# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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


(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.11.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.11.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9723566**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.10.2000**
**(Věstník č. 10/2000)**

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/07022**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/24450**

(21) Číslo dokumentu:
**2000 - 1666**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
**C 07 H 19/167**
**A 61 K 31/7076**
**A 61 P 3/06**
**A 61 P 9/10**
**A 61 P 29/02**



(71) Přihlašovatel:
GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, GB;

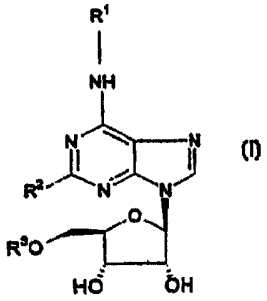
(72) Původce:
Box Philip Charles, Ware, GB;
Judkins Brian David, Stevenage, GB;
Pennell Andrew Michael Kenneth, South San Francisco, CA, US;

(74) Zástupce:
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;


(54) Název přihlášky vynálezu:
**Deriváty adenosinu**


(57) Anotace:

Sloučenina vzorce (I), kde skupina $R^2$ znamená $C_{1-3}$alkyl, halogen nebo atom vodíku; $R^3$ znamená fluorovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem a její soli a solváty, zvláště fyziologicky přijatelné solváty a soli. Sloučeniny jsou agonisty adenosinového receptoru A1.


(I)


CZ 2000 - 1666 A3

PV2000-1666
03.08.00



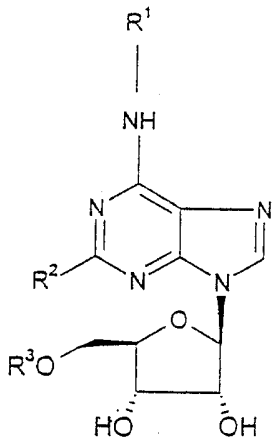
# Deriváty adenosinu

## Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových derivátů adenosinu, způsobů jejich výroby, farmaceutických prostředků s jejich obsahem a jejich použití v lékařství. Deriváty adenosinu a jejich analogy s agonistickým účinkem vůči adenosinu použitelné jako antihypertenzivní, kardioprotektivní, antiischemické a antilipolytické prostředky byly popsány ve zveřejněné mezinárodní patentové přihlášce WO 95/28160.

## Podstata vynálezu

Vynález poskytuje sloučeniny vzorce (I), které mají agonistické účinky na adenosinový receptor A1



(I)

kde

$R^2$ znamená $C_{1-3}$ alkyl, halogen nebo atom vodíku;

$R^3$ znamená fluorovanou alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 6 atomy uhlíku;

$R^1$ znamená skupinu zvolenou ze skupiny

03.08.00

(1) -$(alk)_n$-$(C_{3-7})$cykloalkyl včetně přemostěného cykloalkylu, přičemž cykloalkylová skupina může být popřípadě substituována jedním nebo více substituenty ze skupiny OH, halogen, -$(C_{1-3})$alkoxy, kde (alk) znamená $C_{1-3}$alkylen a n znamená 0 nebo 1,

(2) alifatická heterocyklická skupina s 4 až 6 atomy v kruhu obsahující alespoň jeden heteroatom zvolený z O, N a S, popřípadě substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny -$(C_{1-3})$alkyl, -$CO_2$-$(C_{1-4})$alkyl, -$CO(C_{1-3}$alkyl), -$S(=O)_n$-$(C_{1-3}$alkyl), -$CONR^aR^b$, kde skupiny $R^a$ a $R^b$ nezávisle znamenají atom vodíku nebo skupinu $C_{1-3}$alkyl, nebo =O; kde pokud je v heterocyklickém kruhu přítomen atom síry, je tento atom síry popřípadě substituovaný skupinou $(=O)_n$, kde n je 1 nebo 2,

(3) přímý nebo rozvětvený $C_{1-12}$alkyl, který popřípadě obsahuje jeden nebo více atomů kyslíku, skupin $S(=O)_n$, kde n je 0, 1 nebo 2, nebo atomů dusíku substituovaných alkylovým řetězcem, kde uvedený alkyl je popřípadě substituovaný jednou nebo více z následujících skupin: fenyl, halogen, hydroxy nebo $NR^aR^b$, kde $R^a$ a $R^b$ znamenají obě $C_{1-3}$alkyl nebo atom vodíku,

(4) fuzovaný bicyklický atomatický kruh




kde B znamená 5- nebo 6-člennou heterocyklickou aromatickou skupinu obsahující jeden nebo více atomů O, N nebo S, kde bicyklický kruh je navázán na atom dusíku vzorce (I) přes atom kruhu A a kruh B je popřípadě substituován skupinou -$CO_2$-$(C_{1-3}$alkyl),

03-08-00

(5) fenylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny: halogen, $-SO_3H$, $-(alk)_nOH$, $-(alk)_n$-kyano, $-(O)_n-(C_{1-6})$alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více atomy halogenu, $-(alk)_n$-nitro, $-(O)_m-(alk)_n-CO_2R^c$, $-(alk_n)-CONR^cR^d$, $-(alk)_n-COR^c$, $-(alk)_n-SOR^e$, $-(alk)_n-SO_2R^e$, $-(alk)_n-SO_2NR^cR^d$, $-(alk)_nOR^c$, $-(alk)_n-(CO)_m-NHSO_2R^e$, $-(alk)_n-NHCOR^c$, $-(alk)_n-NR^cR^d$, kde m a n znamenají 0 nebo 1 a alk znamená $C_{1-6}$alkylenovou skupinu nebo $C_{2-6}$alkenylovou skupinu,

(6) fenylová skupina substituovaná 5- nebo 6-člennou heterocyklickou aromatickou skupinou, kde heterocyklická aromatická skupina je popřípadě substituována skupinou $C_{1-3}$alkyl nebo $NR^cR^d$.

Skupiny $R^c$ a $R^d$ mohou každá nezávisle znamenat atom vodíku nebo skupinu $C_{1-3}$alkyl, nebo jestliže může část skupiny $NR^cR^d$, $R^c$ a $R^d$ spolu s atomem dusíku tvořit 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh popřípadě obsahující jiné heteroatomy, tento heterocyklický kruh může být popřípadě substituován jednou nebo více $C_{1-3}$alkylovými skupinami.

$R^e$ znamená $C_{1-3}$alkyl

a jejich soli a solváty, zvláště jejich fyziologicky přijatelné solváty a soli.

Látky s agonistickým účinkem na receptor adenosinu A1 obecného vzorce (I) výše mají vyšší aktivitu vůči adenosinovému receptoru A1 než vůči jiným subtypům adenosinového receptoru, zvláště A3.

Sloučeniny zvláště mají malou nebo žádnou aktivitu vůči receptoru A3.

03.08.00

Bude zřejmé, že jestliže skupiny $R^1$ a/nebo $R^2$ ve sloučeninách vzorce (I) obsahují jeden nebo více asymetrických atomů uhlíku, vynález zahrnuje všechny diastereoizomery sloučenin vzorce (I) a jejich směsi. Jinak je stereochemická konfigurace sloučenin podle vynálezu tak jak je znázorněno ve vzorci (I) výše.

Jak se zde používá, termín „alkyl" znamená alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Příklady vhodných alkylových skupin ve významu $R^1$ a $R^2$ zahrnují skupiny methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, s-butyl, t-butyl a 2,2-dimethylpropyl.

Jak se zde používá, termín "alkylen" znamená alkylenovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, např. methylenovou skupinu.

Jak se zde používá, termín "$C_{2-6}$alkenyl" znamená alkenylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 2 až 6 atomů uhlíku. Skupina allyl je jeden z příkladů vhodné $C_{2-6}$alkenylové skupiny.

Termín "halogen" znamená fluor, chlor, brom nebo jod.

Termín alifatická heterocyklická skupina znamená cyklickou skupinu obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, kde jeden nebo více atomů uhlíku je nahrazeno heteroatomy nezávisle zvolenými ze skupiny dusík, kyslík nebo síra. Tato skupina může být popřípadě substituována jak je definováno výše.

Termín heterocyklická aromatická skupina označuje aromatický mono- nebo bicyklický kruhový systém obsahující od 5 do 10 atomů uhlíku, kde jeden nebo více atomů uhlíku je nahrazeno heteroatomy nezávisle zvolenými ze skupiny dusík, kyslík a síra, přičemž tento kruhový systém může být popřípadě substituován jak je definováno výše.

Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin vzorce (I) zahrnují soli odvozené od farmaceuticky přijatelných anorganických a organických kyselin. Mezi příklady vhodných kyselin patří kyselina chlorovodíková,

03.08.00

bromovodíková, sírová, dusičná, chlorečná, fumarová, maleinová, fosforečná, glykolová, mléčná, salicylová, jantarová, toluen-p-sulfonová, vinná, octová, citronová, methansulfonová, mravenčí, benzoová, malonová, naftalen-2-sulfonová a benzensulfonová. Zvláště vhodnou farmaceuticky přijatelnou solí sloučenin vzorce (I) je hydrochloridová sůl. Další kyseliny jako je kyselina šťavelová, které samy o sobě nejsou farmaceuticky přijatelné, mohou být použity jako meziprodukty pro získávání sloučenin podle vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami. Solváty mohou být například hydráty.

Skupina $R^3$ s výhodou znamená $C_{1-3}$fluoralkylovou skupinu, zvláště skupinu fluormethyl. Skupina $R^3$ znamená výhodněji trifluormethylovou skupinu.

Skupina $R^2$ znamená s výhodou atom vodíku, methyl nebo halogen, výhodněji atom vodíku nebo atom chloru.

Skupina $R^1$ může vhodně znamenat skupinu $(alk)_n$-$C_{3-6}$--cykloalkyl, kde n je 0 nebo 1 a uvedený cykloalkyl je buď substituovaný alespoň jedním substituentem zvoleným z atomu halogenu, zvláště fluoru, skupiny OH nebo je nesubstituovaný. n je s výhodou 0. Výhodněji je cykloalkylová skupina monosubstituována buď skupinou OH nebo atomem fluoru a výhodněji má cykloalkylový kruh pět atomů uhlíku.

Skupina $R^1$ může alternativně znamenat substituovanou nebo nesubstituovanou alifatickou heterocyklickou skupinu, přičemž substituent je zvolený ze skupiny $-CO_2-(C_{1-4})$alkyl, $-CO-(C_{1-3})$alkyl, $-S(=O)_n-(C_{1-3})$alkyl, $CONR^aR^b$ (kde $R^a$ a $R^b$ jsou jak definováno výše), a jestliže v kruhu je přítomen heteroatom S, tento heteroatom může být popřípadě substituován skupinou $(=O)_n$, kde n je 1 nebo 2. Výhodněji je heterocyklický kruh nesubstituovaný nebo jsou substituenty $-CO_2-(C_{1-4})$alkyl, nebo jestliže je heteroatom S, substituent $(=O)_n$ je navázán na heterocyklický atom síry, ještě

03.08.00

výhodněji platí, že jestliže je v kruhu přítomen heteroatom síry, tento atom S je nesubstituovaný.

Alifatická heterocyklická skupina je s výhodou nesubstituovaná, nebo jestliže je substituent $-CO_2(C_{1-4})$alkyl, heteroatom je N a substituent je přímo navázán na uvedený atom dusíku v kruhu.

Heterocyklický kruh je s výhodou pěti nebo šestičlenný a výhodněji obsahuje pouze jeden heteroatom O, N nebo S.

Alternativně může skupina $R^1$ znamenat přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, popřípadě s alespoň jednou skupinou $S(=O)_n$, kde n je 0, 1 nebo 2, a/nebo atomem N substituovaných v řetězci. Jestliže je v řetězci skupina $S(=O)_n$, n je s výhodou 1 nebo 2. Alkylová skupina může být vhodně nesubstituovaná nebo substituovaná alespoň jednou skupinou OH.

Skupina $R^1$ může alternativně znamenat fenylovou skupinu, která je substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny OH a halogen. S výhodou je skupina fenyl disubstituovaná v polohách 2, 4. Oba substituenty jsou s výhodou atomy halogenu, zvláště atomy fluoru a chloru. Zvláště výhodná kombinace je například 2-fluor a 4-chlor.

Je třeba rozumět, že předkládaný vynález zahrnuje všechny kombinace zvláštních a výhodných skupin uvedené výše.

Mezi konkrétní sloučeniny podle vynálezu patří následující látky:

N-(Tetrahydropyran-4-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin,

N-(2-Pyridin-4-yl-ethyl)-5'-O-trifluormethyladenosin,

N-(2S-Fluorcyklopent-(S)-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin,

N-(Tetrahydrothiopyran-4-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin,

N-(3,4-Difluorfenyl)-5'-O-trifluormethyladenosin,

N-(3-Fluorfenyl)-5'-O-trifluormethyladenosin,

03.08.00

N-(exo-Bicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin,

N-(1,1-Dioxohexahydro-1.delta.6-thiopyran-4-yl)-5'-O-trifluor
-methyladenosin,

N-terc-Butyl-5'-O-trifluormethyladenosin,

Ethylester kyseliny 4-[9-(3R,4S-dihydroxy-5R-trifluormethoxy
-methyltetrahydrofuran-2R-yl)-9H-purin-6-ylamino]-piperidin-1-
-karboxylové,

N-(2S-Hydroxycyklopent-(S)-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin,

N-(rel-2,3-Dihydroxypropyl)-5'-O-trifluormethyladenosin,

N-(Tetrahydrofuran-3R-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin,

N-(Tetrahydrofuran-3S-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin,

N-{2-[9-(3R,4S-Dihydroxy-5R-trifluormethoxymethyltetrahydro
-furan-2R-yl)-9H-purin-6-ylamino]-ethyl}-acetamid,

5'-O-Trifluormethyladenosin,

Methylamid kyseliny 2-[9-(3R,4S-dihydroxy-5R-trifluormethoxy
-methyltetrahydrofuran-2R-yl)-9H-purin-6-ylamino]-
-ethansulfonové,

Ethylester kyseliny 4-[9-(3R,4S-dihydroxy-5R-trifluormethoxy
-methyltetrahydrofuran-2R-yl)-2-methyl-9H-purin-6-ylamino]-
-piperidin-1-karboxylové,

2-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin,

5'-O-(3-Fluorpropyl)-N-(tetrahydropyran-4-yl)-adenosin,

2-Chlor-5'-O-(3-fluorpropyl)-N-(tetrahydropyran-4-yl)-adenosin,

N-Cyklopentyl-5'-O-(2,2,2-trifluorethyl)-adenosin,

N-(Tetrahydropyran-4-yl)-5'-O-(2,2,2-trifluorethyl)-adenosin,

N-(2R-Hydroxycyklopent-(R)-yl)-5'-O-(2,2,2-trifluorethyl)-
-adenosin,

03.08.00

N-(4-Fluorfenyl)-5'-O-(2,2,2-trifluorethyl)-adenosin.

Sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné jako inhibitory lipolýzy, tj. snižují koncentrace volných mastných kyselin v plazmě. Tyto sloučeniny mohou být tedy použity při léčení hyperlipidemií. Navíc mají tyto sloučeniny jako důsledek své antilipolytické aktivity schopnost snižovat zvýšenou hladinu krevní glukózy, inzulinu a ketonů v těle, a proto mohou být vhodné při léčení cukrovky. Protože antilipolytické prostředky mají hypolipidemické a hypofibrinogenemické účinky, sloučeniny mohou mít také antisklerotické účinky. Antilipolytická aktivita sloučenin podle předkládaného vynálezu byla ukázána jejich schopností snižovat koncentraci neesterifikovaných mastných kyselin (NEFA) u hladovějících krys při orálním dávkování podle způsobu popsaného v P. Strong a další, Clinical Science (1993), 84, 663 - 669.

Navíc k jejich antilipolytickým účinkům mohou sloučeniny podle vynálezu nezávisle ovlivňovat srdeční funkci snižováním tepové frekvence a vodivosti. Sloučeniny mohou být tedy použity při léčení celé řady kardiovaskulárních poruch, například srdečních arytmií, zvláště po infarktu myokardu a anginy.

Navíc jsou sloučeniny podle vynálezu použitelné jako kardioprotektivní látky použitelné při léčbě ischemické srdeční choroby. Jak se zde používá, termín „ischemická srdeční choroba" zahrnuje poškození spojené jak s ischemií myokardu, tak i reperfuzí, například spojenou se zavedením štěpu při koronárním arteriálním bypassu (CABG), perkutánní transluminální koronární angioplastikou (PTCA), kartioplegií, akutním infarktem myokardu, trombolýzou, stabilní a nestabilni anginou a chirurgickými zákroky na srdci včetně částečné transplantace srdce. Sloučeniny podle vynálezu jsou navíc použitelné pro léčení ischemického poškození dalších orgánů. Sloučeniny podle vynálezu mohou být také cenné při léčení jiných poruch vznikajících jako důsledek rozšířené aterosklerózy, například

03.08.00

onemocnění periferních cév (PVD) a mrtvice.

Sloučeniny mohou také inhibovat uvolňování reninu a mohou být tak použitelné při léčení hypertenze a selhání srdce. Sloučeniny mohou být také použitelné jako látky ovlivňující centrální nervovou soustavu (například jako hypnotika, sedativa, analgetika a/nebo antikonvulzivní látky, které se používají zvláště při léčení epilepsie).

Navíc se mohou sloučeniny podle vynálezu používat při léčení apnoické pauzy ve spánku.

Sloučenina vzorce (I) a její farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami jsou použitelné jako analgetika. Proto jsou použitelné při léčení nebo prevenci bolesti. Mohou být použity pro zlepšení stavu hostitele, typicky člověka trpícího bolestí. Mohou být také použity pro zmírnění bolesti u pacienta. Sloučenina vzorce (I) a její farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami mohou být použity jako preventivní analgetika pro léčení akutní bolesti jako je bolest kosterního svalstva, pooperativní bolest a bolest při chirurgickém zákroku, chronická bolest jako je chronická zánětlivá bolest (například při revmatoidní artritidě a osteoartritidě), neuropatická bolest (například postherpetická neuralgie, diabetické neuropatie spojené s diabetem, neuralgie trigeminu, bolest spojená s funkčními poruchami střeva, například syndromem dráždivého střeva, boles na hrudi jiného než srdečního původu a bolesti udržované sympatikem) a bolest spojená s rakovinou a fibromyalgií. Sloučenina vzorce (I) může být také použita při léčení nebo prevenci bolesti spojené se stavem jako migréna, tenzní bolest hlavy a bolest spojená s funkčním onemocněním střev (například IBS), bolest na hrudi jiného než srdečního původu a bolest žaludku nevředového původu.

Vynález tedy poskytuje sloučeninu vzorce (I) nebo její fyziologicky přijatelnou sůl nebo solvát pro použití v lékařství a zvláště při léčení člověka nebo zvířete trpícího stavem, při kterém je výhodné snížení koncentrace volných mastných kyselin v plazmě nebo snížení

03.08.00

tepové frekvence a vodivosti nebo jestliže terapie zahrnuje léčení ischemického onemocnění srdce, onemocnění periferních cév nebo mrtvici, nebo jestliže pacient trpí poruchami CNS, apnoickými poruchami ve spánku nebo bolestí.

V dalším provedení poskytuje vynález způsob léčení člověka nebo zvířete trpících stavem, při kterém je výhodné snížení koncentrace volných mastných kyselin v plazmě nebo snížení tepové frekvence a vodivosti, nebo jestliže pacient trpí ischemickým onemocněním srdce nebo je citlivý na toto onemocnění, nebo jestliže pacient trpí onemocněním CNS nebo apnoickou poruchou ve spánku nebo bolestí, přičemž tento způsob zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

Vzhledem k výše uvedenému léčení ischemické choroby bylo zjištěno, že podle zvláště neočekávaného hlediska předkládaného vynálezu podávání sloučeniny vzorce (I) před ischemií nejen poskytuje ochranu proti infarktu myokardu, ale ochrana je poskytována také v případě, jestliže je sloučenina vzorce (I) podána po ischemické příhodě a před reperfuzí. To znamená, že způsoby podle předkládaného vynálezu jsou použitelné nejen při plánované nebo očekávané ischemii, například při chirurgickém zákroku na srdci, ale také v případech náhlé a neočekávané ischemie, například při srdeční příhodě a nestabilní angině.

Bude zřejmé, že odkazy na léčení zahrnují akutní léčení i prevenci stejně jako zmírnění již vytvořených příznaků.

V dalším provedení poskytuje vynález farmaceutický prostředek obsahující alespoň jednu sloučeninu vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát ve spojení s farmaceutickým nosičem a/nebo pomocnou látkou pro použití v lékařství a zvláště při léčení člověka nebo zvířete trpících stavem, při kterém je výhodné snížení koncentrace volných mastných kyselin v plazmě nebo snížení tepové

03.08.00

frekvence a vodivosti, nebo jestliže pacient trpí ischemickým onemocněním srdce nebo je citlivý na toto onemocnění, nebo jestliže pacient trpí onemocněním CNS nebo apnoickou poruchou ve spánku nebo bolestí.

Předkládaný vynález dále poskytuje způsob výroby farmaceutického prostředku, který zahrnuje mísení alespoň jedné sloučeniny vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu s farmaceuticky přijatelným nosičem a/nebo pomocnou látkou.

Prostředky podle vynálezu mohou být formulovány pro topické, orální, bukální, parenterální nebo rektální podávání nebo ve formě vhodné pro podávání inhalací nebo insuflací. Výhodné je orální podávání. Farmaceutické prostředky mohou být upraveny pro zpožděné uvolňování.

Pro místní podávání může být farmaceutický prostředek vhodně ve formě transdermální náplasti.

Tablety a kapsle pro orální podávání mohou obsahovat běžné pomocné látky jako jsou pojiva, například sliz škrobu nebo polyvinylpyrrolidonu, plniva, například laktóza, mikrokrystalická celulóza nebo kukuřičný škrob; kluzné látky, například stearan hořečnatý nebo kyselina stearová; rozvolňovadla, například bramborový škrob, sodná sůl kroskarmelózy nebo sodná sůl glykolátu škrobu; nebo smáčedla jako je laurylsulfát sodný. Tablety mohou být potahovány v oboru známým způsobem. Orální kapalné preparáty mohou být ve formě například vodných nebo olejových suspenzí, roztoků, emulzí, sirupů nebo elixírů nebo mohou být ve formě suchého produktu pro rekonstituci s vodou nebo jiným vhodným vehikulem před použitím. Tyto kapalné prostředky mohou obsahovat běžná aditiva jako jsou suspendující látky, například sorbitolový sirup, methylcelulóza nebo karboxymethylcelulóza; emulgátory, například sorbitanmonooleát; nevodná vehikula (která mohou zahrnovat jedlé oleje), například propylenglykol nebo ethylalkohol; a ochranné látky,

03.08.00

například methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoáty nebo kyselinu sorbovou. Farmaceutické prostředky mohou také obsahovat, pokud je to vhodné, pufrační soli, aromatické látky, barviva a sladidla (například mannitol).

Pro bukální podávání mohou být farmaceutické prostředky ve formě tablet nebo pastilek formulovaných běžným způsobem. Sloučeniny vzorce (I) mohou být formulovány pro parenterální podávání jednorázovou injekcí nebo kontinuální infuzí a mohou být obsaženy v jednotkové dávce v ampulích nebo v zásobnících obsahujících více dávek s přidanou ochrannou látkou. Prostředky mohou být ve formě suspenzí, roztoků nebo emulzí v olejových nebo vodných vehikulech a mohou obsahovat formulační činidla jako suspendující, stabilizační a/nebo dispergační činidla. Alternativně může být účinná složka ve formě prášku pro rekonstituci s vhodným vehikulem, například sterilní apyrogenní vodou, před použitím.

Sloučeniny vzorce (I) mohou být také formulovány jako čípky, tj. mohou obsahovat běžné čípkové základy jako je kakaové máslo a další glyceridy.

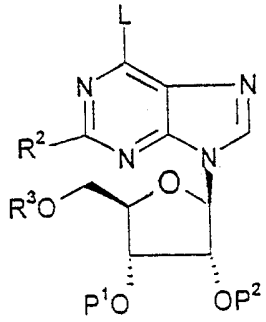
Navrhovaná dávka sloučenin podle vynálezu pro podávání člověku (tělesné hmotnosti přibližně 70 kg) je 1 mg až 2 g, s výhodou 1 mg až 100 mg účinné složky na jednotkovou dávku, která může být podávána například jednou až čtyřikrát za den. Bude zřejmé, že mohou být prováděny rutinní variace dávkování v závislosti na věku a stavu pacienta. Dávkování bude také záviset na způsobu podávání.

V ještě dalším provedení vynález také poskytuje použití sloučeniny vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení člověka nebo zvířete trpících stavem při kterém je výhodné snížení koncentrace volných mastných kyselin v plazmě nebo snížení tepové frekvence a vodivosti, nebo jestliže pacient trpí ischemickým onemocněním srdce nebo je citlivý na toto onemocnění, onemocněním

periferních cév (PVD) nebo mrtvicí, nebo jestliže pacient trpí onemocněním CNS nebo apnoickou poruchou ve spánku nebo bolestí.

Sloučeniny vzorce (I) a jejich fyziologicky přijatelné soli nebo solváty mohou být připraveny dále popsanými způsoby, přičemž tyto způsoby tvoří další provedení vynálezu. V následujícím popisu mají skupiny $R^1$, $R^2$ a $R^3$ význam definovaný pro vzorec (I), pokud není uvedeno jinak.

Podle prvního obecného způsobu (A) může být sloučenina vzorce (I) připravena reakcí sloučeniny vzorce (II)




(II)

kde L znamená odštěpitelnou skupinu jako je atom halogenu (například atom chloru) a skupiny $P^1$ a $P^2$ znamenají atom vodíku nebo vhodnou ochrannou skupinu (například acetyl) se sloučeninou vzorce $R^1NH_2$ nebo její solí za bazických podmínek.

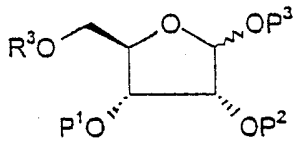
Sloučeniny vzorce (II) mohou být použity pro výrobu sloučenin vzorce (I) přímo reakcí se skupinou $R^1NH_2$ buď v nepřítomnosti nebo přítomnosti rozpouštědla jako je alkohol (například nižší alkohol jako je isopropanol, t-butanol nebo 3-pentanol), ether (například tetrahydrofuran nebo dioxan) substituovaný amid (například dimethylformamid), halogenovaný uhlovodík (např. chloroform) nebo acetonitril, s výhodou při zvýšené teplotě, (například až do teploty varu rozpouštědla pod zpětným chladičem) v přítomnosti vhodné látky odstraňující kyselinu, například anorganických bází jako je uhličitan sodný nebo draselný nebo organických bází jako je triethylamin,

03.08.00

diisopropylethylamin nebo pyridin.

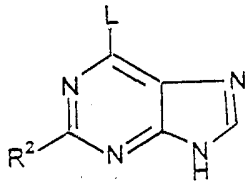
Před touto reakcí může předcházet nebo po ní následovat v případě potřeby odstranění ochranných skupin $P^1$ a $P^2$ in situ. Například jestliže skupiny $P^1$ a $P^2$ znamenají acetyl, může se odstranění provést aminem jako je amoniak nebo terc-butylamin v rozpouštědle jako je methanol při vhodné teplotě.

Sloučeniny vzorce (II) mohou být vyrobeny reakcí sloučeniny vzorce (III)




(III)

kde $P^3$ znamená vhodnou ochrannou skupinu, například $C_{1-3}$alkyl nebo acetyl, a skupiny $P^1$, $P^2$ a $R^3$ jsou jak definováno výše, se sloučeninou vzorce (IV)




(IV)

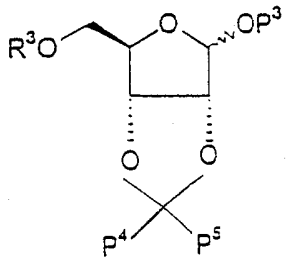
kde L a $R^2$ jsou jak definováno výše.

Reakce se pohodlně provádí ve vhodném rozpouštědle, jako je acetonitril v přítomnosti silylačního činidla jako je trimethylsilyltrifluoromethansulfonát a báze jako je diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Alternativně je možno sloučeninu vzorce (IV) nejprve silylovat vhodným silylačním činidlem jako je hexamethyldisilazan s následnou reakci silylovaného meziproduktu se sloučeninou vzorce (III) a vhodnou Lewisovou kyselinou, například trimethylsilyltrifluoromethansulfonátem ve

03.08.00

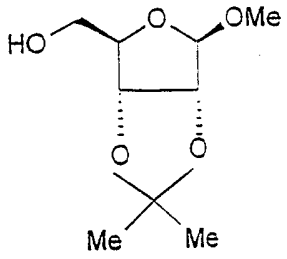
vhodném rozpouštědle jako je acetonitril. Sloučeniny vzorce (IV) jsou buď v oboru známé nebo mohou být připraveny ze známých sloučenin použitím analogických metod jako jsou metody používané pro výrobu známých sloučenin vzorce (IV).

Sloučeniny vzorce (III) mohou být vyrobeny z alternativních chráněných sloučenin náhradou alternativních ochranných skupin skupinami $P^1$ a $P^2$; například jestliže $P^1$ a $P^2$ znamenají acetyl, sloučeniny vzorce (III) mohou být vyrobeny ze sloučenin vzorce (V), kde $P^4$ a $P^5$ znamenají $C_{1-3}$alkyl a $P^3$ je definováno výše odstraněním alkylidenové ochranné skupiny katalyzovaným kyselinou jako je například chlorovodík v methanolu a následnou acylací in situ například acetanhydridem v přítomnosti báze jako je pyridin v rozpouštědle jako dichloromethan.




(V)

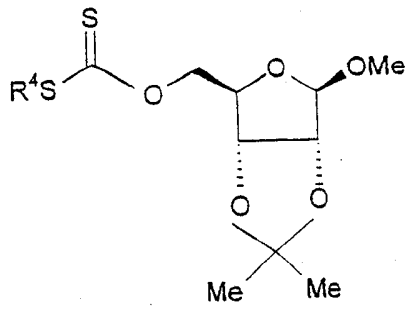
Sloučeniny vzorce (V) jsou známé sloučeniny nebo mohou být připraveny metodami analogickými se způsoby používanými v oboru pro výrobu známých sloučenin vzorce V. Například sloučeniny vzorce (V), kde $P^3$, $P^4$ a $P^5$ znamenají methyl a $R^3$ znamená skupinu $CF_3$ mohou být připraveny ze známé sloučeniny (VI)




(VI)

03.08.00

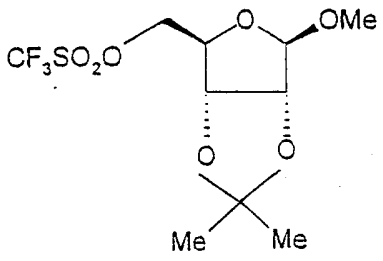
reakcí sloučeniny (VI) s vhodnou bází, například hydridem sodným, a následnou reakcí se sirouhlíkem spolu s alkylačním činidlem $R^4L$, kde L je odštěpitelná skupina jako halogen (například atom bromu nebo jodu) a $R^4$ je alkylová skupina jak bylo definováno výše, například methyljodidem za získání sloučeniny vzorce (VII).




(VII)

Sloučenina (VII) může reagovat s vhodným bromačním činidlem, například dibrommethylhydantoinem a komplexem pyridin/fluorovodík ve vhodném rozpouštědle jako je dichlormethan způsobem podle Hiyoma T. a další, Tetrahedron Letters 1992, 4173 - 4176, za vytvoření sloučeniny vzorce (V).

Alternativně může známá sloučenina (VIII) ukázaná níže reagovat s trifluormethoxidem tris(dimethylamino)sírovým ve vhodném rozpouštědle jako je dichlormethan




(VIII)

za získání sloučeniny vzorce (V).

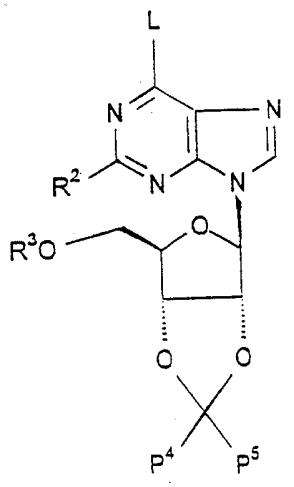
Odborníkům v oboru bude zřejmé, že acetylová skupina v jakékoli z výše uvedených sloučenin by mohla být nahrazena jakoukoli vhodnou ochrannou skupinou, například jinými estery.

03.08.00

Analogickými způsoby je také možno připravit sloučeniny vzorce (I) nebo (II) ze sloučenin, ve kterých alkylidenové skupiny definované symboly $P^4$ a $P^5$ nahradí skupinu $P^1$ a $P^2$. Tato reakce představuje záměnu jedné ochranné skupiny za jinou a uvedené reakce budou odborníkům v oboru zřejmé.

Další způsob (B) zahrnuje přeměnu sloučeniny vzorce (I) na jinou sloučeninu vzorce (I) modifikací skupiny $R^1$, $R^2$ nebo $R^3$ této sloučeniny.

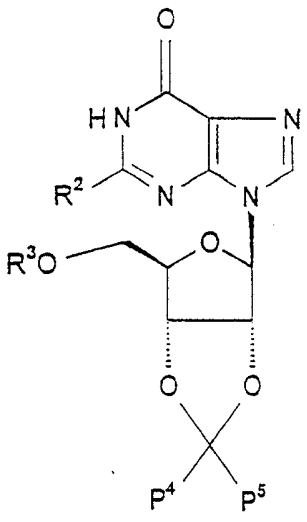
Sloučeniny vzorce (II) mohou být také pohodlně připraveny odstraněním alkylidenové ochranné skupiny ze sloučeniny vzorce (IX)



(IX)

kde $P^4$, $P^5$, $R^3$, $R^2$ a L jsou jak definováno výše s použitím podmínek popsaných výše.

Sloučeniny vzorce (IX) mohou být vyrobeny reakcí sloučeniny vzorce (X)

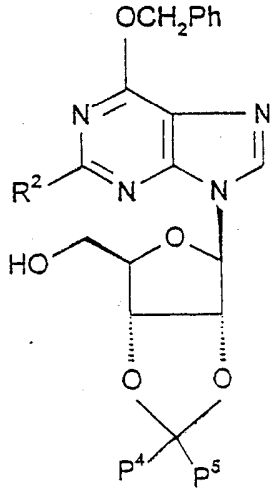


(X)

03.08.00

kde $P^4$ a $P^5$ jsou jak definováno výše s halogenačním (například chloračním) činidlem za běžných podmínek. Chlorace může být tedy například vhodně uskutečněna působením oxidochloridu fosforečného na látku (X) v přítomnosti organické báze jako je 4-dimethylaminopyridin a ve vhodném rozpouštědle jako je acetonitril při zvýšené teplotě (například až do teploty varu rozpouštědla pod zpětným chladičem.

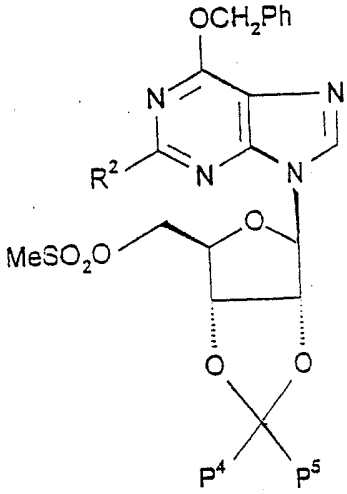
Sloučeniny vzorce (X) mohou být vyrobeny ze sloučenin vzorce (XI)



(XI)

reakcí s atomem vodíku nebo zdrojem vodíku jako je mravenčan amonný v přítomnosti vhodného katalyzátoru jako je paladium nebo uhlí ve vhodném rozpouštědle jako je ethanol.

Sloučeniny vzorce (XI) mohou být vyrobeny ze sloučenin vzorce (XII)

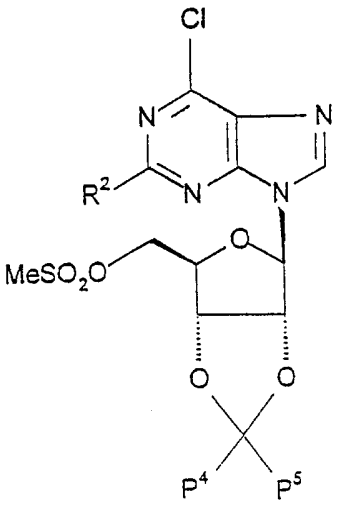


(XII)

reakcí s alkoholem $R^3OH$ v přítomnosti silné báze jako je hydrid sodný ve vhodném inertním rozpouštědle jako je dimethylformamid.

03.08.00

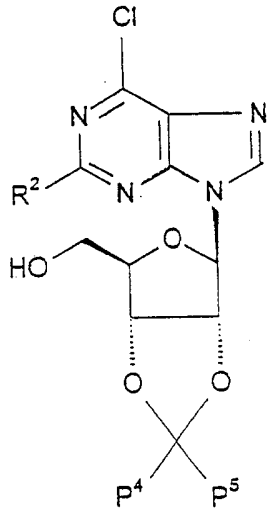
Sloučeniny vzorce (XII) mohou být vyrobeny ze sloučenin vzorce (XIII)



(XIII)

reakcí s benzylalkoholem v přítomnosti vhodné silné báze jako je hydrid sodný v inertním rozpouštědle jako je tetrahydrofuran.

Sloučeniny vzorce (XIII) mohou být vyrobeny ze sloučenin vzorce (XIV) reakcí s methansulfonylchloridem v přítomnosti vhodné báze jako je triethylamin, diisopropylethylamin nebo pyridin ve vhodném rozpouštědle jako je dichlormethan.



(XIV)

Je zřejmé, že skupina $R^1$ nebo $R^2$ nebo $R^3$ může být převedena na jinou skupinu $R^1$ nebo $R^2$ nebo $R^3$ jako jeden částečný krok v rámci celkové syntézy sloučenin podle vynálezu, zatímco způsob (B) uvedený výše pouze popisuje záměnu jako konečný krok postupu.

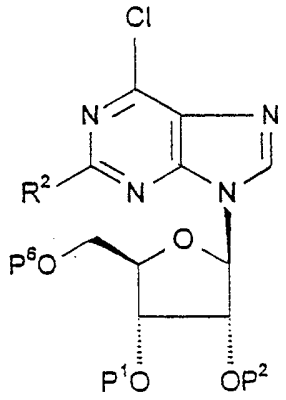
Sloučeniny vzorce (XIV) jsou buď v oboru známé nebo mohou být vyrobeny ze známých sloučenin použitím metod analogických s metodami používanými v oboru pro výrobu známých sloučenin vzorce (XIV).

03.08.00

Některé sloučeniny vzorců (II), (III) a (V) jsou nové meziprodukty a představují další provedení předkládaného vynálezu.

Sloučeniny vzorce $R^1NH_2$ jsou buď známé látky nebo mohou být vyrobeny ze známých sloučenin použitím běžných způsobů s určitými výjimkami uvedenými v experimentální části níže.

Při alternativním způsobu (C) mohou být sloučeniny vzorce (I) vyrobeny ze sloučenin vzorce (XV)



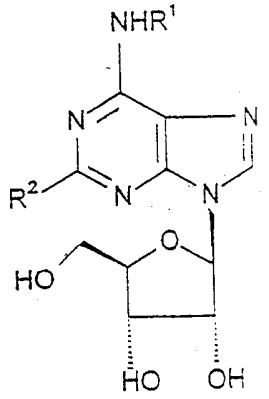
(XV)

kde $P^1$ a $P^2$ jsou vhodné ochranné skupiny definované výše a $P^6$ znamená také vhodnou ochrannou skupinu. Například jestliže skupina $R^2$ znamená Cl, skupiny $P^1$, $P^2$ a $P^6$ vhodně všechny znamenají skupinu benzoyl (tedy známou sloučeninu.

Sloučeniny vzorce (XI) mohou být použity pro výrobu sloučenin vzorce (I) reakcí se skupinou $R^1NH_2$ buď v nepřítomnosti nebo v přítomnosti rozpouštědla jako je alkohol (například alkanol jako isopropanol, t-butanol nebo 3-pentanol), ether (například tetrahydrofuran nebo dioxan), substituovaný amid (například dimethylformamid), halogenovaný uhlovodík (například chloroform) nebo acetonitril, s výhodou při zvýšené teplotě (například do teploty varu rozpouštědla pod zpětným chladičem) v přítomnosti vhodné látky vázající kyselinu, například anorganických bází jako je uhličitan sodný nebo draselný nebo organických bází jako je triethylamin, diisopropylethylamin nebo pyridin.

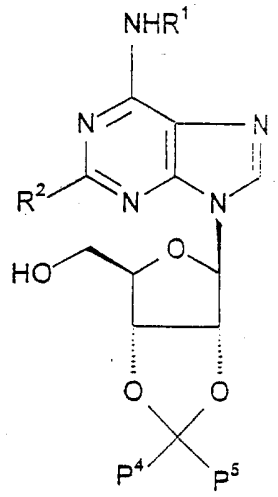
03.08.00

Této reakci může předcházet nebo po této reakci může následovat v případě potřeby odstranění ochranných skupin $P^1$, $P^2$ a $P^6$ in situ. Například jestliže skupiny $P^1$, $P^2$ a $P^6$ znamenají benzoyl, může se toto odstranění provést uhličitanem jako je uhličitan draselný v rozpouštědle jako methanol za vytvoření sloučeniny vzorce (XVI)



(XVI)

Reakcí sloučeniny vzorce (XVI) s ochrannými skupinami $P^4$ a $P^5$ jak bylo definováno výše se může vyrobit sloučenina vzorce (XVII)



(XVII)

Skupina $R^3$ může být potom zavedena do sloučeniny způsoby známými odborníkům v oboru s následným odstraněním ochranných skupin ze sloučeniny jak bylo popsáno u způsobu A výše.

Určité optické izomery sloučeniny vzorce (I) mohou být získány běžnými způsoby, například syntézou z vhodného asymetrického výchozího materiálu použitím jakéhokoli z popsaných způsobů, nebo pokud je to vhodné dělením směsi izomerů sloučeniny vzorce (I) běžnými způsoby, například frakční krystalizací nebo chromatograficky.

03.08.00

Při výše popsaných obecných způsobech může být získaná sloučenina vzorce (I) ve formě soli, vhodně ve formě farmaceuticky přijatelné soli. Jestliže je zapotřebí, tyto soli mohou být převedeny na odpovídající volné báze běžnými způsoby.

Farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami sloučenin vzorce (I) mohou být připraveny reakcí sloučeniny vzorce (I) s vhodnou kyselinou v přítomnosti vhodného rozpouštědla jako je acetonitril, aceton, chloroform, ethylacetát nebo alkohol (například methanol, ethanol nebo isopropanol). Farmaceuticky přijatelné adiční soli s bázemi mohou být získány analogickým způsobem působením vhodné báze na roztok sloučeniny vzorce (I). Farmaceuticky přijatelné soli mohou být také připraveny z jiných solí včetně jiných farmaceuticky přijatelných solí sloučenin vzorce (I) použitím běžných způsobů.

Vynález je dále ilustrován následujícími neomezujícími příklady a meziprodukty.

**Příklady provedení vynálezu**

Standardní podmínky HPLC jsou následující:

Kolona, podmínky a eluent pro standardní automatizovanou preparativní HPLC

Automatizovaná preparativní kapalinová chromatografie s vysokou účinnosti (autoprep. HPLC) byla prováděna na koloně Supelco® ABZ+5 µm 100 mm x 22 mm s elucí směsí rozpouštědel složenou z následujících látek: i) 0,1% kyselina mravenčí ve vodě a ii) 0,05% kyselina mravenčí v acetonitrilu, kde eluent je vyjádřen jako procento ii) ve směsi rozpouštědel při průtoku 4 ml za minutu. Pokud není uvedeno jinak, eluent byl použit jako gradient 0 - 95 % složky (ii) v průběhu 20 min.

03.08.00

Systém LC/MS

Tento systém používal kolonu ABZ+PLUS, 3,3 cm x 4,6 mm a eluci rozpouštědly: A - 0,1% obj/obj kyselina mravenčí + 0,077 % hmotn/obj octanu amonného ve vodě; a B - 95:5 acetonitril:voda + 0,05 % obj/obj kyseliny mravenčí s průtokem 1 ml za min. Byl použit následující protokol: 100 % A 0,7 min; A+B směs, profil gradientu 0 až 100 % B v průběhu 3,5 min; zdržení na 100 % B 3,5 min; návrat na 100 % A v průběhu 0,3 min. Oba systémy používaly přístroje typu micromass „platform" spectrometer v modu elektrorozprašovací ionizace, přepínání kladných a záporných iontů, rozmezí hmotnosti 80 až 1000 jednotek atomové hmotnosti.

Systém HPLC

Analytický systém HPLC používal kolonu Inertsil® ODS2 150 mm x 4,6 mm s elucí rozpouštědly: A - 0,1 % obj/obj kyselina fosforečná a B - 95:5 acetonitril:voda + 0,1 % obj/obj kyselina fosforečná. Bylo použito následujícího protokolu pro gradient při průtoku 1,0 ml/min: 100 % A 2 min; směsi A+B, profil gradientu 0 až 100 % B v průběhu 40 min; zdržení při 100 % B 10 min.

Blesková chromatografie byla prováděna na silikagelu Merck (Merck 9385), nebo na oxidu hlinitém Merck alumina® (Merck 1077).

Meziprodukt 1

O-(6R-methoxy-2,2-dimethyltetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-ylmethyl)-ester-S-methylester kyseliny dithiouhličité

[6R-methoxy-2,2-dimethyltetrahydro-(3aR,6aR)-furo-[3,4-d]--[1,3]dioxol-4R-yl]-methanol (5,20 g) byl rozpuštěn v suchém THF (70 ml) a smísen po částech v průběhu 10 min s 60% hydridem

03.08.00

sodným v oleji (1,20 g) v atmosféře dusíku při 22 °C. Po 20 min se přidá sirouhlík (5 ml, 6,33 g) a směs byla míchána dalších 20 min při 22 °C. Byl přidán jodmethan (2 ml) a po další 0,5 hod při 22 °C bylo rozpouštědlo odstraněno ve vakuu a zbytek byl smísen s vodou (80 ml) a extrahován ethylacetátem. Spojené ethylacetátové extrakty byly sušeny ($Na_2SO_4$) a odpařeny ve vakuu za poskytnutí produktu jako bledě žlutého oleje (8,60 g).

TLC $SiO_2$ (cyklohexan-ether 1:1) $R_f$ = 0,62

Meziprodukt 2

(3aR,4R,6R,6aR)-4-Methoxy-2,2-dimethyl-6-trifluormethoxymethyl--tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol

1,3-Dibromo-5,5-dimethylhydantoin (4,29 g) byl suspendován v dichlormethanu (20 ml) a byl přidán komplex fluorovodík-pyridin (10 ml, přibližně 80 ekv.). Směs byla ochlazena na -70 °C v atmosféře dusíku a byl přidán roztok O-(6R-methoxy-2,2-dimethyltetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-ylmethyl)-ester-S-methylester kyseliny dithiouhličité (1,472 g) v dichlormethanu (10 ml). Směs byla potom míchána při 0 - 5 °C 1 hod před tím, než byla reakce ukončena pomalým přidáváním směsi 2M uhličitanu sodného (250 ml) obsahující disiřičitan sodný (10 g). Byl přidán dichlormethan (60 ml) a vodná vrstva byla dále extrahována dichlormethanem (100 ml). Spojené dichlormethanové extrakty byly promyty 5% roztokem disiřičitanu sodného, 2M roztokem uhličitanu sodného, sušeny ($Na_2SO_4$) a odpařeny ve vakuu. Zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (150 g) s elucí směsí cyklohexan-ether (4:1 - 2:1) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako čirého oleje (650 mg).

TLC $SiO_2$ (cyklohexan-ether 1:1) $R_f$ = 0,5

03.08.00

Meziprodukt 2 (alternativní způsob)

6R-Methoxy-2,2-dimethyltetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-ylmethylester kyseliny trifluormethansulfonové (1 g) byl rozpuštěn v dichlormethanu (20 ml) a smísen s trifluormethoxidem tris(dimethylamino)sulfonia (1,12 g) a míchán při 22 °C 16 hod v atmosféře dusíku. Roztok byl odpařen ve vakuu a zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (25 g) s elucí směsí cyklohexan-ether (4:1) za získání v názvu uvedené sloučeniny jako čirého oleje (237 mg).

Meziprodukt 3

2R,4R-diacetoxy-5R-trifluormethoxymethyltetrahydrofuran-3R-yl-ester kyseliny octové (α anomer) a

2S,4R-diacetoxy-5R-trifluormethoxymethyltetrahydrofuran-3R-yl-ester kyseliny octové (β anomer)

(3aR,4R,6R,6aR)-4-Methoxy-2,2-dimethyl-6-trifluormethoxy--methyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3-dioxol (0,61 g) byl rozpuštěn ve směsi 9:1 kyselina trifluoroctová-voda (10 ml) a ponechán stát 1 hod při 22 °C. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek byl znovu odpařen s toluenem. Zbytek byl rozpuštěn v dichlormethanu (15 ml)-pyridinu (5 ml) a byl přidán 4-dimethylaminopyridin (5 mg) a acetanhydrid (3 ml) a roztok byl ponechán stát při 22 °C 17 hod. Směs byla koncentrována ve vakuu a zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu (150 ml), promyt 2M kyselinou chlorovodíkovou a 8% hydrogenuhličitanem sodným, sušen ($Na_2SO_4$) a odpařen ve vakuu. Blesková chromatografie na silikagelu (30 g) s elucí směsí cyklohexan-ether (3:1 - 1:1) poskytla nejprve 2S,4R-diacetoxy-5R--trifluormethoxymethyltetrahydrofuran-3R-yl-ester kyseliny octové (β anomer) (237 mg), a potom 2R,4R-diacetoxy-5R-

03.08.00

-trifluormethoxymethyltetrahydrofuran-3R-yl-ester kyseliny octové (α anomer) (202 mg).

(β anomer) hmotnostní spektrum m/z 362 ($MNH_4^+$)

(α anomer) hmotnostní spektrum m/z 362 ($MNH_4^+$)

Meziprodukt 4

4R-Acetoxy-5R-methoxy-2R-trifluormethoxymethyltetrahydrofuran--3R-yl-ester kyseliny octové

(3aR,4R,6R,6aR)-4-Methoxy-2,2-dimethyl-6-trifluormethoxy--methyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol (6,67 g) byl rozpuštěn v methanolu (100 ml) a smísen s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (3,0 ml) a zahříván pod zpětným chladičem 65 hod. Po 24 a 48 hod bylo oddestilováno 20 ml methanolu a k reakční směsi byl přidán čerstvý methanol (20 ml). Roztok byl odpařen ve vakuu a zbytek byl znovu odpařen s pyridinem (10 ml) a zbytek byl rozpuštěn v dichlormethanu (150 ml)-pyridin (15 ml). Byly přidány 4-dimethylaminopyridin (přibližně 20 mg) a acetanhydrid (9 ml) a roztok byl ponechán stát 24 hod při 22 °C. Rozpouštědla byla odstraněna ve vakuu a zbytek byl smísen s 8% hydrogenuhličitanem sodným (150 ml) a extrahován ethylacetátem (2 x 150 ml). Organické extrakty byly sušeny ($Na_2SO_4$) a odpařeny ve vakuu a zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (300 g) s elucí směsí cyklohexan-ether (2:1 - 1:1) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (2,45 g) jako bezbarvého oleje.

TLC $SiO_2$ (ether) $R_f$ = 0,72

03.08.00

Meziprodukt 5

4R-Acetoxy-2R-(6-chlorpurin-9-yl)-5R-trifluormethoxymethyltetrahydrofuran-3R-yl-ester kyseliny octové

6-Chlorpurin (0,770 g), 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazan (4 ml, 18,96 mmol) a toluen (10 ml) byly zahřívány pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku 3 hod. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek byl společně odpařen s toluenem (10 ml). Zbytek byl převeden do suchého acetonitrilu (12 ml) a smísen s 2S,4R-diacetoxy--5R-trifluormethoxymethyltetrahydrofuran-3R-yl-esterem kyseliny octové (425 mg), 1,8-diazabicykloundec-7-enem (0,28 ml) a trimethylsilyltrifluormethansulfonátem (0,41 ml) a míchán při 22 °C 20 hod v atmosféře dusíku, potom zahříván pod zpětným chladičem 2 hod. Získaný oranžový roztok byl ochlazen na 20 °C, vlit do 8% roztoku hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a extrahován ethylacetátem. Organické extrakty byly sušeny ($Na_2SO_4$) a odpařeny ve vakuu a zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (60 g) s elucí směsí cyklohexan-ether (gradient 1:1 - 1:4) za poskytnutí v názvu uveené sloučeniny (345 mg).

TLC $SiO_2$ ($Et_2O$) $R_f$ = 0,6

Meziprodukt 5 (alternativní způsob)

6-Chlorpurin (0,31 g), 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazan (2 ml) a toluen (6 ml) byly zahřívány pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku 2 hod. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek byl společně odpařen se suchým toluenem. Pevný zbytek byl rozpuštěn v suchém acetonitrilu (12 ml) a byl přidán 4R-acetoxy-5R-methoxy-2R--trifluormethoxymethyltetrahydrofuran-3R-yl-ester kyseliny octové (0,29 g), 1,8 diazabicykloundec-7-en (0,24 ml) a trimethylsilyl -trifluormethansulfonát (0,35 ml) a roztok byl zahříván pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku 2 hod, ochlazen a poenchán stát 17 hod

03.08.00

při 22 °C. Byl přidán další trimethylsilyltrifluormethansulfonát (0,35 ml) a roztok byl zahříván pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku dalších 5 hod. Roztok byl přidán k 8% hydrogenuhličitanu sodnému (30 ml) a extrahován dichlormethanem. Organické extrakty byly sušeny ($Na_2SO_4$) a odpařeny ve vakuu na tmavý olej, který byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (25 g) s elucí směsí cyklohexan-ether (1:1 - 1:4) za získání v názvu uvedené sloučeniny (304 mg).

Hmotnostní spektrum m/z = 439/441 ($MH^+$)

Meziprodukt 6

(2R,3R,4S,5R)-2-(6-Chlorpurin-9-yl)-5-trifluormethoxymethyltetra--hydrofuran-3,4-diol

4R-acetoxy-2R-(6-chlorpurin-9-yl)-5R-trifluormethoxymethyl--tetrahydrofuran-3R-yl-ester kyseliny octové (345 mg) byl rozpuštěn v methanolu (6 ml), ochlazen na 0 - 5 °C a byl přidán terc-butylamin (0,25 ml). Roztok byl ponechán stát při 0 - 5 °C 1 hod, potom byl odpařen do sucha ve vakuu za získání v názvu uvedené sloučeniny jako bezbarvé pěny (265 mg).

TLC $SiO_2$ ($CH_2Cl_2$-MeOH 9:1) Rf = 0,31

Meziprodukt 7

4R-Acetoxy-2R-(6-chlor-2-methylpurin-9-yl)-5R-trifluormethoxymethyl--tetrahydrofuran-3R-yl-ester kyseliny octové

Hydrochlorid 6-chlor-2-methylpurinu (0,734 g), 1,1,1,3,3,3-hexa--methyldisilazid (7 ml) a suchý toluen (20 ml) byly zahřívány pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku 1,5 hod. Směs byla odpařena ve vakuu a zbytek byl společně odpařen s toluenem, potom rozpuštěn v suchém acetonitrilu (15 ml). Byl přidán 4R-acetoxy-5R-methoxy-2R-

03.08.00

-trifluormethoxymethyltetrahydrofuran-3R-yl-ester kyseliny octové (0,566 g), 1,8-diazabicykloundec-7-en (0,48 ml) a trimethylsilyltrifluor--methansulfonát (1,03 ml), a směs byla míchána při 22 °C 10 min, potom byla zahřívána pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku 2 hod. Byl přidán další trimethylsilyltrifluormethansulfonát (0,7 ml) a roztok byl zahříván pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku další 1,5 hod. Tmavá směs byla přidána k 8% roztoku hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a extrahována ethylacetátem. Organické extrakty byly sušeny ($Na_2SO_4$) a odpařeny ve vakuu a zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (60 g) s elucí etherem pro získání produktu (290 mg)

TLC $SiO_2$ ($Et_2O$) Rf = 0,17

Meziprodukt 8

2-(2S-Hydroxy-(S)-cyklopentyl)-isoindol-1,3-dion

(1S,2S)-2-Aminocyklopentanolhydrochlorid (1,20 g) byl rozpuštěn v roztoku methoxidu sodného (497 mg) v methanolu (10 ml), zfiltrován a odpařen ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v toluenu (30 ml) a byl přidán ftalanhydrid (1,55 g) a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem 24 hod. Po ochlazení byl přidán ethylacetát a směs byla zfiltrována. Filtrát byl odpařen ve vakuu a zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (40 g) s elucí směsí cyklohexan-ethylacetát (2:1) za získání v názvu uvedené sloučeniny jako bezbarvé pevné látky (1,08 g).

Hmotnostní spektrum m/z 232 ($MH^+$)

03.08.00

Meziprodukt 9

2-(2S-Fluor-(S)-cyklopentyl)-isoindol-1,3-dion

2-(2S-Hydroxy-(S)-cyklopentyl)-isoindol-1,3-dion (3,42 g) byl rozpuštěn v suchém dichlormethanu (55 ml) a byl přidán trifluorid diethylaminosírový (3,43 ml) a roztok byl míchán pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku 72 hod. Roztok byl opatrně vlit do 8% roztoku hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a organická fáze byla oddělena. Vodná fáze byla dále extrahována dichlormethanem a spojené organické vrstvy byly sušeny ($MgSO_4$) a odpařeny ve vakuu. Zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (100 g) s elucí směsí cyklohexan-ethylacetát (1:1) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako krémového prášku (1,25 g).

Hmotnostní spektrum m/z 234 ($MH^+$), 251 ($MNH_4^+$)

Meziprodukt 10

Hydrochlorid (1S,2S)-2-fluorcyklopentylaminu

2-(2S-Fluor-(S)-cyklopentyl)-isoindol-1,3-dion (6,75 g), hydrát hydrazinu (1,55 ml) a ethanol (200 ml) byly smíseny s vodou (1,55 ml) a zahřívány pod zpětným chladičem 4 hod. Směs byla ochlazena na 20 °C, zfiltrována a filtrát byl smísen s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 1. Roztok byl odpařen ve vakuu a převeden do vody, zfiltrován a filtrát byl odpařen ve vakuu. Zbytek byl rekrystalizován (s filtrací za horka) ze směsi ethylacetát-methanol (3:1) za získání v názvu uvedené sloučeniny jako bělavé pevné látky (2,59 g).

NMR δ (DMSO) 8,3 (3H, brs, $-NH_3^+$), 5,04, (1H, dm, CHF, J F-C--H, 52Hz), 3,49 (1H, brdm, CH, J F-C-C-H 20Hz) a 2,2-1,4 (6Hm, $3xCH_2$)

03.08.00

Meziprodukt 11

[6R-(6-Cyklopentylaminopurin-9-yl)-2,2-dimethyltetrahydro-(3aR,6aR)--furo[3,4d][1,3]dioxol-4R-yl]-methanol

Roztok {2,2-dimethyl-6R-[6-chlorpurin-9-yl]-tetrahydro--(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl}-methanolu (3 g) v cyklopentyl--aminu (50 ml) byl zahříván pod zpětným chladičem 8 hod. Roztok byl ochlazen na pokojovou teplotu, koncentrován ve vakuu a zbytek nanesen na kolonu silikagelu (250 g) a eluován směsí ethylacetát:methanol (20:1) za získání v názvu uvedené sloučeniny jako žluté pěny (3,87 g).

NMR δ (DMSO) 8,4 (1H, s, -CH), 8,26, (1H, brs, CH), 7,85 (1H, brs, NH), 6,19 (1Hd, CH), 5,4 (1Hdd, CH), 5,37 (1H brs, OH), 5,03 (1Hdd CH), 4,57 (1H brs, CH), 4,28 (1Hm, CH), 3,60 (2Hm, $CH_2$), 1,99 (2Hm, $CH_2$), 1,8-1,55 (9H, 3 x $CH_2$ + $CH_3$) a 1,38 (3Hs, $CH_3$).

Meziprodukt 12

Cyklopentyl-{9-[2,2-dimethyl-6R-(2,2,2-trifluorethoxymethyl)-tetra--hydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl}-amin

Roztok [6R-(6-cyklopentylaminopurin-9-yl)-2,2-dimethyltetra--hydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-methanolu (230 mg) v tetrahydrofuranu (5 ml) v atmosféře dusíku při 0 °C byl smísen s tri--n-butylfosfinem (0,23 ml, 186 mg) a 2,2,2-trifluorethanolem (0,07 ml, 92 mg), potom s 1,1'-azadikarbonyldipiperidinem (232 mg). Směs byla míchána při 0 °C 10 min, potom byla ponechána stát při 22 °C 18 hod. Směs byla potom zahřívána na 50 °C 24 hod, ochlazena na 22 °C a rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu. Zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (20 g). Eluce ethylacetátem poskytla v názvu uvedenou sloučeninu jako slámově žlutou pěnu (110 mg).

TLC Silica (ethylacetát) $R_f$ = 0,45

03.09.00

Meziprodukt 13

{2,2-Dimethyl-6R-[6-(tetrahydropyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-tetrahydro--(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl}-methanol

Roztok {2,2-dimethyl-6R-[6-chlorpurin-9-yl]-tetrahydro--(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl}-methanolu (2,00 g), tetra--hydropyran-4-ylaminhydrochloridu (926 mg) a diisopropylethylaminu (2,67 ml) v propan-2-olu (15 ml) byl zahříván pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku 24 hod a ponechán ochladit na pokojovou teplotu. Tento jantarově zbarvený roztok byl koncentrován ve vakuu za získání hnědého oleje, který byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (115 g) s elucí směsí ethylacetát:methanol (195:5). Byla získána v názvu uvedená sloučenina jako bílá pěna (2,2 g).

TLC $SiO_2$ (methanol:ethylacetát 5:195), $R_f$ = 0,30

Meziprodukt 14

{9-[2-Dimethyl-6R-(2,2,2-trifluorethoxymethyl)-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl}-(tetrahydropyran-4-yl)-amin

Roztok {2,2-dimethyl-6R-[6-(tetrahydropyran-4-ylamino)-purin-9--yl]-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl}-methanolu (400 mg) v tetrahydrofuranu (10 ml) v atmosféře dusíku při 0 °C byl smísen s tri-n-butylfosfinem (0,38 ml, 310 mg) a 2,2,2-trifluorethanolem (0,11 ml, 153 mg), potom s 1,1'--azadikarbonyldipiperidinem (387 mg) a směs byla míchána při 0 °C 10 min. Potom byla směs míchána při 22 °C 1 hod, potom při 50 °C 18 hod. Směs byla potom ochlazena na 22 °C a rozpouštědlo bylo ochlazeno ve vakuu. Zbytek byl čištěn chromatografií na koloně silikagelu (30 g). Eluce směsí methanol:dichlormethan 0,35:10 poskytla slámově žlutý olej. Olej byl dále čištěn chromatografií na

03.08.00

oxidu hlinitém (20 g). Eluce směsí ethylacetát:cyklohexan (7:3) poskytla v názvu uvedenou sloučeninu jako bílou pěnu (113 mg).

TLC $SiO_2$ ($CH_2Cl_2$-MeOH 200:7) $R_f$ = 0,31

Meziprodukt 15

6R-(6-chlorpurin-9-yl)-2,2-dimethyltetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4--d][1,3]dioxol-4R-ylmethyl-ester kyseliny methansulfonové

Roztok {2,2-dimethyl-6R-[6-chlorpurin-9-yl]-tetrahydro--(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl)-methanolu (500 mg) v dichlor--methanu (20 ml) v atmosféře dusíku při 0 °C byl smísen s triethylaminem (0,32 ml, 232 mg) a methansulfonylchloridem (0,15 ml) a směs byla míchána při 0 °C 0,5 hod. Směs byla vlita do 8% roztoku hydrogenuhličitanu sodného (20 ml), organická fáze byla oddělena, sušena ($Na_2SO_4$) a odpařena ve vakuu za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako bílé pěny (577 mg).

TLC oxid křemičitý, ethylacetát $R_f$ = 0,43

Meziprodukt 16

6R-(6-benzyloxypurin-9-yl)-2,2-dimethyltetrahydro-(3aR,6aR)-furo(3,4--d][1,3]dioxol-4R-ylmethyl-ester kyseliny methansulfonové

Roztok benzylalkoholu (1,60 ml, 1,675 g) v tetrahydrofuranu (100 ml) v atmosféře dusíku při 0 °C byl po částech smísen s hydridem sodným (626 mg, 60% v oleji) a míchán při 0 °C 0,5 hod. Byl přidán roztok 6R-(6-chlorpurin-9-yl)-2,2-dimethyltetrahydro-(3aR,6aR)-furo--[3,4-d][1,3]dioxol-4R-ylmethyl-esteru kyseliny methansulfonové (5,70 g) v tetrahydrofuranu (100 ml) a směs byla míchána při 0 °C 2 hod, potom při 22 °C 3 dny. Byl přidán fosfátový pufr (pH 6,5, 100 ml) a voda (100 ml) a směs byla extrahována ethylacetátem. Spojené extrakty byly sušeny ($Na_2SO_4$) a rozpouštědlo bylo odpařeno

03.08.00

ve vakuu za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako slámově žluté viskózní gumy (6,67 g).

TLC $SiO_2$ (ethylacetát:cyklohexan 7:3) $R_f$ = 0,35

Meziprodukt 17

6-Benzyloxy-9-[2,2-dimethyl-6R-(2,2,2-trifluorethoxymethyl)-tetrahydro--(3aR,6aR)-furo(3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin

2,2,2-Trifluorethanol (1,13 ml, 1,549 g) v DMF (dimethylformamid) (50 ml) byl v atmosféře dusíku smísen s hydridem sodným (563 mg, 60% v oleji) a míchán 0,5 hod při 22 °C. Byl přidán roztok 6R-(6-benzyloxypurin-9yl)-2,2-dimethyltetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4--d[1,3]dioxol-4R-ylmethyl-esteru kyseliny methansulfonové (6,67 g) v DMF (50 ml) a směs byla míchána při 22 °C 18 hod. Byl přidán fosfátový pufr (pH 6,5, 100 ml) a voda (300 ml), směs byla extrahována ethylacetátem. Spojené extrakty byly promyty vodou, roztokem soli a sušeny ($Na_2SO_4$). Odpaření ve vakuu poskytlo zbytek, který byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (100 g). Eluce směsí ethylacetát:cyklohexan (1:3, potom 1:2) poskytla v názvu uvedenou sloučeninu jako bezbarvý olej (1,30 g).

TLC oxid křemičitý (ethylacetát:cyklohexan 2:3) $R_f$ = 0,27

Meziprodukt 18

9-[2,2-Dimethyl-6R-(2,2,2-trifluorethoxymethyl)-tetrahydro-(3aR,6aR)--furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-1,9-dihydropurin-6-on

Roztok 6-benzyloxy-9-[2,2-dimethyl-6R-(2,2,2-trifluorethoxy--methyl)-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purinu (1,50 g) v ethanolu (30 ml) byl hydrogenován 10% paladiem na uhlí (50% obsah vody) (350 mg). Po 35 min byla směs zfiltrována přes materiál hyflo a opatrně promyta methanolem. Filtrát a promývací

03.08.00

roztoky byly spojeny a odpařeny ve vakuu za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako bílé pevné látky (633 mg).

Hmotnostní spektrum m/z 391 ($MH^+$)

Meziprodukt 19

6-Chlor-9-[2,2-dimethyl-6R-(2,2,2-trifluorethoxymethyl)-tetrahydro--(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin

Oxidochlorid fosforečný (0,44 ml, 726 mg) byl přidán k míchanému roztoku 9-[2,2-dimethyl-6R-(2,2,2-trifluorethoxymethyl)--tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4d][1,3]dioxol-4R-yl]-1,9-dihydropurin-6-onu (616 mg) a 4-dimethylaminopyridinu (193 mg) v acetonitrilu (10 ml) pod dusíkem. Směs byla zahřívána pod zpětným chladičem 0,5 hod. Byl přidán další oxidochlorid fosforečný (přibližně 0,2 ml) a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem další 0,5 hod. Směs byla ochlazena na 22 °C a ponechána stát 18 hod, vlita na triethylamin (6 ml)/led (6ml) za chlazení. Vodná fáze byla okyselena na pH 1 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, potom extrahována ethylacetátem. Spojené organické extrakty byly promyty roztokem soli, sušeny ($Na_2SO_4$) a odpařeny ve vakuu za poskytnutí hnědého oleje (1,3 g), který byl čištěn chromatografií na silikagelu (Merck 9385, 30 g). Eluce směsí methanol:dichlormethan (2:98) poskytla v názvu uvedenou sloučeninu jako béžovou pěnu (783 mg).

TLC oxid křemičitý (methanol:dichlormethan 2:98) $R_f$ = 0,37

Meziprodukt 20

(2R,3R,4S,5R)-2-(6-Chlorpurin-9-yl)-5-(2,2,2-trifluorethoxymethyl)--tetrahydrofuran-3,4-diol

Roztok 6-chlor-9-[2,2-dimethyl-6R-(2,2,2-trifluorethoxymethyl)--tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purinu (754 mg)

03.08.00

v kyselině trifluoroctové (10 ml) v atmosféře dusíku při -10 °C byl smísen s vodou (1,0 ml) a směs byla míchána při -10 °C až 0 °C 1,5 hod. Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu při 20 °C a zbytek byl smísen se směsí dichlormethan:ethanol:amoniak 10:8:1 (30 ml) a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za získání oleje. Ten byl chromatografován na silikagelu (30 g). Eluce směsí methanol:dichlormethan (5:95) poskytla v názvu uvedenou sloučeninu jako bezbarvou pěnu (483 mg, 71 %).

TLC oxid křemičitý (methanol:dichlormethan 5:95) $R_f$ = 0,26

Meziprodukt 21

{2,2-Dimethyl-6R-[6-(tetrahydropyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl}-methanol

Směs 3R,4R-bis-benzoyloxy-5R-(2,6-dichlorpurin-9-yl)-tetra--hydrofuran-2R-yl-esteru kyseliny benzoové (8,25 g), tetrahydropyran--4-ylaminhydrochloridu (1,92 g) a diisopropylethylaminu (5,5 ml) v isopropanolu (100 ml) byla míchána pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku 1,5 hod. Roztok byl koncentrován ve vakuu a zbytek byl smísen s uhličitanem draselným (4,5 g) v methanolu (150 ml). Po 24 hod při 21 °C byl přidán další uhličitan draselný (4,5 g) a míchání pokračovalo při 21 °C 64 hod. Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu a zbytek byl absorbován na oxid křemičitý před čištěním bleskovou chromatografií (250 g), se směsí dichlormethan:methanol:amoniak (90:10:1) jako eluentem za získání bělavé pěny (3,7 g). Tento materiál byl rozpuštěn v acetonu (60 ml) a smísen s monohydrátem kyseliny para-toluensulfonové (2,0 g) a 2,2--dimethoxypropanem (6 ml) a získaná směs byla míchána při 22 °C přes noc. Bílá suspenze byla koncentrována ve vakuu a zbytek byl rozdělen mezi 8% vodný hydrogenuhličitan sodný a ethylacetát. Vodná vrstva byla dále extrahována ethylacetátem a spojené organické extrakty byly promyty vodou, roztokem soli, sušeny ($NaSO_4$) a

03.08.00

koncentrovány ve vakuu na pěnu, která byla čištěna bleskovou chromatografií na silikagelu (100 g) s ethylacetátem jako eluentem za získání v názvu uvedené sloučeniny jako bezbarvé pěny (3,49 g).

TLC oxid křemičitý (ethylacetát) $R_f$ = 0,23

Meziprodukt 22

(9-{6R-[3-(terc-Butyldimethylsilanyloxy)-propoxymethyl]-2,2-dimethyl--tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl}-2-chlor-9H-purin-6--yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin

Hydrid sodný (60% disperze v oleji, 150 mg) byl přidán k roztoku terc-butyl-(3-jodpropoxy)-dimethylsilanu (720 mg) v suchém dimethylformamidu (5 ml) v atmosféře dusíku a ochlazen v ledové lázni. Po 1 hod byla žlutá směs smísena s {2,2-dimethyl-6R-[6--(tetrahydropyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4--d][1,3]dioxol-4R-yl)-methanolem (540 mg) a míchána při pokojové teplotě 17 hod. Byla přidána kyselina octová (0,5 ml) a směs byla míchána 1 hod a potom vlita do roztoku soli (15 ml). Vodná směs byla extrahována ethylacetátem a spojené organické extrakty byly promyty vodou, roztokem soli, sušeny ($Na_2SO_4$) a koncentrovány ve vakuu na žlutý olej. Ten byl čištěn bleskovou chromatografií na koloně silikagelu (průměr 5 cm, eluent toluen:ethanol:triethylamin, 95:5:1), chromatografie byla opakována na 3 cm koloně za získání bleděžlutého oleje (269 mg).

TLC oxid křemičitý (toluen:ethanol:triethylamin 90:10:1) $R_f$ = 0,39

03.05.00

Meziprodukt 23

3-{6R-12-Chlor-6-(tetrahydropyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-2,2-dimethyl--tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-ylmethoxy}-propan-1--ol

Roztok (9-{6R-[3-(terc-butyldimethylsilanyloxy)-propoxymethyl]--2,2-dimethyltetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl}-2--chlor-9H-purin-6-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-aminu (420 mg) v suchém tetrahydrofuranu (4 ml) byl smísen s tetra-n-butylamoniumfluoridem (1M v tetrahydrofuranu, 12 ml) a žlutý roztok byl míchán při pokojové teplotě 3 hod. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií na koloně silikagelu (20 g, eluent toluen:ethanol:triethylamin 90:10:1) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako bezbarvé gumy (299 mg).

TLC oxid křemičitý (toluen:ethanol:triethylamin 90:10:1) $R_f$ = 0,28

Meziprodukt 24

{2-Chlor-9-[6R-(3-fluorpropoxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydro--(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl}-(tetrahydro--pyran-4-yl)-amin

Roztok 3-{6R-[2-Chlor-6-(tetrahydropyran-4-ylamino)-purin-9-yl]-2,2-dimethyltetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R--ylmethoxy}-propan-1-olu (280 mg) v dichlormethanu (3 ml) byl smísen s trifluoridem diethylaminosírovým (0,13 ml) a bledežlutý roztok byl míchán při 22 °C 17 hod. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát (10 ml) a 2N uhličitan sodný (10 ml), vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla reextrahována ethylacetátem (10 ml). Spojené organické extrakty byly promyty roztokem soli, sušeny ($Na_2SO_4$) a koncentrovány za poskytnutí bledežlutého oleje, který byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (30 g) s elucí směsí

toluen:ethanol:triethylamin (95:5:1) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako bělavé pěny (173 mg).

TLC oxid křemičitý (toluen:ethanol:triethylamin 90:10:1) $R_f$ = 0,41

Meziprodukt 25

{9-[6R-(3-Fluorpropoxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydro-(3aR,6aR)--furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl}-(tetrahydropyran-4-yl)--amin

Suspenze {2-chlor-9-[6R-(3-fluorpropoxymethyl)-2,2-dimethyl--tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl}--(tetrahydropyran-4-yl)-aminu (120 mg), 5% paladia na uhlí (50% vodná pasta, 180 mg) a amoniumformiátu (120 mg) v methanolu (25 ml) byla míchána pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku 18 hod. Suspenze byla zfiltrována přes materiál hyflo, odpařena ve vakuu a zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát (5 ml) a vodu (5 ml). Vodná vrstva byla reextrahována ethylacetátem (5 ml) a spojené organické extrakaty byly promyty roztokem soli, sušeny ($Na_2SO_4$) a koncentrovány ve vakuu na polotuhou látku. Zbytek byl smísen s chlorformem (~5 ml) a kalná suspenze byla zfiltrována přes zátku z bavlny a filtrát byl koncentrován ve vakuu za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako bílé pěny (81 mg).

TLC oxid křemičitý (toluen:ethanol:triethylamin 90:10:1) $R_f$ = 0,33.

Příklad 1

N-(Tetrahydropyran-4-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin

4R-Acetoxy-2R-(6-chlorpurin-9-yl)-5R-trifluormethoxymethyl--tetrahydrofuran-3R-yl-ester kyseliny octové (170 mg) byl zahříván pod

03.08.00

zpětným chladičem s tetrahydropyran-4-ylaminhydrochloridem (235 mg) a diisopropylethylaminem (0,35 ml) v isopropanolu (8 ml) 20 hod. Po ochlazení bylo rozpouštědlo odstraněno ve vakuu, byl přidán nasycený methanolický amoniak (15 ml) a roztok byl ponechán stát při 22 °C 3 hod. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a surový produkt byl smísen s etherem (6 ml) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako bezbarvého prášku (96 mg).

Hmotnostní spektrum m/z 420 ($MH^+$)

Mikroanalýza. Nalezeno: C,45,7; H,4,9; N,16,3

$C_{16}H_{20}F_3N_5O_5$ vypočteno C,45,8; H,4,8; N,16,7 %

Příklad 2

N-(2-Pyridin-4-yl-ethyl)-5'-O-trifluormethyladenosin

(2R,3R,4S,5R)-2-(6-Chlorpurin-9-yl)-5-trifluormethoxymethyl--tetrahydrofuran-3,4-diol (42 mg), 2-pyridin-4-yl-ethylamin (58 mg) a diisopropylethylamin (0,124 ml) byly zahřívány při 80 °C v isopropanolu (5 ml) v reakční nádobce reactivial 17 hod. Roztok byl odpařen v proudu dusíku a čištěn automatickou preparativní HPLC za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako bezbarvé pevné látky (16 mg).

Hmotnostní spektrum m/z 441 ($MH^+$) HPLC $R_t$ = 10,39 min

Příklad 3

N-(exo-Bicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin

4R-acetoxy-2R-(6-chlorpurin-9-yl)-5R-trifluormethoxymethyl--tetrahydrofuran-3R-yl-ester kyseliny octové (54 mg), (±)-exo--norbornylamin (55 mg) a diisopropylethylamin (0,128 ml) byly zahřívány při 80 °C v isopropanolu (7 ml) v reakční nádobě reactivial 65 hod. Roztoky byly odpařeny na malý objem proudem dusíku, byl

03.08.00

přidán nasycený methanolický amoniak a roztok byl ponechán stát 3 hod. Roztok byl odpařen ve vakuu a zbytek byl čištěn chromatografií s použitím patrony SPE s chlorformem, potom směsí ethylacetát-methanol (10:1) jako eluenty, za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako bezbarvé pěny (51 mg).

Hmotnostní spektrum m/z = 430 ($MH^+$)

LCMS $R_t$ = 4,16 min

Příklad 4

5'-O-Trifluormethyladenosin

4R-acetoxy-2R-(6-chlorpurin-9-yl)-5R-trifluormethoxymethyltetra--hydrofuran-3R-yl-ester kyseliny octové (53 mg) byl rozpuštěn v nasyceném methanolickém amoniaku (5 ml) a ponechán stát při 22 °C 3 dny. Vzorek byl odpařen v proudu dusíku a čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (10 g) se směsí dichlormethan-methanol (9:1) jako eluentem, za získání v názvu uvedené sloučeniny jako čiré gumy (8,3 mg).

Hmotnostní spektrum m/z = 336 ($MH^+$)

LCMS $R_t$ = 3,44 min

Příklad 5

Methylamid kyseliny 2-[9-(3R,4S-dihydroxy-5R-trifluormethoxymethyl--tetrahydrofuran-2R-yl)-9H-purin-6-ylamino]-ethansulfonové

4R-Acetoxy-2R-(6-chlorpurin-9-yl)-5R-trifluormethoxymethyl--tetrahydrofuran-3R-yl-ester kyseliny octové (53 mg) v isopropanolu (5 ml) byl smísen s methylamidem kyseliny 2-aminoethansulfonové (85 mg) a diisopropylethylaminem (0,211 ml) a zahříván v reakční nádobě reactivial při 80 °C 65 hod. Po ochlazení bylo rozpouštědlo odstraněno v proudu dusíku a byl přidán nasycený methanolický

03.08.00

amoniak. Roztok byl ponechán stát při 22 °C 3 hod, potom byl smísen s 8% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (5 ml) a oxidu křemičitého (5 g) a získaná směs byla odpařena ve vakuu do sucha. Získaná pevná směs byla nanesena na kolonu silikagelu (20 g) s elucí směsí dichlormethan-methanol (20:1 - 5:1) za poskytnutí bezbarvé pevné látky, která byla rekrystalizována z methanolu (2 ml) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako bezbarvých krystalů (20 mg).

Hmotnostní spektrum m/z = 457 ($MH^+$)

LCMS $R_t$ = 3,62 min

Příklad 6

N-Cyklopentyl-5'-O-(2,2,2-trifluorethyl)-adenosin

Roztok cyklopentyl-{9-[2,2-dimethyl-6R-(2,2,2-trifluorethoxy--methyl)-tetrahydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl}-aminu (100 mg) v kyselině trifluoroctové (2 ml) při -10 °C v atmosféře dusíku byl smísen s vodou (0,2 ml) a směs byla míchána při -10 °C až 0 °C 4 hod. Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu při 20 °C, zbytek byl smísen se směsí dichlormethan:ethanol:amoniak (10:8:1) a rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu. Zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (15 g). Eluce směsí dichlormethan:ethanol:amonia (100:8:1) poskytla v názvu uvedenou sloučeninu jako bezbarvou pevnou látku (60 mg). Teplota tání 74 - 6 °C.

TLC oxid křemičitý dichlormethan:ethanol:amoniak (100:8:1) $R_f$ = 0,29

Hmotnostní spektrum m/z - 418 ($MH^+$)

03.08.00

Příklad 7

N-(Tetrahydropyran-4-yl)-5'-O-(2,2,2-trifluorethyl)-adenosin

Roztok {9-[2,2-dimethyl-6R-(2,2,2-trifluorethoxymethyl)-tetra--hydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl}--(tetrahydropyran-4-yl)-aminu (90 mg) v kyselině trifluoroctové (2 ml) pod dusíkem při -10 °C byl smísen s vodou (0,2 ml) a směs byla míchána při -10 °C až 0 °C 4 hod. Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu. Zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu při 20 °C a zbytek byl smísen se směsí dichlormethan:ethanol:amoniak (10:8:1) (15 ml) a rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu (15 g). Eluce směsí dichlormethan:ethanol:amoniak (75:8:1) poskytla v názvu uvedenou sloučeninu jako bílou pevnou látku (69 mg), teplota tání 80 - 2 °C.

TLC oxid křemičitý dichlormethan:ethanol:amoniak (75:8:1) $R_f$ = 0,2

Příklad 8

N-(2R-Hydroxycyklopent-(R)-yl)-5'-O-(2,2,2-trifluorethyl)-adenosin

(2R,3R,4S,5R)-2-(6-Chlorpurin-9-yl)-5-(2,2,2-trifluorethoxy--methyl)-tetrahydrofuran-3,4-diol (150 mg) v isopropanolu (5 ml) pod dusíkem byl smísen s (1R,2R)-2-aminocyklopentanolem (82 mg) a diisopropylethylaminem (0,28 ml, 210 mg) a zahříván pod zpětným chladičem 18 hod. Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu za získání zbytku, který byl čištěn chromatografií na silikagelu (30 g). Eluce směsí dichlormethan:ethanol:amoniak (100:10:1) poskytla v názvu uvedenou sloučeninu jako béžovou pevnou látku (116 mg), teplota tání 164 - 6 °C.

TLC oxid křemičitý (dichlormethan:ethanol:amoniak 100:10:1) $R_f$= 0,32

03.08.00

Příklad 9

N-(4-Fluorfenyl)-5'-O-(2,2,2-trifluorethyl)-adenosin

(2R,3R,4S,5R)-2-(6-Chlorpurin-9-yl)-5-(2,2,2-trifluorethoxy--methyl)-tetrahydrofuran-3,4-diol (125 mg) v isopropanolu (5 ml) v atmosféře dusíku byl smísen s 4-fluoranilinem (0,08 ml, 90 mg) a diisopropylethylaminem (0,28 ml, 210 mg) a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem 24 hod. Po ochlazení na 22 °C byla směs zfiltrována, filtrační koláč byl promyt isopropanolem (2 ml) a etherem (15 ml) a pevná látka byla sušena ve vakuu za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako bílé pevné látky (70 mg), teplota tání 214 - 5 °C.

TLC oxid křemičitý (dichlormethan:ethanol:amoniak 100:10:1) $R_f$ = 0,36

Příklad 10

5'-O-(3-Fluorpropyl)-N-(tetrahydropyran-4-yl)-adenosin

{9-[6R-(3-Fluorpropoxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydro--(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl}-(tetrahydro--pyran-4-yl)-amin (79 mg) byl rozpuštěn v ledové kyselině trifluoroctové (0,8 ml), smísen s vodou (0,08 ml), potom míchán při 0 - 5 °C 1 hod. Přebytek kyseliny trifluoroctové byl odstraněn ve vakuu při 30 °C a zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií na koloně silikagelu (10 g) s elucí směsí dichlormethan:methanol:amoniak (94:6:1) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako bezbarvé pěny (52 mg).

Hmotnostní spektrum m/z 412 ($MH^+$)

TLC oxid křemičitý (dichlormethan:methanol:amoniak 94:6:1) $R_f$ = 0,14

03.08.00

Příklad 11

2-Chlor-5'-O-(3-fluorpropyl)-N-(tetrahydropyran-4-yl)-adenosin

Roztok {2-chlor-9-[6R-(3-fluorpropoxymethyl)-2,2-dimethyltetra--hydro-(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-yl]-9H-purin-6-yl)--(tetrahydropyran-4-yl)-aminu (50 mg) v kyselině trifluoroctové (0,5 ml) při 0 °C byl smísen s vodou (0,05 ml) a reakční směs byla míchána při 0 °C 30 min. Přebytek kyseliny trifluoroctové byl odstraněn ve vakuu při 30 °C a zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (10 g) s elucí směsí dichlormethan:methanol:amoniak (94:6:1) za získání v názvu uvedené sloučeniny jako bezbarvé pěny (32 mg).

TLC oxid křemičitý (dichlormethan:methanol:amoniak 94:6:1) $R_f$= 0,18

Hmotnostní spektrum m/z = 446 ($MH^+$)

Analogickými způsoby byly připraveny následující příklady:

Příklad 12

N-(2S-Fluorcyklopent-(S)-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin

Vyroben z meziproduktu 6.

Hmotnostní spektrum m/z 422 ($MH^+$)

HPLC $R_t$ = 19,24 min

Příklad 13

N-(Tetrahydrothiopyran-4-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin

Vyroben z meziproduktu 6

Hmotnostní spektrum m/z 436 ($MH^+$)

03.08.00

HPLC $R_t$ = 17,61 min

Příklad 14

N-(3,4-Difluorfenyl)-5'-O-trifluormethyladenosin

Vyroben z meziproduktu 6

Hmotnostní spektrum m/z 448 ($MH^+$)

HPLC $R_t$ = 25,44 min

Příklad 15

N-(3-Fluorfenyl)-5'-O-trifluormethyladenosin

Vyroben z meziproduktu 6

Hmotnostní spektrum m/z 430 ($MH^+$)

HPLC $R_t$ = 24,65 min

Příklad 16

N-(1,1-Dioxohexahydro-1.delta.6-thiopyran-4-yl)-5'-O-trifluormethyl--adenosin

Vyroben z meziproduktu 5

LC/MS

$R_t$ = 3,62 min

Hmotnostní spektrum m/z 468 ($MH^+$)

Příklad 17

N-terc-Butyl-5'-O-trifluormethyladenosin

Vyroben z meziproduktu 5

03.08.00

LC/MS $R_t$ = 4,12 min

Hmotnostní spektrum m/z 392 ($MH^+$)

Příklad 18

Ethylester kyseliny 4-[9-(3R,4S-dihydroxy-5R-trifluormethoxymethyl--tetrahydrofuran-2R-yl)-9H-purin-6-ylamino]-piperidin-1-karboxylové

Vyroben z meziproduktu 5

Hmotnostní spektrum m/z 491 ($MH^+$)

NMR δ ($CDCl_3$) 8,25 (1Hs, CH[heterocyklický]), 8,15 (1Hs, CH[heterocyklický]), 6,05 (1Hd, CH), 4,7 (1Hm, CH), 4,0-4,5 (9Hm, 5xCH + 2x$CH_2$), 3,1 (2H brt, $CH_2$), 2,08 (2H brd, 2xCH), 1,55 (2H brq, 2xCH) a 1,28 (3Ht, $CH_3$)

Příklad 19

N-(2S-Hydroxycyklopent-(S)-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin

Vyroben z meziproduktu 5

LC/MS

$R_t$ = 3,71 min

Hmotnostní spektrum m/z 420 ($MH^+$)

Příklad 20

N-(rel-2,3-Dihydroxypropyl)-5'-O-trifluormethyladenosin

Vyroben z meziproduktu 5

LC/MS

$R_t$ = 3,43 min

Hmotnostní spektrum m/z 410 ($MH^+$)

03.08.00

Příklad 21

N-(Tetrahydrofuran-3R-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin

Vyroben z meziproduktu 5

LC/MS

$R_t$ = 3,62 min

Hmotnostní spektrum m/z 406 ($MH^+$)

Příklad 22

N-(Tetrahydrofuran-3S-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin

Vyroben z meziproduktu 5

LC/MS

$R_t$ = 3,62 min

Hmotnostní spektrum m/z 406 ($MH^+$)

Příklad 23

N-{2-[9-(3R,4S-Dihydroxy-5R-trifluormethoxymethyltetrahydrofuran-2R--yl)-9H-purin-6-ylamino]-ethyl}-acetamid

Vyroben z meziproduktu 5

LC/MS

$R_t$ = 3,53 min

Hmotnostní spektrum m/z 421 ($MH^+$)

03.08.00

Příklad 24

Ethylester kyseliny 4-[9-(3R,4S-dihydroxy-5R-trifluormethoxymethyl-tetrahydrofuran-2R-yl)-2-methyl-9H-purin-6-ylamino]-piperidin-1-karboxylové

Vyroben z meziproduktu 5

LC/MS

$R_t$ = 3,97 min

Hmotnostní spektrum m/z 505 ($MH^+$)

Příklad 25

2-Methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin

LC/MS

$R_t$ = 3,72 min

Hmotnostní spektrum m/z 434 ($MH^+$)

Příklad 26

N-(2-Chlor-4-fluorfenyl)-5'-O-trifluormethyladenosin

4R-Acetoxy-2R-(6-chlorpurin-9-yl)-5R-trifluormethoxymethyl--tetrahydrofuran-3R-yl-ester kyseliny octové (0,16 g), 2-chlor-4--fluoranilin (0,26 ml), octan paladnatý (8 mg), R-BINAP (R-(+)-2,2'--bis(difenylfosfin)-1,1'-binaftyl) (33 mg) a uhličitan cesný (0,16 g) v 1,2 ml toluenu byly zahřívány v nádobce reactivial při 85 - 91 °C 16 hod. Reakční směs byla ochlazena na pokojovou teplotu a reakce byla ukončena vodou (20 ml) a směs byla extrahována dichlormethanem (3 x 50 ml). Organické extrakty byly sušeny ($MgSO_4$) a odpařeny ve vakuu. Získaný zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu (8 g kolona Biotage) s elucí směsí cyklohexan-ethylacetát 9:1 - 6:4) za poskytnutí čirého oleje, který byl

03.08.00

rozpuštěn v 1 ml methanolu, ochlazen na 0 - 5 °C a smísen s t-butylaminem (0,05 ml). Směs byla udržována při této teplotě 1 hod a odpařena dosucha ve vakuu za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (67 mg) jako bílé pevné látky.

LC/MS

$R_t$ = 3,04 min

Hmotnostní spektrum m/z 464 ($MH^+$), 466 ($MH^+$ +2)

Příklad 27

N-(4-Chlor-2-fluorfenyl)-5'-O-trifluormethyladenosin

Vyroben z meziproduktu 5 analogicky s příkladem 26.

LC/MS

$R_t$ = 3,16 min

Hmotnostní spektrum m/z 464 ($MH^+$), 466 ($MH^+$ +2)

Experimenty s reporterovým genem

Agonistická aktivita byla měřena na buňkách vaječníků činských křečků (CHO) obsahujících prvky reporterového genu CRE/SPAP/HYG (CRE = prvek odpovědi na cyklický AMP; HYG = rezistence na hygromycin; SPAP = sekrenovaná placentární alkalická fosfatáza), které po stimulaci cAMP produkovaly SPAP. Byla použita buněčná linie, která byla navíc k výše uvedeným prvkům stabilně transfekována buď lidským receptorem A1 pro adenosin nebo lidským receptorem A3 pro adenosin. Buňky byly vysety do 96-jamkových destiček v kultivačním médiu a kultivovány při 37 °C 1 hod. Pro měření účinnosti byly do příslušných jamek přidávány látky s agonistickým účinkem v rozmezí koncentrací přibližně $10^{-10}$ až $10^{-5}$ M. Po 15 min byly maximální hladiny cAMP stimulovány přídavkem maximální

03.08.00

koncentrace forskolinu. Všechny buňky byly potom inkubovány dalších 5 hod při 37 °C a ochlazeny na pokojovou teplotu a potom byl přidán substrát pro fosfatázu (paranitrofenolfosfát, pNPP), který se převádí prostřednictvím SPAP na zbarvenou látku) a 96-jamkové destičky byly odečítány na čtecím zařízení. Z těchto výsledků může být vypočtena závislost inhibice agonistou produkce SPAP stimulované forskolinem na koncentraci. Jedním z agonistů testovaných na každé 96-jamkové destičce byl standardní neselektivní agonista, N--ethylkarboxamidoadenosin (NECA), přičemž účinnost všech testovaných sloučenin s agonistickým účinkem se vyjadřuje vzhledem k účinnosti standardu NECA.

(ECR = poměr koncentrace se stejnou účinnosti vzhledem k NECA = 1)

Výsledky

Tabulka 1

Biologické údaje, receptor A1, A3, test ECR receptorového genu

| Příklad | A1 | A3 |
|---|---|---|
| 1 | 8,40 | >129 |
| 2 | 185,5 | - |
| 3 | 5,60 | 143,5 |
| 4 | 80,7 | 81,6 |
| 5 | 33,2 | >212 |
| 6 | 8,70 | 7,7 |
| 7 | - | - |
| 8 | 239,40 | - |
| 9 | 298 | 19,7 |

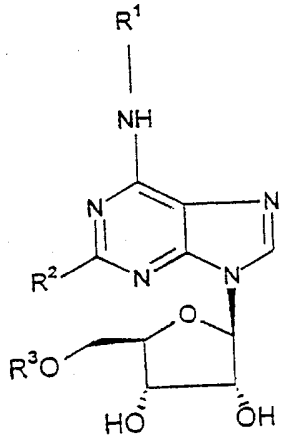
03.08.00

| | | |
|---|---|---|
| 10 | - | - |
| 11 | - | - |
| 12 | 1,87 | >226 |
| 13 | 11,1 | >276 |
| 14 | 20,50 | 197,3 |
| 15 | 23,2 | - |
| 16 | 79,50 | >207 |
| 17 | 138,8 | >207 |
| 18 | 5,32 | >202 |
| 19 | 12,10 | >150 |
| 20 | 24,10 | 284,5 |
| 21 | 10,90 | >175 |
| 22 | 10,40 | >63 |
| 23 | 12,52 | >175 |
| 24 | 51,70 | >134 |
| 25 | 32 | - |

**Zastupuje:**

# PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina vzorce (I)



(I)

kde

$R^2$ znamená $C_{1-3}$ alkyl, halogen nebo atom vodíku;

$R^3$ znamená fluorovanou alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 6 atomy uhlíku;

$R^1$ znamená skupinu zvolenou ze skupiny

(1) -$(alk)_n$-$(C_{3-7})$cykloalkyl včetně přemostěného cykloalkylu, přičemž cykloalkylová skupina může být popřípadě substituována jedním nebo více substituenty ze skupiny OH, halogen, -$(C_{1-3})$alkoxy, kde (alk) znamená $C_{1-3}$alkylen a n znamená 0 nebo 1;

(2) alifatická heterocyklická skupina s 4 až 6 atomy v kruhu obsahující alespoň jeden heteroatom zvolený z O, N a S, popřípadě substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny -$(C_{1-3})$alkyl, -$CO_2$-$(C_{1-4})$alkyl, -$CO(C_{1-3}$alkyl), -$S(=O)_n$-$(C_{1-3}$alkyl), -$CONR^aR^b$, kde skupiny $R^a$ a $R^b$ nezávisle znamenají atom vodíku nebo skupinu $C_{1-3}$alkyl, nebo =O; kde pokud je v heterocyklickém kruhu

03.08.00

přítomen atom síry, je tento atom síry popřípadě substituovaný skupinou $(=O)_n$, kde n je 1 nebo 2;

(3) přímý nebo rozvětvený $C_{1-12}$alkyl, který popřípadě obsahuje jeden nebo více atomů kyslíku, skupin $S(=O)_n$, kde n je 0, 1 nebo 2, nebo atomů dusíku substituovaných alkylovým řetězcem, kde uvedený alkyl je popřípadě substituovaný jednou nebo více z následujících skupin: fenyl, halogen, hydroxy nebo $NR^aR^b$, kde $R^a$ a $R^b$ znamenají obě $C_{1-3}$alkyl nebo atom vodíku;

(4) fuzovaný bicyklický atomatický kruh




kde B znamená 5- nebo 6-člennou heterocyklickou aromatickou skupinu obsahující jeden nebo více atomů O, N nebo S, kde bicyklický kruh je navázán na atom dusíku vzorce (I) přes atom kruhu A a kruh B je popřípadě substituován skupinou $-CO_2-(C_{1-3}alkyl)$;

(5) fenylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny: halogen, $-SO_3H$, $-(alk)_nOH$, $-(alk)_n$-kyano, $-(O)_n-(C_{1-6})$alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více atomy halogenu, $-(alk)_n$-nitro, $-(O)_m-(alk)_n-CO_2R^c$, $-(alk_n)-CONR^cR^d$, $-(alk)_n-OR^c$, $-(alk)_n-COR^c$, $-(alk)_n-SOR^e$, $-(alk)_n-SO_2R^e$, $-(alk)_n-SO_2NR^cR^d$, $-(alk)_nOR^c$, $-(alk)_n-(CO)_m-NHSO_2R^e$, $-(alk)_n-NHCOR^c$, $-(alk)_n-NR^cR^d$, kde m a n znamenají 0 nebo 1 a alk znamená $C_{1-6}$alkylenovou skupinu nebo $C_{2-6}$alkenylovou skupinu,

(6) fenylová skupina substituovaná 5- nebo 6-člennou heterocyklickou aromatickou skupinou, kde heterocyklická

03.08.00

aromatická skupina je popřípadě substituována skupinou $C_{1-3}$alkyl nebo $NR^cR^d$;

Skupiny $R^c$ a $R^d$ mohou každá nezávisle znamenat atom vodíku nebo skupinu $C_{1-3}$alkyl, nebo jestliže může část skupiny $NR^cR^d$, $R^c$ a $R^d$ spolu s atomem dusíku tvořit 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh popřípadě obsahující jiné heteroatomy, tento heterocyklický kruh může být popřípadě substituován jednou nebo více $C_{1-3}$alkylovými skupinami;

$R^e$ znamená $C_{1-3}$alkyl

a její soli a solváty, zvláště fyziologicky přijatelné solváty a soli.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde skupina $R^3$ znamená $C_{1-3}$fluoralkylovou skupinu.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde skupina $R^3$ znamená fluormethylovou skupinu.

4. Sloučenina podle nároku 1, kde skupina $R^3$ znamená trifluormethylovou skupinu.

5. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 4, kde skupina $R^2$ znamená atom vodíku, methyl nebo halogen.

6. Sloučenina podle nároku 5, kde skupina $R^2$ znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo atom chloru.

03.08.00

7. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 6, kde skupina $R^1$ znamená skupinu $(alk)_n$-$C_{3-6}$cykloalkyl, kde n je 0 nebo 1 a uvedený cykloalkyl je buď substituovaný alespoň jedním substituentem zvoleným z atomu halogenu nebo skupiny OH nebo je nesubstituovaný.

8. Sloučenina podle nároku 7, kde n je 0.

9. Sloučenina podle nároku 8, kde cykloalkylová skupina je monosubstituována skupinou OH nebo atomem fluoru.

10. Sloučenina podle některého z nároků 7 až 9, kde cykloalkylový kruh obsahuje 5 atomů uhlíku.

11. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 6, kde skupina $R^1$ znamená substituovanou nebo nesubstituovanou alifatickou heterocyklickou skupinu, přičemž substituent je zvolený ze skupiny $-(CO_2)-(C_{1-4})$alkyl $-CO-(C_{1-3})$alkyl, $-S(=O)_n-(C_{1-3})$alkyl, $CONR^aR^b$, kde $R^a$ a $R^b$ jsou jak definováno výše, a jestliže v kruhu je přítomen heteroatom S, tento heteroatom může být popřípadě substituován skupinou $(=O)_n$, kde n je 0, 1 nebo 2.

12. Sloučenina podle nároku 11, kde heterocyklický kruh je nesubstituovaný nebo obsahuje substituenty $-CO_2-(C_{1-4})$alkyl, nebo jestliže je heteroatom S substituent $(=O)_n$, je navázán na heterocyklický atom síry.

13. Sloučenina podle nároku 12, kde heteroatom síry je nesubstituovaný.

14. Sloučenina podle nároku 11, kde alifatická heterocyklická skupina je nesubstituovaná, nebo jestliže je substituent skupina $-CO_2(C_{1-4})$alkyl, je heteroatom N a substituent je navázán přímo na atom dusíku kruhu.

15. Sloučenina podle některého z nároků 11 až 14, kde heterocyklický kruh je pěti- nebo šestičlenný a výhodněji obsahuje heteroatom ze skupiny O, N nebo S.

16. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 6, kde skupina $R^1$ znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, popřípadě s alespoň jednou skupinou $S(=O)_n$, kde n je 0 nebo 1 a/nebo atomem dusíku substituovaným v řetězci.

17. Sloučenina podle nároku 16, kde jestliže je v řetězci skupina $S(=O)_n$, n je 1 nebo 2.

18. Sloučenina podle některého z nároků 15 až 17, kde alkylová skupina může být nesubstituovaná nebo je substituovaná alespoň jednou skupinou OH.

19. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 6, kde skupina $R^1$ znamená fenylovou skupinu, která je substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny OH nebo halogenu.

20. Sloučenina podle nároku 19, kde fenylová skupina je disubstituovaná v polohách 2,4.

21. Sloučenina podle nároku 20, kde oba substituenty jsou atomy halogenu.

22. Sloučenina podle nároku 21, kde substituent v poloze 2 je atom fluoru a substituent v poloze 4 je atom chloru.

23. Sloučenina podle některého z předcházejících nároků, kterou je:

N-(Tetrahydropyran-4-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin,

N-(2-Pyridin-4-yl-ethyl)-5'-O-trifluormethyladenosin,

N-(2S-Fluorcyklopent-(S)-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin,

N-(Tetrahydrothiopyran-4-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin,

N-(3,4-Difluorfenyl)-5'-O-trifluormethyladenosin,

N-(3-Fluorfenyl)-5'-O-trifluormethyladenosin,

N-(exo-Bicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin,

N-(1,1-Dioxohexahydro-1.delta.6-thiopyran-4-yl)-5'-O-trifluor -methyladenosin,

N-terc-Butyl-5'-O-trifluormethyladenosin,

Ethylester kyseliny 4-[9-(3R,4S-dihydroxy-5R-trifluormethoxy -methyltetrahydrofuran-2R-yl)-9H-purin-6-ylamino]-piperidin-1- -karboxylové,

N-(2S-Hydroxycyklopent-(S)-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin,

N-(rel-2,3-Dihydroxypropyl)-5'-O-trifluormethyladenosin,

N-(Tetrahydrofuran-3R-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin,

N-(Tetrahydrofuran-3S-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin,

N-{2-[9-(3R,4S-Dihydroxy-5R-trifluormethoxymethyltetrahydro

-furan-2R-yl)-9H-purin-6-ylamino]-ethyl}-acetamid,

5'-O-Trifluormethyladenosin,

Methylamid kyseliny 2-[9-(3R,4S-dihydroxy-5R-trifluormethoxy -methyltetrahydrofuran-2R-yl)-9H-purin-6-ylamino]- -ethansulfonové,

Ethylester kyseliny 4-[9-(3R,4S-dihydroxy-5R-trifluormethoxy -methyltetrahydrofuran-2R-yl)-2-methyl-9H-purin-6-ylamino]- -piperidin-1-karboxylové,

2-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-5'-O-trifluormethyladenosin,

5'-O-(3-Fluorpropyl)-N-(tetrahydropyran-4-yl)-adenosin,

2-Chlor-5'-O-(3-fluorpropyl)-N-(tetrahydropyran-4-yl)-adenosin,

N-Cyklopentyl-5'-O-(2,2,2-trifluorethyl)-adenosin,

N-(Tetrahydropyran-4-yl)-5'-O-(2,2,2-trifluorethyl)-adenosin,

N-(2R-Hydroxycyklopent-(R)-yl)-5'-O-(2,2,2-trifluorethyl)- -adenosin,

N-(4-Fluorfenyl)-5'-O-(2,2,2-trifluorethyl)-adenosin.

24. Sloučenina podle některého z předcházejících nároků, která má malou nebo nemá vůbec žádnou aktivitu na adenosinový receptor A3.

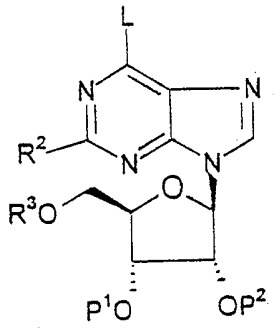
25. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 24 pro použití v lékařství.

26. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu podle některého z nároků 1 až 24 spolu s farmaceutickým nosičem a/nebo pomocnou látkou.

27. Použití sloučeniny podle některého z nároků 1 až 24 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení pacienta trpícího stavem, při kterém je výhodné snížení koncentrace volných mastných kyselin v plazmě nebo snížení tepové frekvence nebo jestliže pacient trpí nebo je náchylný k ischemickému onemocnění srdce, onemocnění periferních cév nebo mrtvici, nebo jestliže pacient trpí bolestí, poruchami CNS nebo apnoickými poruchami ve spánku.

28. Způsob léčení pacienta trpícího stavem, při kterém je výhodné snížení koncentrace volných mastných kyselin v plazmě nebo snížení tepové frekvence nebo jestliže pacient trpí nebo je náchylný k ischemickému onemocnění srdce, onemocnění periferních cév nebo mrtvici, nebo jestliže pacient trpí bolestí, poruchami CNS nebo apnoickými poruchami ve spánku, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle některého z nároků 1 až 24.

29. Způsob výroby sloučeniny podle některého z nároků 1, vyznačující se tím, že se provede reakce sloučeniny vzorce (II)




(II)

kde L znamená odštěpitelnou skupinu, $P^1$ a $P^2$ znamenají atom vodíku nebo vhodnou ochrannou skupinu a $R^1$, $R^2$ a $R^3$ jsou jak definováno v nároku 1, se sloučeninou vzorce $R^1NH_2$ nebo její solí za bazických podmínek.

**Zastupuje:**