

(ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA)

(HATÓANYAGKÉNT)

ÚJ ADENOSZINSZÁRMAZÉKOK, AZOKAT TARTALMAZÓ GYÓGY-
SZERKÉSZÍTMÉNYEK, VALAMINT ILYEN ~~SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍ-~~

HATÓANYAGOK

~~ÍTÁSA ÉS GYÓGYÁSZATI~~ ALKALMAZÁSA GYÓGYSZERKÉSZÍ-
TÉMÉNEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány új adenoszinszármazékokra, azokat tartalmazó gyógyszerkészítményekre, valamint ilyen származékok előállítására alkalmas eljárásra és az új adenoszinszármazékok ~~gyógyászati~~ alkalmazására vonatkozik.

A találmány szerinti adenoszinszármazékok (I) általános képletében

- R^1 jelentése - egyebek között - (3-7 szénatomos cikloalkil)-
-(alk)_n-csoport, 4-6 tagú gyűrűvel rendelkező alifás heterociklusos csoport, egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-12 szénatomos alkilcsoport, kondenzált biciklusos aromás gyűrűt tartalmazó csoport vagy fenilcsoport;

- R^2 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy hidrogénatom;

- R^3 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos fluorozott alkilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány szerint úgy állítják elő, hogy (II) általános képletű vegyületet - R jelentése kilepőcsoport, P^1 és P^2 jelentése hidrogénatom vagy megfelelő védőcsoport, R^1 , R^2 és R^3 jelentése pedig az 1. igénypontban megadott) - bázikus körülmények között R^1NH_2 általános képletű vegyülettel vagy annak sójával reagáltatnak.

Az új vegyületek plazma szintén csővezető, és kiváló
valamint vegyületek csővezető határát

jelölés: (I), (II)

92188-5194-PT/tm-P

01-π-α

(ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSRA)

(TARTALMAZÓKÉNT)

172

ÚJ ADENOZINSZÁRMAZÉKOK, AZOKAT TARTALMAZÓ GYÓGY-
SZERKÉSZÍTMÉNYEK, VALAMINT ILYEN SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLL-

ELŐÁLLÍTÁS

~~ÍTÁSA ÉS GYÓGYÁSZATI~~ ALKALMAZÁSA *gyógyászati*

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

gyógyászati

A találmány új adenozniszármazékokra, azokat tartalmazó gyógyszerkészítményekre, valamint ilyen származékok előállítására alkalmas eljárásra és az új adenozinszármazékok gyógyászati alkalmazására vonatkozik.

Az adenozin A1 receptoron agonistaként működő találmány szerinti vegyületek (I) általános képletében

- R^2 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy hidrogénatom;

- R^3 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos fluorozott alkilcsoport;

- R^1 jelentése

(1) az áthidalt cikloalkilcsoportokat is beleértve $-(alk)_n$ -(3-7 szénatomos cikloalkil)- általános képletű csoport - ahol alk jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, n pedig 0 vagy 1 -, amely adott esetben helyettesítve lehet egy vagy több szubsztituenssel, mégpedig hidroxilcsoporttal, halogénatommal és/vagy 1-3 szénatomos alkoxycsoporttal;

(2) 4-6 tagú, legalább egy heteroatomot, mégpedig oxigénatomot, nitrogénatomot és/vagy kénatomot tartalmazó, adott esetben egy vagy több szubsztituenssel, mégpedig 1-3 szénatomos alkilcsoporttal, (1-4 szénatomos alkil)- $-CO_2$ - csoporttal, (1-3 szénatomos alkil)-karbonil- csoporttal, (1-3 szénatomos alkil)- $(=O)_n-S$ - csoporttal, R^bR^aNCO -

általános képletű csoporttal - amelyben R^a és R^b jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport - és/vagy =O-val helyettesített gyűrűket tartalmazó alifás heterociklusos csoport, azzal a megjegyzéssel, hogy ha a heterociklusos gyűrűben kénatom van, ez a kénatom adott esetben helyettesítve lehet $(=O)_n$ -nel, amelyben n jelentése 1 vagy 2;

- (3) 1-12 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú, láncában egy vagy több oxigénatomot, $S(=O)_n$ általános képletű csoportot - n jelentése 0, 1 vagy 2 - vagy nitrogénatomot adott esetben magában foglaló, egy vagy több fenilcsoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal és/vagy NR^aR^b általános képletű csoporttal - mind R^a , mind R^b 1-3 szénatomos alkilcsoportot vagy hidrogénatomot jelent - adott esetben helyettesített alkilcsoport;
- (4) kondenzált biciklusos aromás gyűrű, amelyben B jelentése 5- vagy 6-tagú, egy vagy több oxigénatomot, nitrogénatomot vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos aromás csoport; ez a biciklusos csoport az A gyűrű egyik gyűrűatomján keresztül kapcsolódik az (I) általános képlet szerinti nitrogénatomhoz, a B gyűrű pedig adott esetben (1-3 szénatomos alkil)- CO_2 -csoporttal van helyettesítve;
- (5) fenilcsoport, amely adott esetben helyettesítve van egy vagy több szubsztituenssel, mégpedig halogénatommal, HSO_3 -csoporttal, $HO-(alk)_n$ -csoporttal, ciano- $(alk)_n$ -csoporttal, egy vagy több halogénatommal adott esetben helyettesített (1-6 szénatomos alkil)- $(O)_n$ -csoporttal, nitro- $(alk)_n$ -csoporttal, $R^cCO_2-(alk)_n-(O)_m$ -csoporttal, $R^cR^d-CON-(alk)_n$ -csoporttal, $R^cCO-(alk)_n$ -csoporttal, R^eSO-

-(alk)_n-csoporttal, R^eSO₂-(alk)_n-csoporttal, R^cR^dSO₂N-
 -(alk)_n-csoporttal, R^cO-(alk)_n-csoporttal, R^eSO₂NH-(CO)_m-
 -(alk)_n-csoporttal, R^cCONH-(alk)_n-csoporttal és/vagy
 NR^cR^d-(alk)_n-csoporttal, ahol

- m jelentése 0 vagy 1;
- n jelentése 0 vagy 1;
- alk jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport;

(6) adott esetben helyettesített 5- vagy 6-tagú heterociklusos aromás csoporttal szubsztituált fenilcsoport, ahol az említett heterociklusos aromás csoport adott esetben 1-3 szénatomos alkilcsoporttal vagy NR^cR^d általános képletű csoporttal van szubsztituálva;

- R^c és R^d jelentése - egymástól függetlenül - hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport; ill. abban az esetben, ha NR^cR^d általános képletű csoportról van szó, R^c és R^d a nitrogénatommal együtt 5- vagy 6-tagú heterociklusos gyűrűt képezhet, amely adott esetben más heteroatomokat is tartalmazhat és adott esetben helyettesítve lehet még egy vagy több 1-3 szénatomos alkilcsoporttal is; és
- R^e jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport.

A találmány tárgyát képezik az (I) általános képletű vegyületek sói és szolvátjai, mindenképp a fiziológiai szempontból elfogadható szolvátjai és sói is.

A fenti (I) általános képletű adenzin A1 agonisták kedvező módon nagyobb aktivitást mutatnak az adenzin A1 receptoron, mint

a többi adenosin receptorfajtán, mindenekelőtt az A₃ receptoron. Részletesebben kifejtve, az említett vegyületek alig vagy egyáltalán nem aktívak az A₃ receptoron.

Meg kell említeni, hogy abban az esetben, ha az (I) általános képletben levő R¹ és/vagy R² szubsztituens egy vagy több aszimmetrikus szénatomot tartalmaz, a találmány tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyületek valamennyi diasztereoizomere és minden olyan elegy, amely ezekből a diasztereoizomerekből képezhető. A találmány szerinti vegyületek sztereokémiai konfigurációja egyébként a közölt (I) általános képletben látható.

A leírásban használt „alkilcsoport” kifejezés egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportra vonatkozik. R¹ és R² jelentéskörén belül például megfelelő alkilcsoport lehet a metilcsoport, az etilcsoport, az n-propil-csoport, az i-propil-csoport, az n-butil-csoport, a szek-butil-csoport, a terc-butil-csoport és a 2,2-dimetil-propil-csoport.

A leírásban használt „alkilén-csoport” kifejezés 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilén-csoportra, például metilén-csoportra vonatkozik.

A leírásban használt „2-6 szénatomos alkenilcsoport” kifejezés 2-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkenilcsoportra vonatkozik. Megfelelő 2-6 szénatomos alkenilcsoport például az allilcsoport.

A „halogénatom” kifejezés fluoratomra, klóratomra, brómatomra vagy jódatomra vonatkozik.

Az „alifás heterociklusos csoport” kifejezés olyan 4-6 szénatomos ciklusos csoportra vonatkozik, amelyben egy vagy több szénatomot nitrogénatom, oxigénatom és/vagy kénatom helyettesít. Ez a csoport a fentiekben már meghatározott módon adott esetben he-

lyettesített lehet.

A „heterociklusos aromás csoport” kifejezés olyan, 5-10 szénatomos aromás monociklusos vagy biciklusos gyűrűrendszerre vonatkozik, amelyben egy vagy több szénatomot nitrogénatom, oxigénatom és/vagy kénatom helyettesít. Ez a csoport a fentiekben már meghatározott módon adott esetben helyettesített lehet.

Az (I) általános képletű vegyületek farmakológiai szempontból elfogadható sói közé tartoznak a farmakológiai szempontból elfogadható szervetlen és szerves savakkal képzett sók. A megfelelő savakra példaként megemlítjük a sósavat, a hidrogén-bromidot, a kénsavat, a salétromsavat, a perklórsavat, a fumársavat, a maleinsavat, a foszforsavat, a glikolsavat, a tejsavat, a szalicilsavat, a borostyánkőssavat, a p-toluolszulfonsavat, a borkőssavat, az ecetsavat, a citromsavat, a metánszulfonsavat, a hangyasavat, a benzoetsavat, a malonsavat, a naftalin-2-szulfonsavat és a benzolszulfonsavat. Az (I) általános képletű vegyületek egyik különösen megfelelő, farmakológiai szempontból elfogadható sója a hidrokloridsó. Más savak, amelyek farmakológiai szempontból önmagukban nem elfogadhatók – mint például az oxálsav – intermediereként felhasználhatók a találmány szerinti vegyületek és azok farmakológiai szempontból elfogadható savaddíciós sóinak előállításához. A szolvátok például hidrátok lehetnek.

R^3 jelentése előnyös esetben 1-3 szénatomos fluor-alkilcsoport, mindenekelőtt fluor-metil-csoport. Még előnyösebb esetben az R^3 szubsztituens trifluor-metil-csoport.

R^2 jelentése előnyös esetben hidrogénatom, metilcsoport vagy halogénatom, még előnyösebb esetben hidrogénatom vagy klóratom.

R^1 előnyösen $(alk)_n$ -(3-6 szénatomos cikloalkil)-csoport, amely-

ben n jelentése 0 vagy 1, és a cikloalkilcsoport nem helyettesített, vagy pedig legalább egy szubsztituenssel, mégpedig halogénatommal – mindenekeelőtt fluoratómmal – és/vagy hidroxilcsoporttal helyettesített lehet. Előnyös esetben $n=0$. Még előnyösebb esetben a cikloalkilcsoport hidroxilcsoporttal vagy fluoratómmal monoszubsztituált, és a cikloalkilgyűrűben 5 szénatom van. Az R^1 szubsztituens nem helyettesített vagy helyettesített alifás heterociklusos csoport is lehet, amelynek a szubsztituense (1-4 szénatomos alkil)-CO₂- csoport, (1-3 szénatomos alkil)-karbonil- csoport, (1-3 szénatomos alkil)-(=O)_n-S- csoport vagy R^aR^b NCO- általános képletű csoport – ahol R^a és R^b jelentése a fentiekben megadott – lehet, és abban az esetben, ha a gyűrűben S heteroatom van, ez a kénatom adott esetben helyettesítve lehet (=O)_n-nel, amennyiben n jelentése 0, 1 vagy 2. Még előnyösebb esetben a heterociklusos gyűrű nem szubsztituált vagy (1-4 szénatomos alkil)-CO₂- csoportokkal szubsztituált, ill. abban az esetben, ha a heteroatom kénatom, az (=O)_n szubsztituens a heterociklusos gyűrűben levő kénatomhoz kapcsolódik. Amennyiben a gyűrűben levő heteroatom kénatom, még előnyösebb, ha ez a kénatom nem szubsztituált.

Az alifás heterociklusos csoport kedvező esetben nem szubsztituált, ill. amikor (1-4 szénatomos alkil)-CO₂-csoporttal szubsztituált, akkor a heteroatom nitrogénatom, és a szubsztituens közvetlenül kapcsolódik ehhez a gyűrűben levő nitrogénatomhoz.

A heterociklusos gyűrű előnyös esetben 6-tagú, még előnyösebb esetben pedig csak egy heteroatomot – oxigénatomot, nitrogénatomot vagy kénatomot – tartalmaz.

Az R^1 szubsztituens jelen lehet olyan, egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-5 szénatomos alkilcsoport formájában is, amely a láncban – adott esetben – legalább egy S(=O)_n csoporttal – ebben a

csoportban n jelentése 0, 1 vagy 2 – és/vagy nitrogénatommal helyettesítve lehet. Abban az esetben, ha $S(=O)_n$ csoport van a láncban, n értéke előnyösen 1 vagy 2. A megfelelő alkilcsoport nem helyettesített, vagy legalább egy hidroxilcsoporttal van helyettesítve.

R^1 egy vagy több szubsztituenssel, mégpedig hidroxilcsoporttal és/vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport is lehet. A fenilcsoport előnyös esetben 2,4-diszubsztituált. Előnyös esetben mindkét szubsztituens halogénatom, mindenekelőtt fluoratom és klóratom. Különösen előnyös, ha az egyik szubsztituens 2-es helyzetben kapcsolódó fluoratom, a másik pedig 4-es helyzetben kapcsolódó klóratom.

Magától értetődik, hogy a találmány a fent említett jellegzetes és előnyös csoportok valamennyi kombinációjára is vonatkozik.

Találmány szerinti jellegzetes vegyületek a következők:

- N-(tetrahidropiran-4-il)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- N-(2-piridin-4-il-etil)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- N-[2S-fluor-ciklopent-(S)-il]-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin,
- N-(tetrahidrotiopiran-4-il)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- N-(3,4-difluor-fenil)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- N-(3-fluor-fenil)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- N-(exo-biciklo[2.2.1]hept-2-il)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- N-(1,1-dioxo-hexahidro-1.delta.6-tiopiran-4-il)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- N-(terc-butil)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- 4-{9-[3R,4S-dihidroxi-5R-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahydrofuran-2R-il]-9H-purin-6-il-amino}-piperidin-1-karbonsav-etil-észter;
- N-(2S-hidroxi-ciklopent-(S)-il)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- N-(rel-2,3-dihidroxi-propil)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- N-(tetrahidrofuran-3R-il)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;

- N-(tetrahydrofuran-3S-il)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- N-{2-[9-[3R,4S-dihidroxi-5R-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahydrofuran-2R-il]-9H-purin-6-il-amino]-etil}-acetamid;
- 5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- 2-{9-[3R,4S-dihidroxi-5R-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahydrofuran-2R-il]-9H-purin-6-il-amino}-etánszulfonsav-metil-amid;
- 4-{9-[3R,4S-dihidroxi-5R-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahydrofuran-2R-il]-2-metil-9H-purin-6-il-amino}-piperidin-1-karbonsav-etil-észter,
- 2-metil-N-(tetrahydro-piran-4-il)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- 5'-O-(3-fluor-propil)-N-(tetrahidropiran-4-il)-adenozin;
- 2-klór-5'-O-(3-fluor-propil)-N-(tetrahidropiran-4-il)-adenozin;
- N-ciklopentil-5'-O-(2,2,2-trifluor-etil)-adenozin;
- N-(tetrahidropiran-4-il)-5'-O-(2,2,2-trifluor-etil)-adenozin;
- N-(2R-hidroxi-ciklopent-(R)-il)-5'-O-(2,2,2-trifluor-etil)-adenozin; és
- N-(4-fluor-fenil)-5'-O-(2,2,2-trifluor-etil)-adenozin.

A találmány szerinti vegyületek zsíroldást gátló hatóanyagként is alkalmazhatók, vagyis csökkentik a plazmában a szabad zsírsavak koncentrációját. Az ezekkel a vegyületekkel kezelt betegek vérében tehát csökkenthető a fokozott zsírtartalom. A találmány szerinti vegyületek ezenkívül képesek mérsékelni a vér magas glükóz-, inzulin- és ketontest-koncentrációját, ezért hasznosíthatók lehetnek a cukor-betegek gyógykezelésében. Tekintettel arra, hogy a zsírbontás ellen ható anyagok csökkentik a vér fokozott zsírtartalmát és fibrinogén-aktivitását, a találmány szerinti vegyületeknek érelmeszesedés elleni aktivitásuk is lehet. A találmány szerinti vegyületek zsírbontás-ellenes aktivitását már kimutatták annak alapján, hogy képesek csökkenteni a nem észterezett zsírsavak (NEFA) koncentrációját

olyan éheztetett patkányokban, amelyeknek a szervezetébe P. Strong és munkatársai által ismertetett módon [Clinical Science, **84**, 663-669 (1993)] juttattak ilyen vegyületeket.

Zsírbonthatásellenes hatásukon kívül a találmány szerinti vegyületek képesek független módon befolyásolni a szívműködést a pulzusszám és az átvezetés csökkentésével. Ezeket a vegyületeket tehát fel lehet használni számos szív- és érrendszeri rendellenesség – például a szabálytalan szívritmus – gyógykezelésére, különösen szívizominfarktus és a koszorúerek görcsös összehúzódása után.

Ezen túlmenően a találmány szerinti vegyületeket a szív megvédésére alkalmas hatóanyagként is fel lehet használni, tekintettel arra, hogy alkalmasak a helyi vértelenséget előidéző szívbetegségek kezelésére. A „helyi vértelenséget előidéző szívbetegségek” közé soroljuk a szívizomnak mind a helyi vértelenséggel, mind a reperfüzióval összefüggő károsodását okozó rendellenességeket, amelyek például koszorúereket áthidaló ér beültetésével (CABG), bőrön keresztül végzett transzlumenális koszorúér-plasztikával (PTCA), tompa szívserüléssel, heveny szívizominfarktussal, trombuszoldással, stabil és instabil szívgörcsrel, valamint szívsebészeti beavatkozásokkal – köztük elsősorban a szívatültetéssel – kapcsolatban jelentkeznek. A találmány szerinti vegyületeket ezenkívül fel lehet használni gyógykezelésre más szervek helyi vértelenség miatti károsodása esetén is. A találmány szerinti vegyületek hasznosíthatók lehetnek más olyan rendellenességek kezelésénél is, amelyek széles körben elterjedt ateroszklerotikus betegségek – például perifériás érrendszeri megbetegedés (PVD) és gutaütés – következtében lépnek fel.

A találmány szerinti vegyületek gátolhatják a renin felszabadulását is, így alkalmazhatók mind a kórosan magas vérnyomás, mind a szívelégtelenség kezelésére. A vegyületeket tehát fel lehet használni

CNS-szerekként is, például altatóként, nyugtatóként, fájdalomcsillapítóként és/vagy görcsoldóként, mindenekelőtt epilepsziás betegek kezelésekor.

A találmány szerinti vegyületeket mindezekén kívül alkalmazni lehet gyógykezelésre a légzés alvás közben jelentkező kimaradása esetén is.

Az (I) általános képletű vegyületek és farmakológiai szempontból elfogadható savaddíciós sóik felhasználhatók fájdalomcsillapítóként, tehát alkalmazhatók fájdalom kezelésére vagy megelőzésére. Fel lehet őket használni a fájdalomtól szenvedő betegek – rendszert emberek – állapotának javítására, a betegek fájdalmának enyhítésére. Az (I) általános képletű vegyületeket és farmakológiai szempontból elfogadható savaddíciós sóikat tehát alkalmazni lehet megelőző fájdalomcsillapítóként heveny fájdalom – például csontváz-izomzati fájdalom, operáció után jelentkező fájdalom és sebészeti beavatkozásnál jelentkező fájdalom –, valamint idült fájdalom – például krónikus gyulladásnál, így reumaszerű ízületi gyulladásnál és csont-izületi gyulladásnál jelentkező fájdalom –, valamint neuropátiás fájdalom (például a sömör utáni idegfájdalom, a cukorbetegséggel összefüggő idegfájdalmak, hármasidegfájdalom, a funkcionális bélrendellenességekkel összefüggő fájdalmak – például bélirritációs tünetegyüttes –, a nem a szívvel kapcsolatos mellkasi fájdalmak és a szimpatikus idegrendszer által fenntartott fájdalomérzés), valamint rákkal és fibromialgiával összefüggő fájdalom esetén. Az (I) általános képletű vegyületeket fel lehet használni a migrénnel, a magas vérnyomás által kiváltott fejfájással, a „cluster” fejfájással és a funkcionális bélrendellenességekkel (például az IBS-szel) összefüggő fájdalom, valamint a nem a szívvel kapcsolatos mellkasi fájdalmak és a nem fekély által okozott emésztési zavarok kezelésére és megelő-

zésére.

A találmánynak köszönhetően tehát az (I) általános képletű vegyületek, valamint azok fiziológiai szempontból elfogadható sói és szolvátjai rendelkezésre állnak gyógyászati alkalmazásra, mindenekelőtt azoknak az embereknek vagy állatoknak a kezelésére, akik vagy amelyek olyan állapotban vannak, hogy előnyös számukra a plazma szabadzsírsav-tartalmának vagy a pulzusszámnak és az átvezetésnek a csökkentése vagy az, ha a gyógykezeléshez hozzátartozik a helyi vértelenséggel járó szívbetegségnek, a perifériás érrendszer betegségének vagy a gutaütésnek a kezelése, ill. akik vagy amelyek központi idegrendszeri (CNS) rendellenesség, a lélegzés alvás közbeni szünetelése vagy fájdalom miatt szenvednek.

A találmány tárgyát képezi egy olyan eljárás is, amellyel kezelni lehet azokat az embereket vagy állatokat, akik vagy amelyek olyan állapotban vannak, hogy előnyös számukra a plazma szabadzsírsav-tartalmának vagy a pulzusszámnak és az átvezetésnek a csökkentése vagy akik vagy amelyek helyi vértelenséggel járó szívbetegségben, perifériás érrendszeri betegségben vagy agyérgörcsben szenvednek vagy ilyen betegségekre hajlamosak, ill. akik vagy amelyek központi idegrendszeri (CNS) rendellenesség, a lélegzés alvás közbeni szünetelése vagy fájdalom miatt szenvednek. Az eljárás szerint a beteg szervezetébe hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet vagy annak farmakológiai szempontból elfogadható sóját vagy szolvátját juttatjuk be.

A helyi vértelenség fent említett kezelésével kapcsolatban megemlítjük, hogy tapasztalataink szerint a találmány egyik különösen váratlan jellegzetessége, hogy az (I) általános képletű vegyületek nemcsak a vértelenségi állapot kialakulása előtt alkalmazva nyújtanak védelmet a szívizominfarktus ellen, hanem abban az eset-

ben is, ha a vértelenséget kiváltó esemény után, a reperfúzió előtt alkalmazzuk őket. Ez azt jelenti, hogy a találmány szerinti eljárást nemcsak tervezett vagy várt vértelenségi állapot – például szívsebészeti beavatkozás – esetén lehet alkalmazni, hanem hirtelen és váratlanul fellépő vértelenségi állapot – például szívroham és instabil koszorúérgörcs – esetében is.

Megjegyezzük, hogy a „kezelés” a leírás szerinti értelemben véve lehet akut kezelés vagy megelőző kezelés csakúgy, mint a már kialakult tünetegyüttes enyhítésére irányuló kezelés.

Az említeteken kívül a találmány tárgyát képezik azok a gyógyszerkészítmények is, amelyek gyógyszerek készítéséhez használt hordozóanyag és/vagy kötőanyag mellett az (I) általános képletű vegyületek, valamint azok farmakológiai szempontból elfogadható sói vagy szolvátjai közül legalább egyet tartalmaznak.

Más oldalról megvilágítva a találmánynak köszönhetően rendelkezésre állnak olyan, gyógyszerkészítéshez használatos, hordozóanyag és/vagy kötőanyag mellett hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű vegyületet vagy annak farmakológiai szempontból elfogadható sóját vagy szolvátját tartalmazó gyógyszerkészítmények, amelyek gyógykezelésre, mindenekelőtt azoknak az embereknek vagy állatoknak a kezelésére alkalmasak, akik vagy amelyek olyan állapotban vannak, hogy előnyös számukra a plazma szabadzsírsav-tartalmának vagy a pulzusszámnak és az átvezetésnek a csökkentése, ill. akik vagy amelyek helyi vértelenséggel járó szívbetegség, perifériás érrendszeri betegség, gutaütés, központi idegrendszeri (CNS) rendellenesség, a légzés alvás közbeni szünetelése vagy fájdalom miatt szenvednek vagy a felsorolt betegségekre hajlamosak.

A találmány vonatkozik továbbá a gyógyszerkészítmények előállítására alkalmas eljárásra is, amely szerint legalább egy (I) általá-

nos képletű vegyületet vagy annak farmakológiai szempontból elfogadható sóját vagy szolvátját farmakológiai szempontból elfogadható hordozóanyaggal és/vagy kötőanyaggal keverjük össze.

A találmány szerinti kompozíciókból topikális, orális, bukkális, parenterális vagy rektális alkalmazásra megfelelő készítmények mellett belélegzésre vagy befúvatásra alkalmas gyógyszerek is formálhatók. A találmány szerinti kompozíciókat szájon keresztül előnyös alkalmazni. A kompozíciókat alkalmassá lehet tenni elnyújtott hatású készítmények előállításához is.

Helyi alkalmazásokhoz a gyógyszerkészítményeket bőrön keresztül ható tapasz formájában célszerű kiszerezni.

Az orálisan alkalmazható tabletták és kapszulák tartalmazhatnak hagyományos segédanyagokat, így kötőanyagokat – például keményítőt, nyákot vagy poli(vinil-pirrolidon)-t –, töltőanyagokat – például laktózt, mikrokristályos cellulózt vagy kukoricakeményítőt –, csúsztatóanyagokat – például magnézium-sztearátot vagy sztearinsavat –, a tabletták szétesését elősegítő adalékanyagokat – például burgonyakeményítőt, nátrium-kroszkarmellózt vagy keményítőből származó nátrium-glikolátot – és/vagy nedvesítőszereket, például nátrium-lauril-szulfátot. A tablettákat a szakterületen jól ismert eljárások alkalmazásával be lehet vonni. Elő lehet állítani cseppfolyós orális készítményeket – például vizes vagy olajos szuszpenziókat, oldatokat, emulziókat, szirupokat és elixireket –, valamint olyan vízmentes készítményeket, amelyekből felhasználás előtt vízzel vagy más megfelelő vivőanyaggal megfelelő összetételű készítmények állíthatók elő. Ezek a cseppfolyós készítmények tartalmazhatnak hagyományos adalékanyagokat, például szuszpendálószerket – így szorbitszirupot, metil-cellulózt vagy karboxi-metil-cellulózt –, emulgeálószerket – például szorbitán-monooleátot –, adott esetben ét-

kezési olajokat is magukban foglaló, nemvizes vivőanyagokat – például propilén-glikolt vagy etil-alkoholt – és tartósítószereket, például metil-p-hidroxibenzoátot, propil-p-hidroxibenzoátot vagy szorbinsavat. A készítmények kívánt esetben tartalmazhatnak pufferek, színezőanyagokat, édesítőszerket – például mannitot – is.

Bukkális alkalmazásra a kompozíciókat hagyományos módon formált tabletták vagy gyögcukrok formájában lehet készíteni.

Az (I) általános képletű vegyületekből parenterális alkalmazáshoz boluszinjekciót vagy folytonosan alkalmazható infúziót lehet formálni. Ezek a készítmények egységdózis formájában ampullákban vagy – tartósítószerrel adalékolva – több dózist tartalmazó edényekben szerelhetők ki. A kompozíciók olajszerű vagy vizes vivőanyagokkal képzett szuszpenziók, oldatok vagy emulziók lehetnek, és tartalmazhatnak formálási segédanyagokat, például szuszpendálószerket, stabilizálószereket és/vagy diszpergálószereket. A hatóanyagot alternatív módon por alakjában is ki lehet szerelni, amelyből megfelelő vivőanyaggal – például lázkeltő anyagoktól mentes, steril vízzel – felhasználás előtt elkészíthető az alkalmazási forma.

Az (I) általános képletű vegyületekből kúpok is formálhatók, amelyek például a kúpok előállításához hagyományosan felhasznált alapanyagokat, így kakaóvaját vagy egyéb glicerideket tartalmaznak.

A találmány szerinti vegyületek javasolt napi dózisa körülbelül 70 kg testtömegű emberek esetében egységdózisonként 1 mg és 2 g, előnyös esetben 1 mg és 100 mg között van. Ez a hatóanyag-mennyiség naponta például 1-4-szeri alkalmazással juttatható be a szervezetbe. Ezzel kapcsolatban meg kell jegyeznünk, hogy a beteg korától és állapotától függően szükségessé válhat az adagolás rutinszerű megváltoztatása. Az adagolás az alkalmazási módtól is függ.

A találmány tárgyát képezi továbbá az (I) általános képletű vegyületeknek vagy azok farmakológiai szempontból elfogadható sóinak vagy szolvátjainak az alkalmazása is olyan gyógyszerkészítmények előállítására, amelyekkel kezelni lehet azokat az embereket és állatokat, akik vagy amelyek olyan állapotban vannak, hogy előnyös számukra a plazma szabadzsírsav-tartalmának vagy a pulzusszámának és az átvezetésnek a csökkentése, vagy akik vagy amelyek helyi vértelenséggel járó szívbetegségben, perifériás érrendszeri betegségben vagy gutaütésben szenvednek vagy ilyen betegségekre hajlamosak, vagy akik vagy amelyek központi idegrendszeri (CNS) rendellenesség, a lélegzés alvás közbeni szünetelése vagy fájdalom miatt szenvednek

Az (I) általános képletű vegyületeket és fiziológiai szempontból elfogadható sóikat vagy szolvátjaikat az alábbiakban ismertetésre kerülő eljárásokkal lehet előállítani, amelyek szintén a találmány tárgyát képezik. A leírás következő részében az R^1 , az R^2 és az R^3 szubsztituensek jelentése más értelmű utalás hiányában az (I) általános képlet értelmezésekor megadott.

Az első általános – (A) jelű – eljárás szerint úgy állítunk elő (I) általános képletű vegyületeket, hogy bázikus közegben R^1NH_2 -vel vagy annak sójával reagáltatunk olyan vegyületeket, amelyek (II) általános képletében

- L kilépő atom vagy kilépő csoport, például klóratom; és
- P^1 és P^2 jelentése hidrogénatom vagy védőcsoport, például acetyl csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítása céljából a (II) általános képletű vegyületeket és az R^1NH_2 általános képletű vegyületeket oldószer – például alkohol (így rövid szénláncú alkanol, például izopropanol, terc-butanol vagy 3-pentanol), éter (például tet-

rahidrofurán vagy dioxán), helyettesített amid (például dimetil-formamid), halogénezett szénhidrogén (például kloroform) vagy acetonitril – jelenlétében vagy távollétében, célszerűen magasabb hőmérsékleten (például a környezet hőmérséklete és az oldószer visszafolyatási hőmérséklete közötti hőmérsékleten) megfelelő savmegkötő szer – például szervetlen bázis (így nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát) vagy szerves bázis (például trietil-amin, diizopropil-etil-amin vagy piridin) – jelenlétében közvetlenül reagáltatjuk.

Ezt a reakciót kívánt esetben megelőzheti vagy követheti a P^1 és a P^2 védőcsoportok *in situ* eltávolítása. Abban az esetben például, ha P^1 és P^2 acetyl csoport, eltávolítását megfelelő hőmérsékleten valamilyen oldószerben – például metanolban – aminnal – például ammóniával vagy terc-butyl-aminnal – lehet végrehajtani.

(II) általános képletű vegyületeket előállíthatunk (III) általános képletű vegyületek – a (III) általános képletben P^3 jelentése megfelelő védőcsoport, például 1-3 szénatomos alkyl csoport vagy acetyl csoport, P^1 , P^2 és R^3 jelentése pedig a már megadott – és (IV) általános képletű vegyületek – a (IV) általános képletben L és R^2 jelentése a már megadott – reagáltatásával.

A reakció előnyösen megfelelő oldószerben – például acetonitrilben – játszható le szililezőszer – például trimethyl-silyl-trifluor-metánszulfonát – és bázis – például diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én (DBU) – jelenlétében. Úgy is eljárhatunk, hogy a (IV) általános képletű vegyületet először megfelelő szililezőszerrel – például hexamethyl-disilazánnal – szililezzük, majd a szililezett intermediert (III) általános képletű vegyülettel és megfelelő Lewis-savval – például trimethyl-silyl-trifluor-metánszulfonáttal – megfelelő oldószerben – például acetonitrilben – reagáltatjuk.

A (IV) általános képletű vegyületek a szakemberek számára

ismertek vagy az ismert (IV) általános képletű vegyületek előállításánál alkalmazott eljárásokhoz hasonló módon állíthatók elő.

(III) általános képletű vegyületeket elő lehet állítani alternatívan védett vegyületekből a változó védőcsoportok P^1 és P^2 szubsztituensekkel való helyettesítésével. Így például abban az esetben, ha P^1 és P^2 jelentése acetyl csoport, a (III) általános képletű vegyületet előállíthatjuk az (V) általános képletű vegyületek – az (V) általános képletben P^4 és P^5 jelentése 1-3 szénatomos alkyl csoport, P^3 jelentése pedig a már megadott – alkylidén védőcsoportjának savval katalizált – például metanolban sósavval végrehajtott – eltávolításával, majd ezt követően *in situ* acilezéssel, amit például oldószerben – így például diklór-metánban – bázis – például piridin – jelenlétében ecetsavanhidriddel hajtunk végre.

Az (V) általános képletű vegyületek ismertek vagy a szakterületen az ismert (V) általános képletű vegyületek előállításához alkalmazott eljárásokhoz hasonló módon állíthatók elő. Így például a P^3 , P^4 és P^5 helyén metil csoportot, R^3 helyén pedig trifluor-metil csoportot tartalmazó (V) általános képletű vegyületeket elő lehet állítani az ismert, (VI) általános képletű vegyületekből olyan módon, hogy az említett vegyületeket megfelelő bázissal – például nátrium-hidriddel – reagáltatjuk, majd a reagáltatást R^4L általános képletű alkilezőszerrel – például metil-jodiddal – együtt alkalmazott széndiszulfiddal folytatjuk (az R^4L általános képletben L jelentése kilépő atom vagy csoport – például halogénatom, így brómatom vagy jód-atom –, R^4 pedig egy korábban már definiált alkyl csoport), és így (VII) általános képletű vegyületeket állítunk elő.

A (VII) általános képletű vegyületeket az (V) általános képletű vegyületek előállítása céljából kezelhetjük megfelelő brómozószerrel – például dibrom-metil-hidantoinnal –, valamint a Hyoma T. és mun-

katársai által leírt módszer szerint [Tetrahedron Letters **1992**, 4173-4176] megfelelő oldószerben piridin/hidrogén-fluorid komplexszel.

Az (V) általános képletű vegyületeket elő lehet állítani úgy is, hogy az ismert (VIII) általános képletű vegyületeket megfelelő oldószerben – például diklór-metánban – trisz-(dimetil-amino)-kén-trifluor-metoxiddal kezeljük.

Szakemberek számára magától értetődik, hogy az acetylcsoporthat bármelyik vegyületben helyettesíthető megfelelő védőcsoporttal, például más észtercsoporttal.

Az (I) vagy a (II) általános képletű vegyületeket analóg eljárásokkal elő lehet állítani olyan vegyületekből is, amelyekben a P^4 és a P^5 szubsztituensek által meghatározott alkilidencsoportokat P^1 és P^2 csoportokkal helyettesítjük. A helyettesítési reakciók, amelyek az egyik védőcsoport másik védőcsoporttal való kicserélését eredményezik, az ezen a területen járatos szakemberek számára jól ismertek.

Egy további – B) – eljárásváltozat szerint az (I) általános képletű vegyületeket a bennük levő R^1 , R^2 vagy R^3 szubsztituensek módosításával más (I) általános képletű vegyületekké alakítjuk át.

(II) általános képletű vegyületeket előnyösen előállíthatunk olyan módon is, hogy (IX) általános képletű vegyületekből – a (IX) általános képletben P^4 , P^5 , R^3 , R^2 és L jelentése a már megadott – eltávolítjuk az alkilidén védőcsoportot.

(IX) általános képletű vegyületeket olyan módon állíthatunk elő, hogy szokásos körülmények között halogénezőszerezrel (például klórozószerezrel) kezelünk olyan vegyületeket, amelyek (X) általános képletében P^4 és P^5 jelentése a már megadott. Így például a klórozást előnyösen elvégezhetjük olyan módon, hogy a (X) általános képletű vegyületeket szerves bázis – például 4-dimetil-amino-piridin

- jelenlétében, megfelelő oldószerben - például acetonitrilben - magasabb hőmérsékleten - például a környezet hőmérséklete és az oldószer visszafolyatási hőmérséklete közötti hőmérsékleten - foszfor-oxi-kloriddal kezeljük.

(X) általános képletű vegyületeket előállíthatunk olyan módon, hogy (XI) általános képletű vegyületeket megfelelő oldószerben - például etanolban -, megfelelő katalizátor - például palládiumkatalizátor vagy szénkatalizátor - jelenlétében hidrogénnel vagy valamilyen hidrogénforrással - például ammónium-formáttal - reagáltatunk.

(XI) általános képletű vegyületeket előállíthatunk olyan módon, hogy (XII) általános képletű vegyületeket megfelelő inert oldószerben - például dimetil-formamidban - erős bázis - például nátrium-hidrid - jelenlétében R^3OH általános képletű alkohollal reagáltatunk.

(XII) általános képletű vegyületeket előállíthatunk olyan módon, hogy (XIII) általános képletű vegyületeket inert oldószerben - például tetrahidrofuránban - megfelelő erős bázis - például nátrium-hidrid - jelenlétében benzil-alkohollal reagáltatunk.

(XIII) általános képletű vegyületeket előállíthatunk olyan módon, hogy (XIV) általános képletű vegyületeket megfelelő oldószerben - például diklór-metánban - megfelelő bázis - például trietil-amin, diizopropil-etil-amin vagy piridin - jelenlétében metán-szulfonil-kloriddal kezelünk.

Meg kell jegyeznünk, hogy bár a fentiekben ismertetett B) eljárásváltozattal kapcsolatban a szubsztituensek egymásba való átalakítását csak az eljárás végső lépéseként ismertettük, R^1 vagy R^2 vagy R^3 az egész szintézis folyamán átalakítható egy közbenső művelettel eltérő R^1 vagy R^2 vagy R^3 csoporttá.

A (XIV) általános képletű vegyületek a szakterületen ismertek vagy ismert vegyületekből előállíthatók olyan módszerek alkalmazá-

sával, amelyek hasonlóak az ismert (XIV) általános képletű vegyületek előállítására a szakterületen alkalmazott eljárásokhoz.

Egyes (II), (III) és (V) általános képletű vegyületek új intermedierek, amelyek szintén a találmány tárgyát képezik.

Az R^1NH_2 általános képletű vegyületek ismertek vagy – az alábbiakban a kísérleti részben megjelölt néhány kivételtől eltekintve – szokásos eljárások alkalmazásával előállíthatók ismert vegyületekből.

Egy további – C) jelű – eljárásváltozat szerint (I) általános képletű vegyületeket előállíthatunk olyan vegyületekből is, amelyek (XV) általános képletében P^1 és P^2 a fentiekben már meghatározott megfelelő védőcsoport és P^6 is megfelelő védőcsoportot képvisel. Így például abban az esetben, ha R^2 klóratomot jelent, előnyösen a P^1 , a P^2 és a P^6 szubsztituensek mindegyike benzoilcsoport (az így definiált vegyület ismert).

(I) általános képletű vegyületeket előállíthatunk olyan módon is, hogy (XV) általános képletű vegyületeket oldószer alkalmazása nélkül vagy oldószer – például alkohol (így rövid szénláncú alkanol, például izopropanol, t-butanol vagy 3-pentanol), éter (például tetrahidrofuran vagy dioxán), helyettesített amid (például dimetil-formamid), halogénezett szénhidrogén (például kloroform) vagy acetonitril – jelenlétében magasabb – például a környezeti hőmérséklet és az oldószer visszafolyatási hőmérséklete közötti – hőmérsékleten megfelelő savmegkötőszer – például szervetlen bázis (így nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát) vagy szerves bázis (így trietil-amin, diizopropil-etil-amin vagy piridin) – jelenlétében R^1NH_2 általános képletű vegyületekkel reagáltatunk.

Ezt a reakciót kívánt esetben megelőzheti vagy követheti a P^1 , a P^2 és a P^6 védőcsoportok *in situ* eltávolítása. Abban az esetben például, ha P^1 , P^2 és P^6 benzoilcsoportot képvisel, ezeket a csopor-

tokat oldószerben – például metanolban – valamilyen karbonáttal – például kálium-karbonáttal – eltávolíthatjuk, és így (XVI) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő.

Ha (XVI) általános képletű vegyületeket a fentiekben már definiált P^4 és P^5 védőcsoportokkal reagáltatunk, (XVII) általános képletű vegyületeket képezhetünk.

Az R^3 csoportot ezután az ezen a területen járatos szakemberek számára kézenfekvő módszerek alkalmazásával be lehet vinni a molekulába, majd a vegyületből a fentiekben tárgyalt A) eljárásban ismertetett módon el lehet távolítani a védőcsoportot.

Az (I) általános képletű vegyületek speciális optikai izomereit elő lehet állítani hagyományos eljárások alkalmazásával, például megfelelő aszimmetrikus kiindulási anyagból a leírásban ismertetett eljárások bármelyike szerint végrehajtott szintézissel vagy megfelelő esetben az (I) általános képletű vegyületek izomereit tartalmazó elegy hagyományos módon – például frakcionált kristályosítással vagy kromatografálással – végzett szétválasztása útján.

A fentiekben ismertetett általános eljárásváltozatok alkalmazásával az (I) általános képletű vegyületeket só – előnyös esetben farmakológiailag elfogadható só – formájában kapjuk meg. Kívánt esetben ezeket a sókat hagyományos eljárások alkalmazásával át lehet alakítani a megfelelő szabad bázisokká.

Az (I) általános képletű vegyületek farmakológiai szempontból elfogadható savaddíciós sóit előállíthatjuk olyan módon, hogy az (I) általános képletű vegyületeket megfelelő oldószer – például acetonitril, aceton, kloroform, etil-acetát vagy valamilyen alkohol, például metanol, etanol vagy izopropanol – jelenlétében megfelelő savval reagáltatjuk. Farmakológiai szempontból elfogadható bázisaddíciós sókat hasonló módon, az (I) általános képletű vegyületek megfelelő bá-

zissal való kezelésével lehet előállítani. Farmakológiai szempontból elfogadható sók hagyományos módszerek alkalmazásával készíthetők más sóból is, beleértve más, farmakológiai szempontból elfogadható sókat is.

A találmányt a továbbiakban – minden korlátozási szándék nélkül – a következő intermedierekkel és példákkal szemléltetjük.

Nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás műveleteknél szokásos körülményeket alkalmaztunk az alábbiak szerint.

Szokásosan alkalmazott automatizált preparatív nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás oszlop, a kromatografálásnál alkalmazott körülmények és a kromatografáláshoz felhasznált eluálószer

Az automatizált preparatív nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás (autoprep. HPLC) műveleteket 100 mm magas, 22 mm belső átmérőjű Supelco ABZ+ 5 μ m oszlopon hajtottuk végre. Eluálószerként olyan oldószerelegyet alkalmaztunk, amely i) 0,1% vizes hangyasavoldatból és ii) 0,05%-os acetonitriles hangyasavoldatból állt. A 4 ml per perc térfogatsebességgel áramoltatott eluens összetételét az ii) komponens százalékos mennyiségével adjuk meg. Más értelmű utalás hiányában úgy jártunk el, hogy az eluensben a ii) komponens koncentrációját 20 perc alatt 0%-ról 95%-ra növeltük.

LC/MS módszer

Ennél a módszernél egy 3,3 cm magasságú, 4,6 mm belső átmérőjű ABZ+PLUS oszlopot alkalmaztunk. Eluálószerként a következő oldószereket használtuk fel: A) 0,1 térf.% hangyasavat és 0,077 vegyes% ammónium-acetátot tartalmazó vizes oldatot és B) 0,05 térf.% hangyasavval adalékolt, acetonitrilt és vizet 95:5 térf.%-ban tartalmazó elegyet. Az oldószerek térfogatsebessége 1 ml/min volt. A koncentrációgrádienszt illetően a következő előírást alkalmaztuk:

100% A) komponens 0,7 percig; A) és B) komponensekből álló elegy, amelyben a B) komponens koncentrációja 3,5 perc alatt 0%-ról 100%-ra változik; a B) komponens koncentrációjának 100%-on való tartása 3,5 percig, majd az A) komponens 100%-os koncentrációértékének visszaállítása 0,3 perc alatt. A módszernél mikrotömegek vizsgálatára alkalmas „platform” spektrométert alkalmaztunk elektroporlasztásos ionizációs üzemmódban, pozitívion/negatívion átváltással, a 80-1000 atomtömegegység-tartományban.

Nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás módszer

A nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás analitikai módszer szerint 150 mm magas, 4,6 mm belső átmérőjű inertszil ODS2 oszlopot alkalmaztunk. Az eluáláshoz

A) 0,1 térf.% foszforsavat; és

B) 0,1 térf.% foszforsavat magában foglaló, acetonitrilt és vizet 95:5 térfogatszázalékban tartalmazó elegyet használtunk, 1,0 ml/min térfogatsebességgel.

A koncentrációgradienst illetően a következő előírást alkalmaztuk: 100% A) komponens 2 percig; A) és B) komponensekből álló elegyek alkalmazása, amelyekben a B) komponens koncentrációja 40 perc alatt 0%-ról 100%-ra változik; a B) komponens koncentrációjának 100%-on való tartása 10 percig.

A flash-kromatografálást Merck-szilikagélen (Merck 9385) vagy Merck-féle alumínium-oxiddal (Merck 1077).

1. intermedier

Ditiokarbonsav-[O-(6R-metoxi-2,2-dimetil-tetrahidro(3aR,6aR)-furo[3,4-b][1,3]dioxol-4R-il]-metil]-észter-(S-metil)-észter

70 ml vízmentes tetrahidrofuranban feloldottunk 5,20 g [6R-metoxi-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il]-metanolt, majd az így kapott oldatot nitrogénatmoszférában 22 °C-on 1,20 g mennyiségű, 10 perc alatt részletekben beadagolt 60%-os olajos nátrium-hidrid-szuszpenzióval kezeltük. 20 perc eltelte után beadagoltunk 5 ml (6,33 g) szén-diszulfidot, majd a keletkezett elegyet 22 °C-on további 20 percig kevertük. Ezután 2 ml jód-metánt adagoltunk be, és a kapott elegyet további 0,5 óra hosszat 22 °C-on tartottuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítottuk. A maradékot 80 ml vízzel kezeltük és etil-acetáttal extraháltuk. Az egyesített etil-acetátos extraktumokat nátrium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. Ilyen módon 8,60 g mennyiségben halványsárga, olaj-szerű anyag formájában kaptuk meg a terméket.

TLC SiO₂ (ciklohexán-éter = 1:1) R_f = 0,62.

2. intermedier

(3aR,4R,6aR)-4-Metoxi-2,2-dimetil-6-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol

20 ml diklór-metánban 4,29 g 1,3-dibróm-5,5-dimetil-hidantoint szuszpendáltunk. A szuszpenzióhoz hozzáadtunk 10 ml (körülbelül 80 ekvivalens) hidrogén-fluorid-piridin-komplexet. Az elegyet nitrogénatmoszférában -70 °C-ra hűtöttük, majd beadagoltunk 10 ml diklór-metánban feloldva 1,472 g ditiokarbonsav-[O-(6R-metoxi-2,2-dimetil-tetrahidro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il-metil]-észter-(S-metil)-észtert. Az elegyet ezután 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékleten kevertük, majd 250 ml mennyiségű, 10 g nátrium-metabiszulfidot tartalmazó 2 M nátrium-karbonát-oldatnak az elegyhez való lassú hozzáadásával a reakciót befagyasztottuk. Ezt követően beadagoltunk 60 ml diklór-metánt, és a vizes fázist további 100 ml mennyiségű

diklór-metánnal extraháltuk. Az egyesített diklór-metános extraktumokat 5%-os nátrium-metabitszulfid-oldattal és 2 M nátrium-karbonát oldattal mostuk, nátrium-szulfáttal szárítottuk majd vákuumban bepároltuk. A maradékot flash-kromatográfiás módszerrel 150 g szilikagélen tisztítottuk. Eluálószerként ciklohexán és dietil-éter (4:1-2:1) elegyeit használtuk. Ilyen módon 650 mg mennyiségben tiszta, olajszerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

TLC SiO₂ (ciklohexán-éter = 1:1) R_f = 0,5.

2. intermediér (alternatív módszerrel)

20 ml diklór-metánban feloldottunk 1 g trifluor-metánszulfonsav-6R-metoxi-2,2-dimetil-tetrahidro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il-metil-észtert, majd az így kapott oldatot 1,12 g trisz(dimetil-amino)-szulfónium-trifluor-metoxiddal kezeltük, és az így keletkezett elegyet nitrogénatmoszférában 22 °C-on 26 óra hosszat kevertük. Az oldatot a vákuumban bepároltuk, és a bepárlási maradékot flash-kromatográfiás módszerrel szilikagélen (25 g) tisztítottuk. Eluálószerként ciklohexán és dietil-éter 4:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 237 mg mennyiségű átlátszó, olajszerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

3. intermediér

Ecetsav-(2R,4R-diacetoxi-5R-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahid-rofuran-3R-il]-észter (α anomer) és

Ecetsav-(2S,4R-diacetoxi-5R-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahid-rofuran-3R-il]-észter (β anomer)

10 ml mennyiségű, trifluor-ecetsavat és vizet 9:1 arányban tartalmazó elegyben feloldottunk 0,61 g (3aR,4R,6R,6aR)-4-metoxi-2,2-dimetil-6-(trifluor-metoxi)-metil-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxolt,

majd az így kapott oldatot 22 °C-on egy óra hosszat állni hagytuk. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk, és a maradékot toluollal együtt bepároltuk. A bepárlási maradékot feloldottuk 15 ml diklór-metánt és 5 ml piridint tartalmazó elegyben, majd beadagoltunk 5 mg 4-dimetil-amino-piridint és 3 ml ecetsavanhidridet. Az oldatot 22 °C-on 17 óra hosszat állni hagytuk, majd vákuumban bepároltuk. A bepárlási maradékot feloldottuk 150 ml etil-acetátban, az oldatot 2 M sósavoldattal és 8%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, nátrium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. 30 g szilícium-dioxidon flash-kromatografálást hajtottunk végre. Eluálószerként ciklohexán és dietil-éter (3:1-1:1) térfogatarányú elegyeit használtuk fel. Először 237 mg ecetsav-[2S,4R-diacetoxi-5R-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahidrofuran-3R-il]-észtert (β -anomer), majd 202 mg ecetsav-[2R,4R-diacetoxi-5R-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahidrofuran-3R-il]-észtert (α -anomer) kaptunk.

(β -anomer): tömegspektrum: m/z 362 (MNH_4^+).

(α -anomer: tömegspektrum: m/z 362 (MNH_4^+).

4. intermediér

Ecetsav-[4R-acetoxi-5R-metoxi-2R-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahidrofuran-3R-il]-észter

100 ml metanolban feloldottunk 6,67 g (3aR,4R,6R,6aR)-4-metoxi-2,2-dimetil-6-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]-dioxolt. A kapott oldatot 3,0 ml koncentrált sósavval kezeltük, majd az elegyet visszafolyatás közben 65 óra hosszat forraltuk. 24 és 48 óra elteltével ledesztilláltunk 20-20 ml metanolt, és helyette friss metanolt adtunk a reakcióelegyhez. Az oldatból az oldószert vákuumban elpárologtattuk, és a maradékot 10 ml piridinnel együtt bepároltuk. A bepárlási maradékot feloldottuk 150 ml diklór-metán és 15

ml piridin elegyében. Beadagoltunk körülbelül 20 mg 4-(dimetil-amino)-piridint és 9 ml ecetsavanhidridet, majd az oldatot 22 °C-on 24 óra hosszat állni hagytuk. Az oldószereket vákuumban elpárolgtattuk, és a maradékot 150 ml 8%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kezeltük, majd 2x150 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves extraktumokat nátrium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. A bepárlási maradékot 300 g szilícium-dioxidon flash-kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Az eluálást ciklohexán és dietil-éter (2:1-1:1) térfogatarányú elegyeivel végeztük. Ilyen módon 2,45 g mennyiségben, színtelen, olajszerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

TLC SiO₂ (éter) R_f = 0,72.

5. intermedier

Ecetsav-[4R-acetoxi-2R-(6-klór-purin-9-il)-5R-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahydrofuran-3R-il]-észter

0,770 g 6-klór-purint, 4 ml (18,96 mmol) 1,1,1,3,3,3-hexametil-diszilazánt és 10 ml toluolt tartalmazó elegyet nitrogénatmoszférában visszafolyatás közben 3 óra hosszat forraltunk. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk, és a maradékot 10 ml toluollal együtt bepároltuk. A bepárlási maradékot felvettük 12 ml vízmentes acetonitrillel. Az így kapott elegyet 425 mg ecetsav-[2S,4R-diacetoxi-5R-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahydrofuran-3R-il]-észterrel, 0,28 ml 1,8-diazabicyclo-undec-7-énnel és 0,41 ml trimetil-szilil-trifluor-metánszulfonáttal kezeltük. A kapott elegyet 22 °C-on nitrogénatmoszférában 20 óra hosszat kevertük, majd visszafolyatás közben 2 órán át forraltuk. A kapott narancsszínű oldatot 20 °C-ra hűtöttük, 100 ml 8%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntöttük és etil-acetáttal extraháltuk. A szerves extraktumokat nátrium-szulfáttal szárítottuk, vákuumban be-

pároltuk, és a bepárlási maradékot 60 g szilícium-dioxidon flash-kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként ciklohexán és dietil-éter (1:1-1:4) elegyeit használtuk. Ilyen módon 345 mg mennyiségben kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

TLC SiO₂ (Et₂O) R_f = 0,6.

5. intermedier (alternativ módszerrel)

0,31 g 6-klór-purint, 2 ml 1,1,1,3,3,3-hexametil-diszilazánt és 6 ml toluolt tartalmazó elegyet nitrogénatmoszférában visszafolyatás közben 2 óra hosszat forraltunk. Az oldószert vákuumban elpárolagtattuk, és a maradékot vízmentes toluollal együtt bepároltuk. A szilárd maradékot 12 ml vízmentes acetonitrilben feloldottunk, és az oldathoz 0,29 g ecetsav-[4R-acetoxi-5R-metoxi-2R-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahydro-furán-3R-il]-észtert, 0,24 ml 1,8-diazabiciklo-undec-7-ént és 0,35 ml trimetil-szilil-trifluor-metán-szulfonátot adtunk. A keletkezett oldatot nitrogénatmoszférában visszafolyatás közben 2 óra hosszat forraltuk, majd lehűtöttük és 22 °C-on 17 órán át állni hagytuk. Ezután beadagoltunk 0,35 ml trimetil-szilil-trifluor-metán-szulfonátot, majd az oldatot nitrogénatmoszférában további 5 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Ezután az oldathoz 30 ml 8%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adtunk, és az így keletkezett elegyet diklór-metánnal extraháltuk. A szerves extraktumokat nátrium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. Az így kapott sötét, olaj-szerű anyagot 25 g szilícium-dioxidon flash-kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként ciklohexán és dietil-éter (1:1-1:4) térfogatarányú elegyeit használtuk. Ilyen módon 304 mg mennyiségben kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

Tömegspektrum: m/z = 439/441 (MH⁺).

6. intermedier

(2R,3R,4S,5R)-2-(6-Klór-purin-9-il)-5-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahidrofurán-3,4-diol

6 ml metanolban feloldottunk 345 mg ecetsav-[4R-acetoxi-2R-(6-klór-purin-9-il)-5R-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahidrofurán-3R-il]-észtert, az oldatot 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékletre hűtöttük, majd beadagoltunk 0,25 ml terc-butil-amint. A kapott oldatot 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékleten egy óra hosszat állni hagytuk, majd vákuumban szárazra pároltuk. Ilyen módon 265 mg mennyiségben, színtelen, habszerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

TLC SiO₂ (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1) R_f = 0,31.

7. intermedier

Ecetsav-[4R-acetoxi-2R-(6-klór-2-metil-purin-9-il)-5R-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahidrofurán-3R-il]-észter

0,734 g 6-klór-2-metil-purin-hidrokloridot, 7 ml 1,1,1,3,3,3-hexametil-diszilazidot és 20 ml vízmentes toluolt tartalmazó elegyet nitrogénatmoszférában visszafolyatás közben 1,5 óra hosszat forraltunk. Az elegyből vákuumban elpárologtattuk az oldószert, és a maradékot toluollal együtt bepároltuk. A bepárlási maradékot feloldottuk 15 ml vízmentes acetonitrilben. Az oldathoz hozzáadtunk 0,566 g ecetsav-[4R-acetoxi-5R-metoxi-2R-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahidrofurán-3R-il]-észtert, 0,48 ml 1,8-diazabicikloundec-7-ént és 1,03 ml trimetil-szilil-trifluor-metánszulfonátot, a keletkezett elegyet 22 °C-on 10 percig kevertük, majd nitrogénatmoszférában visszafolyatás közben két óra hosszat forraltuk. További (0,7 ml) trifluor-metánszulfonát-mennyiség beadagolása után az oldatot nitrogénatmoszférában visszafolyatás közben további 1,5 óra hosszat forraltuk. A sötét elegyhez hozzáadtunk 100 ml 8%-os vizes nátrium-hidrogén-kar-

bonát-oldatot, majd az így kapott elegyet etil-acetáttal extraháltuk. A szerves extraktumokat nátrium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. A bepárlási maradékot 60 g szilícium-dioxidon flash-kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként dietil-étert használtunk. Ilyen módon 290 mg mennyiségű terméket kaptunk.

TLC SiO₂ (Et₂O) R_f = 0,17.

8. intermedier

2-(2S-Hidroxi-(S)-ciklopentil)-izoindol-1,3-dion

1,20 g (1S,2S)-2-amino-ciklopentanol-hidrokloridot feloldottunk egy olyan oldatban, amely 497 mg nátrium-metoxidot és 10 ml metanolt tartalmazott. Az így kapott oldatot szűrtük és vákuumban bepároltuk. A bepárlási maradékot 30 ml toluolban feloldottuk, az oldathoz 1,55 g ftálsavanhidridet adtunk, és a keletkezett elegyet visszafolyatás közben 24 óra hosszat forraltuk. Az elegy lehűlése után etil-acetátot adagoltunk be, és az így kapott elegyet szűrtük. A szűrletet vákuumban bepároltuk, és a bepárlási maradékot 40 g szilícium-dioxidon flash-kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 2:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 1,08 g mennyiségben, színtelen, szilárd anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

Tömegspektrum: m/z 232 (MH⁺).

9. intermedier

2-(2S-Fluor-(S)-ciklopentil)-izoindol-1,3-dion

3,42 g 2-(2S-hidroxi-(S)-ciklopentil)-izoindol-1,3-diont feloldottunk 55 ml vízmentes diklór-metánban, majd az oldathoz hozzáadtunk 3,43 ml dietil-amino-kén-trifluoridot. Az így keletkezett oldatot nitrogénatmoszférában visszafolyatás közben 72 óra hosszat forral-

tuk. Az oldatot ezután óvatosan 100 ml 8%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntöttük, és a szerves fázist elválasztottuk. A vízes fázist további diklór-metán-mennyiséggel extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítésük után magnézium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. A bepárlási maradékot 100 g szilícium-dioxidon flash-kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Az eluálást ciklohexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével végeztük. Ilyen módon 1,25 g mennyiségben, krémszínű por alakjában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

Tömegspektrum: m/z 234 (MH^+), 251 (MNH_4^+).

10. intermediér

(1S,2S)-2-Fluor-ciklopentil-amin-hidroklorid

6,75 g 2-(2S-fluor-(S)-ciklopentil)-izoindol-1,3-diont, 1,55 ml hidrazin-hidrátot és 200 ml etanolt tartalmazó elegyet 1,55 ml vízzel kezeltünk, majd az így kapott elegyet visszafolyatás közben 4 óra hosszat forraltuk. Az elegyet ezután 20 °C-ra hűtöttük le és szűrtük. A szűrlethez 1-es pH-érték eléréséig koncentrált sósavat adtunk. Az oldatot vákuumban bepároltuk, és a bepárlási maradékot vízzel felvettük. Az így kapott elegyet szűrtük, és a szűrletet vákuumban bepároltuk. A bepárlási maradékot etil-acetát és metanol 3:1 térfogatarányú elegyből – forrón végrehajtott szűrés után – átkristályosítottuk. Ilyen módon 2,59 g mennyiségben, piszkosfehér szilárd anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

NMR δ (DMSO): 8,3 (3H, széles s, $-NH_3^+$), 5,04 (1H, dm, CHF , J F-C-H, 52 Hz), 3,49 (1H, széles dm, CH , J F-C-C-H 20 Hz) és 2,2-1,4 (6H, m, $3 \times CH_2$).

11. intermediér{6R-[6-Ciklopentil-amino)-purin-9-il]-2,2,-dimetil-tetrahidro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il}-metanol

3 g {2,2-dimetil-6R-[6-klór-purin-9-il]-tetrahidro(3aR,6aR)furo-[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il}-metanolt és 50 ml ciklopentil-amint tartalmazó oldatot visszafolyatás közben 8 óra hosszat forraltunk. Az oldatot a környezet hőmérsékletére hűtöttük, majd vákuumban bepároltuk, és a bepárlási maradékot 250 g szilikagélt tartalmazó oszlopra vittük. Az eluálást etil-acetát és metanol 20:1 térfogatarányú elegyével végeztük. Ilyen módon 3,87 g mennyiségben sárga, habszerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

NMR δ (DMSO): 8,4 (1H, s, -CH), 8,26 (1H, széles s, CH), 7,85 (1H, széles s, NH), 6,19 1H, d, CH), 5,4 (1H, dd, CH), 5,37 (1H, széles s, OH), 5,03 (1H, dd, CH), 4,57 (1H, széles s, CH), 4,28 (1H, m, CH), 3,60 (2H, m, CH₂), 1,99 (2H, m, CH₂), 1,8-1,55 (9H, 3xCH₂ + CH₃) és 1,38 (3H, s, CH₃).

12. intermediérCiklopentil-{9-[2,2-dimetil-6R-(2,2,2-trifluor-etoxi-metil)-tetrahidro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il]-9H-purin-6-il}-amin

5 ml tetrahidrofuránban feloldottunk 230 mg {6R-[6-(ciklopentil-amino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahidro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il}-metanolt, majd az így kapott oldatot nitrogénatmoszférában 0 °C-on 0,23 ml (186 mg) tri(n-butyl)-foszfinnal és 0,07 ml (92 mg) 2,2,2-trifluor-etanollal, majd 232 mg 1,1'-aza-dikarbonil-dipiperidinnel kezeltük. A keletkezett elegyet 0 °C-on 10 percig kevertük, majd 18 óra hosszat 22 °C-on tartottuk. Az elegyet ezután 24 órán át 50 °C-on tartottuk, majd 22 °C-ra hűtöttük. Az oldószert vákuumban elpárologtattuk. A maradékot flash-kromatográfiás mód-

szerrel 20 g szilícium-dioxidon tisztítottuk. Eluálószerként etil-acetátot használtunk. Így 110 mg mennyiségben, szalmaszínű, habszerű vegyület formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

TLC szilikagél (etil-acetát) $R_f = 0,45$.

13. intermedier

{2,2-Dimetil-6R-[6-(tetrahydro-piran-4-il-amino)-purin-9-il]-tetrahydro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il}-metanol

15 ml propán-2-olban feloldottunk 2,00 g {2,2-dimetil-6R-[6-klór-purin-9-il]-tetrahydro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il}-metanolt, 926 mg tetrahidropiran-4-il-amin-hidrokloridot és 2,67 ml diizopropil-etil-amint. A kapott oldatot nitrogénatmoszférában visszafolyatás közben 24 óra hosszat forraltuk, majd hagytuk lehűlni a környezet hőmérsékletére. Borostyánszínű oldatot kaptunk, amelyet vákuumban bepároltunk. A bepárlási maradékként kapott barna, olajszerű anyagot 115 g szilícium-dioxidon flash-kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként etil-acetát és metanol 195:5 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 2,2 g mennyiségben fehér, habszerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

TLC SiO_2 (metanol:etil-acetát = 5:195), $R_f = 0,30$.

14. intermedier

{9-[2,2-Dimetil-6R-(2,2,2-trifluor-etoxi-metil)-tetrahydro-(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il]-9H-purin-6-il}-(tetrahydro-piran-5-il)-amin

10 ml tetrahidrofuránban feloldottunk 400 mg {2,2-dimetil-6R-[6-(tetrahydro-piran-4-il-amino)-purin-9-il]-tetrahydro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il}-metanolt, majd az így kapott oldatot 0 °C-on

nitrogénatmoszférában először 0,38 ml (310 mg) tri(n-butil)-foszfinnal és 0,11 ml (153 mg) 2,2,2-trifluor-etanollal, majd 387 mg 1,1'-aza-dikarbonil-dipiperidinnel kezeltük, és a kapott elegyet 0 °C-on 10 percig kevertük. Az elegyet ezután 22 °C-on egy óra hosszat, majd 50 °C-on 18 órán át kevertük, ezután lehűtöttük 22 °C-ra, és az oldószert vákuumban elpárologtattuk. A maradékot 30 g szilícium-dioxidon kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Az eluálást metanol és diklór-metán 0,35:10 térfogatarányú elegyével végeztük. Így szalmaszínű, olajszerű anyagot kaptunk, amelyet 20 g alumínium-oxidon kromatografálással tovább tisztítottunk. Eluálószerként etil-acetát és ciklohexán 7:3 térfogatarányú elegyét használtuk. Így 113 mg mennyiségben fehér, habszerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

TLC SiO₂ (CH₂Cl₂:MeOH = 200:7) R_f = 0,31.

15. intermedier

Metánszulfonsav-[6R-(6-klór-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahidro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il-metil]-észter

20 ml diklór-metánban feloldottunk 500 mg {2,2-dimetil-6R-[6-klór-purin-9-il]-tetrahidro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il}-metanolt, és az így kapott oldatot 0 °C-on nitrogénatmoszférában 0,32 ml (232 mg) trietil-aminnal és 0,15 ml metánszulfonil-kloriddal kezeltük. A keletkezett elegyet 0 °C-on 0,5 óra hosszat kevertük, majd 20 ml 8%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntöttük. A szerves fázist elválasztottuk, nátrium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. Ilyen módon 577 mg mennyiségben fehér, habszerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

TLC szilikagél (etil-acetát) R_f = 0,43.

16. intermedierMetánszulfonsav-{6R-[6-(benzil-oxi)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahidro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il-metil}-észter

100 ml tetrahidrofuránban feloldottunk 1,60 ml (1,675 g) benzil-alkoholt. Az oldatba nitrogénatmoszférában 0 °C-on részletekben beadagoltunk 626 mg 60%-os olajos nátrium-hidrid-szuszpenziót, majd a kapott elegyet 0 °C-on 0,5 óra hosszat kevertük. Ezután beadagoltunk 5,70 g mennyiségű, 100 ml tetrahidrofuránban feloldott metánszulfonsav-[6R-(6-klór-purin-9-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il-metil]-észtert. A keletkezett elegyet 0 °C-on két óra hosszat, majd 22 °C-on 3 napig kevertük. Ezután beadagoltunk 100 ml foszfátpuffert (pH = 6,5) és 100 ml vizet. A kapott elegyet etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumokat egyesítésük után nátrium-szulfáttal szárítottuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtattuk. Ilyen módon 6,67 g mennyiségben szalmaszínű, viszkózus, mézgaszerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

TLC SiO₂ (etil-acetát:ciklohexán = 7:3) R_f = 0,35.

17. intermedier6-(Benzil-oxi)-9-[2,2-dimetil-6R-(2,2,2-trifluor-etoxi-metil)-tetrahidro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il]-9H-purin

1,13 ml (1,549 g) 2,2,2-trifluor-etanolt nitrogénatmoszférában 563 mg 60%-os olajos nátrium-hidrid-szuszpenzióval kezeltünk 50 ml dimetil-formamidban, majd a kapott elegyet 22 °C-on 0,5 óra hosszat kevertük. Az oldathoz hozzáadtunk 6,67 g mennyiségű, 50 ml dimetil-formamidban feloldott metánszulfonsav-{6R-[6-(benzil-oxi)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahidro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il-metil}-észtert, majd a kapott elegyet 22 °C-on 18 óra hosszat kevertük. Ez-

után beadagoltunk 100 ml foszfátpuffert (pH = 6,5) és 300 ml vizet, és a kapott elegyet etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumokat egyesítésük után először vízzel, majd vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk és nátrium-szulfáttal szárítottuk. A vákuumbepárlás után kapott maradékot 100 g szilícium-dioxidon flash-kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként etil-acetát és ciklohexán először 1:3, majd 1:2 térfogatarányú elegyeit használtuk. Ilyen módon 1,30 g mennyiségben, színtelen, olajszerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

TLC szilikagél (etil-acetát:ciklohexán = 2:3) $R_f = 0,27$.

18. intermedier

9-[2,2-Dimetil-6R-(2,2,2-trifluor-etoxi-metil)-tetrahidro-(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il]-1,9-dihidro-purin-6-on

30 ml etanolban feloldottunk 1,50 g 6-benzil-oxi-9-[2,2-dimetil-6R-(2,2,2-trifluor-etoxi-metil)-tetrahidro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il]-9H-purint, majd az így kapott oldatot 350 mg mennyiségű, 50% vizet tartalmazó, 10%-os szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogéneztek. Az elegyet 35 perc elteltével Hyflo-n átszűrtük, majd metanollal óvatosan mostuk. A szűrletet és a folyadékokat egyesítésük után vákuumban bepároltuk. Ilyen módon 636 mg mennyiségű fehér, szilárd anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

Tömegspektrum: m/z 391 (MH^+).

19. intermedier

6-Klór-9-[2,2-dimetil-6R-(2,2,2-trifluor-etoxi-metil)-tetrahidro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il]-9H-purin

10 ml acetonitrilben feloldottunk 616 mg 9-[2,2-dimetil-6R-

-(2,2,2-trifluor-etoxi-metil)-tetrahidro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il]-1,9-dihidro-purin-6-ont, valamint 193 mg 4-(dimetil-amino)-piridint, majd az így kapott oldathoz nitrogénatmoszférában keverés közben hozzáadtunk 0,44 ml (726 mg) foszfor(III)-oxi-kloridot. Az így keletkezett elegyet 0,5 óra hosszat visszafolyatás közben forraltuk. Ezután további – körülbelül 0,2 ml mennyiségű – foszfor(III)-oxi-kloridot adagoltunk be, és a keletkezett elegyet további 0,5 óra hosszat visszafolyatás közben forraltuk, majd 22 °C-ra hűtöttük, 18 óra hosszat állni hagytuk, és ezt követően hűtés közben 6 ml trietil-amint és 6 ml jeget tartalmazó elegybe öntöttük. A vizes fázist a pH = 1 érték eléréséig koncentrált sósavval megsavanyítottuk, majd etil-acetáttal extraháltuk. A szerves extraktumokat egyesítésük után vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, nátrium-szulfáton szárítottuk és vákuumban bepároltuk. Így 1,3 g mennyiségű barna, olajszerű anyagot kaptunk, amelyet 30 g Merck 9385 szilícium-dioxidon kromatografálva tisztítottunk. Az eluálást metanol és diklór-metán 2:98 térfogatarányú elegyével végeztük. Ilyen módon 73 mg mennyiségben, nyersgyapjú színű, habszerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

TLC szilikagél (metanol:diklór-metán = 2,98) R_f = 0,37.

20. intermedier

(2R,3R,4S,5R)-2-(6-klór-purin-9-il)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi-metil) tetrahidrofuran-3,4-diol

10 ml trifluor-ecetsavban feloldottunk 754 mg 6-klór-9-[2,2-dimetil-6R-(2,2,2-trifluor-etoxi-metil)-tetrahidro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il]-9H-purint, majd az így kapott oldatot -10 °C-on nitrogénatmoszférában 1,0 ml vízzel kezeltük. A keletkezett elegyet -10 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten 1,5 óra hosszat kevertük. Az oldó-

szert vákuumban 20 °C-on elpárologtattuk, és a kapott maradékot diklór-metánt, etanolt és ammóniát 10:8:1 térfogatarányban tartalmazó eleggyel (30 ml) kezeltük. Az oldószert vákuumban eltávolítva olajszerű anyagot kaptunk, amelyet 30 g szilícium-dioxidon kromatografáltunk. Eluálószerként metanol és diklór-metán 5:95 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 483 mg mennyiségben 71%-os hozammal, színtelen, habszerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

TLC szilikagél (metanol:diklór-metán = 5:95) $R_f = 0,26$.

21. intermediér

{2,2-Dimetil-6R-[6-(tetrahidropiran-4-il-amino)-purin-9-il]-tetrahidro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il}-metanol

8,25 g benzoessav-[3R,4R-bisz(benzoil-oxi)-5R-(2,6-diklór-purin-9-il)-tetrahidrofuran-2R-il]-észtert, 1,92 g tetrahidropiran-4-il-amin-hidrokloridot, 5,5 ml diizopropil-etil-amint és 100 ml izopropanolt tartalmazó elegyet nitrogénatmoszférában visszafolyatás közben 1,5 óra hosszat forraltunk. A kapott oldatot vákuumban bepároltuk, és a bepárlási maradékot 150 ml metanolban feloldott 4,5 g mennyiségű kálium-karbonáttal kezeltük. Az elegyet 21 °C-on tartottuk 24 óra hosszat, majd beadagoltunk még 4,5 g kálium-karbonátot, és a keverést 21 °C-on 64 órán át folytattuk. Az oldószert vákuumban elpárologtattuk, és a maradékot a flash-kromatográfiás tisztítás előtt 250 g szilícium-dioxidban abszorbeáltuk. Az eluálást diklór-metán, metanol és ammónia 90:10:1 térfogatarányú elegyével végeztük. Így 3,7 g mennyiségű piszkosfehér, habszerű anyagot kaptunk, amelyet feloldottunk 60 ml acetonban. Az így kapott elegyet 2,0 g p-toluolszulfonsav-monohidráttal és 6 ml 2,2-dimetoxi-propánnal kezeltük. A keletkezett elegyet 22 °C-on egy éjszakán át kevertük. A fehér

szuszpenziót vákuumban bepároltuk, és a maradékot 8%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és etil-acetát között megosztottuk. A vizes fázist etil-acetáttal tovább extraháltuk, majd a szerves extraktumokat egyesítésük után először vízzel, majd vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, nátrium-szulfáton szárítottuk és vákuumban bepároltuk. Az így kapott habszerű anyagot 100 g szilícium-dioxidon flash-kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként etil-acetátot alkalmaztunk. Ilyen módon 3,49 g mennyiségben, színtelen, habszerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

TLC szilikagél (etil-acetát) $R_f = 0,23$.

22. intermedier

{9-[6R-[3-(terc-butil-dimetil-szilanil-oxi)-propoxi-metil]-2,2-dimetil-tetrahidro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il]-2-klór-9H-purin-6-il}-(tetrahidropiran-4-il)-amin

5 ml vízmentes dimetil-formamidban feloldottunk 720 mg terc-butil-(3-jód-propoxi)-dimetil-szilánt, majd az így kapott oldathoz nitrogénatmoszférában, jeges hűtés alkalmazása mellett hozzáadtunk 150 mg 60%-os olajos nátrium-hidrid-diszperziót. Egy óra elteltével a sárga színű elegyet 540 mg {2,2-dimetil-6R-[6-(tetrahidropiran-4-il-amin)-purin-9-il]-tetrahidro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il}-metanollal kezeltük, majd az így keletkezett elegyet a környezet hőmérsékletén 17 órán át kevertük. Ezután beadagoltunk 0,5 ml ecetsavat, és az így kapott elegyet egy órán át kevertük, majd 15 ml vizes nátrium-klorid-oldatba öntöttük. A vizes elegyet etil-acetáttal extraháltuk, majd a szerves extraktumokat egyesítésük után először vízzel, majd vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, nátrium-szulfáttal szárítottuk, és vákuumban bepároltuk. Ilyen módon sárga, olajszerű anyagot kaptunk, amelyet 5 cm átmérőjű, szilícium-dioxiddal töltött

oszlopon flash-kromatográfiás módszerrel tisztítottunk. Eluálószerként toluol, etanol és trietil-amin 95:5:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Az eluálást egy 3 cm átmérőjű oszlopon megismételve 269 mg halványsárga, olajszerű anyagot kaptunk.

TLC szilikagél (toluol:etanol:triethyl-amin = 90:10:1) $R_f = 0,39$.

23. intermedier

3-{6R-[2-Klór-6-(tetrahidropiran-3-il-amino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahidro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il-metoxi}-propan-1-ol

4 ml vízmentes tetrahidrofuranban feloldottunk 420 mg (9-{6R-[3-(terc-butyl-dimetil-szilanil-oxi)-propoxi-metil]-2,2-dimetil-tetrahidro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il}-2-klór-9H-purin-6-il)-(tetrahidropiran-4-il)-amint, majd az így kapott oldatot 12 ml 1 M tetrahidrofuranos tetra-(n-butyl-ammónium-fluorid-oldattal kezeltük. A keletkezett sárga oldatot a környezet hőmérsékletén 3 órán át kevertük. Az oldatot vákuumban elpárologtattuk, és a maradékot 20 g szilícium-dioxiddal töltött oszlopon flash-kromatográfálással tisztítottuk. Eluálószerként toluol, etanol és trietil-amin 90:10:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 299 mg mennyiségben, színtelen, mézgaszerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

TLC szilikagél (toluol:etanol:triethyl-amin = 90:10:1) $R_f = 0,28$.

24. intermedier

{2-Klór-9-[6R-(3-fluor-propoxi-metil)-2,2-dimetil-tetrahidro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il]-9H-purin-6-il}-(tetrahidropiran-4-il)-amin

3 ml diklór-metánban feloldottunk 280 mg 3-{6R-[2-klór-6-(tetrahidropiran-4-il-amino)-purin-9-il]-2,2-dimetil-tetrahidro(3aR,6aR)-

furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il-metoxi}-propan-1-olt, majd az így kapott oldatot 0,13 ml dietil-amino-kén-trifluoriddal kezeltük. Az így keletkezett halványsárga oldatot 22 °C-on 17 óra hosszat kevertük. A reakcióelegyet 10 ml etil-acetát és 10 ml 2 N nátrium-karbonát-oldat között megosztottuk. A fázisokat elválasztottuk, és a vizes fázist 10 ml etil-acetáttal visszaextraháltuk. A szerves extraktumokat egyesítésük után vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, nátrium-szulfáttal szárítottuk és bepároltuk. Az így kapott halványsárga, olajszerű anyagot 30 g szilícium-dioxidon flash-kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként toluol, etanol és trietil-amin 95:5:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 173 mg mennyiségben, piszkosfehér, habszerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

TLC szilikagél (toluol:etanol:trietil-amin = 90:10:1) $R_f = 0,41$.

25. intermedier

{9-[6R-(3-Fluor-propoxi-metil)-2,2-dimetil-tetrahidro(3aR,6aR)-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il]-9H-purin-6-il}-(tetrahidropiran-4-il)-amin

120 mg {2-klór-9-[6R-(3-fluor-propoxi-metil)-2,2-dimetil-tetrahidro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il]-9H-purin-6-il}-(tetrahidropiran-4-il)-amint, 180 mg mennyiségű, 5%-os szénhordozós palládiumkatalizátorból készített 50%-os vizes pasztát, 120 mg ammóniumformiátot és 25 ml metanolt tartalmazó szuszpenziót nitrogénatmoszférában visszafolyatás közben 18 óra hosszat forraltunk. A szuszpenziót ezután „hyflo”-n átszűrtük, vákuumban bepároltuk, és a maradékot megosztottuk 5 ml etil-acetát és 5 ml víz között. A szerves fázist 5 ml etil-acetáttal visszaextraháltuk. A szerves extraktumokat egyesítésük után vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, nátrium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. A bepárlási maradékként

kapott félig szilárd anyagot körülbelül 5 ml kloroformmal kezeltük, majd a kapott zavaros szuszpenziót nyersgyapotból készült betéten átszűrtük, és a szűrletet vákuumban bepárolva 81 mg mennyiségben fehér, habszerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

TLC szilikagél (toluol:etanol:triethyl-amin = 90:10:1) $R_f = 0,33$.

1. példa

N-(Tetrahidropiran-4-il)-5'-O-trifluor-metil-adenozin előállítása

8 ml izopropanolban 20 órán át forraltunk 170 mg ecetsav-[4R-acetoxi-2R-(6-klór-purin-9-il)-5R-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahidrofuran-3R-il]-észtert 235 mg tetrahidropiran-4-il-amin-hidrokloriddal és 0,35 ml diizopropil-etil-aminnal együtt visszafolyatás közben. Lehűtés után az oldószert vákuumban elpárologtattuk, majd 15 ml telített metanos ammóniaoldatot adagoltunk be, és a keletkezett oldatot 22 °C-on 3 órán át állni hagytuk. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk, és a nyersterméket 6 ml éterrel eldörzsöltük. Ilyen módon 96 mg mennyiségben, színtelen por formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

Tömegspektrum: m/z 420 (MH^+).

Mikroanalízissel mért értékek:

talált, %: C 45,7; H 4,9; N 16,3.

A $C_{16}H_{20}F_3N_5O_5$ összegképlet alapján:

számított, %: C 45,8; H 4,8; N 16,7;

2. példa

N-(2-Piridin-4-il-etil)-5'-O-trifluor-metil-adenozin előállítása

42 mg (2R,3R,4S,5R)-2-(6-klór-purin-9-il)-5-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahidrofuran-3,4-diolt, 58 mg 2-piridin-4-il-etil-amint, 0,124 ml

diizopropil-etil-amint és 5 ml izopropanolt tartalmazó elegyet egy reakcióedényben 17 órán át 80 °C-on tartottunk. Az oldatot nitrogénáramban bepároltuk és autopreparatív nagyteljesítményű folyadék-kromatográfiás eljárással tisztítottuk. Ilyen módon 16 mg mennyiségben, színtelen szilárd anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

Tömegspektrum: m/z 441 (MH^+).

HPLC R_t = 10,39 perc.

3. példa

N-(exo-Biciklo[2.2.1]hept-2-il)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin előállítása

54 mg ecetsav-[4R-acetoxi-2R-(6-klór-purin-9-il)-5R-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahidrofurán-3R-il]-észtert és 55 mg ($\pm$)-exo-nor-bornil-amint, valamint 0,128 ml diizopropil-etil-amint egy reakcióedényben 65 óra hosszat tartottunk 7 ml izopropanolban 80 °C-on. Az oldatokat nitrogénáramban kis térfogatra sűrítettük be, majd beadagoltunk telített metanolos ammóniaoldatot, és az így kapott oldatot 3 órán át állni hagytuk, majd vákuumban bepároltuk, és a bepárlási maradékot SPE patron alkalmazásával kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként először kloroformot, majd etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 51 mg mennyiségben, színtelen, habszerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

Tömegspektrum: m/z 430 (MH^+).

LCMS R_t = 4,16 perc.

4. példa

5'-O-(Trifluor-metil)-adenozin előállítása

53 mg ecetsav-[4R-acetoxi-2R-(6-klór-purin-9-il)-5R-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahidrofuran-3R-il]-észtert feloldottunk 5 ml telített metanolos ammóniaoldatban, majd az így kapott oldatot 22 °C-on 3 napig állni hagytuk. Az anyagot nitrogénatmoszférában lefűvattuk, és a maradékot 10 g szilícium-dioxidon flash-kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként diklór-metán és metanol 9:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 8,3 mg mennyiségben, átlát-szó mézgaszerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyü-letet.

Tömegspektrum: m/z 336 (MH^+).

LCMS Rt = 3,44 perc.

5. példa

2-{9-[3R,4S-Dihidroxi-5R-(trifluor-metoxi-metil-tetrahidrofuran-2R-il)]-9H-purin-6-il-amino}-etánszulfonsav-metil-amid előállítása

53 mg ecetsav-[4R-acetoxi-2R-(6-klór-purin-9-il)-5R-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahidrofuran-3R-il]-észtert 5 ml izopropanolban ke-zeltünk 85 mg 2-amino-etánszulfonsav-metil-amiddal és 0,211 ml diizopropil-etil-aminnal, majd az így kapott elegyet egy reakció-edényben 65 óra hosszat 80 °C-on tartottuk. Az elegy lehűlése után az oldószert nitrogénáramban eltávolítottuk, majd telített metanolos ammóniaoldatot adagoltunk be. Az így kapott oldatot 22 C-on 3 óra hosszat állni hagytuk, majd 5 ml 8%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 5 g szilícium-oxiddal kezeltük. A kapott elegyet vákuum-ban szárazra pároltuk. Az így keletkezett szilárd keveréket 20 g szilícium-dioxidot tartalmazó oszlopra vittük, és diklór-metán, valamint metanol (20:1-5:1) térfogatarányú elegyeivel eluáltuk. Az így kapott színtelen, szilárd anyagot 2 ml metanolból átkristályosítva 20 mg mennyiségben, színtelen kristályok formájában kaptuk meg a cím

szerinti vegyületet.

Tömegspektrum: m/z 457 (MH^+).

LCMS R_t = 3,62 perc.

6. példa

N-Ciklopentil-5'-O-(2,2,2-trifluor-etil)-adenozin előállítása

2 ml trifluor-ecetsavban feloldottunk 100 mg ciklopentil-{9-[2,2-dimetil-6R-(2,2,2-trifluor-etoxi-metil)-tetrahidro(3aR,6aR)furo[3,4-d]-[1,3]dioxol-4R-il]-9H-purin-6-il}-amint, majd az így kapott oldatot -10°C -on nitrogénatmoszférában 0,2 ml vízzel kezeltük, és a keletkezett elegyet -10°C és 0°C közötti hőmérsékleten 4 óra hosszat kevertük. Az oldószert vákuumban 20°C -on eltávolítottuk, és a maradékot diklór-metán, etanol és ammónia 10:8:1 térfogatarányú elegyével kezeltük. Az oldószert vákuumban elpárologtattuk, a maradékot pedig 15 g szilícium-dioxidon flash-kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Az eluálást diklór-metán, etanol és ammónia 100:8:1 térfogatarányú elegyével végrehajtva 60 mg mennyiségben, színtelen, szilárd anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet, amelynek olvadáspontja $74-76^\circ\text{C}$.

TLC szilikagél (diklór-metán:etanol:ammónia = 100:8:1) R_f = 0,29.

Tömegspektrum: m/z 418 (MH^+).

7. példa

N-(Tetrahidropiran-4-il)-5'-O-(2,2,2-trifluor-etil)-adenozin előállítás

2 ml trifluor-ecetsavban feloldottunk 90 mg {9-[2,2-dimetil-6R-(2,2,2-trifluor-etoxi-metil)-tetrahidro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]dioxol-4R-il]-9H-purin-6-il}-(tetrahidropiran-4-il)-amint, majd a kapott ol-

datot nitrogénatmoszférában $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 0,2 ml vízzel kezeltük. A keletkezett elegyet $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten 4 óra hosszát kevertük. Az oldószert vákuumban elpárologtattuk, a maradékot pedig $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on szilícium-dioxidon kromatografálással tisztítottuk. A megmaradt anyagot 15 ml mennyiségű, diklór-metánt, etanolt és ammóniát 10:8:1 térfogatarányban tartalmazó eleggyel kezeltük, majd az oldószert vákuumban elpárologtattuk (15 g). Az eluálást diklór-metán, etanol és ammónia 75:8:1 térfogatarányú elegyével hajtottuk végre. Ilyen módon 69 mg mennyiségben, fehér, szilárd anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet, amelynek az olvadáspontja $80-82\text{ }^{\circ}\text{C}$.

TLC szilikagél (diklór-metán:etanol:ammónia = 75:8:1) $R_f = 0,2$.

8. példa

N-(2R-Hidroxi-ciklopent-(R)-il)-5'-O-(2,2,2-trifluor-etil)-adenozin előállítása

150 mg (2R,3R,4S,5R)-2-(6-klór-purin-9-il)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi-metil)-tetrahidrofuran-3,4-diolt 5 ml izopropanolban nitrogénatmoszférában kezeltünk 82 mg (1R,2R)-2-amino-ciklopentanollal és 0,28 ml (210 mg) diizopropil-etil-aminnal, majd a kapott elegyet visszafolyatás közben 18 óra hosszát forraltuk. Az oldószert vákuumban elpárologtattuk, és a maradékot 30 g szilícium-dioxidon kromatografálva tisztítottuk. Az eluálást diklór-metán, etanol és ammónia 100:10:1 térfogatarányú elegyével végeztük. Ilyen módon 116 mg mennyiségben nyersgyapjú színű, szilárd anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet, amelynek az olvadáspontja $164-166\text{ }^{\circ}\text{C}$.

TLC szilikagél (diklór-metán:etanol:ammónia = 100:10:1) $R_f = 0,32$.

9. példaN-(4-Fluor-fenil)-5'-O-(2,2,2-trifluor-etil)-adenozin előállítása

125 mg (2R,3R,4S,5R)-2-(6-klór-purin-9-il)-5-(2,2,2-trifluor-eto-xi-metil)-tetrahidrofuran-3,4-diol 5 ml izopropanolban nitrogénat-moszférában 0,08 ml (90 mg) 4-fluor-anilinnel és 0,28 ml (210 mg) diizopropil-etil-aminnal kezeltünk, majd az elegyet visszafolyatás közben 24 óra hosszat forraltuk. Az elegyet 22 °C-ra hűtöttük, majd szűrtük. A szűrőpogácsát 2 ml izopropanollal és 15 ml éterrel mos-tuk, majd a szilárd anyagot vákuumban megszáritottuk. Ilyen módon 70 mg fehér színű, szilárd anyag formájában kaptuk meg a cím sze-rinti vegyületet, amelynek az olvadáspontja 214-215 °C.

TLC szilikagél (diklór-metán:etanol:ammónia = 100:10:1) R_f = 0,36.

10. példa5'-O-(3-Fluor-propil)-N-(tetrahidropiran-4-il)-adenozin előállítá-sa

0,8 ml jéghideg trifluor-ecetsavban feloldottunk 79 mg {9-[6R-(3-Fluor-propoxi-metil)-2,2-dimetil-tetrahidro(3aR,6aR)furo[3,4-d]-[1,3]dioxol-4R-il]-9H-purin-6-il}-(tetrahidropiran-4-il)-amint. Az így kapott oldatot 0,08 ml vízzel kezeltük, majd 0 és 5 °C közötti hőmér-sékleten egy óra hosszat kevertük. A trifluor-ecetsav-felesleget vá-kuumban 30 °C-on eltávolítottuk, és a bepárlási maradékot 10 g szilícium-dioxiddal töltött oszlopon flash-kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként diklór-metán, metanol és ammónia 94:6:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 52 mg mennyiség-ben, színtelen, habszerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

Tömegspektrum: m/z 412 (MH^+).

TLC szilikagél (diklór-metán:metanol:ammónia = 94:6:1) R_f = 0,14.

11. példa

2-Klór-5'-(3-fluor-propil)-N-(tetrahidropiran-4-il)-adenozin előállítás

0,5 ml trifluor-ecetsavban feloldottunk 50 mg {2-klór-9-[6R-(3-fluor-propoxi-metil)-2,2-dimetil-tetrahidro(3aR,6aR)furo[3,4-d][1,3]-dioxol-4R-il]-9H-purin-6-il}-(tetrahidropiran-4-il)-amint, majd az így kapott oldatot 0 °C-on 0,05 ml vízzel kezeltük. A reakcióelegyet 0 °C-on 30 percig kevertük. A trifluor-ecetsav-felesleget vákuumban 30 °C-on eltávolítottuk, és a maradékot 10 g szilícium-dioxidon flash-kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként diklór-metán, metanol és ammónia 94:6:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ilyen módon 32 mg mennyiségben, színtelen, habszerű anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

TLC szilikagél (diklór-metán:metanol:ammónia = 94:6:1) R_f = 0,18.

Tömegspektrum: m/z 446 (MH^+).

Hasonló módon állítottuk elő a következő példák szerinti vegyületeket.

12. példa

N-(2S-Fluor-ciklopent-(S)-il)-5'-O-trifluor-metil-adenozin előállítás

A cím szerinti vegyületet a 6. intermedierből állítottuk elő.

Tömegspektrum: m/z 422 (MH^+).

HPLC R_t = 19,24 perc.

13. példa

N-(Tetrahidro-tiopiran-4-il)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin előállítás

A cím szerinti vegyületet a 6. intermediérből állítottuk elő.

Tömegspektrum: m/z 436 (MH^+).

HPLC R_t = 17,61 perc.

14. példa

N-(3,4-Difluor-fenil)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin előállítás

A cím szerinti vegyületet a 6. intermediérből állítottuk elő.

Tömegspektrum: m/z 448 (MH^+).

HPLC R_t = 25,44 perc.

15. példa

N-(3-Fluor-fenil)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin előállítás

A cím szerinti vegyületet a 6. intermediérből állítottuk elő.

Tömegspektrum: m/z 430 (MH^+).

HPLC R_t = 24,65 perc.

16. példa

N-(1,1-Dioxo-hexahidro-1. delta.6-tiopiran-4-il)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin előállítás

A cím szerinti vegyületet az 5. intermediérből állítottuk elő.

LC=MS R_t = 3,62 perc.

Tömegspektrum: m/z 468 (MH^+).

17. példaN-terc-Butil-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin előállítás

A cím szerinti vegyületet az 5. intermediérből állítottuk elő.

LC/MS R_t = 4,12 perc.

Tömegspektrum: m/z 392 (MH^+).

18. példa4-[9-(3R,4S-Dihidrox-5R-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahydrofuran-2R-il)-9H-purin-6-il-amino]-piperidin-1-karbonsav-etil-észter előállítása

A cím szerinti vegyületet az 5. intermediérből állítottuk elő.

Tömegspektrum: m/z 491 (MH^+).

NMR δ ($CDCl_3$) 8,25 (1H, s, CH [heterociklusos csoportban], 8,15 (1H, s, CH [heterociklusos csoportban], 6,05 (1H, d, CH), 4,7 (1H, m, CH), 4,0-4,5 (9H, m, 5xCH + 2xCH₂), 3,1 (2H, széles t, CH₂), 2,08 (2H, széles d, 2xCH), 1,55 (2H, széles q, 2xCH) és 1,28 (3H, t, CH₃).

19. példaN-(2S-Hidrox-iklopent-(S)-il)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin előállítás

A cím szerinti vegyületet az 5. intermediérből állítottuk elő.

LC/MS R_t = 3,71 perc.

Tömegspektrum: m/z 420 (MH^+).

20. példaN-(rel-2,3-Dihidrox-propil)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin előállítás

A cím szerinti vegyületet az 5. intermediérből állítottuk elő.

LC/MS R_t = 3,43 perc.

Tömegspektrum: m/z 410 (MH^+).

21. példa

N-(Tetrahidro-furan-3R-il)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin előállítása

A cím szerinti vegyületet az 5. intermediérből állítottuk elő.

LC/MS R_t = 3,62 perc.

Tömegspektrum: m/z 406 (MH^+).

22. példa

N-(Tetrahidro-furan-3S-il)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin előállítása

A cím szerinti vegyületet az 5. intermediérből állítottuk elő.

LC/MS R_t = 3,62 perc.

Tömegspektrum: m/z 406 (MH^+).

23. példa

N-{2-[9-(3R,4S-Dihidroxi-5R-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahidrofuran-2R-il)-9H-purin-6-il-amino]-etil}-acetamid előállítása

A cím szerinti vegyületet az 5. intermediérből állítottuk elő.

LC/MS R_t = 3,53 perc.

Tömegspektrum: m/z 421 (MH^+).

24. példa

4-[9-(3R,4S-Dihidroxi-5R-trifluor-metoxi-metil-tetrahidrofuran-2R-il)-2-metil-9H-purin-6-il-amino]-piperidin-1-karbonsav-etil-észter előállítása

A cím szerinti vegyületet az 5. intermediérből állítottuk elő.

LC/MS R_t = 3,97 perc.

Tömegspektrum: m/z 505 (MH^+).

25. példa

2-Metil-N-(tetrahydro-piran-4-il)-5'-O-trifluor-metil-adenozin előállítás

LC/MS R_t = 3,72 perc.

Tömegspektrum: m/z 434 (MH^+).

26. példa

N-(2-Klór-4-fluor-fenil)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin előállítás

0,16 g ecetsav-[4R-acetoxi-2R-(6-klórpurin-9-il)-5R-(trifluor-metoxi-metil-tetrahydrofuran-3R-il)]-észtet, 0,26 ml 2-klór-4-fluor-anilint, 8 mg palládium-acetátot, 33 mg R-BINAP-ot [R-(+)-2,2'-bisz(difenil-foszfino)-1,1'-binaftil-t], 0,16 g cézium-karbonátot és 1,2 ml toluolt tartalmazó elegyet egy reakcióedényben 16 óra hosszat 85-91 °C-on tartottunk. A reakcióelegyet a környezet hőmérsékletére hűtöttük, majd a reakciót 20 ml víz beadagolásával befagyasztottuk. Az így keletkezett elegyet 3x50 ml diklór-metánnal extraháltuk. A szerves extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. A kapott maradékot 8 g szilícium-dioxiddal töltött Biotage- oszlopon flash-kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Az eluálást ciklohexán és etil-acetát (9:1-6:4) térfogatarányú elegyeivel végeztük. A kapott átlátszó olajszerű anyagot 1 ml metanolban feloldottuk, az oldatot 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékletre hűtöttük, majd 0,05 ml terc-butil-aminnal kezeltük. Az elegyet egy óra hosszat ezen a hőmérsékleten tartottuk, majd vákuumban szárazra pároltuk. Ilyen módon 67 mg mennyiségben, fehér szilárd anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

LC/MS R_t = 3,04 perc.

Tömegspektrum: m/z 464 (MH^+), 466 ($MH^+ + 2$).

27. példa

N-(4-Klór-2-fluor-fenil)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin előállítása

Az 5. intermedierből a 26. példa szerinti eljárásváltozathoz hasonló módon állítottuk elő.

LC/MS R_t = 3,16 perc.

Tömegspektrum: m/z 464 (MH^+), 466 ($MH^+ + 2$).

Jelzőgénes kísérletek

Agonista-aktivitást mértünk kínai hörcsög petefészkéből (CHO) származó, CRE/SPAP/HYG (CRE = ciklusos AMP-re reagáló alkotóelem; SPAP = méhlepényből kiválasztott lúgos foszfataz; HYG = higromicinnel szembeni ellenállóképesség) jelzőgén-alkotóelemeket tartalmazó sejtekben, amelyek a cAMP koncentrációsintek serkentő hatására SPAP-ot termeltek. Olyan sejtvonalat használtunk fel, amely a cAMP szintek stimulálásakor SPAP-t termelt. A sejtekből 96 mélyedésű lemezekben tenyésztőközegben lemeztenyészetet készítettünk, amelyet 37 °C-on egy óra hosszat inkubáltunk. A hatásosság mérése céljából agonistákat adagoltunk a megfelelő mélyedésekbe körülbelül 10^{-10} - 10^{-5} M koncentrációnak megfelelő mennyiségben. 15 perc elteltével a cAMP-koncentrációkat maximális koncentrációban alkalmazott forskolin beadagolásával növeltük. Ezután az összes sejtet még további 5 órán keresztül 37 °C-on inkubáltuk, majd a környezet hőmérsékletére hűtöttük. Ezután a foszfatazhoz (p-nitro-fenol-foszfát, pNPP) olyan szubsztrátumot adtunk, amelyet az SPAP színes vegyszerré alakított át, és a 96 mélyedésű lemezeket lemezeolvasó készülékben kiértékeltek. A leolvasott adatokból ki tudtuk szá-

mítani a forskolin által serkentett SPAP-termelésre az adott agonista által kifejtett gátló hatás koncentrációfüggését. Az egyik vizsgált agonista minden egyes 96 mélyedésű lemezen egy standard nemszelektív agonista, az N-etil-karboxamido-adenozin (NECA) volt, és valamennyi vizsgált agonista hatásosságát a NECA mintáira vonatkoztatva adtuk meg.

(ECR = a NECA-ra vonatkoztatott ekvipotenciális koncentrációarány = 1.)

Eredmények

1. táblázat: Biológiai adatok (A1-es, A3-as receptor, a receptorgén ECR-vizsgálata)

A példa sorszáma	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
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	-

Szabadalmi igénypontok

1. Adenozinszármazékok, amelyek (I) általános képletében

- R^2 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy hidrogénatom;

- R^3 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos fluorozott alkilcsoport;

- R^1 jelentése

(1) az áthidalt cikloalkilcsoportokat is beleértve $-(alk)_n$ -(3-7 szénatomos cikloalkil)- általános képletű csoport – ahol alk jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, n pedig 0 vagy 1 –, amely adott esetben helyettesítve lehet egy vagy több szubsztituenssel, mégpedig hidroxilcsoporttal, halogénatommal és/vagy 1-3 szénatomos alkoxycsoporttal;

(2) 4-6 tagú, legalább egy heteroatomot, mégpedig oxigénatomot, nitrogénatomot és/vagy kénatomot tartalmazó, adott esetben egy vagy több szubsztituenssel, mégpedig 1-3 szénatomos alkilcsoporttal, (1-4 szénatomos alkil)- $-CO_2$ - csoporttal, (1-3 szénatomos alkil)-karbonil- csoporttal, (1-3 szénatomos alkil)- $(=O)_n-S$ - csoporttal, $R^b R^a NCO$ - általános képletű csoporttal – amelyben R^a és R^b jelenté-

se egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport – és/vagy =O-val helyettesített gyűrűket tartalmazó alifás heterociklusos csoport, azzal a megjegyzéssel, hogy ha a heterociklusos gyűrűben kénatom van, ez a kénatom adott esetben helyettesítve lehet $(=O)_n$ -nel, amelyben n jelentése 1 vagy 2;

- (3) 1-12 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú, láncában egy vagy több oxigénatomot, $S(=O)_n$ általános képletű csoportot – n jelentése 0, 1 vagy 2 – vagy nitrogénatomot adott esetben magában foglaló, egy vagy több fenilcsoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal és/vagy NR^aR^b általános képletű csoporttal – mind R^a , mind R^b 1-3 szénatomos alkilcsoportot vagy hidrogénatomot jelent – adott esetben helyettesített alkilcsoport;
- (4) kondenzált biciklusos aromás gyűrű, amelyben B jelentése 5- vagy 6-tagú, egy vagy több oxigénatomot, nitrogénatomot vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos aromás csoport; ez a biciklusos csoport az A gyűrű egyik gyűrűatomján keresztül kapcsolódik az (I) általános képlet szerinti nitrogénatomhoz, a B gyűrű pedig adott esetben (1-3 szénatomos alkil)-CO₂-csoporttal van helyettesítve;
- (5) fenilcsoport, amely adott esetben helyettesítve van egy vagy több szubsztituenssel, mégpedig halogénatommal, HSO₃-csoporttal, HO-(alk)_n-csoporttal, ciano-(alk)_n-csoporttal, egy vagy több halogénatommal adott esetben helyettesített (1-6 szénatomos alkil)-(O)_n-csoporttal, nitro-(alk)_n-csoporttal, $R^cCO_2-(alk)_n-(O)_m$ -csoporttal, $R^cR^d-CON-(alk)_n$ -csoporttal, $R^cCO-(alk)_n$ -csoporttal, $R^eSO-(alk)_n$ -csoporttal, $R^eSO_2-(alk)_n$ -csoporttal, $R^cR^dSO_2N-$

-(alk)_n-csoporttal, R^cO-(alk)_n-csoporttal, R^eSO₂NH-(CO)_m-
 -(alk)_n-csoporttal, R^cCONH-(alk)_n-csoporttal és/vagy
 NR^cR^d-(alk)_n-csoporttal, ahol

- m jelentése 0 vagy 1;
- n jelentése 0 vagy 1;
- alk jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport
vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport;

(6) adott esetben helyettesített 5- vagy 6-tagú heterociklusos
 aromás csoporttal szubsztituált fenilcsoport, ahol az em-
 lített heterociklusos aromás csoport adott esetben 1-3
 szénatomos alkilcsoporttal vagy NR^cR^d általános képletű
 csoporttal van szubsztituálva;

- R^c és R^d jelentése – egymástól függetlenül –
 hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcso-
 port; ill. abban az esetben, ha NR^cR^d általános
 képletű csoportról van szó, R^c és R^d a nitro-
 génatommal együtt 5- vagy 6-tagú heterociklu-
 sos gyűrűt képezhet, amely adott esetben más
 heteroatomokat is tartalmazhat és adott eset-
 ben helyettesítve lehet még egy vagy több 1-3
 szénatomos alkilcsoporttal is; és

-- R^e jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport –,
 valamint az (I) általános képletű adenzinszármazékok sói és szol-
 vátjai, mindenekelőtt fiziológiai szempontból elfogadható szolvátjai
 és sói.

2. Az 1. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül az R³
 szubsztituens helyén 1-3 szénatomos fluor-alkil-csoportot tartalmazó
 (I) általános képletű vegyületek.

3. A 2. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül az R³

helyén fluor-metil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek.

4. Az 1. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül az R^3 helyén trifluor-metil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti adenzinszármazékok közül az R^2 szubsztituens helyén hidrogénatomot, metilcsoportot vagy halogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek.

6. Az 5. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül az R^2 helyén hidrogénatomot, metilcsoportot vagy klóratomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében R^1 jelentése olyan $(alk)_n$ -(3-6 szénatomos cikloalkil)-csoport, amelyben n jelentése 0 vagy 1, és a cikloalkilcsoport helyettesítetlen vagy legalább egy halogénatommal és/vagy hidroxilcsoporttal helyettesítve van.

8. A 7. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében n jelentése 0.

9. A 8. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében a cikloalkilcsoport hidroxilcsoporttal vagy fluoratómmal monoszubsztituált.

10. A 7-9. igénypontok bármelyike szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében a cikloalkilgyűrűt 5 szénatom alkotja.

11. 10. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében az R^1 szubsztituens helyettesítetlen vagy helyettesített alifás

heterociklusos csoport, amelynek a szubsztituense (1-4 szénatomos alkil)-CO₂-csoport, (1-3 szénatomos alkil)-karbonil-csoport, (1-3 szénatomos alkil)-(=O)_n-S-csoport vagy R^aR^bNCO- általános képletű csoport – R^a és R^b jelentése a fentiekben megadott – lehet, és abban az esetben, ha a gyűrűben S heteroatom van, ez a kénatom adott esetben helyettesítve lehet (=O)_n-nel, amennyiben n jelentése 0, 1 vagy 2.

12. A 11. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében a heterociklusos gyűrű helyettesítetlen vagy (1-4 szénatomos alkil)-CO₂-csoportokkal helyettesített, ill. – abban az esetben, ha a heteroatom kénatom – ehhez a heterociklusos gyűrűben levő kénatomhoz kapcsolódik az (=O)_n szubsztituens, vagy – még előnyösebb esetben – ez a gyűrűben levő kénatom nem szubsztituált.

13. A 12. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek heterogyűrűjében a kénatom helyettesítetlen.

14. A 11. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyekben az alifás heterociklusos csoport helyettesítetlen, illetve amennyiben (1-4 szénatomos alkil)-CO₂-csoporttal szubsztituált és a heteroatom nitrogénatom, akkor ez a szubsztituens közvetlenül a gyűrű nitrogénatomjához kapcsolódik.

15. A 11-15. igénypontok bármelyike szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyekben a heterociklusos gyűrű 5 vagy 6-tagú és – még előnyösebb esetben – heteroatomként oxigénatomot, nitrogénatomot vagy kénatomot tartalmaz.

16. A 1-6. igénypontok bármelyike szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyeknek az R¹ szubsztituense olyan, 1-5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely láncában legalább egy S(=O)_n csoporttal – n jelentése 0

vagy 1 - és/vagy nitrogénatommal van helyettesítve.

17. A 16. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek láncukban olyan csoporttal vannak helyettesítve, amelynek $S(=O)_n$ általános képletében n jelentése 1 vagy 2.

18. A 15-17. igénypontok bármelyike szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyekben az alkilcsoport nem helyettesített, vagy legalább egy hidroxilcsoporttal helyettesítve van.

19. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyeknek az R^1 szubsztituense egy vagy több hidroxilcsoporttal és/vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport.

20. A 19. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyeknek a fenilcsoportja a 2,4-helyzetekben diszubsztituált.

21. A 20. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyekben a fenilcsoport mindkét szubsztituense halogénatom.

22. A 21. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyekben a fenilcsoport 2-es helyzetben klóratommal, 4-es helyzetben pedig fluoratommal van helyettesítve.

23. Az 1. igénypont szerinti adenzinszármazékok közül a következő vegyületek:

- N-(tetrahidropiran-4-il)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- N-(2-piridin-4-il-etil)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- N-[2S-fluor-ciklopent-(S)-il]-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin,
- N-(tetrahidrotiopiran-4-il)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- N-(3,4-difluor-fenil)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- N-(3-fluor-fenil)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- N-(exo-biciklo[2.2.1]hept-2-il)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;

- N-(1,1-dioxo-hexahidro-1. delta.6-tiopiran-4-il)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- N-(terc-butil)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- 4-{9-[3R,4S-dihidroxi-5R-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahidrofuran-2R-il]-9H-purin-6-il-amino}-piperidin-1-karbonsav-etil-észter;
- N-(2S-hidroxi-ciklopent-(S)-il)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- N-(rel-2,3-dihidroxi-propil)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- N-(tetrahidrofuran-3R-il)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- N-(tetrahidrofuran-3S-il)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- N-{2-[9-[3R,4S-dihidroxi-5R-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahidrofuran-2R-il]-9H-purin-6-il-amino]-etil}-acetamid;
- 5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- 2-{9-[3R,4S-dihidroxi-5R-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahidrofuran-2R-il]-9H-purin-6-il-amino}-etánszulfonsav-metil-amid;
- 4-{9-[3R,4S-dihidroxi-5R-(trifluor-metoxi-metil)-tetrahidrofuran-2R-il]-2-metil-9H-purin-6-il-amino}-piperidin-1-karbonsav-etil-észter,
- 2-metil-N-(tetrahidro-piran-4-il)-5'-O-(trifluor-metil)-adenozin;
- 5'-O-(3-fluor-propil)-N-(tetrahidropiran-4-il)-adenozin;
- 2-klór-5'-O-(3-fluor-propil)-N-(tetrahidropiran-4-il)-adenozin;
- N-ciklopentil-5'-O-(2,2,2-trifluor-etil)-adenozin;
- N-(tetrahidropiran-4-il)-5'-O-(2,2,2-trifluor-etil)-adenozin;
- N-(2R-hidroxi-ciklopent-(R)-il)-5'-O-(2,2,2-trifluor-etil)-adenozin; és
- N-(4-fluor-fenil)-5'-O-(2,2,2-trifluor-etil)-adenozin.

24. Az előző igénypontok bármelyike szerinti adenzinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek az A3 receptoron csak kis mértékben aktívak vagy aktivitás nélküliek.

25. Az 1-24. igénypontok bármelyike szerinti adenzinszármazé-

zékok gyógyászati alkalmazásra.

26. Gyógyszerkészítmények, amelyek farmakológiai szempontból elfogadható hordozóanyag és/vagy kötőanyag mellett az 1-24. igénypontok bármelyike szerinti adenzinszármazékok valamelyikét tartalmazzák.

27. Az 1-24. igénypontok bármelyike szerinti adenzinszármazékok alkalmazása olyan gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek olyan betegek kezelésére alkalmasak, akik olyan állapotban vannak, hogy előnyös számukra a plazma szabadzsírsav-tartalmának vagy a pulzusszámnak a csökkentése, ill. akik helyi vértelenséggel járó szívbetegségben, perifériás érrendszeri betegségben, fájdalom miatt, gutaütés, központi idegrendszeri rendellenesség miatt vagy a légzés alvás közbeni szünetelése miatt szenvednek.

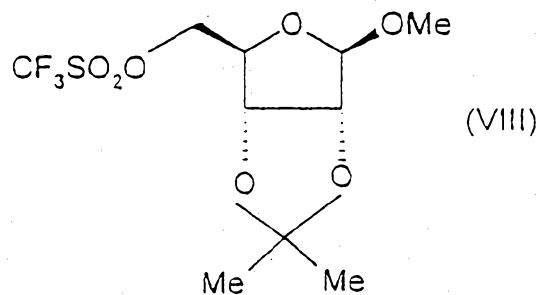
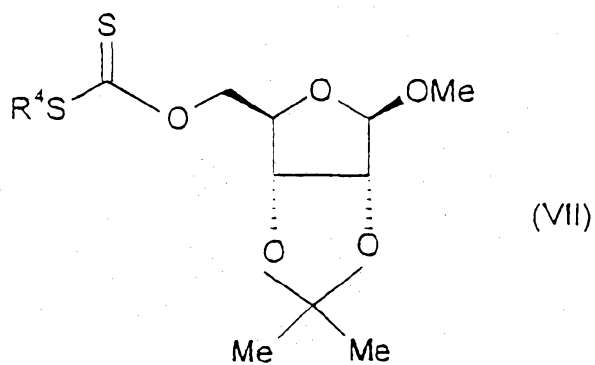
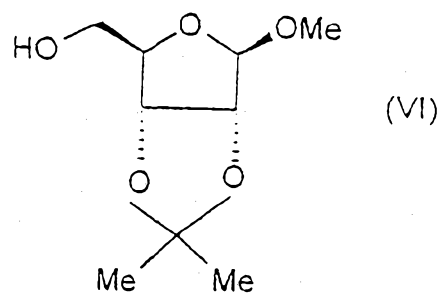
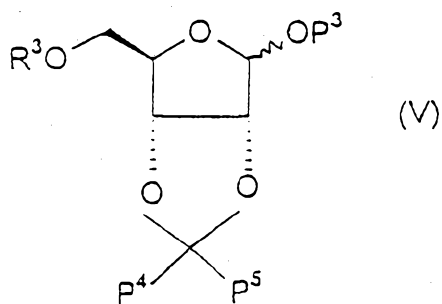
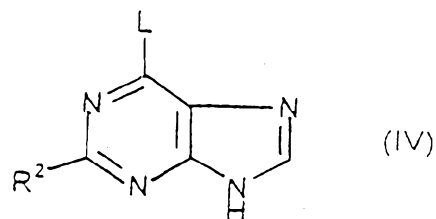
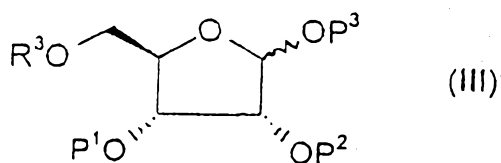
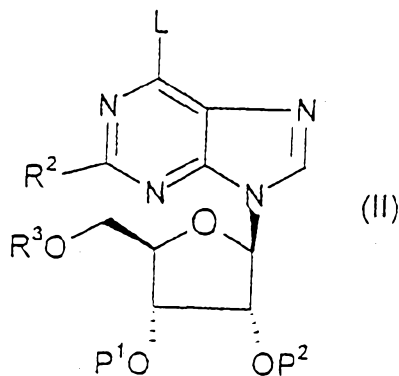
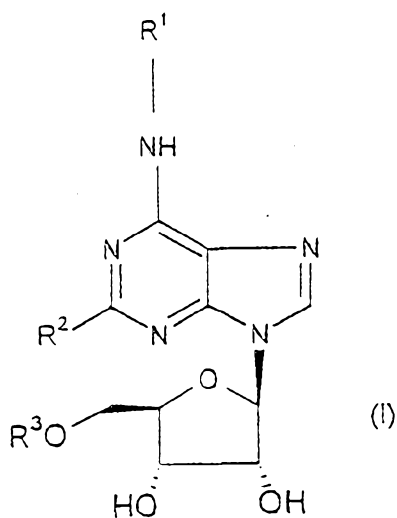
28. Eljárás az 1. igénypont szerinti adenzinszármazékok előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – a (II) általános képletben L jelentése kilépő csoport, P^1 és P^2 jelentése hidrogénatom vagy megfelelő védőcsoport, R^1 , R^2 és R^3 jelentése pedig az 1. igénypontban megadott – bázikus körülmények között R^1NH_2 általános képletű vegyülettel vagy annak sójával reagáltatunk.

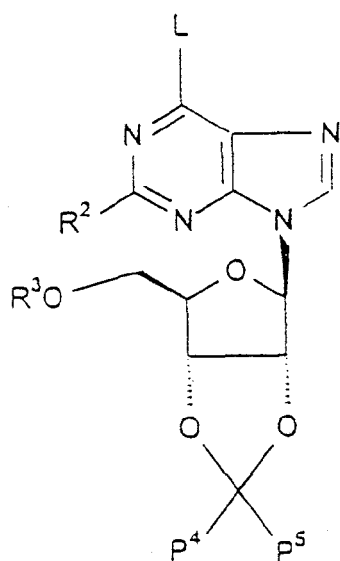
3 lqo rajz
01-II-05
Hof

GLAXO GROUP LIMITED
helyett a meghatalmazott:

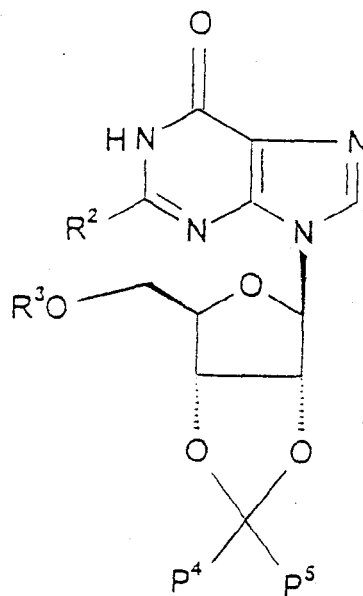

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft
Dr. Palágyi Tivadar
szabadalmi ügyvivő

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

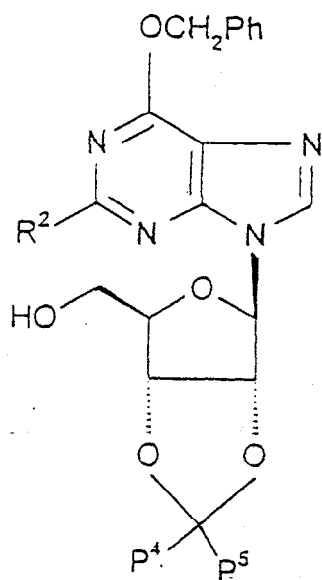




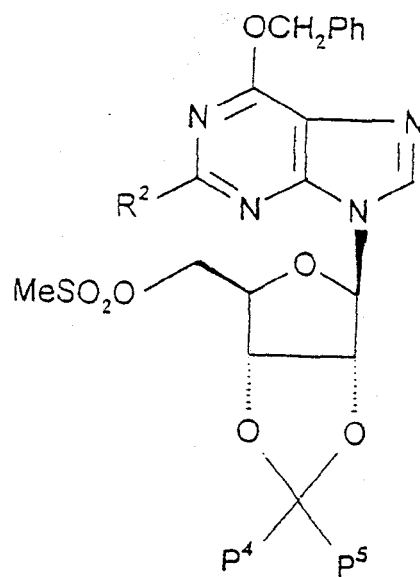
(IX)



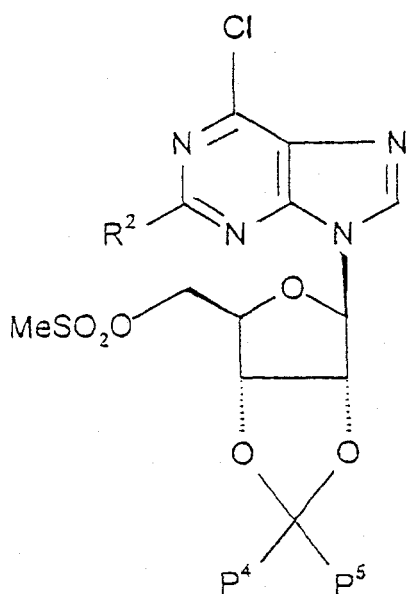
(X)



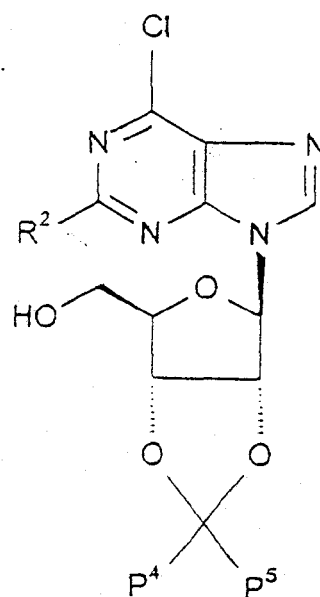
(XI)



(XII)



(XIII)



(XIV)

