (1994) Curculation 90, sider 1631-1637; Neuhaus K.L. et al. (1994) Circulation 90, sider 1638-1642).

15

20

Aspirin, som er kjent for å ha en nyttevirkning på blodplateaggregering (se f.eks Antiplatelet Trialists' Colaboration (1994), Br. Med. J. 308, sider 81-106; Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994), Br. Med. J. 308, sider 159-168) har ingen effekt på aggregering forårsaket av andre kilder for ADP, slik som skadete celler eller ADP frigjort under betingelser med turbulent blodstrøm. En tungtveiende rolle for ADP understøttes av det faktum at andre midler, slik som adrenalin og 5-hydroksytryptamin (5HT, serotonin), bare vil gi aggregering i nærvær av ADP.

25

30

Man har i foreliggende sammenheng startet utfra det punkt at en antagonist for effekten av ADP på dens blodplatemembranreseptor, P_{2T}-purinoseptoren, vil sørge for et mer effektivt antitrombotisk middel enn aspirin, men med mindre dyptgående effekter på blødning enn antagonister av fibrinogenreseptoren.

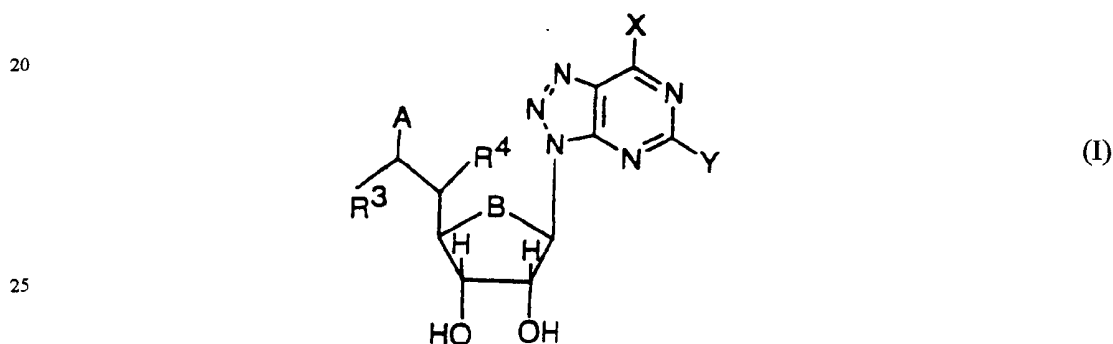
35

US 4.543.255 beskriver karbocykliske analoger av 2-amino-6-substituert-purin 2'-deoksyribofuranosider og 2-amino-6-substituert-8-azapurin 2'-deoksyribofuranosider. Forbindelsene i dette tidligere patentet angis å ha inhiberende effekt mot herpesvirus.

WO 90/06671 beskriver anvendelsen av karbocykliske analoger av forskjellige nukleosider for behandling av hepatitt B-virus.

- 5 Problemet som ligger bak foreliggende oppfinnelse var å finne nye forbindelser med forbedret P_{2T} -reseptorantagonistaktivitet og med signifikante fordeler i forhold til kjente antiblodplatemidler, slik som forbedrer effektivitet, reduserte bivirkninger, ikke-toksisitet og bedre selektivitet for P_{2T} -reseptoren.
- 10 Det ovenfor omtalte problem har nå blitt løst ved tilveiebringelse av nye forbindelser som er 5,7-disubstituerte 1,2,3-triazol[4,5-d]pyrimidin-3-yl-derivater, slik det vil bli beskrevet i det nedenstående.

De nye forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er kjennetegnet ved at de har den
15 generelle formel (I)



hvor

30

B er O or CH_2 ;

X er valgt fra NR^1R^2 , SR^1 og C_1-C_7 alkyl;

35 Y er valgt fra SR^1 , NR^1R^2 og C_1-C_7 alkyl;

R^1 og R^2 er hver og uavhengig valgt fra H, eller C_1 - C_7 alkyl eventuelt substituert på eller innenfor alkylkjeden med én eller flere av O, S, N eller halogen;

R^3 og R^4 er begge H, eller R^3 og R^4 danner sammen en binding;

A er $COOH$, $C(O)NH(CH_2)_pCOOH$, $C(O)N[(CH_2)_qCOOH]_2$,
 $C(O)NHCH(COOH)CH_2)_rCOOH$, eller 5-tetrazolyl, hvor p, q og r hver og uavhengig er 1, 2 eller 3;
samt farmasøytisk akseptable salter og estere derav.

Definisjonen av alkyl er ment å innbefatte rette, forgrenede og cykliske alkylkjeder samt mettede og umettede alkylkjeder.

O-, S- og N-substituentene kan være substituenten på eller i alkylkjeden. Med denne definisjonen menes C_1 - C_7 alkyl hvor én metylen i kjeden eventuelt kan være erstattet med O, S eller NH , og hvor alkylkjeden eventuelt kan være substituert med én eller flere av OH, SH, NH_2 eller halogen.

Halogen inkluderer klor og fluor.

Oppfinnelsen omfatter også farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene av formel (I), samt estere derav.

Oppfinnelsen omfatter også forbindelser av formel (I) i tautomere, enantiomere og diastereomere former.

Foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen er forbindelser av formel (I) hvor

X er NR^1R^2 ;

Y er SR^1 ;

A er $C(O)NHCH(COOH)(CH_2)_rCOOH$;
og hvor R^1 , R^2 og r er som definert ovenfor.

Spesielt foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen er forbindelser av formel (I) hvor

X er NR^1R^2 hvor R^1 er hydrogen og R^2 er som definert ovenfor;

Y er SR^1 hvor R^1 er C_1 - C_5 alkyl eventuelt substituert med ett eller flere halogener; og

A er $C(O)NHCH(COOH)CH_2COOH$.

Foretrukne forbindelser av formel (I) er slike som er angitt i medfølgende krav 4, samt også forbindelser som fremgår fra medfølgende krav 9-13.

De mest foretrukne forbindelsene ifølge oppfinnelsen er

5

(E)-N-[1-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazol[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronoyl]-L-asparaginsyre;

10

[1R-(1α,2β,3β,4α)]-N-[3-[4-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazol[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentyl]propanoyl]-L-asparaginsyre;

[1R-(1α(E),2β,3β,4α)]-N-[3-[4-[7-(heksylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazol[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentyl]-2-propenoyl]-L-asparaginsyre; og

15

[1R-(1α(E),2β,3β,4α)]-N-[3-[4-[5-[(3,3,3-trifluorpropyl)tio]-7-[2-(metyltio)etylamino]-3H-1,2,3-triazol[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentyl]-2-propenoyl]-L-asparaginsyre, monoammoniumsalt.

20

De nye forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er nyttige i terapi, spesielt i forebyggelsen av blodplateaggregering. Foreliggende forbindelser er således nyttige som antitrombotiske midler og er dermed nyttige i behandlingen eller profylakse av ustabil angina, koronar angioplasti (PTCA) og mykardinfarkt.

25

Foreliggende forbindelser er også nyttige i behandling eller profylakse av primære arterielle trombotiske komplikasjoner av aterosklerose slik som trombotisk slag, perifer vaskulær sykdom, mykardinfarkt (dvs uten trombolyse).

30

Ytterligere indikasjoner hvor forbindelsene ifølge oppfinnelsen er nyttige er for behandling eller profylakse av arterielle trombotiske komplikasjoner som skyldes intervensjoner i aterosklerotisk sykdom slik som angioplasti, endarterektomi, stent-anbringelse, koronar og annen vaskulær transplantasjonskirurgi.

35

Enda ytterligere indikasjoner hvor foreliggende forbindelser er nyttige er for behandling eller profylakse av trombotiske komplikasjoner ved kirurgisk eller mekanisk skade slik som redning av vev etter kirurgiske eller tilfeldige traumer, rekonstruktiv kirurgi innbefattende hudlapper, og "reduktiv" kirurgi slik som brystreduksjon.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er også nyttig for forebyggelse av mekanisk induisert blodplateaktivering in vivo, slik som kardiopulmonal bypass (forebyggelse av mikro-tromboembolisme), forebyggelse av mekanisk induert blodplateaktivering in vitro slik som anvendelse av forbindelsene i preservingen av blodprodukter, f.eks blodplate-
5 konsentrater, forebyggelse av shuntokklusjon slik som renal dialyse og plasmaferese, trombose, sekundært til vaskulær skade/inflammasjon slik som vaskulitt, arteritt, glomerulonefritt, og organtransplantatavstøting.

Ytterligere indikasjon hvor forbindelsene ifølge oppfinnelsen er nyttige er indikasjoner
10 med en diffus trombotisk/blodplate-konsumpsjonskomponent slik som trombotisk trombocytopenisk purpura, hemolytisk uremisk syndrom, trombotiske komplikasjoner av septikemi, adult respiratory distress syndrome, antifosfolipidsyndrom, heparinindusert trombocytopenia og pre-eklamsi/eklamsi.

15 Ytterligere indikasjoner hvor foreliggende forbindelser er nyttige er for behandling eller profylakse av venøs trombose slik som dypvene-trombose, veno-okklusiv sykdom, hematologiske tilstander slik som trombocytemi og polycytemi, og migrene.

I en spesielt foretrukket utførelse av foreliggende oppfinnelse benyttes forbindelsene i
20 behandlingen av ustabil angina, koronar angioplasti og mykardinfarkt.

I en annen særlig foretrukket utførelse av oppfinnelsen er foreliggende forbindelser nyttige som adjunktiv terapi i forebyggelsen av koronar arteriell trombose under behandlingen av ustabil angina, koronar angioplasti og akutt myokardinfarkt, dvs
25 peritrombolyse. Midler som vanligvis benyttes for adjunktiv terapi i behandlingen av trombotiske forstyrrelser kan benyttes, f.eks heparin og/eller aspirin, bare for å nevne noen.

Ifølge oppfinnelsen er det også tilveiebragt en forbindelse for bruk som terapeutikum, og
30 denne forbindelsen er kjennetegnet ved at den har formel (I).

Foretrukne bruksområder i denne sammenheng er slike som er angitt i det ovenstående.

Oppfinnelsen tilveiebringer også anvendelse av en forbindelse ifølge medfølgende krav 1
35 for fremstilling av et legemiddel for bruk i de behandlinger som er angitt i medfølgende krav 20-24.

Fremstillingsmetoder

Ifølge oppfinnelsen er det også tilveiebragt fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene av formel (I), og disse fremgangsmåtene er kjennetegnet ved de trekk som fremgår fra medfølgende krav 26, og som er omtalt i fremstillingsmetodene A-K i det nedenstående.

A)

(i) utgangsmaterialet 4,5-diamino-2,6-dimerkaptoprimidin utsettes for en alkyleringsreaksjon fulgt av diazotering hvilket gir en forbindelse av formel (II)



20 hvor

R¹ er som definert i formel (I).

(ii) Produktet av formel (II) i trinn (i) omsettes med en forbindelse av formel (III)



30

hvor

P₂ er en beskyttelsesgruppe; og

35 L er en avspaltningsgruppe;

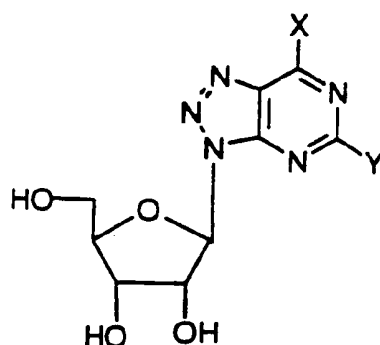
i et inert oppløsningsmiddel og i nærvær av en base. Oppløsningsmidler som kan anvendes inkluderer DMF og baser som kan benyttes inkluderer sodamid. Reaksjonen utføres ved temperaturer fra -20 til 50°C. Reaksjonen utføres fortrinnsvis ved omgivelsestemperatur, oppløsningsmidlet er acetonitril og basen natriumhydrid. En egnet beskyttelsesgruppe inkluderer en acylgruppe slik som benzoyl, og en egnet avspaltningssgruppe inkluderer et halogen slik som brom.

Reagensen av formel (III) som benyttes i dette trinnet fremstilles ved halogering av en hensiktsmessig beskyttet ribose.

Deretter kan gruppen $X=NR^1R^2$ hvor R^1 og R^2 er som definert i formel (I) ovenfor, innføres ved omsetning med en forbindelse med formel HNR^1R^2 hvor R^1 og R^2 er som definert i formel (I) ovenfor, i et inert oppløsningsmiddel ved temperaturer fra 0 til 150°C. Oppløsningsmidlet er fortrinnsvis 1,4-dioksan og temperaturen 100°C.

Beskyttelsesgruppene P_2 kan fjernes ved behandling med en nukleofil, f.eks et alkoksyd i et alkoholoppløsningsmiddel, fortrinnsvis natriummetoksyd i metanol ved 60°C.

Produktet som oppnås i dette trinnet er en forbindelse av formel (IV)



(IV)

hvor

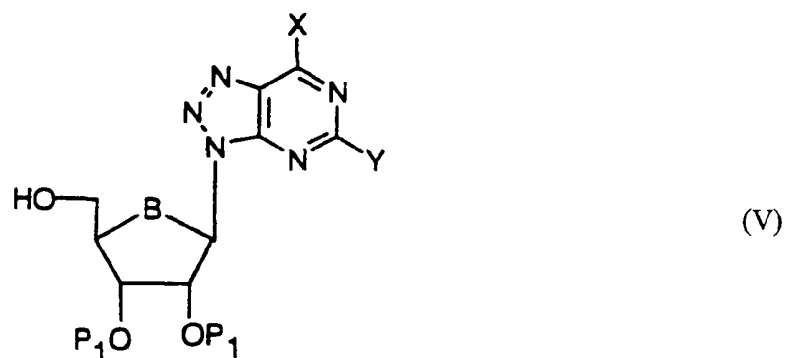
X er NR^1R^2 ;

Y er SR^1 , og hvor

R^1 og R^2 er som definert i formel (I) ovenfor.

(iii) Produktet av formel (IV) i trinn (ii) omsettes med en egnet karbonylforbindelse eller med en orto-ester i et inert oppløsningsmiddel og i nærvær av en mineral- eller organisk

syrekatalysator ved en temperatur mellom -15 og 100°, hvilket gir en forbindelse av formel (V)



hvor

X er NR^1R^2 ;

Y er SR^1 ;

B er O; og

15 P_1 er en beskyttelsesgruppe, fortrinnsvis danner P_1/P_1 sammen en ring.

P_1/P_1 er fortrinnsvis etoksymetyliden, innført ved bruk av trietylortoformeat i 1,4-dioksan ved 50°C og i nærvær av trikloreddiksyre.

20 B)

(i) 4,6-dihydroxy-2-merkaptopyrimidin alkyleres fulgt av nitrering, hvorefter de to alkoholene omdannes til avspaltningssgrupper hvilket gir en forbindelse av formel (VI)



hvor

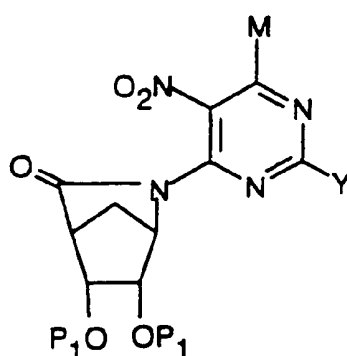
R^1 er som definert i formel (I); og

M er en avspaltningssgruppe.

35

Eksempler på avspaltningssgrupper som kan benyttes er halogener.

Forbindelsen av formel (VI) omsettes med en hensiktsmessig beskyttet 5,6-dihydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-on, fortrinnsvis [3aS-(3a α ,4 β ,7 β ,7a α]-tetrahydro-2,2-dimetyl-4,7-metano-1,3-dioksolo[4,5-c]pyridin-6(3aH)-on, i nærvær av en base slik som butyllitium i et inert oppløsningsmiddel slik som tetrahydrofuran ved temperaturer fra 10
5 til 100°C, hvilket gir en forbindelse av formel (VII)



(VII)

15 hvor

Y er SR¹;

R¹ er som definert i formel (I);

M er en avspaltningssgruppe; og

20 P₁ er en beskyttelsesgruppe.

P₁/P₁ danner fortrinnsvis sammen en ring slik som isopropyliden, og avspaltningssgruppen er fortrinnsvis klor.

25 Fortrinnsvis er basen natriumhydrid, oppløsningsmidlet DMF og reaksjonen utføres ved omgivelsestemperatur.

(ii) Nitrofunksjonen og laktandelen i produktet av formel (VII) i trinn (i) reduseres, fulgt av ringslutning til en triazol.

30 Fremgangsmåter for reduisering av nitrogruppen som kan nevnes inkluderer hydrogenering ved bruk av overgangsmetallkatalysatorer slik som palladium på trekull under en atmosfære av hydrogen, ved et trykk på 1-5 bar, i et egnet oppløsningsmiddel f.eks etanol. Fortrinnsvis benyttes jern i et surt oppløsningsmiddel slik som eddiksyre ved
35 temperaturer mellom 20 og 150°C, mest foretrukket er temperaturen 100°C.

Fremgangsmåter for redusering av laktamdelen som kan nevnes inkluderer bruk av komplekse metallhydrider slik som litiumaluminiumhydrid i et inert oppløsningsmiddel slik som tetrahydrofuran, ved temperaturer fra 0 til 100°C. Fortrinnsvis benyttes natriumborhydrid i metanol ved temperaturer fra 0 til 30°C.

5

Diaminoalkoholen som derved dannes ringsluttet ved en diazoteringsreaksjon ved bruk av metallnitrit eller alkylnitrit i et egnet oppløsningsmiddel, f.eks bruk av natriumnitritt i fortynnet vandig HCl ved temperaturer fra -20 til 100°C. Fortrinnsvis benyttes isoamylnitritt i acetonitril ved 80°C.

10

Gruppen $X = NR^1R^2$ innføres ved omsetning med en forbindelse av formel HNR^1R^2 i et inert oppløsningsmiddel ved temperaturer fra 0 til 150°C, hvilket gir en forbindelse av formel (V) hvor

15

X er NR^1R^2 ;
Y er SR^1 ;
 R^1 og R^2 er som definert i formel (I);
B er CH_2 ; og
 P_1 er en besyttelsesgruppe.

20

Fortrinnsvis benyttes 1,4-dioksan som oppløsningsmiddel, og reaksjonen utføres ved en temperatur på 100°C. Fortrinnsvis danner P_1/P_1 sammen en ring hvor det er mest foretrukket at P_1/P_1 er isopropyliden.

25

C)
(i) Produktet fra trinn A) og B), dvs en forbindelse av formel (V) oppnådd i henholdsvis trinn A) og B), oksyderes og utsettes for en olefineringsreaksjon hvilket gir en forbindelse av formel (VIII)

30

(VIII)

B er O eller CH₂;

X , Y og P_1 er som definert i formel (V) i henholdsvis trinn A) og B);

A er COOR^{11} hvor R^{11} er en lavere (ar)alkyl; og

R^3 og R^4 danner sammen en binding.

Fremgangsmåter for oksydasjon som kan nevnes inkluderer Swern-reaksjonen og bruk av Dess Martin-reagensen, i passende oppløsningsmidler ved temperaturer mellom -78 og 120°C. Fortrinnsvis benyttes Pfizner-Moffatt-oksydasjonen i DMSO som oppløsningsmiddel ved omgivelsestemperatur, og beskyttelsesgruppene P_1/P_1 danner en ring, mest foretrukket er tilfellet for P_1/P_1 er isopropyliden. Fremgangsmåter for olefinering som kan nevnes inkluderer Peterson-reaksjonen og Horner Emmons-reaksjonen. Fortrinnsvis benyttes en Wittig-reaksjon med et fosforylid slik som en (karboalkoksymetylen)trifenylfosforan, spesielt foretrukket er (t-butoksykarbonylmetylen)trifenylfosforan.

(ii) R^{11} fjernes ved deforestering ved bruk av sure eller basiske eller hydrogenolytiske betingelser, og beskyttelsesfjerning utføres til slutt, hvilket gir en forbindelse av formel (I) hvor

$$X \text{ er } \text{NR}^1\text{R}^2;$$
 $Y \in \mathbb{R}^1$;

B er O eller CH₂:

R^1 og R^2 er som definert i formel (I);

R^3 og R^4 danner sammen en binding; og

A er COOH.

Grupper R^{11} som kan nevnes inkluderer metyl, etyl, isopropyl, t-butyl og benzyl. Grupper R^{11} kan fjernes ved hydrolyse ved bruk av sure eller basiske betingelser. Basisk hydrolyse kan utføres ved bruk av metallhydroksyder eller kvaternære ammoniumhydroksyder slik som natriumhydroksyd i et oppløsningsmiddel slik som vandig etanol ved en temperatur
 5 mellom 10 og 100°. Det er foretrukket å anvende litiumhydroksyd i vandig tetrahydrofuran ved omgivelsestemperatur. Sur hydrolyse kan utføres ved bruk av mineralsyre slik som HCl eller sterk organisk syre slik som trifluoreddiksyre i et egnet oppløsningsmiddel f.eks vandig 1,4-dioksan. Benzylgrupper kan fjernes ved hydrogenolyse ved bruk av overgangsmetallkatalysatorer f.eks palladium på trekull under
 10 en atmosfære av hydrogen, ved et trykk mellom 1 og 5 bar, i et egnet oppløsningsmiddel slik som eddiksyre. Det foretrekkes at R^{11} = t-butyl og at hydrolyse utføres ved bruk av trifluoreddiksyre i diklormetan.

Beskyttelsesgruppene i tilfelle for acyl og benzyl kan fjernes som beskrevet for R^{11}
 15 ovenfor, silylbeskyttelsesgruppene kan fjernes ved bruk av f.eks fluoridion. Lavere alkylgrupper kan fjernes ved bruk av f.eks borttribromid. Metyliden og etoksymetyliden kan fjernes ved bruk av f.eks mineralsyre eller organisk syre. Alle disse metodene kan utføres ved en temperatur mellom -80 og 150°C. Fortrinnsvis er R^{11} t-butyl og P_1/P_1 er isopropyliden, idet begge disse grupper fjernes samtidig ved bruk av trifluoreddiksyre i
 20 diklormetan ved omgivelsestemperatur.

D)

(i) En forbindelse av formel (I) hvor

- 25 X er SR^1 , NR^1R^2 eller C_1-C_7 alkyl;
 Y er SR^1 , NR^1R^2 , C_1-C_7 alkyl;
 R^1 og R^2 er som definert i formel (I);
 B er O eller CH_2 ;
 R^3 og R^4 er hydrogen eller danner sammen en binding; og
 30 A er COOH;

omsettes med en forbindelse som har strukturen

- $NH_2(CH_2)_pCOOR^{11}$, $NH[(CH_2)_qCOOR^{11}]_2$ eller $NH_2CH(COOR^{11})(CH_2)_rCOOR^{11}$, hvor
 p, q eller r er 1, 2 eller 3, og R^{11} er en lavere (ar)alkyl;
 35 ved bruk av fremgangsmåter som anvendt i peptidsyntese, f.eks bruk av et koblingsmiddel. Koblingsmidler som kan anvendes inkluderer 1,1'-karbonyldiimidazol, N-etoksykarbonyl-2-etoksy-1,2-dihydrokinolin.

En forbindelse av formel (I) hvor

X er SR^1 , NR^1R^2 eller C_1-C_7 alkyl;

5 Y er SR^1 , NR^1R^2 , C_1-C_7 alkyl;

B er O eller CH_2 ;

R^3 og R^4 er hydrogen eller sammen danner en binding; og

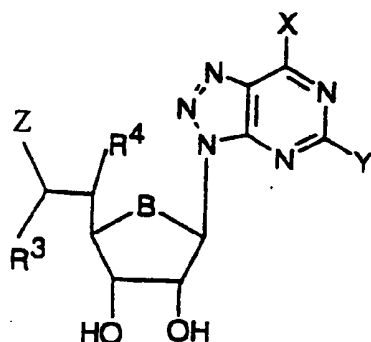
A er $C(O)NH(CH_2)_pCOOR^{11}$, $C(O)N[(CH_2)_qCOOR^{11}]_2$ eller

10 $C(O)NHCH(COOR^{11})(CH_2)_rCOOR^{11}$ hvor p, q og r er 1, 2 eller 3, og R^{11} er lavere (ar)alkyl,

oppnås i dette trinnet.

Disse forbindelsene som oppnås under trinn D(i) er nye, og er mellomprodukter ifølge

15 oppfinnelsen og er således kjennetegnet ved at de har formelen:



20 hvor B, X, Y, R^1 , R^2 , R^3 og R^4 er som definert i krav 1, og Z er valgt fra $COOR^{11}$,

$C(O)NH(CH_2)_pCOOR^{11}$, $C(O)N[(CH_2)_qCOOR^{11}]_2$ og

$C(O)NHCH(COOR^{11})(CH_2)_rCOOR^{11}$, hvor p, q og r er 1, 2 eller 3, og R^{11} er en lavere

30 (ar)alkyl.

Grupper R^{11} som kan nevnes inkluderer metyl, etyl, isopropyl, t-butyl og benzyl.

Koblingsreaksjonen utføres i et egnet oppløsningsmiddel ved en temperatur mellom -15

og 120°C. Dicykloheksylkarbodiimid eller brom-tris-pyrrolidinofosfoniumheksafluor-

35 fosfat i N,N-dimetylformamid (DMF) blir fortrinnsvis benyttet ved en temperatur mellom 0°C og romtemperatur.

(ii) Produktet av formel (I) i trinn (i) deforestres hvilket gir en forbindelse av formel (I) hvor

B er O eller CH₂;

5 X er NR¹R², SR¹ eller C₁-C₇ alkyl;

Y er SR¹, NR¹R² eller C₁-C₇ alkyl;

R¹ og R² er hver og uavhengig H, eller C₁-C₇ alkyl eventuelt substituert på eller innenfor alkylkjeden med én eller flere av O, S, N eller halogen;

R³ og R⁴ er begge H, eller R³ og R⁴ danner sammen en binding; og

10

A er C(O)NH(CH₂)_pCOOH, C(O)N[(CH₂)_qCOOH]₂, eller

C(O)NHCH(COOH)(CH₂)_rCOOH hvor p, q og r hver og uavhengig er 1, 2 eller 3.

Grupper R¹¹ som kan nevnes inkluderer metyl, etyl, isopropyl, t-butyl og benzyl. Grupper
 15 R¹¹ kan fjernes ved hydrolyse ved bruk av sure eller basiske betingelser. Basisk hydrolyse kan utføres ved bruk av metallhydroksyder eller kvaternære ammoniumhydroksyder slik som natriumhydroksyd i et oppløsningsmiddel slik som vandig etanol ved en temperatur mellom 10 og 100°C. Det foretrekkes litiumhydroksyd i vandig tetrahydrofuran ved omgivelsestemperatur. Sur hydrolyse kan utføres ved bruk av mineralsyre slik som HCl
 20 eller sterk organisk syre slik som trifluoreddiksyre i et egnet oppløsningsmiddel f.eks vandig 1,2-dioksan. Benzylgrupper kan fjernes ved hydrogenolyse ved bruk av overgangsmetallkatalysatorer, f.eks palladium på trekull under en atmosfære av hydrogen, ved et trykk mellom 1 og 5 bar, i et egnet oppløsningsmiddel slik som eddiksyre. Det foretrekkes R¹¹ = t-butyl og hydrolyse ved bruk av trifluoreddiksyre i
 25 diklormetan.

E)

(i) Produktet oppnådd i trinn C(ii) redusere, hvilket gir en forbindelse av formel (I) hvor:

B, X, Y, R¹ og R² er som definert i trinn C(ii) ovenfor;

30 A er COOH; og

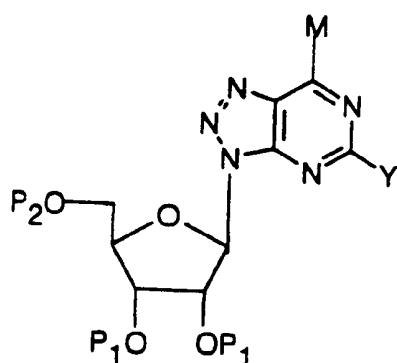
R³ og R⁴ er begge hydrogen.

Reduksjonsmetoder som kan anvendes inkluderer hydrogenering ved bruk av overgangsmetallkatalysatorer, f.eks palladium på trekull under en atmosfære av hydrogen i et
 35 egnet oppløsningsmiddel slik som eddiksyre ved et trykk fra 1 til 5 bar. Fortrinnsvis benyttes diimid utviklet fra en egnet forløper slik som 2,4,6-triisopropylbenzensulfonyl-

hydrazid ved en temperatur mellom 60 og 100°C, i et oppløsningsmiddel av tetrahydrofuran (THF).

F)

(i) Et hensiktsmessig beskyttet 5-amino-1-(β-D-ribo-furanosyl)-1,2,3-triazol-4-karboksamid, fortrinnsvis 5-amino-1-[2,3-O-(1-metyletyldien)-β-D-ribo-furanosyl]-1,2,3-triazol-4-karboksamid behandles med en base fulgt av en behandling med en ester som har formelen R^1COOR^5 hvor R^1 er som definert i struktur (I) og R^5 er en lavere alkyl. Deretter foretas beskyttelse hvilket gir en forbindelse av formel (IX)



(IX)

hvor

Y er C_1-C_7 alkyl;

P_1 er en beskyttelsesgruppe, og P_1/P_1 danner sammen fortrinnsvis en ring;

P_2 er en beskyttelsesgruppe; og

M er OH.

Beskyttelsesgrupper P_2 som kan nevnes inkluderer lavere alkyl- eller acylgrupper. P_2 er fortrinnsvis acetyl, innført ved behandling med acetylklorid og trietylamin i et egnet oppløsningsmiddel, f.eks. diklormetan ved omgivelsestemperatur. Mest foretrukket er P_1/P_1 isopropyliden og P_2 er acetyl.

(ii) Forbindelsen av formel (IX) hvor M er OH, halogeneres og gruppen $X=NR^1R^2$ innføres ved behandling med en forbindelse av formel HNR^1R^2 i et inert oppløsningsmiddel ved temperaturer fra 0 til 150°C. Deretter fjernes beskyttelsesgruppen P_2 hvilket gir en forbindelse av formel (V) hvor

X er NR^1R^2 ;

R^1 og R^2 er som definert i formel (I);

Y er $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkyl;

B er O; og

- 5 P_1 er en beskyttelsesgruppe, og fortrinnsvis danner P_1/P_1 sammen en ring. Mest foretrukket er det tilfelle hvor P_1/P_1 er isopropyliden.

- Halogeneringsmidler som kan nevnes inkluderer P(III) eller P(V), eller S(II) eller S(IV) halogenider slik som fosfortriklorid ved temperaturer fra 0 til 150°C. Reaksjonene kan
10 utføres i halogeneringsmidlet som oppløsningsmiddel eller andre inerte oppløsningsmidler slik som metylenklorid. Det foretrekkes tonylklorid i DMF/kloroform ved tilbakeløp.

- Et foretrukket oppløsningsmiddel som benyttes for innføringen av gruppen $\text{X}=\text{NR}^1\text{R}^2$ er 1,4-dioksan ved en temperatur på 100°C. Beskyttelsesgruppen P_2 kan fjernes under disse
15 betingelsene. Den kan alternativt fjernes ved bruk av sure eller basiske hydrolytiske metoder.

Fortrinnsvis anvendes ammoniakk i metanol ved omgivelsestemperatur.

- 20 (iii) Produktet av formel (V) i trinn (ii) utsettes for de samme reaksjonene som beskrevet i trinnene C(i) og (ii) hvilket gir en forbindelse av formel (I) hvor

X er NR^1R^2 ;

R^1 og R^2 er som definert i formel (I);

- 25 B er O;

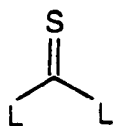
Y er $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkyl;

A er COOH ; og

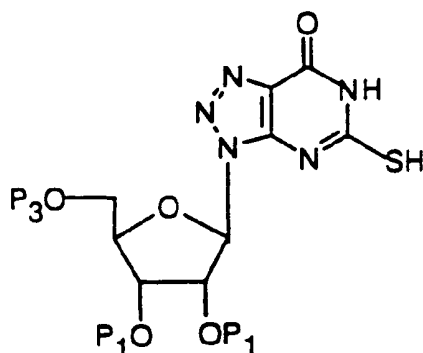
R^3 og R^4 danner sammen en binding.

- 30 G)

- (i) En egnet beskyttelsesgruppe P_3 ble innført i et beskyttet 5-amino-1-(β -D-ribo-furanosyl)-1,2,3-triazol-4-karboksamid, fortrinnsvis 5-amino-1-[2,3-O-(1-metyletyliden)- β -D-ribo-furanosyl]-1,2,3-triazol-4-karboksamid. Det resulterende mellomproduktet ble behandlet med en base, fortrinnsvis natriumhydrid, fulgt av behandling med en reagens av
35 formelen



- 5 hvor L er en avspaltningsgruppe, fortrinnsvis imidazolyl, hvilket gir en forbindelse av formel (X)



(X)

- 20 hvor
 P₁ er en beskyttelsesgruppe, fortrinnsvis hvor P₁/P₁ sammen danner en ring; og
 P₃ er en beskyttelsesgruppe, fortrinnsvis en silylgruppe.

Mest foretrukket er det tilfelle hvor P₁/P₁ er isopropyliden og P₃ er t-butyldimetylsilyl.

25 (ii) Produktet av formel (X) i trinn (i) ble behandlet med en base slik som butyllitium i et inert oppløsningsmiddel slik som THF ved en temperatur mellom -20 og 50°C, fulgt av behandling med et alkyleringsmiddel R¹G hvor G er en avspaltningsgruppe, slik som et halogen, og hvor R¹ er som definert i formel (I).

30 Fortrinnsvis benyttes natriumhydrid som en base, i DMF ved omgivelsestemperatur, og G er iod.

Deretter fjernes P₃ fra den ovenfor angitte forbindelse og erstattes med en ny
 35 beskyttelsesgruppe P₂. P₂ er fortrinnsvis en acylgruppe.

P_3 er fortrinnsvis en silylgruppe, som fjernes ved behandling med fluoridion, og erstattes med en acylgruppe. Mest foretrukket blir P_3 som er en t-butyldimetylsilylgruppe, fjernet ved omsetning med tetra-n-butylammoniumfluorid i THF fulgt av innføring av en beskyttelsesgruppe P_2 ved omsetning med acetylklorid i diklormetan ved
 5 omgivelsestemperatur. Halogenering blir tilslutt utført og dette gir en forbindelse av formel (IX)

hvor

M er en avspaltningssgruppe, f.eks et halogen og fortrinnsvis klor;

10 P_1 er en beskyttelsesgruppe, fortrinnsvis danner P_1/P_1 sammen en ring; og

P_2 er en beskyttelsesgruppe, fortrinnsvis acetyl; og

Y er SR^1 .

Halogeneringsmidler som kan nevnes inkluderer P(III) eller P(V), eller S(II) eller S(IV)
 15 halogenider slik som fosfortriklorid ved en temperatur fra 0 til 150°C. Reaksjonene kan utføres i halogeneringsmidlet som oppløsningsmiddel eller andre inerte oppløsningsmidler slik som metylenklorid. Fortrinnsvis benyttes tionylklorid i DMF/kloroform ved tilbakebøl.

20 (iii) Produktet i trinn (ii) ble omsatt med en alkylnukleofil, f.eks en Grignard-reagens i et inert oppløsningsmiddel slik som THF ved en temperatur mellom -20 og 150°C. Alkylnukleofilen er fortrinnsvis en alkyltinforbindelse benyttet i nærvær av en Pd(II) katalysator. Deretter ble beskyttelsesgruppen P_2 fjernet hvilket ga en forbindelse av formel (V) hvor

25

X er C_1-C_7 alkyl;

Y er SR^1 ;

R^1 er som definert for formel (I);

B er O; og

30 P_1 er en beskyttelsesgruppe, fortrinnsvis hvor P_1/P_1 sammen danner en ring, som mest foretrukket er isopropyliden.

Beskyttelsesgruppen P_2 kan fjernes ved sure eller basiske hydrolytiske metoder.

Fortrinnsvis er P_2 acetyl, og fjernes ved behandling med ammoniakk i metanol ved

35 omgivelsestemperatur.

H)

(i) En forbindelse av formel (I) hvor

X er NR^1R^2 ;

Y er SR^1 ;

5 R¹ og R² er som definert i formel (I);

B er O;

R³ og R⁴ er begge hydrogen; og

A er $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{COOR}^{11})(\text{CH}_2)_r\text{COOR}^{11}$, hvor r er 1, 2 eller 3 og R¹¹ er som definert ovenfor;

10

ble behandlet med et oksydasjonsmiddel slik som magnesiummonoperoksyftalat i et inert oppløsningsmiddel slik som THF ved en temperatur mellom -20 og 100°C, fulgt av behandling med en forbindelse av formel HNR^1R^2 i et inert oppløsningsmiddel ved temperaturer fra 0 til 150°C, hvilket ga en forbindelse av formel (I) hvor

15

X er NR^1R^2 ;

Y er NR_1R^2 ;

B er O;

R³ og R⁴ er begge hydrogen; og

20 A er $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{COOR}^{11})(\text{CH}_2)_r\text{COOR}^{11}$, hvor r er 1, 2 eller 3, og R¹¹ er som definert i trinn D) ovenfor.

m-klorperoksybenzosyre blir fortrinnsvis benyttet som et oksydasjonsmiddel i et oppløsningsmiddel av etanol ved omgivelsestemperatur, og fortregningen utføres i 1,4-dioksan ved 100°C.

25

I)

En forbindelse av formel (I) hvor

30

X er SR^1 ;

Y er SR^1 ;

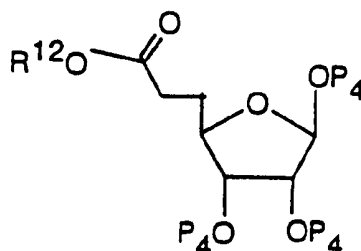
B er O;

R³ og R⁴ er begge hydrogen; og

A er COOH ;

35

kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse av formel (II) hvor R¹ er som definert i formel (I), med en forbindelse av formel (XI)



(XI)

hvor

R^{12} er en lavere (ar)alkyl og P_4 er en beskyttelsesgruppe slik som en acetylgruppe.

Reaksjonen kan utføres ved oppvarming av forbindelsene sammen i nærvær av en syre slik som trikloreddiksyre ved redusert trykk og ved en temperatur mellom 50 og 175°C. Fortrinnsvis er R^{12} etyl, P_4 er acetyl og reaksjonen utføres ved 140°C i nærvær av p-toluensulfonsyre under vannpumpevakuum.

Beskyttelsesgruppene og gruppen R^{12} kan deretter fjernes ved hydrolyse under sure eller basiske betingelser, hvilket gir en forbindelse av formel (I) hvor

X er SR^1 ;

Y er SR^1 ;

R^1 er som definert for formel (I);

B er O;

R^3 og R^4 er begge hydrogen; og

A er COOH.

Eksempler på hydrolyseringsmidler og -betingelser som kan benyttes er metallalkoksyder i alkohol ved temperaturer mellom 0 og 100°C, eller trifluoreddiksyre i diklormetan kan alternativt benyttes. Fortrinnsvis er R^{12} etyl og P_4 er acetyl, og litiumhydroksyd i vandig tetrahydrofuran benyttes ved omgivelsestemperatur.

En forbindelse av formel (XI) som er ett av utgangsmaterialene i dette reaksjonstrinnet, blir innledningsvis fremstilt fra (E)-metyl 5,6-dideoksy-2,3-O-(1-metyletyliden)-β-D-ribo-hept-5-enofuranosiduronsyre, etylester ved hydrolyse med en vandig syre, f.eks

vandig eddiksyre og omsetning med et acyleringsmiddel slik som acetylklorid i nærvær av en base f.eks pyridin og et egnet oppløsningsmiddel f.eks metylenklorid, fulgt av reduksjon, f.eks hydrogenering ved anvendelse av overgangsmetallkatalysatorer slik som palladium på karbon under en atmosfære av hydrogen i et egnet oppløsningsmiddel, f.eks
 5 etanol ved et trykk mellom 1 og 3 bar.

J)

En forbindelse av formel (I) hvor

- 10 X er NR^1R^2 ;
 Y er SR^1 ;
 R^1 og R^2 er som definert i formel (I);
 B er O eller CH_2 ;
 R^3 og R^4 er begge hydrogen; og
 15 A er 5-tetrazolyl;

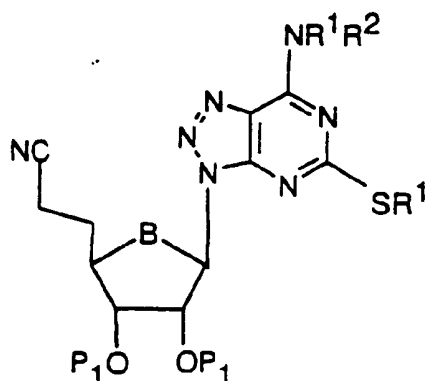
ble fremstilt som følger.

- Produktet i trinn A(iii) eller produktet i trinn B(ii), dvs en forbindelse av formel (V) hvor
 20 B er O eller CH_2 og X og Y er som definert i formel (V) ovenfor, og P_1 er en beskyttelsesgruppe, fortrinnsvis hvor P_1/P_1 sammen danner en ring, ble oksydert fulgt av en olefineringsreaksjon og en etterfølgende reduksjon.

- Oksydasjonsmetoder som kan nevnes inkluderer Swern-reaksjonen og bruk av Dess
 25 Martin-reagensen i passende oppløsningsmidler ved temperaturer mellom -78 og 120°C. Pfitzner-Moffatt-oksydasjonen ble fortrinnsvis utført i et oppløsningsmiddel av DMSO ved omgivelsestemperatur ved bruk av en forbindelse av formel (V) hvor P_1/P_1 er isopropyliden. Olefineringsmetoder som kan nevnes inkluderer Petrson-reaksjonen og Horner Emmons-reaksjonen. Det foretrekkes en Wittig-reaksjon med fosforylid-
 30 forbindelsen (trifenylfosforanyliden)acetonitril. Reduksjonsmetoder som kan nevnes inkluderer hydrogenering ved bruk av overgangsmetallkatalysatorer slik som platina under en atmosfære av hydrogen i et egnet oppløsningsmiddel f.eks eddiksyre ved temperaturer mellom 0 og 100°C. Det foretrekkes palladium på trekull under et trykk på 4 bar i et oppløsningsmiddel av etanol ved omgivelsestemperatur.

35

Det således oppnådde produkt var en forbindelse av formel (XII)



(XII)

hvor

B er O eller CH₂;

- 15 P₁ er en beskyttelsesgruppe, fortrinnsvis hvor P₁/P₁ sammen danner en ring og mest foretrukket hvor P₁/P₁ er isopropyliden; og
R¹ og R² er som definert i formel (I).

- Denne forbindelsen av formel (XII) ble omsatt med et azid slik som natriumazid i et inert
20 oppløsningsmiddel, f.eks DMF, ved en temperatur mellom 0 og 175°C. Isopropyliden er en foretrukket beskyttelsesgruppe. Fortrinnsvis anvendes tributyltinazid i toluen ved en temperatur på 100°C.

- Beskyttelsesgruppene blir deretter fjernet ved behandling med en mineralsyre eller
25 organisk syre i et inert oppløsningsmiddel ved en temperatur mellom 0 og 100°C. Trifluoreddiksyre i diklormetan blir fortrinnsvis benyttet ved omgivelsestemperatur.

Et produkt av formel (I) hvor

X er NR¹R²;

- 30 Y er SR¹;

R¹ og R² er som definert i formel (I);

B er O eller CH₂;

R³ og R⁴ er begge hydrogen; og

A er 5-tetrazolyl;

35

ble således oppnådd.

K)

En forbindelse av formel (I) hvor

X er SR^1 , NR^1R^2 eller C_1-C_7 alkyl;

5 Y er SR^1 , NR^1R^2 eller C_1-C_7 alkyl;

R^1 og R^2 er som definert i formel (I);

B er CH_2 eller O;

R^3 og R^4 danner sammen en binding; og

A er $COOR^{11}$ hvor R^{11} er som definert i formel (I) ovenfor;

10

reduseres hvilket gir en forbindelse av formel (VIII) hvor

R^3 og R^4 er hydrogen; og

X, Y, B, A, R^{11} og P_1 er som definert ovenfor.

15

Reduksjonsmetoder som kan nevnes inkluderer hydrogenering ved bruk av overgangsmetallkatalysatorer, f.eks palladium på trekull under en atmosfære av hydrogen i et egnet oppløsningsmiddel slik som eddiksyre ved et trykk fra 1 til 5 bar. Fortrinnsvis benyttes diimid utviklet fra en egnet forløper slik som 2,4,6-triisopropylbenzensulfonylhydrazid

20

ved en temperatur mellom 60 og 100°C, i et oppløsningsmiddel av tetrahydrofuran.

(ii) Produktet i trinn (i) utsettes for de samme reaksjonsbetingelsene som beskrevet i trinn D(ii) hvilket gir en forbindelse av formel (i) hvor

25

X er SR^1 , NR^1R^2 eller C_1-C_7 alkyl;

Y er SR^1 , NR^1R^2 eller C_1-C_7 alkyl;

R^1 og R^2 er som definert i formel (I);

B er CH_2 eller O; og

A er $COOH$.

30

Forbindelsene av formel (I) samt salter og prolegemidler slik som estere eller amider derav, kan isoleres fra deres reaksjonsblandinger ved bruk av konvensjonelle teknikker.

35

Salter av forbindelsene av formel (I) kan dannes ved omsetning av den frie syre, eller et salt derav, eller den frie basen, eller et salt eller derivat derav, med én eller flere ekvivalenter av den passende basen eller syren. Reaksjonen kan utføres i et oppløsningsmiddel eller medium hvori saltet er uoppløselig eller i et oppløsningsmiddel hvori saltet er

oppløselig, f.eks vann, etanol, tetrahydrofuran eller dietyleter, som kan fjernes i vakuum, eller ved frysetørking. Reaksjonen kan også være en metateseprosess eller den kan utføres på en ionevekslerharpiks. De ikke-toksiske, fysiologisk akseptable saltene foretrekkes, skjønt andre salter kan være nyttige, f.eks ved isolering eller rensing av produktet.

Farmasøytisk akseptable estere av forbindelsene av formel (I) kan fremstilles ved konvensjonelle teknikker, f.eks forestring eller transforestring.

Farmasøytisk akseptable amider av forbindelsene av formel (I) kan fremstilles ved konvensjonelle teknikker, f.eks omsetning av en ester av den tilsvarende syren med ammoniakk eller et passende amin.

Oppfinnelsen vil nå bli beskrevet mer detaljert ved hjelp av følgende eksempler, som ikke skal begrense oppfinnelsen.

Temperaturer er angitt i grader Celsius i eksemplene dersom intet annet er angitt.

EKSEMPLER

20

Eksempel 1

[1R-(α (E),2 β ,3 β ,4 α)]-3-[4-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentyl]-2-propensyre, natriumsalt]

25 a) **2-(propyltio)-4,6(1H,5H)-pyrimidindion**

Propyliodid (136 ml) ble tilsatt til en suspensjon av 4,6-dihydroksy-2-merkaptopyrimidin (200 g) i vann (800 ml), inneholdende natriumhydroksyd (55,6 g). Reaksjonsblandingen ble omrørt i to uker, deretter konsentrert til halvt volum, 2 N saltsyre ble tilsatt og produktet isolert ved filtrering (167 g).

MS (EI): 186 (M^+ , 100 %).

b) **6-hydroksy-5-nitro-2-(propyltio)-4(1H)-pyrimidindion**

Produktet i trinn a) (70 g) ble tilsatt langsomt til isavkjølt rykende salpetersyre (323 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time, deretter helt på is og produktet isolert ved
 5 filtrering (65 g).

MS (EI): 231 (M^+), 41 (100 %).

c) **4,6-diklor-5-nitro-2-(propyltio)pyrimidin**

10 N,N-dietylanilin (150 ml) ble tilsatt dråpevis til en omrørt suspensjon av produktet i trinn b) (134 g) i fosforylchlorid (500 ml) og den resulterende oppløsning oppvarmet ved tilbaketilbake i 1 time. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble helt på is, deretter ekstrahert med dietyleter (3 x 500 ml). De kombinerte ekstraktene ble tørket og konsentrert.
 15 Kromatografi (SiO_2 , isoheksan:dietyleter, 19:1 som elueringsmiddel) ga undertittel-forbindelsen (128 g).

MS (EI): 271, 269, 267 (M^+), 41 (100 %).

 20 d) **[3aS-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)] 5-[6-klor-5-nitro-2-(propyltio)-pyrimidin-4-yl]-tetrahydro-2,2-dimetyl-4,7-metano-1,3-dioksolo[4,5-c]pyridin-6(3aH)-on**

Natriumhydrid (60 %, 4,00 g) ble tilsatt porsjonsvis til [3aS-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)] tetrahydro-2,2-dimetyl-4,7-metano-1,3-dioksolo[4,5-c]pyridin-6-(3aH)-on (18,3 g) i THF (500 ml).
 25 Under omrøring i 1 time ble oppløsningen tilsatt dråpevis til produktet i trinn c) (54,0 g) i THF (500 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 45 minutter, deretter konsentrert og rensset ved kromatografi (SiO_2 , diklormetan:isoheksan, 3:2 som elueringsmiddel) hvilket ga undertittelforbindelsen (79,2 g).

30 MS (APCI) 417, 415 ($M+H$)⁺, 415 (100 %).

 e) **[3aS-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)] 5-[5-amino-6-klor-2-(propyltio)-pyrimidin-4-yl]-tetrahydro-2,2-dimetyl-4,7-metano-1,3-dioksolo[4,5-c]pyridin-6(3aH)-on**

35 Redusert jernpulver (50 g) ble tilsatt til en oppløsning av produktet i trinn d) (50,0 g) i iseddik (1,8 l) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved tilbaketilbake i 15 minutter. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten opptatt i eter (2 l) og deretter

vasket med natriumbikarbonatoppløsning (2 x 1 l). Den organiske fasen ble tørket og konsentrert og dette ga undertittelforbindelsen (42,6 g).

MS (APCI) 387, 385 ($M+H^+$), 385 (100 %).

5

f) **[3aR-(3 α ,4 α ,6 α ,6a α)]-6-[5-amino-6-klor-2-(propyltio)-4-pyrimidinyl-amino]-tetrahydro-2,2-dimetyl-4H-cyklopenta-1,3-dioksol-4-metanol**

Natriumborhydrid (8,37 g) ble tilsatt til en isavkjølt oppløsning av produktet i trinn e) (42,6 g) i metanol (1,3 l). Etter omrøring i 1 time ble oppløsningen helt i vann (2 l) og ekstrahert med dietyler (2 x 1 l). De kombinerte ekstraktene ble tørket og konsentrert. Rensing (SiO₂, diklormetan:etylacetat, 1:1 som elueringsmiddel) ga undertittel-

15 MS (APCI) 419, 417 ($M+H^+$), 417 (100 %).

g) **[3aR-(3 α ,4 α ,6 α ,6a α)]-6-[7-klor-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-2,2-dimetyl-4H-cyklopenta-1,3-dioksol-4-metanol**

20 Isoamylnitritt (24,9 ml) ble tilsatt til en oppløsning av produktet i trinn f) (36,0 g) i acetonitril (80 ml) og oppløsningen oppvarmet ved 70°C i 1 time. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble konsentrert og rensset (SiO₂, diklormetan:etylacetat, 4:1 som elueringsmiddel) og dette ga undertittelforbindelsen (33,6 g).

25 MS (EI) 401, 399 ($M+H^+$), 43 (100 %).

h) **[3aR-(3 α ,4 α ,6 α ,6a α)]-6-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-2,2-dimetyl-4H-cyklopenta-1,3-dioksol-4-metanol**

30

Produktet fra trinn g) (16,75 g) og n-butylamin (30 ml) i 1,4-dioksan (500 ml) ble oppvarmet under tilbaketilbake i 1 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten rensset (SiO₂, diklormetan:etylacetat, 4:1 som elueringsmiddel) og dette ga undertittel-

35

MS (APCI) 437 ($M+H^+$, 100 %)

i) **[3aR-(3a α ,4 α (E),6 α ,6 α)]-3-[6-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo [4,5-d]pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-2,2-dimetyl-4H-cyklopenta-1,3-dioksol-4-yl]-2-propensyre, 1,1-dimetylester**

5 En omrørt oppløsning av produktet i trinn h) (0,5 g), pyridin (0,093 ml) og trifluor-eddiksyre (0,048 ml) i DMSO (25 ml) ble behandlet med 1,3-dicykloheksylkarbodiimid (0,72 g) og blandingen omrørt ved romtemperatur i 24 timer. (t-butoksykarbonyl-metylen)trifenylfosforan (0,69 g) ble tilsatt og reaksjonsblanding omrørt i ytterligere 18 timer. Reaksjonsblanding ble avkjølt til 0°C, fortynnet med etylacetat (100 ml) og
10 oksalsyre (0,51 g) ble tilsatt. Etter 30 min ble blandingen filtrert og filtratet vasket med mettet natriumbikarbonatoppløsning (100 ml), tørket og konsentrert. Kromatografi (SiO₂, heksan:etylacetat, 5:1 som elueringsmiddel) ga undertittelforbindelsen (0,55 g)

MS (FAB): 533 (M+H⁺, 100 %).

15

j) **[1R-(1 α (E),2 β ,3 β ,4 α)]-3-[4-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo [4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentyl]-2-propensyre, natriumsalt**

En oppløsning av produktet fra trinn i) (0,8 g) i 50 % vandig trifluoreddiksyre (100 ml)
20 ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer. Reaksjonsblanding ble konsentrert og produktet omkrystallisert fra etylacetat (30 ml). Den frie syren ble opptatt i metanol: vann (2:3, 30 ml) og påført på en Dowex 50 x 100 ionevekslerharpiks (natriumform), ved eluering med vann. Lyofilisering ga tittelsaltet som et fargeløst fast stoff (0,43 g).

25 NMR δ H (d₆-DMSO): 6,59 (1H, dd), 5,89 (1H, d), 4,94 (1H, m), 4,45 (1H, t), 4,12 (1H, t), 3,45 (2H, m), 2,83 (3H, m), 2,47 (1H, m), 2,00 (1H, m), 1,5 (4H, m), 1,20 (2H, m), 0,82 (3H, t), 0,71 (3H, t).

30 EKSEMPEL 2

[1R-(1 α (E),2 β ,3 β ,4 α)]-N-[3-[4-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo [4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentyl]-2-propenoyl]-L-asparaginsyre, dinatriumsalt

35 a) **[1R-(1 α (E),2 β ,3 β ,4 α)]-N-[3-[4-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo [4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentyl]-2-propenoyl]-L-asparaginsyre, bis(1,1-dimetyletyl)ester**

L-asparaginsyre-di-tertiær butylesterhydroklorid (0,46 g) og trietylamin (0,23 ml) ble tilsatt til en oppløsning av forbindelsen i eksempel 1 (0,6 g) i DMF (25 ml). 1-hydroksybenzotriazol (0,22 g) ble tilsatt og oppløsningen avkjølt i et isbad før tilsetning av 1,3-dicykloheksylkarbodiimid (0,34 g). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0° i 30 min og deretter ved romtemperatur i 3 dager. Etter fjerning av oppløsningsmidlet ga kromatografi (SiO₂, kloroform:metanol, 40:1 som elueringsmiddel) undertittelforbindelsen (0,63 g)

MS (FAB): 664 (M+H⁺), 57 (100 %).

b) [1R-(1α(E),2β,3β,4α)]-N-[3-[4-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentyl]-2-propenoyl]-L-asparaginsyre, dinatriumsalt

15

En oppløsning av produktet fra trinn a) (0,60 g) i diklormetan (30 ml) inneholdende trifluoreddiksyre (30 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Oppløsningen ble konsentrert og resten rensset (HPLC Nova-Pak® C18 kolonne, 0,1 % vandig ammoniumacetat:metanol, 50:50 til 0:100 over 15 min som elueringsmiddel) og dette ga tittelsaltet som et fargeløst fast stoff (0,19 g).

20

NMR δH (d₆-DMSO): 6,74 (1H, dd), 6,12 (1H, d), 5,07 (1H, m), 4,38 (1H, m), 4,05 (1H, t), 3,95 (2H, m), 3,12 (2H, t), 2,85 (1H, m), 2,49 (1H, m), 2,30-2,45 (2H, m), 2,0 (1H, m), 1,75 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,47 (2H, m), 1,0 (3H, t), 0,98 (3H, t).

25

EKSEMPEL 3

[1s-(1α,2β,3β,4α)]- 4-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentanpropansyre, natriumsalt

30

a) [1S-(1α(E),2β,3β,4α)]-3-[4-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentyl]-2-propensyre, etylester

35

En omrørt oppløsning av produktet i trinn 1h) (0,6 g), pyridin (0,112 ml) og trifluoreddiksyre (0,058 ml) i DMSO (25 ml) ble behandlet med 1,3-dicykloheksylkarbodiimid (0,87 g) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. (Karbetoksymetylen) trifenyfosforan (0,90 g) ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt i ytterligere 18 timer.

Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0°, fortynnet med etylacetat (100 ml) og oksalsyre (0,51 g) ble tilsatt. Etter 30 min ble blandingen filtrert og filtratet vasket med mettet natriumbikarbonatoppløsning (100 ml), tørket og konsentrert. Resten ble opptatt i diklor-
 5 metan (50 ml)/trifluoreddiksyre (50 ml) og omrørt natten over. Oppløsningsmidlet ble fjernet og resten rensset ved kromatografi (SiO₂, diklormetan:etylacetat, 1:1 som elueringsmiddel) og dette ga undertittelforbindelsen (0,36 g).

MS (FAB): 465 (M+H⁺, 100 %).

- 10 b) **[1S-(1α,2β,3β,4α)]-4-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentanpropansyre, etylester**

2,4,6-triisopropylbenzensulfonohydrazid (0,50g) ble tilsatt til en oppløsning av produktet i trinn a) (0,35 g) i tørr THF (175 ml) og den resulterende oppløsning oppvarmet ved 70°
 15 i 3 timer. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble rensset ved kromatografi (SiO₂, diklormetan:etylacetat, 1:1 som elueringsmiddel) og dette ga undertittelforbindelsen (0,16 g).

MS (EI): 466 (M⁺), 43 (100 %).

20

- c) **[1S-(1α,2β,3β,4α)]-4-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentanpropansyre, natriumsalt**

Litiumhydroksymonohydrat (14 mg) ble tilsatt til en oppløsning av produktet i trinn b)
 25 (0,16 g) i THF (10 ml)/vann (10 ml). Oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer før fjerning av oppløsningsmidlet i vakuum. Rensing (HPLC Nova-Pak® C18 kolonne, 0,1 % vandig ammoniumacetat:metanol 50:50 til 0:100 over 15 min som elueringsmiddel) ga tittelsyren som ble opptatt i metanol (2 ml) og 1 N natriumhydroksydoppløsning (0,28 ml) ble tilsatt. Oppløsningen ble konsentrert og dette ga
 30 tittelsaltet (0,13 g).

MS (ESI): 439 (M-Na+H⁺, 100 %)

NMR δH (D₂O) 5,07 (1H, m), 4,65 (1H, t), 4,08 (2H, t), 3,49 (2H, t), 3,05 (2H, m),
 35 2,62 (1H, m), 2,36 (2H, m), 2,17 (1H, m), 2,00 (1H, m), 1,70 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,61 (2H, m), 1,40 (2H, m), 1,00 (3H, t), 0,97 (3H, t).

EKSEMPEL 4

[1R-(1 α (E),2 β ,3 β ,4 α)]-3-[4-[7-(butylamino)-5-(pentyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentyl]-2-propensyre, natriumsalt

5

a) 2-(pentyltio)-4,6(1H,5H)-pyrimidindion

Til en oppløsning av 4,6-dihydroksy-2-merkaptopyrimidin (14,4 g) i 2 N natriumhydroksydoppløsning (100 ml) ble det tilsatt pentyliodid (15,6 ml) i etanol (25 ml) og
 10 den resulterende reaksjonsblanding ble omrørt ved romtemperatur i 4 dager. Etanolen ble fjernet ved redusert trykk og N,N-dimetylformamid (80 ml) og pentyliodid (1,56 ml) ble tilsatt og deretter ble reaksjonsblandingen omrørt i ytterligere 16 timer. Oppløsningen ble gjort sur ved tilsetning av 2 N HCl oppløsning og det vandige laget dekantert. Den resterende gummien ble oppløst i metanol og inndampet til tørrhet og deretter
 15 azeotropbehandlet med toluen (x2). Det faste stoffet ble triturerert med eter, filtrert og tørket og dette ga undertittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (11,9 g).

MS (EI) 214 (M^+), 144 (100 %).

20 **b) 6-hydroksy-5-nitro-2-(pentyltio)-4(1H)-pyrimidinon**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1b) ved bruk av produktet i trinn a).

MS (EI): 259 (M^+), 43 (100 %).

25

c) 4,6-diklor-5-nitro-2-(pentyltio)-pyrimidin

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1c) ved bruk av produktet i trinn b).

30 MS (FAB): 295, 297, 299 ($M+H^+$), 41 (100 %).

d) [3aS-(3 α 4 β ,7 β ,7 α)]-5-[6-klor-5-nitro-2-(pentyltio)-pyrimidin-4-yl]-tetrahydro-2,2-dimetyl-4,7-metano-1,3-dioksolo[4,5-c]pyridin-6(3aH)-on

35 Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1d) ved bruk av produktet i trinn c).

MS (FAB): 445, 443 ($M+H^+$), 443 (100 %).

e) **[3aS-(3a α 4 β ,7 β ,7a α)]-5-[5-amino-6-klor-2-(pentyltio)-pyrimidin-4-yl]-
tetrahydro-2,2-dimetyl-4,7-metano-1,3-dioksolo[4,5-c]pyridin-6(3aH)-on**

5 Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1e) ved bruk av produktet i trinn d).

MS (EI): 414, 412 (M^+), 412 (100 %).

f) **[3aS-(3a α 4 α ,6 α ,6a α)]-6-[5-amino-6-klor-2-(pentyltio)-4-pyrimidinylamino]-
10 tetrahydro-2,2-dimetyl-4H-cyklopenta-1,3-dioksol-4-metanol**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1f) ved bruk av produktet i trinn e).

MS (EI): 418, 416 (M^+), 327 (100 %).

15

g) **[3aR-(3a α 4 α ,6 α ,6a α)]-6-[7-klor-5-(pentyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]
pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-2,2-dimetyl-4H-cyklopenta-1,3-dioksol-4-metanol**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1g) ved bruk av produktet i trinn f).

20

MS (APCI): 430, 428 ($M+H^+$), 338 (100 %).

h) **[3aR-(3a α 4 α ,6 α ,6a α)]-6-[7-(butylamino)-5-(pentyltio)-3H-1,2,3-triazolo-
[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-2,2-dimetyl-4H-cyklopenta-1,3-dioksol-
25 4-metanol**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1h) ved bruk av produktet i trinn g).

MS (FAB): 465 ($M+H^+$, 100 %).

30

i) **[3aR-(3a α 4 α (E),6 α ,6a α)]-3-[6-[7-(butylamino)-5-(pentyltio)-3H-1,2,3-triazolo-
[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-2,2-dimetyl-4H-cyklopenta-1,3-dioksol-4-yl]
2-propensyre, 1,1-dimetyler**

35 Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1i) ved bruk av produktet i trinn h).

MS (FAB): 561 ($M+H^+$), 505 (100 %)

j) **[1aR-(1 α (E),2 α ,3 β ,4 α)]-3-[4-[7-(butylamino)-5-(pentyltio)-3H-1,2,3-triazolo-
[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentyl]-2-propensyre, natriumsalt**

5 Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1j) ved bruk av produktet i trinn i).

MS (FAB): 487 (M+Na+H⁺), 465 (100 %).

NMR δ H (d₆-DMSO) 9,00 (1H, t), 6,43 (1H, dd), 5,70 (1H, d), 4,97 (1H, q), 4,32 (1H,
10 t), 3,87 (1H, t), 3,50-3,47 (2H, m), 3,12-3,04 (2H, m), 2,68 (1H, m), 2,38-2,34 (1H, m),
1,93-1,89 (1H, m), 1,64 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,37-1,30 (6H, m), 0,91 (3H, t), 0,87
(3H, t).

EKSEMPEL 5

15

Følgende forbindelse ble fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 4:

**[1R-(1 α (E),2 β ,3 β ,4 α)]-3-[4-[7-(etylaminio)-5-(pentyltio)-3H-1,2,3-triazolo-
[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentyl]-2-propensyre, natriumsalt**

20

a) **[3aR-(3 α ,4 α ,6 α ,6 α)]-6-[7-(butylamino)-5-(pentyltio)-3H-1,2,3-triazolo-
[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-2,2--dimetyl-4H-cyklopenta-1,3-dioksol-4-
metanol**

25 MS (FAB): 437 (M+H⁺, 100 %).

b) **[3aR-(3 α ,4 α (E),6 α ,6 α)]-3-[6-[7-(etylaminio)-5-(pentyltio)-3H-1,2,3-triazolo-
[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-2,2-dimetyl-4H-cyklopenta-1,3-dioksol-4-yl]-
2-propensyre, 1,1-dimetyletylester**

30

MS (FAB): 533 (M+H⁺), 477 (100 %).

c) **[1R-(1 α (E),2 β ,3 β ,4 α)]-3-[4-[7-(etylaminio)-5-(pentyltio)-3H-1,2,3-triazolo-
[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentyl]-2-propensyre, natriumsalt**

35

MS (FAB): 459 (M+Na+H⁺), 437 (100 %).

NMR δ H (d_6 -DMSO) 8,99 (1H, t), 6,55 (1H, dd), 5,76 (1H, d), 4,98 (1H, q), 4,32 (1H, t), 3,90 (1H, t), 3,81-3,50 (2H, m), 3,16-3,08 (2H, m), 2,74-2,70 (1H, m), 2,46-2,37 (1H, m), 1,98-1,89 (1H, m), 1,71-1,67 (2H, m), 1,37-1,24 (4H, m), 1,19 (3H, t), 0,86 (3H, t).

5

EKSEMPEL 6

**[1S-(1 α ,2 β ,3 β ,4 α)]-4-[7-(butylamino)-5-(pentyltio)-3H-1,2,3-triazolo-
[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentanpropansyre, natriumsalt**

10

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 3b) ved bruk av produktet i eksempel 4.

MS (APCI): 467 ($M+H^+$), 295 (100 %).

15 NMR δ H (d_6 -DMSO) 8,97 (1H, t), 4,93-4,86 (1H, m), 4,32 (1H, t), 3,88 (1H, t), 3,49-3,45 (2H, m), 3,07-3,05 (2H, m), 2,28-2,08 (1H, m), 2,01-1,92 (3H, m), 1,74-1,55 (7H, m), 1,37-1,33 (6H, m), 0,90 (3H, t), 0,86 (3H, t).

EKSEMPEL 7

20

**[1S-(1 α ,2 β ,3 β ,4 α)]-4-[7-(Etylamino)-5-(pentyltio)-3H-1,2,3-triazolo-
[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentanpropansyre, natriumsalt**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 3b) ved bruk av produktet i eksempel 5.

25

MS (FAB): 461 ($M + Na + H^+$), 154 (100 %).

30 NMR δ H (d_6 -DMSO) 8,96 (1H, t), 4,91 (1H, q), 4,33 (1H, t), 3,75 (1H, t), 3,51 (2H, m), 3,08-3,06 (2H, m), 2,30-2,24 (1H, m), 2,06-1,93 (3H, m), 1,75-1,55 (5H, m), 1,37-1,09 (4H, m), 1,15 (3H, t), 0,87 (3H, t).

EKSEMPEL 8

**[1r-(1 α ,2 α ,3 β ,5 β)]-3-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo-
[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-5-[2-(1H-tetrazol-5-yl)etyl]-1,2-cyklopentandienol**

a) **[3aR-(3 α ,4 α (E),6 α ,6 α)]-3-[6-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo-
[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,2-dimetyl-tetrahydro-4H-cyklopenta-1,3-dioksol-4-yl]-
2-propenenitril**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1i) ved bruk av produktet i eksempel 1h) og (trifenylfosforanyliden)acetonitril.

MS (EI): 457 (M^+), 414 (100 %).

b) **[3aR-(3 α ,4 α ,6 α ,6 α)]-3-[6-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo-
[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-4H-cyklopenta-1,3-dioksol-4-yl]-
propannitril**

Produktet i trinn a) (0,75 g) i etanol (300 ml) inneholdende 10 % palladium på karbon (0,37 g) ble omrørt under 4 atmosfærer hydrogen i 48 timer. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert hvilket ga undertittelforbindelsen (0,34 g).

MS (FAB): 460 ($M+H^+$, 100 %).

c) **[3aS-(3 α ,4 α ,6 α ,6 α)]-N-butyl-5-(propyltio)-3-[6-[2-(1H-tetrazol-5-yl)etyl]-
tetrahydro-2,2-dimetyl-4H-cyklopenta-1,3-dioksol-4-yl]-3H-1,2,3-triazolo
[4,5-d]-pyrimidin-7-amin**

Produktet i trinn b) (0,40 g) og tributyltinazid (0,70 g) i toluen ble oppvarmet ved tilbakeløp i 48 timer og deretter konsentrert. Rensing ved kromatografi (SiO_2 , diklor-metan:metanol, 95:5 som elueringsmiddel) ga undertittelforbindelsen (0,19 g).

MS (FAB): 503 ($M+H^+$, 100 %).

d) **[1R-(1 α ,2 α ,3 β ,5 β)]-3-[7-(butylamino)-5-propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-5-[2-(1H-tetrazol-5-yl)etyl]-1,2-cyklopentadiol**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1j) ved bruk av produktet i trinn c).

MS (FAB): 463 ($M+H^+$, 100 %).

NMR δ H (d_6 -DMSO) 8,64 (1H, t), 5,11 (1H, m), 4,96 (1H, m), 4,85 (1H, n), 4,38 (1H, m), 3,83 (1H, m), 3,50 (2H, m), 3,07 (2H, m), 2,97 (2H, m), 2,41 (1H, m), 2,00 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,69 (2H, m), 1,61 (2H, m), 1,35 (2H, m), 0,97 (3H, m), 0,91 (3H, t).

EKSEMPEL 9

[1R-(1 α ,2 β ,3 β ,4 α)]-N-[3-[7-(butylamino)-5-propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentyl]propanoyl]-L-asparaginsyre

a) **[1R-(1 α ,2 β ,3 β ,4 α)]-N-[3-[4-[7-(butylamino)-5-propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentyl]propanoyl]-L-asparaginsyre, bis(1,1-dimetyletyl)ester**

N,N-diisopropyletylamin (0,35 ml) ble tilsatt til en oppløsning av L-asparaginsyre-di-tertær-butylester, hydroklorid (0,28 g), brom-tris-pyrrolidinofosfoniumheksafluorofosfat (0,44 g) og produktet i eksempel 3 (0,44 g) i DMF (20 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter konsentrert. Kromatografi (SiO_2 , etylacetat som elueringsmiddel) ga undertittelforbindelsen (0,49 g).

MS (APCI) 666 ($M+H^+$, 100 %).

b) **[1R-(1 α ,2 β ,3 β ,4 α)]-N-[3-[4-[7-(butylamino)-5-propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentyl]propanoyl]-L-asparaginsyre**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 2b) ved bruk av produktet i trinn a).

NMR δ H (d_6 -DMSO) 9,03 (1H, brs), 7,79 (1H, d), 4,92 (1H, m), 4,35 (1H, m), 4,19 (1H, t), 3,75 (2H, m), 3,49 (2H, t), 3,08 (2H, m), 2,43 (1H, m), 2,32 (1H, m), 2,18 (3H, m), 1,91 (1H, m), 1,73 (3H, m), 1,58 (2H, m), 1,34 (2H, m), 1,00 (3H, t), 0,98 (3H, t)

EKSEMPEL 10

[1R-(1 α (E),2 β ,3 β ,4 α)]-N-[3-[4-[7-(heksylamino)-5-propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentyl]propanoyl]-L-asparaginsyre

5

a) **[3aR-(3 α ,4 α ,6 α ,6 α)]-6-[7-(heksylamino)-5-propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-2,2-dimetyl-4H-cyklopenta-1,3-dioksol-4-metanol**

- 10 Natriumborhydrid (1,16 g) ble tilsatt til en isavkjølt oppløsning av produktet i trinn 1e) (5,90 g) i metanol (200 ml). Etter omrøring i 1 time ble oppløsningen konsentrert og resten renset ved kromatografi (SiO₂, dietyleter som elueringsmiddel). Det resulterende mellomproduktet ble opptatt i acetontiril (300 ml) og isoamylnitritt (2,8 ml) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 60°C i 30 minutter og deretter konsentrert og resten
- 15 opptatt i 1,4-dioksan (300 ml). Heksylamin (20 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten renset (SiO₂, dietyleter som elueringsmiddel) og dette ga undertittelforbindelsen (4,69 g).

MS (APCI) 465 (M+H⁺, 100 %).

20

b) **[1R-(1 α (E),2 β ,3 β ,4 α)]-3-[4-[7-(heksylamino)-5-propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentyl]-2-propensyre**

- Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1i) fulgt av fremgangsmåten i eksempel 1j),
- 25 ved bruk av produktet i trinn a).

NMR δ H (D₂O) 9,03 (1H, t), 6,96 (1H, dd), 5,89 (1H, d), 5,31 (1H, s), 5,10 (1H, s), 5,00 (1H, m), 4,29 (1H, t), 4,02 (1H, t), 3,49 (2H, m), 3,01 (2H, m), 2,83 (2H, m), 2,49 (1H, m), 2,01 (1H, m), 1,72 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,29 (6H, m), 0,98 (3H, t), 0,86

30 (3H, t).

c) **[1R-(1 α (E),2 β ,3 β ,4 α)]-N-[3-[4-[7-(heksylamino)-5-propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentyl]2-propenoyl]-L-asparaginsyre, bis(1,1-dimetyletyl)ester**

35

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 9a) ved bruk av produktet i trinn b).

MS (APCI) 6,92 ($M+H^+$, 100 %).

- d) **[1R-(1 α (E),2 β ,3 β ,4 α)]-N-[3-[4-[7-(heksylamino)-5-propyltio)-3H-1,2,3-triazolo
[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentyl]-2-propenoyl]-L-asparagin
syre**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 2b) ved bruk av produktet i trinn c)

NMR δ H (d_6 -DMSO) 7,94 (1H, d), 7,23-7,11 (1H, s), 6,75 (1H, dd), 6,17 (1H, d), 5,19
(1H, s), 5,08 (1H, s), 5,00 (1H, m), 4,31 (2H, m), 3,96 (1H, m), 3,62 (2H, m), 3,07 (2H,
m), 2,81 (1H, m), 2,49-2,31 (3H, m), 2,01 (1H, m), 1,67 (2H, m), 1,61 (2H, m), 1,31
(6H, m), 0,96 (3H, t), 0,85 (3H, t).

EKSEMPEL 11

Følgende forbindelser ble fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1.

- a) **[1R-(1 α (E),2 β ,3 β ,4 α)]-3-[4-[7-(3,3-dimetylbutylamino)-5-propyltio)-3H-1,2,3-
triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentyl]-2-propensyre**
- i) **[3aR-(3 $\alpha\alpha$,4 α ,6 α ,6 $\alpha\alpha$)]-6-[7-(3,3-dimetylbutylamino)-5-propyltio)-3H-1,2,3-
triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-2,2-dimetyl-4H-cyklopenta-1,3-
dioksol-4-metanol**

MS (APCI) 465 ($M+H^+$, 100 %).

- ii) **[3aR-(3 $\alpha\alpha$,4 α (E),6 α ,6 $\alpha\alpha$)]-3-[6-[7-(3,3-dimetylbutylamino)-5-propyltio)-3H-
1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-2,2-dimetyl-4H-cyklopenta-1,3-
dioksol-4-yl]-2-propensyre, 1,1-dimetyletylester**

MS (APCI) 561 ($M+H^+$, 100 %)

- iii) **[1R-(1 α (E),2 β ,3 β ,4 α)]-3-[4-[7-(3,3-dimetylbutylamino)-5-propyltio)-3H-1,2,3-
triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopenyl]-2-propensyre**

NMR δ H (d_6 -DMSO) 8,59 (1H, t), 6,84 (1H, dd), 5,84 (1H, d), 5,03-4,96 (1H, m), 3,98 (1H, m), 3,52 (2H, m), 3,07 (2H, m), 2,81 (1H, m), 2,43 (1H, m), 1,97 (1H, m), 1,75 (2H, m), 1,55 (2H, m), 0,99 (3H, t), 0,95 (9H, s).

5

b) [1R-(1 α (E),2 β ,6 α ,6 α)]-6-[7-(2-metoksy)etylaminio)-5-propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentyl]-2-propensyre

i) [3aR-(3 α ,4 α ,6 α ,6 α)]-6-[7-(2-metoksy)etylaminio)-5-propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-2,2-dimetyl-4H-cyklopenta-1,3-dioksol-4-metanol

10

MS (FAB) 439 ($M+H^+$, 100 %)

ii) [3aR-(3 α ,4 α (E),6 α ,6 α)]-3-[6-[7-(2--metoksy)etylaminio)-5-propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-2,2-dimetyl-4H-cyklopenta-1,3-dioksol-4-yl]2-propensyre, 1,1-dimetyletylester

15

MS (FAB) 535 ($M+H^+$, 100 %).

20

iii) [1R-(1 α (E),2 β ,3 β ,4 α)]-3-[4-[7-(2-metoksy)etylaminio)-5-propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentyl]-2-propensyre.

MS (FAB) 439 ($M+H^+$, 100 %).

25

EKSEMPEL 12

[1R-(1 α ,2 β ,3 β ,4 α)]-N-[3-[4-[7-(heksylamino)-5-propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentylpropanoyl]-L-asparaginsyre

30

a) [1R-(1 α ,2 β ,3 β ,4 α)]-4-[7-(heksylamino)-5-propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentanpropansyre

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 3b) ved bruk av produktet i trinn 10b).

35

MS (APCI) 467 ($M+H^+$, 100 %)

b) **[1R-(1 α ,2 β ,3 β ,4 α)]-N-[3-[4-[7-(heksylamino)-5-propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentylpropanoyl]-L-asparaginsyre, bis(1,1-dimetyletyl)ester**

5 Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 9a) ved bruk av produktet i trinn a).

MS (APCI) 694 (M+H⁺, 100 %)

c) **[1R-(1 α ,2 β ,3 β ,4 α)]-N-[3-[4-[7-(heksylamino)-5-propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentylpropanoyl]-L-asparaginsyre**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 2b) ved bruk av produktet i trinn b).

15 NMR δ H (d₆-DMSO) 8,90 (1H, br s), 7,61 (1H, d), 4,97 (1H, m), 4,36 (1H, t), 4,21 (1H, m), 3,47 (2H, m), 3,77 (1H, m), 3,07 (2H, t), 2,51 (2H, m), 2,28 (1H, m), 2,20 (2H, m), 1,93 (1H, m), 1,77 (1H, m), 1,62 (3H, m), 1,59 (3H, m), 1,33 (6H, m), 1,00 (3H, t), 0,88 (3H, t).

20 EKSEMPEL 13

[1R-(1 α (E),2 β ,3 β ,4 α)]-N-[3-[4-[5-[(3,3,3-trifluorpropyl)tio]-7-[2-(metyltio)etyl-amino]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentyl]-2-propenoyl]-L-asparaginsyre, monoammoniumsalt

25

a) **2-[(3,3,3-trifluorpropyl)tio]-4,6(1H,5H)-pyrimidindion**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1a)

30 MS (APCI, negativ ionisering) 239 (M-H⁺), 143 (100 %).

b) **2-[(3,3,3-trifluorpropyl)tio]-6-hydroksy-5-nitro-4(1H)pyrimidinon**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1b) ved bruk av produktet i trinn a).

35

MS (APCI, negativ ionisering) 284 (M-H⁺, 100 %).

c) **4,6-diklor-2-[(3,3,3-trifluorpropyl)tio]-5-nitropyrimidin**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1c) ved bruk av produktet i trinn b).

5 NMR δ H (CDCl₃) 3,30 (2H, m), 2,60 (2H, m).

d) **[3aS-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-5-[6-klor-2-[(3,3,3-trifluorpropyl)tio]-5-nitropyrimidin-4-yl]-tetrahydro-2,2-dimetyl-4,7-metano-1,3-dioksolo[4,5-d]pyridin-6(3aH)-on**

10 Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1d) ved bruk av produktet i trinn c).

NMR δ H (CDCl₃) 4,77 (1H, s), 4,73 (1H, d), 4,56 (1H, d), 3,33 (2H, m), 3,04 (1H, s), 2,58 (2H, m), 2,33 (1H, d), 2,20 (1H, t), 1,53 (3H, s), 1,36 (3H, s).

15 e) **[3aS-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-5-[5-amino-6-klor-2-[(3,3,3-trifluorpropyl)tio]pyrimidin-4-yl]-tetrahydro-2,2-dimetyl-4,7-metano-1,3-dioksolo[4,5-c]pyridin-6(3aH)-on**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1e) ved bruk av produktet i trinn d).

20

MS (APCI) 439 (M+H⁺, 100 %).

f) **[3aR-(3 α ,4 α ,7 α ,6 α)]-6-[[5-amino-6-klor-2-[(3,3,3-trifluorpropyl)tio]-4-pyrimidin]amino]-tetrahydro-2,2-dimetyl-4H-cyklopenta-1,3-dioksol-4-**
 25 **metanol**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1f) ved bruk av produktet i trinn e).

MS (APCI) 443 (M+H⁺, 100 %).

30

g) **[3aR-(3 α ,4 α ,6 α ,6 α)]-6-[5-[(3,3,3-trifluorpropyl)tio]-7-[2-(metyltio)etyl-amino]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-2,2-dimetyl-4H-cyklopenta-1,3-dioksol-4-metanol**

35 Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1g) ved bruk av produktet i trinn h) ved bruk av fremgangsmåten i trinn f)

MS (APCI) 509 ($M+H^+$, 100 %).

h) **[3aR-(3a α ,4 α (E),6 α ,6a α)]-3-[6-[5-[(3,3,3-trifluorpropyl)tio]-7-[2-metyltio)etyl amino]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyridin-3-yl]-tetrahydro-2,2-dimetyl-4H-cyklopenta-1,3-dioksol-4-yl]-2-propensyre, 1,1-dimetyletylester**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1i) ved bruk av produktet i trinn g).

MS (APCI) 605 ($M+H^+$), 549 (100 %).

i) **[1R-(1 α (E),2 β ,3 β ,4 α)]-3-[4-[5-[(3,3,3-trifluorpropyl)tio]-7-[2-(metyltio)etyl amino]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyridin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentyl]-2-propensyre**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1j) ved bruk av produktet i trinn h).

MS (APCI) 509 ($M+H^+$, 100 %).

j) **[1R-(1 α (E),2 β ,3 β ,4 α)]-N-[3-[4-[5-[(3,3,3-trifluorpropyl)tio]-7-[2-(metyltio)etyl amino]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentyl]-2-propenoyl]-L-asparaginsyre, bis(1,1-dimetyletyl)ester**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 9a) ved bruk av produktet i trinn i).

MS (APCI) 736 ($M+H^+$), 624 (100 %).

k) **[1R-(1 α (E),2 β ,3 β ,4 α)]-N-[3-[4-[5-[(3,3,3-trifluorpropyl)tio]-7-[2-(metyltio)etyl amino]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentyl]-2-propenoyl]-L-asparaginsyre, monoammoniumsalt**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 2b) ved bruk av produktet i trinn j).

NMR δ H (d_6 -DMSO) 7,90 (1H, d), 6,76-6,68 (1H, dd), 6,15 (1H, d), 4,99 (1H, m), 4,30 (2H, m), 3,71 (2H, t), 3,30 (2H, m), 2,74 (5H, m), 2,50 (1H, m), 2,42 (2H, m), 2,11 (3H, s), 1,98 (1H, m).

EKSEMPEL 14

(E)-1-[7.(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-
5 **trideoksy-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre**

a) 2,6-bis(propyltio)-4,5-pyrimidiamin

n-propyliodid (2,52 ml) ble tilsatt til en omrørt oppløsning av 4,5-diamino-2,6-
10 dimerkaptopyrimidin (2,0 g) i 1 N kaliumhydroksydoppløsning (26,4 ml). Ved omrøring i
24 timer ble det faste stoffet oppsamlet ved filtrering og dette ga undertittelforbindelsen
som et rosafarget fast stoff (2,2 g).

MS (EI): 258 (M^+ , 100 %).

15

b) 5,7-bis(propyltio)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin

En oppløsning av natriumnitritt (0,6 g) i vann (7 ml) ble tilsatt til en omrørt suspensjon
av produktet i trinn a) (2,0 g) i eddiksyre:vann (1:1, 90 ml) ved 50°C. Reaksjons-
20 blandingen ble omrørt ved 50°C i 1 time og det faste stoffet oppsamlet ved filtrering og
dette ga undertittelforbindelsen (1,71 g).

MS (EI): 269 (M^+), 43 (100 %).

25 **c) 5,7-bis(propyltio)-3-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribo-furanosyl)-3H-1,2,3-triazolo**
[4,5-d]pyrimidin

Hydrogenbromid ble boblet inn i en isavkjølt oppløsning av 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-
benzoyl-β-D-ribofuranose (2,02 g) i diklormetan (15 ml) i 15 min. Reaksjonsblanding
30 ble omrørt ved 0° i 1 time og deretter ved romtemperatur i 15 min. Oppløsningen ble
konsentrert og resten azeotropbehandlet med diklormetan (3 x 50 ml). Natriumhydrid
(60 %, 0,19 g) ble tilsatt til en omrørt suspensjon av produktet i trinn b) (1,08 g) i
acetonitril (29 ml). Etter omrøring ved romtemperatur i 15 min ble bromsukker-
forbindelsen som beskrevet ovenfor, i acetonitril (10 ml), tilsatt og omrøring fortsatt i 24
35 timer. Reaksjonsblanding ble skilt mellom etylacetat og vann, og det organiske laget
ble tørket og konsentrert. Kromatografi (SiO₂, diklormetan:dietyleter, 39:1, som
elueringsmiddel) ga en blanding av 5,7-bis(propyltio)-3-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribo-

ruanosyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin [MS (FAB): 714 ($M+H^+$), 1,05 (100 %)] og
 5,7-bis(propyltio)-2-(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribo-furanosyl)-2H-1,2,3-triazolo[4,5-d]
 pyrimidin [MS (FAB): 714 ($M+H^+$), 1,05 (100 %)] (1,9 g). Ytterligere eluering gaa 5,7-
 bis(propyltio)-1-(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-d]
 5 pyrimidin som et fargeløst skum (0,46 g).

MS (FAB): 714 ($M+H^+$), 105 (100 %).

**d) N-butyl-5-(propyltio)-3-(β -D-ribofuranosyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-
 10 d]pyrimidin- 7-amin**

n-butylamin (7,37 g) ble tilsatt til en oppløsning av blandingen av isomerer fra trinn c)
 (9,0 g) i 1,4-dioksan (100 ml), vann (30 ml). Oppløsningen ble oppvarmet ved 100° i 40
 timer og deretter konsentrert. Resten ble opptatt i 0,1 M oppløsning av natriummetoksyd
 15 i metanol (250 ml) og reaksjonsblandingen oppvarmet ved tilbakeløp i 30 min. Ved
 avkjøling til romtemperatur ble eddiksyre tilsatt til pH 7 og oppløsningen konsentrert.
 Kromatografi (SiO_2 , kloroform:isopropylalkohol, 85:15, som elueringsmiddel) ga
 undertittelforbindelsen som et fargeløst glassaktig stoff (2,0 g).

20 MS (elektrospray): 399 ($M+H^+$, 100 %).

**e) N-butyl-5-(propyltio)-3-[2,3-O-(etoksymetylen)- β -D-ribo-furanosyl]-3H-1,2,3-
 triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin**

25 En oppløsning av produktet i trinn d) (0,40 g) i 1,4-dioksan (5 ml) ble behandlet med
 trikloreddiksyre (0,44 g) og trietylortoformeat (0,44 g). Den resulterende oppløsning ble
 oppvarmet ved 50° i 90 min. Den avkjølte oppløsningen ble fortynnet med diklormetan
 (100 ml), vasket med mettet natriumbikarbonatoppløsning (50 ml) og vann (50 ml),
 deretter tørket og konsentrert. Kromatografi (SiO_2 , heksan:etylacetat, 2:1, som
 30 elueringsmiddel) ga undertittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff (0,32 g).

MS (FAB): 455 ($M+H^+$), 267 (100 %).

f) **(E)-1-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre, etylester**

En omrørt oppløsning av produktet i trinn e) (3,25 g), pyridin (0,57 g) og trifluoreddiksyre (0,41 g) i DMSO (30 ml) ble behandlet med 1,3-dicykloheksylkarbodiimid (3,32 g) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Karboetoksymetylen-trifenylfosforan (3,98 g) ble tilsatt og reaksjonsblanding omrørt i ytterligere 18 timer. Reaksjonsblanding ble avkjølt til 0°, fortynnet med etylacetat (400 ml) og oksalsyre (3,51 g) ble tilsatt. Etter 30 min ble blandingen filtrert og filtratet vasket med mettet natriumbikarbonatoppløsning (200 ml), tørket og konsentrert. Kromatografi (SiO₂, heksan:etylacetat, 5:1, som elueringsmiddel) ga et mellomprodukt som ble opptatt i 80 % eddiksyre (vandig) (25 ml) og oppvarmet ved 36° i 2 dager. Oppløsningen ble konsentrert og resten renset ved kromatografi (SiO₂, heksan:etylacetat, 2:1 som elueringsmiddel) hvilket ga undertittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff (1,84 g).

MS (FAB): 467 (M+H⁺), 267 (100 %).

g) **(E)-1-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 3c) ved bruk av produktet i trinn f).

NMR δH (d₆-DMSO) 9,10 (1H, t), 6,82 (1H, dd), 6,15 (1H, d), 5,89 (1H, d), 4,76 (1H, t), 4,60 (1H, t), 4,39 (1H, t), 3,50 (2H, m), 3,08 (2H, m), 1,69 (2H, m), 1,61 (2H, m), 1,34 (2H, m), 0,98 (3H, t), 0,91 (3H, t).

MS (FAB): 439 (M+H⁺), 267 (100 %).

Eksempel 15

(E)-N-[1-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronoyl]-L-asparaginsyre

a) **(E)-N-[1-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronoyl]-L-asparaginsyre, bis(1,1-dimetyletyl)ester**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 2a) ved bruk av produktet i eksempel 14.

MS (elektrospray): 666 ($M+H^+$, 100 %).

- 5 b) **(E)-N-[1-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronoyl]-L-asparaginsyre**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 2b) ved bruk av produktet i trinn a)

- 10 NMR δH (d_6 -DMSO): 12,57 (2H, brs), 9,09 (1H, t), 8,42 (1H, d), 6,70 (1H, dd), 6,13 (2H, m), 5,78 (1H, d), 5,60 (1H, d), 4,71 (1H, m), 4,56 (2H, m), 4,40 (1H, q), 3,50 (2H, q), 3,07 (2H, m), 2,63 (2H, m), 1,68 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,35 (2H, m), 0,98 (3H, t), 0,91 (3H, t).

15 **EKSEMPEL 16**

Følgende forbindelse ble fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksemplene 14 og 15:

- 20 **(E)-N-[1-[7-amino-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronoyl]-L-asparaginsyre, monoammoniumsalt**

- a) **5-(propyltio)-3-(β-D-ribo-furanosyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin**

- 25 En oppløsning av blandingen av isomerer fra eksempel 14c) (12,0 g) i metanol (1 l) ble avkjølt til 0° og mettet med ammoniakk-gass. Oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 72 timer og deretter konsentrert. Kromatografi (SiO_2 , diklormetan:metanol, 14:1, som elueringsmiddel) ga undertittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff (4,94 g).

- 30 MS (elektrospray): 343 ($M+H^+$, 100 %).

- b) **5-(propyltio)-3-[2,3-O-(etoksymetylen)-β-D-ribo-furanosyl]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin**

- 35 MS (elektrospray): 399 ($M+H^+$, 100 %).

- c) **(E)-1-[7-amino-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre, etylester**

MS (elektrospray): 411 (M+H⁺, 100 %).

5

- d) **(E)-1-[7-amino-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre**

MS (elektrospray): 383 (M+H⁺, 100 %).

10

- e) **(E)-N-[1-[7-amino-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronoyl]-L-asparaginsyre, bis(1,1-dimetyletyl)ester**

15 MS (elektrospray): 610 (M+H⁺, 100 %).

- f) **(E)-N-[1-[7-amino-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronoyl]-L-asparaginsyre, mono ammoniumsalt**

20

NMR δH (d₆-DMSO): 8,53 (1H, brs), 8,18 (1H, brs), 6,66 (1H, dd), 6,62 (1H, d), 6,15 (1H, d), 4,78 (1H, t), 4,54 (1H, t), 4,39 (1H, t), 4,25 (1H, m), 3,05 (2H, m), 1,53-2,25 (2H, m), 1,68 (2H, m), 0,97 (3H, t).

25 **EKSEMPEL 17**

(E)-N-[1-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-heptofuranuronoyl]-L-asparaginsyre, monoammonium-salt

30

- a) **(E)-1-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-heptofuranuronsyre, etylester**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 3b) ved bruk av produktet i trinn 14f).

35

MS (elektrospray): 469 (M+H⁺, 100 %).

b) **(E)-1-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-heptofuranuronsyre**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 3c) ved bruk av produktet i trinn a).

5

MS (elektrospray, negativ ionisering: 439 (M-H⁺, 100 %).

c) **(E)-N-[1-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-heptofuranuronoyl]-L-asparaginsyre, bis(1,1-dimetyletyl)ester**

10

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 2a) ved bruk av produktet i trinn b).

MS (elektrospray): 668 (M+H⁺, 100 %).

15

d) **(E)-N-[1-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-heptofuranuronoyl]-L-asparaginsyre, mono ammoniumsalt**

20 Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 2b) ved bruk av produktet i trinn c).

NMR δH (d₆-DMSO): 9,07 (1H, t), 7,69 (1H, d), 6,04 (1H, d), 5,50 (2H, brs), 4,76 (1H, t), 4,18 (2H, m), 3,91 (1H, m), 3,49 (2H, q), 3,08 (2H, t), 2,46-2,23 (2H, m), 2,18 (2H, t), 1,93 (1H, m), 1,70 (3H, m), 1,60 (2H, m), 1,34 (2H, m), 0,99 (3H, t), 0,91 (3H, t).

25

EKSEMPEL 18

(E)-N-[1,5,6-trideoksy-1-[7-(heksylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronoyl]-L-asparaginsyre, mono-ammoniumsalt

30

a) **3-(5-O-benzoyl-β-D-ribo-furanosyl)-N-heksyl-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin**

35 Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 14d) ved bruk av n-heksylamin.

MS (FAB): 531 (M+H⁺), 295 (100 %).

b) **3-(5-O-benzoyl-2,3-O-(1-metyletyliden)- β -D-ribo-furanosyl]-N-heksyl-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4.5-d]pyrimidin-7-amin**

Produktet i trinn a) (4,93 g) i aceton (120 ml), inneholdende 2,2-dimetoksypropan (11,4 ml) ble behandlet med p-toluensulfonsyre (4,4 g). Den resulterende oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, gjort basisk med trietylamin (3,25 ml) og konsentrert. Kromatografi (SiO₂, cykloheksan:etanol, 95:5 som elueringsmiddel) ga undertittelforbindelsen (5,03 g).

MS (elektrospray): 571 (M+H⁺, 100 %).

c) **N-heksyl-3-[2,3-O-(1-metyletyliden)- β -D-ribo-furanosyl]-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4.5-d]pyrimidin-7-amin**

En oppløsning av produktet i trinn b) (5,02 g) i 0,1 M oppløsning av natriummetoksyd i metanol (88 ml) ble oppvarmet ved tilbakeløp i 30 min. Eddiksyre (1 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen konsentrert. Kromatografi (SiO₂, diklormetan:acetonitril, 95:5 som elueringsmiddel) ga undertittelforbindelsen (3,63 g).

MS (elektrospray): 467 (M+H⁺, 100 %).

d) **(E)-1,5,6-trideoksy-1-[7-(heksylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-O-(1-metyletyliden)- β -D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre, 1,1-dimetyletylester**

25

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1i) ved bruk av produktet i trinn c).

MS (FAB): 563 (M+H⁺, 100 %).

e) **(E)-1,5,6-trideoksy-1-[7-(heksylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]- β -D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1j) ved bruk av produktet i trinn d).

MS (FAB): 467 (M+H⁺), 295 (100 %).

f) **(E)-N-[1,5,6-trideoksy-1-[7-(heksylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo
[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-β-D-ribo-hept-5-enofuranurooyl]-L-asparaginsyre
bis(1,1-dimetyletyl)ester**

5 Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 9a) ved bruk av produktet i trinn e).

MS (FAB): 694 (M+H⁺), 295 (100 %).

g) **(E)-N-[1,5,6-trideoksy-1-[7-(heksylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo
10 [4,5-d]pyrimidin-3-yl]-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronoyl]-L-asparaginsyre,
monoammoniumsalt**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 2b) ved bruk av produktet i trinn f).

15 MS (FAB): 582 (M+H⁺), 295 (100 %).

NMR δH (d₆-DMSO) 8,74 (1H, t), 8,00 (1H, m), 6,66 (1H, dd), 6,23 (1H, d), 6,15 (1H, m), 4,76 (1H, m), 4,55 (1H, t), 4,40 (1H, t), 4,27 (1H, t), 3,50 (2H, m), 3,07 (2H, m), 2,51 (2H, m), 1,68 (4H, m), 1,30 (6H, m), 0,98 (3H, m), 0,87 (3H, m).

20

EKSEMPEL 19

**(E)-1-[7-(N--butyl-N-metylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-
3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre**

25

a) **N-butyl-N-metyl-5-(propyltio)-3-(β-D-ribo-furanosyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]
pyrimidin-7-amin**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 14d) ved bruk av N-metylbutylamin.

30

MS (FAB): 413 (M+H⁺), 281 (100 %).

b) **N-butyl-N-metyl-5-(propyltio)-3-[2,3-O-(1-metyletyilden)-β-D-ribo-furanosyl]-
3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin**

35

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 18b) ved bruk av produktet i trinn a)

MS (FAB): 453 ($M+H^+$), 281 (100 %).

c) **(E)-1-[7-(N-butyl-N-metyl-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)-1,5,6-trideoksy-2,3-O-(1-metyletyliden)- β -D-ribo-hept-5-enofuranuron**
 5 **syre, 1,1-dimetyletylester**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1i) ved bruk av produktet i trinn b).

MS (FAB): 549 ($M+H^+$, 100 %).

10 d) **(E)-1-[7-(N-butyl-N-metyl-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)-1,5,6-trideoksy- β -D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1j) ved bruk av produktet i trinn c).

15 MS (FAB): 453 ($M+H^+$, 100 %).

NMR δ H (d_6 -DMSO) 6,51 (1H, dd), 6,12 (1H, d), 5,83 (1H, d), 4,71 (1H, t), 4,51 (1H, t), 4,31 (1H, m), 3,76 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,08 (2H, m), 1,69 (4H, m), 1,61 (2H, m),
 20 1,34 (2H, m), 0,94 (6H, m).

EKSEMPEL 20

(E)-N-[1-[7-(butylamino)-5-(metyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-
 25 **1,5,6-trideoksy- β -D-ribo-hept-5-enofuranuronoyl]-L-asparaginsyre**

a) **3-(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribo-furanosyl)-5,7-bis(metyltio)-3H-1,2,3-triazolo**
[4,5-d]pyrimidin og
2-(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-5,7-bis(metyltio)-2H-1,2,3-triazolo
 30 **[4,5-d]pyrimidin**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 14c) ved bruk av 5,7-bis(metyltio)-1H-triazolo[4,5-d]pyrimidin (fremstilt ved fremgangsmåten beskrevet av J.A. Montgomery, A.T. Shortnacy, G. Arnett, W.H. Shannon, J. Med. Chem. (1977, 20, 401). Kromatografi (SiO₂, diklormetan:etylacetat, 99:1 som elueringsmiddel) ga undertittelforbindelsene
 35 (13,3 g).

MS (elektrospray): 658 ($M+H^+$, 100 %).

b) N-butyl-3-[2,3-O-(1-metyletyliden)- β -D-ribo-furanosyl]-5-(metyltio)--3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin

5

n-butylamin (13,5 ml) ble tilsatt til en oppløsning av blandingen av isomerer fra trinn a) (22,5 g) i dioksan (175 ml)/vann (25 ml). Oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer og deretter konsentrert. Resten ble opptatt i 0,1 M oppløsning av natriummetoksyd i metanol (500 ml) og oppvarmet ved tilbaketilbake i 30 min. Ved avkjøling til romtemperatur ble oppløsningen konsentrert og resten opptatt i DMF (80 ml). p-toluen-10 sulfonsyre (5,91 g) og 2,2-dimetoksypropan (50 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Oppløsningen ble konsentrert og resten skilt mellom etylacetat (500 ml) og mettet natriumbikarbonatoppløsning (500 ml), og den organiske fasen ble tørket og konsentrert. Kromatografi (SiO_2 , heksan:etylacetat, 7:3 15 som elueringsmiddel) ga undertittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff (3,67 g).

MS (elektrospray): 411 $8M+H^+$, 100 %).

c) (E)-1-[7-(butylamino)-5-(metyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-2,3-O-(1-metyletyliden)- β -D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre, etylester

20

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1i) ved bruk av produktet i trinn b) og (karboetoksymetylen)trifenyfosforan.

25

MS (FAB): 479 ($M+H^+$, 100 %).

d) (E)-1-[7-(butylamino)-5-(metyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy- β -D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre, etylester

30

Produktet i trinn c) (1,4 g) ble opptatt i en 2 M oppløsning av HCl i metanol (75 ml) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 min og deretter konsentrert. Resten ble opptatt i etylacetat (300 ml), vasket med mettet natriumbikarbonatoppløsning (3 x 100 ml), tørket og konsentrert. Kromatografi (SiO_2 , diklormetan:metanol, 97:3 35 som elueringsmiddel) ga undertittelforbindelsen som et fargeløst fast stoff (1,10 g).

MS (FAB): 439 ($M+H^+$), 239 (100 %).

e) **(E)-1-[7-(butylamino)-5-(metyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre**

5 Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 3c) ved bruk av produktet i trinn d).

MS (FAB): 411 ($M+H^+$), 154 (100 %).

10 f) **(E)-N-[1-[7-(butylamino)-5-(metyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronoyl]-L-asparaginsyre, bis(1,1-dimetyletyl)ester**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 2a) ved bruk av produktet i trinn e).

15 MS (FAB): 638 ($M+H^+$), 239 (100 %).

g) **(E)-N-[1-[7-(butylamino)-5-(metyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronoyl]-L-asparaginsyre**

20 Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 2b) ved bruk av produktet i trinn f).

MS (FAB): 526 ($M+H^+$), 239 (100 %).

EKSEMPEL 21

25

(E)-[5-butyl-7-(butylamino)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre.

30

a) **5-butyl-3,4-dihydro-3-[2,3-O-(1-metyletyliden)-β-D-ribo-furanosyl]-7H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-on**

Natrium (4,6 g) ble oppløst i etanol (200 ml) og deretter ble 5-amino-1-[2,3-O-(1-metyletyliden)-β-D-ribo-furanoosyl]-1H-1,2,3-triazol-4-karboksamid (fremstilt som beskrevet av G. Giagi et al, Farmaco, 1992, 47, 525) (6,0 g) tilsatt og blandingen oppvarmet til tilbakesløp. Metylvalerat (10,5 ml) ble tilsatt og tilbakesløpskoking opprettholdt i 17 timer. Blandingen ble nøytralisert ved bruk av Dowex 50 x 8-200 (H^+ form), filtrert og filtratet konsentrert. Resten ble opptatt i etanol, eddiksyre tilsatt og

oppløsningen konsentrert. Kromatografi (SiO₂, heksan:etylacetat, 7:3 som elueringsmiddel) ga undertittelforbindelsen som en fargeløs olje (3,08 g).

MS (FAB): 666 (M+H⁺).

5

b) 5-butyl-3,4-dihydro-3-[5-O-acetyl-2,3-O-(1-metyletyliden)-β-D-ribo-furanosyl]-7H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-on

Trietylamin (0,42 g) og acetylchlorid (0,3 g) ble tilsatt i rekkefølge til en isavkjølt oppløsning av produktet fra trinn a) (1,41 g) i diklormetan (50 ml). Blandingen ble omrørt ved 5° i 50 min og deretter vasket med saltoppløsning, tørket og konsentrert. Kromatografi (SiO₂, diklormetan:metanol, 95:5 som elueringsmiddel) ga undertittel-

15 MS (EI): 408 (M+H⁺).

c) 5-butyl-7-klor-3-[5-O-acetyl-2,3-O-(1-metyletyliden)-β-D-ribo-furanosyl]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin

20 Produktet fra trinn b) (1,19 g) og DMF (299 mg) i kloroform (30 ml) ble oppvarmet til tilbaketilbake, tonylchlorid (3,47 g) ble tilsatt og tilbaketilbake opprettholdt i 45 min. Etter avkjøling i et isbad ble blandingen langsomt tilsatt til en omrørt, mettet oppløsning av natriumbikarbonat. Blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3 x 200 ml) og de kombinerte organiske stoffene tørket, filtrert og konsentrert. Kromatografi (SiO₂, heksan:etylacetat, 5:1 som elueringsmiddel) ga undertittelforbindelsen (1,14 g).

25

MSS (EI): 427, 425 (M+H⁺).

d) N.5-di(butyl)-3-[2,3-O-(1-metyletyleiden)-β-D-ribo-furanosyl]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin

30

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1h) ved bruk av produktet i trinn c).

MS (EI): 420 (M⁺).

35

e) **(E)-1-[5-butyl-7-(butylamino)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-2,3-O-(1-metyletyliden)-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre, 1,1-dimetyylester**

5 Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1i) ved bruk av produktet i trinn d).

MS (FAB): 517 (M+H⁺, 100 %).

f) **(E)-1-[5-butyl-7-(butylamino)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre**

NMR δH (d₆-DMSO): 8,87 (1H, t), 6,71 (1H, dd), 6,20 (1H, m), 5,89 (1H, d), 4,75 (1H, m), 4,56 (1H, t), 4,37 (1H, t), 3,54 (2H, q), 2,73 (2H, t), 1,74 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,35 (4H, m), 0,91 (6H, t).

15

EKSEMPEL 22

(E)-1-[7-butyl-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre

20

a) **5-amino-1-[5-O-[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]-2,3-O-(1-metyletyliden)-β-D-ribofuranurosyl]-1H-1,2,3-triazol-4-karboksamid**

En oppløsning av 5-amino-1-[2,3-O-(1-metyletyliden)-β-D-ribofuranurosyl]-1H-1,2,3-triazol-4-karboksamid (fremstilt som beskrevet av G. Biagi et al, Farmaco, 1992, 47, 525) (10,0 g), imidazol (2,20 g) og tert-butyldimetylsilylchlorid (4,98 g) i DMF (200 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Oppløsningen ble konsentrert og resten renses (SiO₂, diklormetan:etylacetat, 1:1 som elueringsmiddel) og dette ga undertittelforbindelsen (12,0 g).

30

MS (EI): 398 (M-CH₃⁺), 73 (100 %).

b) **3,6-dihydro-3-[5-O-[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]-2,3-O-(1-metyletyliden)-β-D-ribo-furanosyl]-5-merkapt-7H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-on**

35

Produktet i trinn a) (26,0 g) i DMF (100 ml) ble i løpet av 1 time tilsatt til en omrørt suspensjon av natriumhydrid (60 %, 2,52 g) i DMF (200 ml). 1,1-tiokarbonyldiimidazol

(11,2 g) ble tilsatt og reaksjonsblandingen oppvarmet ved tilbakeløp i 1 time og deretter konsentrert. Resten ble opptatt i vann (1 l), surgjort med iseddik og undertittelforbindelsen isolert ved filtrering (14,1 g).

5 MS (FAB): 456 ($M+H^+$), 69 (100 %).

c) **3-[5-O-[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]-2,3-O-(1-metyletyliden)- β -D-ribo-furanosyl]3,4-dihydro-5-(propyltio)-7H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-on**

10 Produktet i trinn b) (19,3 g) ble tilsatt til en omrørt suspensjon av natriumhydrid (60 %, 1,41 g) i DMF (200 ml). Etter 15 min ble iodpropan (3,55 ml) tilsatt og blandingen omrørt i 1 time og deretter konsentrert. Resten ble skilt mellom vann (1 l) og diklorometan (1 l). Det organiske laget ble tørket og konsentrert og dette ga undertittelforbindelsen (18 g).

15

MS (FAB): 498 ($M+H^+$), 73 (100 %).

d) **3-[2,3-O-(1-metyletyliden)- β -D-ribo-furanosyl]3,4-dihydro-5-(propyltio)-7H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-on**

20

Tetrabutylammoniumfluorid (1 M i THF, 40,6 ml) ble tilsatt til en omrørt oppløsning av produktet i trinn c) (20,2 g) i THF (300 ml) og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Oppløsningen ble konsentrert og resten skilt mellom vann (1 l) og etylacetat (1 l). Den organiske fasen ble tørket og konsentrert og dette ga undertittelforbindelsen (14,1 g).

25

MS (elektrospray): 382 ($M-H^+$, 100 %).

e) **3-[5-O-acetyl-2,3-O-(1-metyletyliden)- β -D-ribo-furanosyl]-3,4-dihydro-5-(propyltio)-7H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-on**

30

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 21b) ved bruk av produktet i trinn d).

MS (elektrospray): 443 ($M+H^+$, 100 %).

35

f) **3-[5-O-acetyl-2,3-O- (1-metyletyliden)- β -D-ribo-furanurosyl]-7-klor-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 21c) ved bruk av produktet i trinn e).

5

MS (FAB): 444, 446 ($M+H^+$).

g) **3-[5-O-acetyl-2,3-O- (1-metyletyliden)- β -D-ribo-furanurosyl]-7-butyl-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin**

10

Bis(trifenylfosfin)palladium(II)klorid (40 mg) og tetrabutyltinn (0,81 ml) ble tilsatt til en oppløsning av produktet fra trinn f) (500 mg) i 1-metyl-2-pyrrolidinon (5 ml) og blandingen omrørt ved 100° i 2 timer, og deretter ved romtemperatur i 72 timer.

Blandingen ble skilt mellom vann (100 ml) og etylacetat (200 ml), det organiske laget vasket med saltoppløsning (50 ml), tørket og konsentrert. Kromatografi (SiO_2 , heksan: etylacetat (85:15 som elueringsmiddel) ga undertittelforbindelsen (230 mg).

15

MS (FAB): 466 ($M+H^+$).

h) **7-butyl-3-[2,3-O-(1-metyletyliden)- β -D-ribo-furanurosyl]-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin**

20

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 16a) ved bruk av produktet i trinn g).

MS (FAB): 424 ($M+H^+$).

25

i) **(E)-1-[7-butyl-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy- β -D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre, 1,1-dimetyletylester**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1i) ved bruk av produktet i trinn h).

30

MS (FAB): 520 ($M+H^+$).

35

j) **(E)-1-[7-butyl-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy- β -D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 2b) ved bruk av produktet i trinn i).

NMR δ H (CDCl₃): 7,00 (1H, d), 6,52 (1H, s), 6,01 (1H, d), 5,30 (2H, br s), 4,94 (1H, s), 4,56 (1H, t), 4,76-4,81 (2H, d), 3,12 (4H, brs), 1,80 (2H, q), 1,70 (2H, q), 1,37 (2H, q), 0,99 (3H, t), 0,89 (3H, t).

5

EKSEMPEL 23

(E)-N-[1-[5,7-di(butylamino-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)-1,5,6-trideoksy- β -D-ribo-heptofuranuronoyl]-L-asparaginsyre, monoammoniumsalt

10

a) **(E)-N-[1-[7-butylamino-5-(metylsulfonyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)-1,5,6-trideoksy- β -D-ribo-heptofuranuronoyl]-L-asparaginsyre, bis(1,1-dimetyletyl) ester**

15 3-klorperoksybenzosyre (50 %, 0,12 g) i etanol (1 ml) ble i løpet av 1 time tilsatt til en omrørt oppløsning av produktet i eksempel 17c) (0,1 g) i etanol (2 ml). Etter omrøring ved romtemperatur i 16 timer ble oppløsningen fortynnet med diklormetan (50 ml), deretter vasket med vandig natriummetabisulfittoppløsning (30 ml) og vandig natriumkarbonatoppløsning (2 x 20 ml). Det organiske laget ble tørket og konsentrert og dette
20 ga undertittelforbindelsen (90 mg).

MS (FAB): 700 ($M+H^+$), 299 (100 %).

b) **(E)-N-[1-[5,7-di(butylamino-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)-1,5,6-trideoksy- β -D-ribo-heptofuranuronoyl]-L-asparaginsyre, bis(1,1-dimetyletyl) ester**

25

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1h) ved bruk av produktet i trinn a).

30 MS (FAB): 665 ($M+H^+$, 100 %).

c) **(E)-N-[1-[5,7-di(butylamino-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)-1,5,6-trideoksy- β -D-ribo-heptofuranuronoyl]-L-asparaginsyre, monoammoniumsalt**

35 Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 2b) ved bruk av produktet i trinn b).

MS (elektrospray): 553 ($M+H^+$, 100 %).

EKSEMPEL 24

5 **(Z)-1-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]1,5,6-trideoksy- β -D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre**

a) **N-butyl-5-(propyltio)-3-[2,3-O-(1-metyletyliden)- β -D-ribo-furanosyl]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin**

10 Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 18b) ved bruk av produktet i eksempel 14e).

MS (FAB): 439 ($M+H^+$), 267 (100 %).

15 b) **(Z)-1-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-3,4-O-(1-metyletyliden)- β -D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre, 1,1-dimetyletylester**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1i) ved bruk av produktet i trinn a),
undertittelforbindelsen ble isolert som et mindre produkt.

20

MS (FAB): 535 ($M+H^+$, 100 %).

c) **(Z)-1-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy- β -D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre**

25

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1j) ved bruk av produktet i trinn b).

MS (FAB): 439 ($M+H^+$), 267 (100 %).

30 NMR δ H (d_6 -DMSO) 8,76 (1H, t), 6,22 (1H, m), 6,14 (1H, m), 5,85 (1H, d), 5,48 (1H, m), 4,84 (1H, t), 4,25 (1H, m), 3,50 (2H, m), 3,09 (2H, m), 1,71 (2H, m), 1,63 (2H, m), 1,35 (2H, m), 0,99 (3H, t), 0,91 (3H, t).

EKSEMPEL 25

N-butyl-5-(propyltio)-3-[5,6-dideoksy-6-(1H-tetrazol-5-yl)-β-D-ribo-heksofuranosyl]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin

5

a) **(E)-1-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-2,3-O-(1-metyletyilden)-β-D-ribo-hept-5-enofuranurononitril**

10 Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1i) ved bruk av produktet i trinn 24a) og (trifenylfosforanyliden)acetonitril

MS (FAB): 460 ($M+H^+$, 100 %).

15 b) **(E)-1-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-2,3-O-(1-metyletyilden)-β-D-ribo-heptofuranurononitril**

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 8b) ved bruk av produktet i trinn a).

20 MS (APCI): 462 ($M+H^+$, 100 %).

c) **N-butyl-5-(propyltio)-3-[5,6-dideoksy-2,3-O-(1-metyletyilden)-6-(1H-tetrazol-5-yl)-β-D-ribo-heksofuranosyl]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin**

25 Azidotrimetylsilan (0,30 g) og dibutyltinnoksyd (32 mg) ble tilsatt til en oppløsning av produktet fra trinn b) (0,60 g) i toluen (6 ml) og den resulterende oppløsning ble oppvarmet under tilbakeløp i 72 timer. Ved avkjøling til romtemperatur ble oppløsningsmidlet fjernet og resten rensset ved kromatografi (SiO_2 , etylacetat:isoheksan: eddiksyre, 100:100:1 som elueringsmiddel) og dette ga undertittelforbindelsen (0,26 g).

30

MS (FAB): 505 ($M+H^+$), 267 (100 %).

d) **N-butyl-5-(propyltio)-3-[5,6-dideoksy-6-(1H-tetrazol-5-yl)-β-D-ribo-heksofuranosyl]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin**

35

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 1j) ved bruk av produktet i trinn c). Råproduktet ble triturerert med etylacetat hvilket ga tittelforbindelsen (0,13 g).

MS (FAB): 465 ($M+H^+$), 267 (100 %).

NMR δ H (d_6 -DMSO) 9,08 (1H, t), 6,08 (1H, d), 5,65 (1H, d), 5,35 (1H, m), 4,76 (1H, t), 4,30 (1H, t), 3,98 (1H, m), 3,50 (2H, m), 3,06 (2H, m), 2,92 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,63 (4H, m), 1,34 (2H, m), 0,97 (3H, t), 0,91 (3H, t).

EKSEMPEL 26

1,5,6-trideoksy-1-[5,7-bis(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]- β -D-ribo-heptofuranuronsyre, natriumsalt

a) (E)-1,2,3-tri-O-acetyl-5,6-dideoksy- β -D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre, etylester

(E)-metyl 5,6-dideoksy-2,3-O-(1-metyletyliden)- β -D-ribo-hept-5-enofuranosiduronsyre, etylster (fremstilt som beskrevet av A.J. Cooper, R.G. Salomon, Tetrahedron Lett, 1990, 31, 3813) (8,0 g) ble oppvarmet ved 80° i en blanding av eddiksyre (256 ml) og vann (64 ml) i 16 timer og hensatt ved romtemperatur i 48 timer. Inndampning ga en rest som ble opptatt i pyridin (160 ml) og behandlet med eddiksyreanhydrid (19,8 ml). Etter 24 timer ble reaksjonsblandingen fortynnet med etylacetat (500 ml) og vasket med fortynnet HCl. Tørking og inndampning ga en olje som ble rensset ved kromatografi (SiO_2 , isohexsan:etylacetat, 5:1 som elueringsmiddel) og dette ga undertittelforbindelsen (5,34 g).

MS (FAB + RbI): 431, 429 ($M+Rb^+$), 285 (100 %).

b) 1,2-3-tri-O-acetyl-5,6-dideoksy- β -D-heptofuranuronsyre, etylester

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 8b) ved bruk av produktet i trinn a).

MS (FAB + RbI): 433, 431 ($M+Rb^+$), 185 (100 %).

- c) **2,3-di-O-acetyl-1,5,6-trideoksy-1-[5,7-bis(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-β-D-ribo-heptofuranuronsyre, etylseter og 2,3-di-O-acetyl-1,5,6-trideoksy-1-[5,7-bis(propyltio)-2H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-2-yl]-β-D-ribo-heptofuranuronsyre, etylester**

5

Produktet i trinn b) (1,00 g) og produktet i trinn 14b) (0,78 g) ble blandet med p-toluen-sulfonsyre (12 mg) og omrørt grundig under vannpumpevakuum. Blandingen dumpet i et oljebad ved 140°. Oppvarming ble fortsatt i 10 min hvorefter kolben ble avkjølt og reaksjonsblandingen opptatt i kloroform. Vasking med mettet natriumbikarbonat-

10 oppløsning, tørking, inndampning og kromatografi (SiO₂, diklormetan:etylacetat, 15:1 som elueringsmiddel) ga undertittelforbindelsene (5,34 g) som en useparerbar blanding.

- d) **1,5,6-trideoksy-1-[5,7-bis(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-β-D-riboheptofuranuronsyre, natriumsalt**

15

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 3c) ved bruk av produktet i trinn c).

MS (FAB + RbI) 433, 431 (M+Rb⁺).

20 **Farmasøytiske preparater**

Foreliggende nye forbindelser kan administreres parenteralt, intravenøst, ved inhalering, eller oralt. En foretrukket administrasjonsvei er intravenøs infusjon.

- 25 Dosen vil avhenge av administrasjonsveien, sykdommens alvorlighet, pasientens alder og vekt, samt andre faktorer som normalt tas i betraktning av tilsynslegen, ved bestemmelse av den individuelle kur og doseringsnivå som passer best for en spesiell pasient.

Eksempler på farmasøytiske preparater som kan benyttes og egnede hjelpemidler,
 30 fortynningsmidler og bærere, er som følger:

for intravenøs injeksjon eller infusjon - renset vann eller saltoppløsning;

for inhaleringspreparater - grov laktose;

for tabletter, kapsler og drageer - mikrokrySTALLinsk cellulose, kalsiumfosfat, diatoméjord,

- 35 et sukker slik som laktose, dekstrose eller mannitol, talk, stearinsyre, stivelse, natriumbikarbonat og/eller gelatin;

for suppositorier - naturlige eller herdede oljer eller vokser.

Når en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse skal benyttes i vandig oppløsning, f.eks for infusjon, kan det være nødvendig å inkorporere andre eksipienser. Spesielt kan det nevnes chelaterings- eller sekvestreringsmidler, antioksydasjonsmidler, tonisitetts-
5 justerende midler, pH-modifiserende midler og buffermidler. Oppløsninger inneholdende en forbindelse av formel (I) kan, om ønsket, inndampes, f.eks ved frysetørrking eller spraytørrking, for oppnåelse av et fast preparat som kan rekonstitueres før bruk. Preparatene kan også omfatte egnede conserverings-, stabiliserings- og fuktemidler, oppløseliggjørende midler, f.eks vannoppløselig cellulosepolymer slik som hydroksy-
10 propylmetylcellulose, eller en vannoppløselig glykol slik som propylenglykol, søtnings- og fargemidler og smaksstoffer. Der det passer kan forbindelsene formuleres i en form med langvarig frigivningsvirkning.

Ifølge et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen tilveiebringes som nevnt anvendelse av en
15 forbindelse ifølge formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstilling av et legemiddel for behandling av blodplateaggregeringsforstyrrelser.

Farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene av formel (I) inkluderer alkalimetall-salter, f.eks natrium- og kaliumsalter; jordalkalimetallsalter, f.eks kalsium- og
20 magnesiumsalter; salter av gruppe III-elementene, f.eks aluminiumsalter; og ammoniumsalter. Salter med egnede organiske baser, f.eks salter med hydroksylamin; lavere alkylaminer, f.eks metylamin eller etylamin; med substituerte lavere alkylaminer, f.eks hydroksysubstituerte alkylaminer; eller med monocykliske nitrogenheterocykliske forbindelser, f.eks piperidin eller morfolin; og salter med aminosyrer, f.eks med arginin,
25 lysin osv, eller et N-alkylderivat derav; eller med et aminosukker, f.eks N-metyl-D-glukamin eller glukosamin. De nettopp nevnte saltene er bare eksempler på salter som kan benyttes ifølge foreliggende oppfinnelse, og listen skal ikke på noen måte anses som uttømmende.

30 Foretrukne farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene av formel (I) er alkalimetall-salter og ammoniumsalter, mer foretrukket natriumsalter og monoammoniumsalter.

Biologisk evaluering

35 Potensen til forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse til å virke som inhibitorer av blodplateaggregering ble bestemt utfra deres evne til å virke som P_{2T} reseptor-antagonister, som illustrert i følgende undersøkelse:

Kvantifisering av p_{2T} reseptoragonist/antagonist-aktivitet i vaskede humane blodplater

5 Preparering

Humant venøst blod (100 ml) ble delt likt mellom tre reagensrør, hvert inneholdende 3,2 % trinnatriumcitrat (4 ml) som antikoaguleringsmiddel. Reagensrørene ble sentrifugert i 15 min ved 250 G for å oppnå et blodplaterikt plasma (PRP) til hvilket 300 ng/ml prostacyclin ble tilsatt for å stabilisere blodplatene under vaskeprosedyren. PRP fritt for røde blodceller ble oppnådd ved sentrifugering i 10 min ved 125 G fulgt av ytterligere sentrifugering i 15 min ved 640 G. Supernatanten ble kassert og blodplatepelletten resuspendert i modifisert, kalsiumfri tyrode-oppløsning (10 ml) CFT, sammensetning: NaCl 137 mm, NaHCO₃ 11,9 mm, NaH₂PO₄ 0,4 mm, KCl 2,7 mm, MgCl₂ 1,1 mm, dekstrose 5,6 mm, gasset med 95 % O₂/5 % CO₂ og holdt ved 37°C. Etter tilsetning av ytterligere 300 ng/ml PGI₂ ble den kombinerte suspensjonen sentrifugert en gang til i 15 min ved 650 G. Supernatanten ble kassert og blodplatene resuspendert til å begynne med i 10 ml CFT med ytterligere CFT tilsatt for å justere den sluttelige blodplatetelling til 2×10^5 /ml. Denne sluttelige suspensjonen ble oppbevart i en 60 ml sprøyte ved 3° med uttelukkelse av luft. For å tillate gjenvinning fra PGI₂-inhibering ved normal funksjon ble blodplater benyttet i aggregeringsstudier ikke før 2 timer etter sluttelig resuspensjon.

I alle studier ble 3 ml aliquoter av blodplatesuspensjon tilsatt til reagensrør inneholdende CaCl₂-oppløsning (60 µl av 50 mm oppløsning, sluttelige kons. 1 mm). Humant fibrinogen (Sigma, F 4883) og 8-sulfofenylteofyllin (8-SPT, for å blokkere eventuell P₁ agonistaktivitet for forbindelser) ble tilsatt for å oppnå sluttkonsentrasjoner på 0,2 mg/ml (60 µl av 10 mg/ml oppløsning av levringsdyktig protein i saltoppløsning) og 300 mm (10 µl av 15 mm oppløsning i 6 % glukose), respektivt. Blodplater eller buffer ble, slik det passet seg, tilsatt i et volum på 150 µl til de individuelle brønnene i en 96 brønners plate. Alle målinger ble foretatt i triplikat i blodplater fra hver donor.

Protokoll**a) Bestemmelse av agonist/antagonist-potens**

- 5 Aggregeringsresponser i 96 brønners plater ble målt ved bruk av endringen av absorptans gitt ved hjelp av plateleseren ved 660 nm.

Absorptansen til hver brønn i platen ble avlest ved 660 nm for å etablere en grunnlinje-verdi. Saltoppløsning eller den passende oppløsningen av testforbindelse ble tilsatt til
10 hver brønn i et volum på 10 µl for oppnåelse av en sluttkonsentrasjon på 0, 0,01, 0,1, 1, 10 eller 100 mM. Platen ble deretter rystet i 5 min i en orbitalrysteanordning med innstilling på 10 og absorptansen avlest ved 660 nm. Aggregering ved dette punktet tydet på agonistaktivitet for testforbindelsen. Saltoppløsning eller ADP (30 mM; 10 µl av 450 mM) ble deretter tilsatt til hver brønn og platen rystet i ytterligere 5 min før ny avlesning
15 av absorptansen ved 660 nm.

Antagonistpotens ble bestemt som % inhibering av ADP-kontrollresponsen.

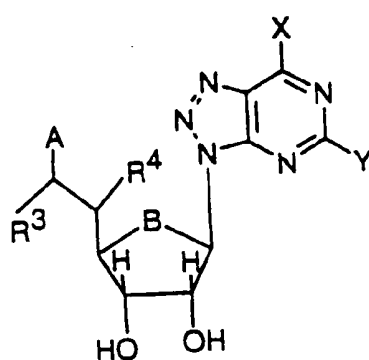
Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse viste antiaggregerende aktivitet ved testing som beskrevet ovenfor.

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at den har formel (I)

5



(I)

10

15

hvor

20 B er O er CH₂;

X er valgt fra NR^1R^2 , SR^1 og $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkyl;

Y er valgt fra SR^1 , NR^1R^2 og $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkyl;

25

R¹ og R² er hver og uavhengig valgt fra H, eller C₁-C₇ alkyl eventuelt substituert på eller innenfor alkylkjeden med én eller flere av O, S, N eller halogen;

R^3 og R^4 er begge H, eller R^3 og R^4 danner sammen en binding;

30

A er COOH , $\text{C(O)NH(CH}_2\text{)}_p\text{COOH}$, $\text{C(O)N}[(\text{CH}_2)_q\text{COOH}]_2$,
 $\text{C(O)NHCH(COOH)(CH}_2\text{)}_r\text{COOH}$, eller 5-tetrazolyl, hvor p, q og r hver og uafhængig
er 1, 2 eller 3;

35 samt farmasøytisk akseptable salter og estere derav.

2.

Forbindelse av formel (I) ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d a t

X er NR^1R^2 ;

5 Y er SR^1 ;

A er $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{COOH})(\text{CH}_2)_r\text{COOH}$; og hvor

R^1 , R^2 og r er som definert i krav 1.

3.

10 Forbindelse ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

X er NR^1R^2 hvor R^1 er hydrogen og R^2 er som definert i krav 1;

Y er SR^1 hvor R^1 er $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl eventuelt substituert med ett eller flere halogener; og

A er $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{COOH})(\text{CH}_2)\text{COOH}$.

15 4.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
forbindelsen er

20 $[\text{1R}-(1\alpha(\text{E}),2\beta,3\beta,4\alpha)]\text{-3-[4-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentyl]-2-propensyre, natriumsalt};$

$[\text{1R}-(1\alpha(\text{E}),2\beta,3\beta,4\alpha)]\text{-N-[3-[4-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentyl]-2-propenoyl]-L-asparaginsyre, dinatriumsalt};$

25 $[\text{1S}-(1\alpha,2\beta,3\beta,4\alpha)]\text{-4-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentanproansyre, natriumsalt};$

$[\text{1R}-(1\alpha(\text{E}),2\beta,3\beta,4\alpha)]\text{-3-[4-[7-(butylamino)-5-(pentyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentyl]-2-propensyre, natriumsalt};$

30

$[\text{1R}-(1\alpha(\text{E}),2\beta,3\beta,4\alpha)]\text{-3-[4-[7-(etylaminio)-5-(pentyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentyl]-2-propensyre, natriumsalt};$

35 $[\text{1S}-(1\alpha,2\beta,3\beta,4\alpha)]\text{-4-[7-(butylamino)-5-(pentyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksykyklopentanpropansyre, natriumsalt};$

[1S-(1 α ,2 β ,3 β ,4 α)]-4-[7-(etylamino)-5-(pentyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentanpropansyre, natriumsalt;

5 [1R-(1 α ,2 α ,3 β ,5 β)]-3-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-5-[2-(1H-tetrazol-5-yl)etyl]-1,2-cyklopentandiol;

[1R-(1 α ,2 β ,3 β ,4 α)]-3-[4-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentyl]propanoyl]-L-asparaginsyre;

10 [1R-(1 α (E),2 β ,3 β ,4 α)]-N-[3-[4-[7-(heksylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentyl]propanoyl]-L-asparaginsyre;

[1R-(1 α (E),2 β ,3 β ,4 α)]-3-[4-[7-(3,3-dimetylbutylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentyl]-2-propensyre;

15

[1R-(1 α (E),2 β ,3 β ,4 α)]-3-[4-[7-(2-metoksyetylaminio)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentyl]-2-propensyre;

20 [1R-(1 α ,2 β ,3 β ,4 α)]-N-[3-[4-[7-(heksylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentyl]propanoyl]-L-asparaginsyre;

[1R-(1 α (E),2 β ,3 β ,4 α)]-N-[3-[4-[5-[(3,3,-trifluorpropyl)tio]-7-[(metyltio)etylaminio]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentyl]-2-propenoyl]-L-asparaginsyre, monoammoniumsalt;

25

(E)-1-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy- β -D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre;

30 (E)-N-[1-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy- β -D-ribo-hept-5-enofuranuronoyl]-L-asparaginsyre;

(E)-N-[1-[7-amino-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy- β -D-ribo-hept-5-enofuranuronoyl]-L-asparaginsyre, monoammoniumsalt;

35 (E)-N-[1-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy- β -D-ribo-heptofuranuronoyl]-L-asparaginsyre, monoammoniumsalt;

(E)-N-[1,5,6-trideoksy-1-[7-(heksylamino-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)]-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronoyl]-L-asparaginsyre, monoammoniumsalt;

(E)-1-[7-(N-butyl-N-metylamo)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre;

(E)-N-[1-[7-(butylamino)-5-(metylto)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronoyl]-L-asparaginsyre;

(E)-1-[5-butyl-7-(butylamino)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre;

(E)-1-[7-butyl-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre;

(E)-N-[1-[5,7-di(butylamino)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-heptofuranuronoyl]-L-asparaginsyre, monoammoniumsalt;

(Z)-1-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronsyre;

N-butyl-5-(propyltio)-3-[5,6-dideoksy-6-[1H-tetrazol-5-yl)]-β-D-ribo-heksofuranosyl]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin; eller

1,5,6-trideoksy-1-[5,7-bis(propyltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-β-D-ribo-heptofuranuronsyre, natriumsalt.

5.

Forbindelse ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d a t forbindelsen er

(E)-N-[1-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazol[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-1,5,6-trideoksy-β-D-ribo-hept-5-enofuranuronoyl]-L-asparaginsyre.

6.

Forbindelse ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den er [1R-(1α,2β,3β,4α)]-N-[3-[4-[7-(butylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazol[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentyl]propanoyl]-L-asparaginsyre;

7.

Forbindelse ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er
[1R-(1 α (E),2 β ,3 β ,4 α)]-N-[3-[4-[7-(heksylamino)-5-(propyltio)-3H-1,2,3-triazol[4,5-d]
5 pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentyl]-2-propenoyl]-L-asparaginsyre.

8.

Forbindelse ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er
[1R-(1 α (E),2 β ,3 β ,4 α)]-N-[3-[4-[5-[(3,3,3-trifluorpropyl)tio]-7-[2-(metyltio)etylamino]-
10 3H-1,2,3-triazol[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroksycyklopentyl]-2-propenoyl]-L-
asparaginsyre, monoammoniumsalt.

9.

Forbindelse av formel (I) ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
15 v e d at den er i saltform.

10.

Forbindelse ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er
et alkalimetallsalt eller et ammoniumsalt av en forbindelse av formel (I) som definert i
20 krav 1.

11.

Forbindelse ifølge krav 10, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er
et natriumsalt av en forbindelse av formel (I) som definert i krav 1.

25

12.

Forbindelse ifølge krav 10, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er
et ammoniumsalt av en forbindelse av formel (I) som definert i krav 1.

30 13.

Forbindelse av formel (I) ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at den er tilstede i en hvilken som helst av dens tautomere, enantiomere eller
diastereomere former.

35

14.

Forbindelse for bruk som terapeutikum, k a r a k t e r i s e r t
v e d at den har formel (I).

5 15.

Forbindelse ifølge krav 14 for hindring av blodplateaggregering, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at den har formel (I).

16.

10 Forbindelse ifølge krav 14 for behandling av ustabil angina, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at den har formel (I).

17.

Forbindelse ifølge krav 14 for behandling av koronar angioplasti, k a r a k -
15 t e r i s e r t v e d at den har formel (I).

18.

Forbindelse ifølge krav 14 for behandling av myokardinfarkt, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at den har formel (I).

20

19.

Forbindelse ifølge krav 16-18 for bruk ved adjunktiv terapi, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at den har formel (I).

25 20.

Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et legemiddel for bruk i
behandlingen av blodplateaggregeringsforstyrrelser.

21.

30 Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et legemiddel for bruk i
behandlingen av ustabil angina.

22.

35 Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et legemiddel for bruk i
behandlingen av koronar angioplasti.

23.

Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1, for fremstilling av et legemiddel for bruk i behandlingen av myokardinfarkt.

5 24.

Anvendelse ifølge krav 21-23, hvor anvendelsen er for adjunktiv terapi.

25.

10 Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en forbindelse av formel (I) som definert i krav 1 som en aktiv bestanddel sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer.

26.

15 Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel (I) ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter følgende trinn:

A)

(i) utgangsmaterialet 4,5-diamino-2,6-dimerkaptopyrimidin utsettes for en alkyleringsreaksjon fulgt av diazotering, hvilket gir en forbindelse av formel (II)

20



25

hvor

R^1 er som definert i formel (I);

30 (ii) produktet av formel (II) i trinn (i) omsettes med en forbindelse av formel (III)



35

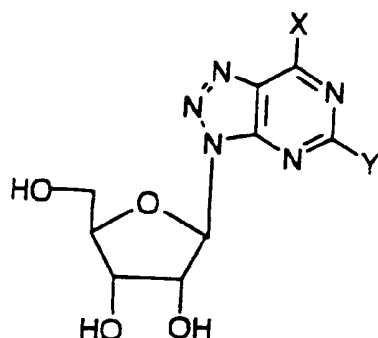
hvor

P_2 er en beskyttelsesgruppe; og

L er en avspaltningssgruppe;

- 5 i et inert oppløsningsmiddel og i nærvær av en base ved temperaturer fra -20 til 50°C , hvorefter gruppen $X=NR^1R^2$ innføres ved omsetning med en forbindelse av formel HNR^1R^2 , i et inert oppløsningsmiddel ved temperaturer fra 0 til 150°C , hvor R^1 og R^2 er som definert i formel (I) ovenfor, og beskyttelsesgruppene P_2 fjernes deretter ved behandling med en nukleofil, hvilket gir en forbindelse av formel (IV)

10



(IV)

20

hvor

X er NR^1R^2 ;

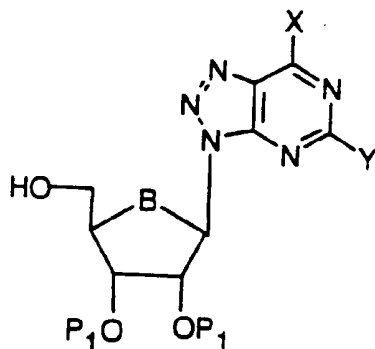
Y er SR^1 ; og hvor

R^1 og R^2 er som definert i formel (I) ovenfor;

25

- (iii) produktet av formel (IV) i trinn (ii) omsettes med en egnet karbonylforbindelse eller med en orto-ester i et inert oppløsningsmiddel og i nærvær av en mineralsyre- eller organisk syrekatalysator ved en temperatur mellom -15 og 100°C , hvilket gir en forbindelse av formel (V)

30



35

(V)

hvor

X er NR^1R^2 ;

Y er SR^1 ;

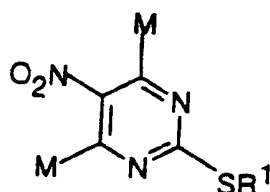
B er O; og

5 P₁ er en beskyttelsesgruppe;

B)

(i) 4,6-dihydrokso-2-merkaptoprimidin alkyleres fulgt av nitrering, og omdannelse av alkoholene til avspaltningssgrupper, hvilket gir en forbindelse av formel (VI)

10



(VI)

15

hvor

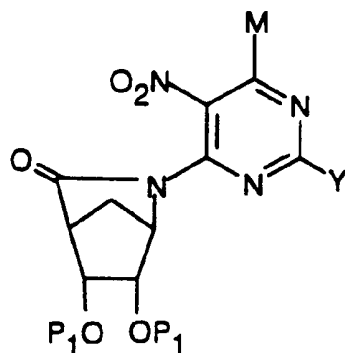
20 R¹ er som definert i formel (I); og

M er en avspaltningssgruppe;

hvilken forbindelse deretter omsettes med en hensiktsmessig 5,6-dihydrokso-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-on, i nærvær av en base i et inert oppløsningsmiddel ved

25

temperaturer fra 10 til 100°C, hvilket gir en forbindelse av formel (VII)



(VII)

30

35 hvor

Y er SR^1 ;

R¹ er som definert for formel (I);

M er en avspaltningsgruppe; og

P_1 er en beskyttelsesgruppe;

(ii) nitrofunksjonen og laktandelen i produktet i trinn (i) reduseres, fulgt av ringslutning
5 til en triazol;

diaminoalkoholen dannet ved reduksjon ringsluttet ved en diazoteringsreaksjon ved bruk
av metallnitritter eller alkylnitritter i et egnet oppløsningsmiddel ved temperaturer fra -20
til 100°C, hvoretter gruppen $X = NR^1R^2$ innføres ved omsetning med en forbindelse av
10 formel HNR^1R^2 i et inert oppløsningsmiddel ved temperaturer fra 0 til 150°C, hvilket gir
en forbindelse av formel (V)

hvor

X er NR^1R^2 ;

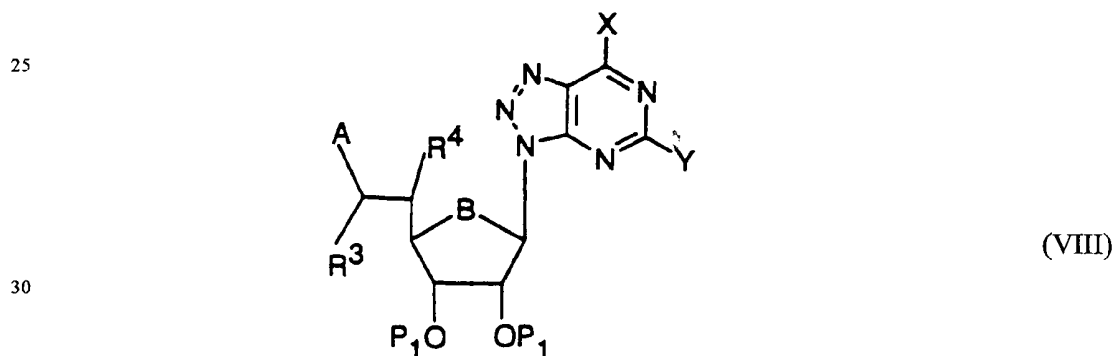
15 Y er SR^1 ;

B er CH_2 ; og

P_1 er en beskyttelsesgruppe;

C)

20 (i) produktet i trinn A) og B), dvs en forbindelse av formel (V) oppnådd i henholdsvis
trinn A) og B), oksyderes og utsettes for en olefineringsreaksjon, hvilket gir en
forbindelse av formel (VIII)



35 hvor

B er O eller CH_2 ;

X , Y og P_1 er som definert i formel (V) i henholdsvis trinn A) og B);

A er COOR^{11} hvor R^{11} er en lavere (ar)alkyl; og
 R^3 og R^4 danner sammen en binding;

- (ii) R^{11} fjernes ved deforesting ved bruk av sure eller basiske hydrogenolytiske
 5 betingelser, og beskyttelsesfjerning utføres til slutt, hvilket gir en forbindelse av formel
 (I) hvor

X er NR^1R^2 ;

Y er SR^1 ;

- 10 R^1 og R^2 er som definert i formel (I);

B er O eller CH_2 ;

R^3 og R^4 danner sammen en binding; og

A er COOH ;

- 15 D)

(i) en forbindelse av formel (I) hvor

X er SR^1 , NR^1R^2 eller $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkyl;

Y er SR^1 , NR^1R^2 , $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkyl;

- 20 R^1 og R^2 er som definert i formel (I);

B er O eller CH_2 ;

R^3 og R^4 er hydrogen eller danner sammen en binding; og

A er COOH ;

- 25 omsettes med en forbindelse som har strukturen

$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_p\text{COOR}^{11}$, $\text{NH}[(\text{CH}_2)_q\text{COOR}^{11}]_2$ eller $\text{NH}_2\text{CH}(\text{COOR}^{11})(\text{CH}_2)_r\text{COOR}^{11}$,

hvor p, q eller r er 1, 2 eller 3, og R^{11} er en lavere (ar)alkyl;

ved anvendelse av metoder som benyttet innen peptidsyntese, hvilket gir en forbindelse
 av formel (I) hvor

30

X er SR^1 , NR^1R^2 eller $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkyl;

Y er SR^1 , NR^1R^2 , $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkyl;

R^1 og R^2 er som definert i formel (I);

B er O eller CH_2 ;

- 35 R^3 og R^4 er hydrogen eller sammen danner en binding; og

A er $C(O)NH(CH_2)_pCOOR^{11}$, $C(O)N[(CH_2)_qCOOR^{11}]_2$ eller $C(O)NHCH(COOR^{11})(CH_2)_rCOOR^{11}$ hvor p, q og r er 1, 2 eller 3, og R^{11} er en lavere (ar)alkyl;

- 5 (ii) produktet av formel (I) i trinn (i) deforestres hvilket gir en forbindelse av formel (I) hvor

B er O eller CH_2 ;

X er NR^1R^2 , SR^1 eller C_1-C_7 alkyl;

- 10 Y er SR^1 , NR^1R^2 eller C_1-C_7 alkyl;

R^1 og R^2 er hver og uavhengig H, eller C_1-C_7 alkyl eventuelt substituert på eller inne i alkylkjeden med én eller flere av O, S, N eller halogen;

R^3 og R^4 er begge H, eller R^3 og R^4 danner sammen en binding; og

- 15 A er $C(O)NH(CH_2)_pCOOH$, $C(O)N[(CH_2)_qCOOH]_2$, eller $C(O)NHCH(COOH)(CH_2)_rCOOH$ hvor p, q og r hver og uavhengig er 1, 2 eller 3;

E)

(i) produktet oppnådd i trinn C(ii) redusere, hvilket gir en forbindelse av formel (I) hvor:

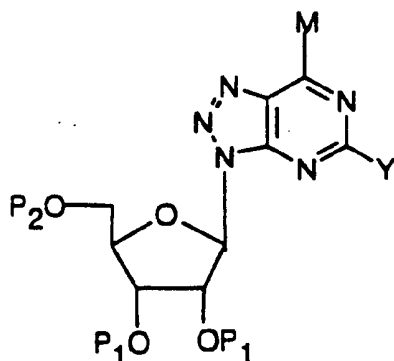
- 20 B, X, Y, R^1 og R^2 er som definert i trinn C(ii) ovenfor;

A er $COOH$; og

R^3 og R^4 er begge hydrogen;

F)

- 25 (i) et hensiktsmessig beskyttet 5-amino-1- β -D-ribo-furanosyl-1,2,3-triazol-4-karboksamid behandles med en base fulgt av behandling med en ester som har formelen R^1COOR^5 hvor R^1 er som definert i struktur (I) og R^5 er en lavere alkyl, hvoretter beskyttelse utføres, hvilket gir en forbindelse av formel (IX)



(IX)

hvor

Y er C₁-C₇ alkyl;

P₁ er en beskyttelsesgruppe;

5 P₂ er en beskyttelsesgruppe; og

M er OH;

(ii) forbindelsen av formel (IX) oppnådd i det foregående trinnet, halogeneres og

gruppen X=NR¹R² innføres ved behandling med en forbindelse av formel HNR¹R² i et

10 inert oppløsningsmiddel ved temperaturer fra 0 til 150°C, hvorefter beskyttelsesgruppen

P₂ fjernes hvilket gir en forbindelse av formel (V) hvor

X er NR¹R²;

Y er C₁-C₇ alkyl;

15 B er O; og

P₁ er en beskyttelsesgruppe;

(iii) produktet av formel (V) i trinn (ii) utsettes for de samme reaksjonene som beskrevet

i trinnene C(i) og (ii) hvilket gir en forbindelse av formel (I) hvor

20

X er NR¹R²;

B er O;

Y er C₁-C₇ alkyl;

A er COOH; og

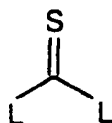
25 R³ og R⁴ danner sammen en binding;

G)

(i) en egnet beskyttelsesgruppe P₃ innføres i et beskyttet 5-amino-1-β-D-ribo-furanosyl-

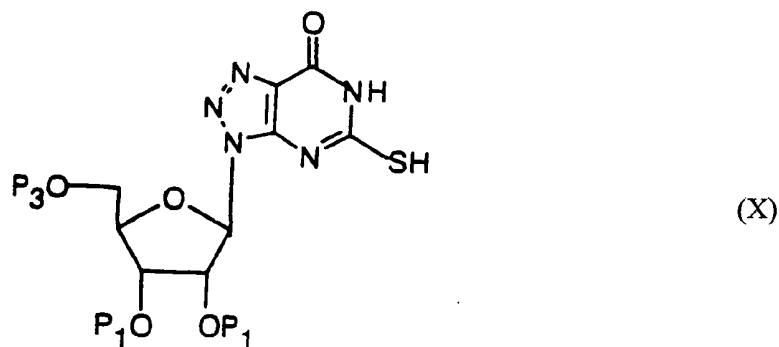
1,2,3-triazol-4-karboksamid, det resulterende mellomproduktet behandles med en base,

30 fulgt av behandling med en reagens av formelen



35

hvor L er en avspaltningsgruppe, hvilket gir en forbindelse av formel (X)



hvor

15 P_1 og P_3 hvor og uavhengig er beskyttelsesgrupper;

(ii) produktet av formel (X) i trinn (i) behandles med en base i et inert oppløsningsmiddel ved en temperatur mellom -20 og 50°C , fulgt av behandling med et alkyleringsmiddel

R^1G hvor G er en avspaltningssgruppe, og hvor R^1 er som definert i formel (I), hvoretter

20 P_3 fjernes og erstattes med en ny beskyttelsesgruppe P_2 , og sluttelig halogenering, hvilket gir en forbindelse av formel (IX)

hvor

M er en avspaltningssgruppe;

25 P_1 er en beskyttelsesgruppe;

P_2 er en beskyttelsesgruppe;

Y er SR^1 ; og

R^1 er som definert i formel (I);

30 (iii) produktet i trinn (ii) omsettes med en alkylnukleofil ved en temperatur mellom -20 og 150°C , hvoretter beskyttelsesgruppen P_2 fjernes, hvilket gir en forbindelse av formel (V) hvor

X er C_1 - C_7 alkyl;

35 Y er SR^1 ;

R^1 er som definert for formel (I);

B er O ; og

P_1 er en beskyttelsesgruppe;

H)

(i) en forbindelse av formel (I) hvor

5 X er NR^1R^2 ;

Y er SR^1 ;

R^1 og R^2 er som definert i formel (I);

B er O;

R^3 og R^4 er begge hydrogen; og

10 A er $C(O)NHCH(COOR^{11})(CH_2)_rCOOR^{11}$, hvor r er 1, 2 eller 3 og R^{11} er som definert ovenfor;

behandles med et oksydasjonsmiddel i et inert oppløsningsmiddel ved en temperatur

mellom -20 og 100°C , fulgt av behandling med en forbindelse av formel HNR^1R^2 i et

15 inert oppløsningsmiddel ved temperaturer fra 0 til 150°C , hvilket gir en forbindelse av formel (I) hvor

X er NR^1R^2 ;

Y er NR^1R^2 ;

20 B er O;

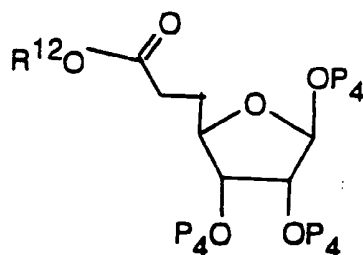
R^3 og R^4 er begge hydrogen; og

A er $C(O)NHCH(COOR^{11})(CH_2)_rCOOR^{11}$, hvor r er 1, 2 eller 3, og R^{11} er som definert ovenfor;

25 I)

en forbindelse av formel (II) hvor R^1 er som definert i formel (I), omsettes med en

forbindelse av formel (XI)



(XI)

hvor

R^{12} er en lavere (ar)alkyl og P_4 er en beskyttelsesgruppe,

5 ved oppvarming av forbindelsene sammen i nærvær av en syre ved redusert trykk og ved en temperatur mellom 50 og 175°C, hvorefter beskyttelsesgruppene og gruppen R^{12} fjernes ved hydrolyse under sure eller basiske betingelser, hvilket gir en forbindelse av formel (I) hvor

10 X er SR^1 ;

Y er SR^1 ;

R^1 er som definert for formel (I);

B er O;

R^3 og R^4 er begge hydrogen; og

15 A er COOH;

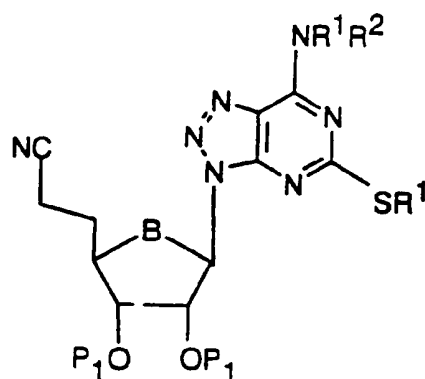
hvor forbindelsen av formel (XI) innledningsvis fremstilles fra (E)-metyl-5,6-dideoksy-2,3-O-(1-metyletyliden)- β -D-ribo-hept-5-enofuranosiduronsyre, etylester ved hydrolyse med en vandig syre, og omsetning med et acyleringsmiddel i nærvær av en base og et
20 egnet oppløsningsmiddel fulgt av reduksjon;

J)

produktet i trinn A(iii) eller produktet i trinn B(ii) oksyderes fulgt av en olefineringsreaksjon og en etterfølgende reduksjon, hvilket gir en forbindelse av formel (XII)

25

30



(XII)

35

hvor

B er O eller CH₂;

P₁ er en beskyttelsesgruppe; og

R¹ og R² er som definert i formel (I);

5

hvilken forbindelse deretter omsettes med et azid i et inert oppløsningsmiddel, ved en temperatur mellom 0 og 175°C, idet beskyttelsesgruppen deretter fjernes ved behandling med en mineralsyre eller organisk syre i et inert oppløsningsmiddel ved en temperatur mellom 0 og 100°C, hvilket gir et produkt av formel (I) hvor

10

X er NR¹R²;

Y er SR¹;

R¹ og R² er som definert i formel (I);

B er O eller CH₂;

15 R³ og R⁴ er begge hydrogen; og

A er 5-tetrazolyl;

K)

(i) en forbindelse av formel (I) hvor

20

X er SR¹, NR¹R² eller C₁-C₇ alkyl;

Y er SR¹, NR¹R² eller C₁-C₇ alkyl;

R¹ og R² er som definert i formel (I);

B er CH₂;

25 R³ og R⁴ danner sammen en binding; og

A er COOR¹¹ hvor R¹¹ er som definert i trinn C(ii) ovenfor;

reduseres, hvilket gir en forbindelse av formel (VIII) hvor

30

R³ og R⁴ er hydrogen; og

X, Y, B, A, R¹¹ og P₁ er som definert ovenfor;

(ii) produktet i trinn (i) utsettes for de samme reaksjonsbetingelsene som beskrevet i trinn

D(ii) hvilket gir en forbindelse av formel (I) hvor

35

X er SR¹, NR¹R² eller C₁-C₇ alkyl;

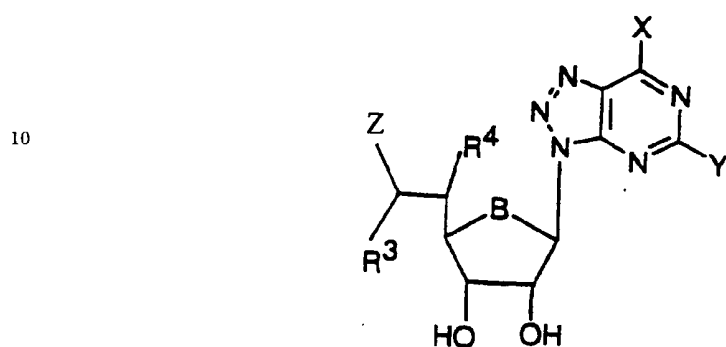
Y er SR¹, NR¹R² eller C₁-C₇ alkyl;

B er CH₂ eller O; og

A er COOH.

27.

5 Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at den har formelen:



hvor B, X, Y, R¹, R², R³ og R⁴ er som defineret i krav 1, og Z er valgt fra COOR¹¹,

C(O)NH(CH₂)_pCOOR¹¹, C(O)N[(CH₂)_qCOOR¹¹]₂ og

C(O)NHCH(COOR¹¹)(CH₂)_rCOOR¹¹, hvor p, q og r er 1, 2 eller 3, og R¹¹ er en lavere

20 (ar)alkyl.

25

30