

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 953489 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **953489**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07H 19/16

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date **18.01.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **19.07.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **13.09.1995**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **18.01.1994** PCT/EP1994/000145
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

20.01.1993 GB 9301000

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Gregson, Michael, Hertfordshire SG1 2NY, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Ayres, Barry Edward, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 • Ewan, George Blanch, Hertfordshire SG1 2NY, ISO-BRITANNIA, (GB)

4 • Ellis, Frank, Hertfordshire SG1 2NY, ISO-BRITANNIA, (GB)

5 • Knight, John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

2,6-diaminopuriini johdannaisia

2,6-diaminopurinderivat

2,6-diaminopuriini johdannaisia

Käsillä oleva keksintö kohdistuu terapeuttisesti aktiivisiin 2,6-diaminopuriini- β -D-ribofuraaniuroniamidi-johdannaisiin, menetelmiin mainittujen yhdisteiden valmistamiseksi, mainittuja yhdisteitä sisältäviin farmaseuttisiin formulaatioihin sekä mainittujen yhdisteiden käyttöön kemoterapiassa. Erityisesti olemme löytäneet ryhmän uusia yhdisteitä, jotka ovat tehokkaita hoidettaessa tulehdus-sairauksia.

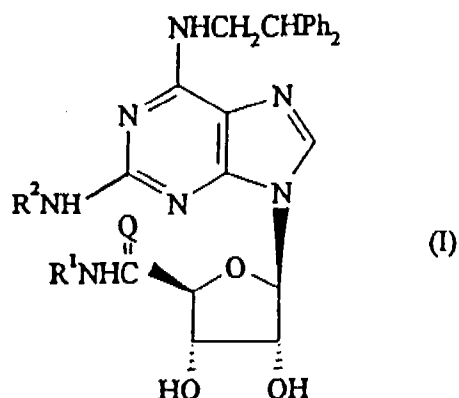
Tulehdus on primaarinen vaste kudosaauriolle tai mikrobihyökkäykselle ja sitä kuvaillaan verenkierrossa olevien leukosyyttien sitoutumisella ja purkautumisella vaskulaarisen endoteelin läpi. Kiertäviä leukosyyttejä ovat neutrofiilit, eosinofiilit, basofiilit, monosyytit ja lymfosyytit. Erilaisiin tulehdusmuotoihin liittyy erityyppisiä keräytyviä leukosyyttejä, ja tiettyä profiilia säätelee geeniekspressio vaskulaariendoteelissä vasteena erilaisille tulehdusvälittäjille.

Leukosyyttien primaarinen funktio on puolustaa isäntää sisääntunkeutuvia organismeja, kuten bakteereita ja parasiitteja vastaan. Kun kudosa on vaurioitunut tai infektoitunut ilmenee tapahtumasarja, joka aiheuttaa leukosyyttien paikallisen siirtymisen verenkierrosta vahingoittuneeseen kudokseen. Leukosyyttien rekrytointi on kontrolloitua ja se mahdollistaa vieraiden tai kuolleiden solujen järjestelmällisen tuhoamisen ja fagosytoosin, jota seuraa kudoksen korjaus ja tulehdustiivistymän normalisointumisen. Kroonisissa tulehdustiloissa ei kuitenkaan rekrytointia ja normalisointumista tapahdu riittävässä määrin ja tulehdusreaktio aiheuttaa kudostuhon.

Nyt on kuitenkin löydetty uusi yhdisteryhmä, jolla on merkittäviä tulehduksen vastaisia ominaisuuksia, jotka inhiboivat leukosyyttirekrytointia ja aktivaatiota. Tämän vuoksi näillä yhdisteillä on merkittävä terapeuttinen etu

annettaessa suojausta leukosyyttien aiheuttamaa kudosa-
vauriota vastaan sairauksissa, joissa leukosyytit ovat
mukana tulehduskohdassa. Käsillä olevan keksinnön mukaiset
yhdisteet saattavat myös edustaa turvallisempaa vaihtoehtoa
5 kortikosteroideihin verrattuna tulehdussairauksia hoi-
dettaessa, koska kortikosteroidien sivuvaikutusprofiilit
rajoittavat niiden käyttöä merkittävästi.

Täten erään käsillä olevan keksinnön mukaisen koh-
dan mukaan annetaan käyttöön yleisen kaavan (I) mukainen
10 yhdiste



sekä sen suolat ja solvaatit, joissa

R^1 on vetyatomi tai C_{3-8} -sykloalkyyli tai C_{1-6} -alkyyli-
liryhmä;

R^2 on ryhmä, joka on valittu seuraavista ryhmistä

(i) C_{3-8} -sykloalkyyli

(ii) C_{3-8} -sykloalkyyli, joka on substituoitu yhdellä
tai useammalla ryhmällä (esimerkiksi yhdellä, kahdella tai
kolmella ryhmällä), joka voi olla sama tai eri ryhmä ja
joka voi olla C_{2-7} -asyyliamino, guanidino, karboksyyli, okso
tai $(CH_2)_pR^3$ (jossa p on 0 tai 1 ja R^3 on hydroksi, NH_2 ,
30 C_{1-6} -alkyyliamino tai di- C_{1-6} -alkyyliamino)

(iii) pyrrolidin-3-yyli, 2-oksopyrrolidin-4-yyli,
2-oksopyrrolidin-5-yyli, piperidin-3-yyli tai piperidin-4-
yyli, joissa rengastyyppiä on substituoitu vedyllä, C_{1-6} -

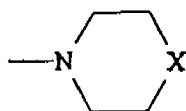
alkyyllilla tai aryyli- C_{1-6} -alkyyllilla (esimerkiksi bentsyyllillä)

(iv) pyrrolidin-3-yyli, piperidin-3-yyli tai piperidin-4-yyli, joissa rengastyyppiä on substituoitu vedyllä, C_{1-6} -alkyyllilla tai aryyli- C_{1-6} -alkyyllilla (esimerkiksi bentsyyllillä) ja yksi tai useampi renkaan hiiliatomeista (esimerkiksi 1, 2 tai 3 hiiliatomia) on substituoitu samoilla tai erilaisilla ryhmillä, joita ovat C_{2-7} -asyyliamino, guanidino, okso tai $(CH_2)pR^3$ (jossa p ja R^3 ovat kuten edellä on määritetty)

(v) C_{3-8} -sykloalkyyli- C_{1-6} -alkyyli

(vi) C_{3-8} -sykloalkyyli- C_{1-6} -alkyyli, jossa yksi tai useampi renkaan hiiliatomeista (esimerkiksi 1, 2 tai 3 hiiliatomia) on substituoitu samoilla tai erilaisilla ryhmillä, joita ovat C_{2-7} -asyyliamino, guanidino, karboksyyli, okso tai $(CH_2)pR^3$ (jossa p ja R^3 ovat kuten edellä on määritetty)

(vii) $-Alk_1Y$, jossa Alk_1 on C_{2-6} -alkyleeniryhmä ja Y on C_{2-7} -asyyliamino, guanidino, hydroksyyli, NH_2 , C_{1-6} -alkyyliamino, di- C_{1-6} -alkyyliamino tai



(jossa X on sidos, O, CH_2 tai NH^4 , jossa R^4 on vety, C_{1-6} -alkyyli tai aryyli(C_{1-6} -alkyyli) ja

(viii) $-(CHR^5)_m(Alk_2)_nZ$, jossa m ja n ovat kumpikin toisistaan riippumatta 0 tai 1 paitsi silloin, kun m on 1, niin n on myös 1, R^5 on vetyatomi tai karboksiryhmä tai CH_2R^6 (jossa R^6 on C_{2-7} -asyyliamino, guanidino, hydroksi, metoksi, NH_2 , C_{1-6} -alkyyliamino tai di- C_{1-6} -alkyyliamino), Alk_2 on C_{1-5} -alkylideeniryhmä ja Z on vetyatomi tai valinnaisesti substituoitu aromaattinen rengas, joka on fenyyli, pyridyyli, pyrimidyyli, imidatsolyyli, triatsolyyli, tetratsolyyli tai bentsimidatsolyyli, jossa rengas on va-

linnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä (esimerkiksi yhdellä, kahdella tai kolmella ryhmällä), jotka voivat olla samoja tai erilaisia ja ovat C_{1-6} -alkyyli, C_{2-7} -asyyliamino, guanidino, karboksietyyli, hydroksi, NH_2 , C_{1-6} -alkyyliamino tai di- C_{1-6} -alkyyliamino;

Q on happi- tai rikkiatomi; ja

Ph on fenyyli.

Sopivia kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suoloja ovat fysiologisesti hyväksyttävät suolat, kuten happoadditiosuolat, jotka on johdettu epäorgaanisista tai orgaanisista hapoista, esimerkiksi hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, fosfaatit, asetaatit, bentsoaatit, sitraatit, sukkinaatit, laktaatit, tartraatit, fumaraatit ja maleaatit, ja mikäli tarkoituksenmukaista epäorgaaniset emässuolat, kuten alkalimetallisuolat, esimerkiksi natriumsuolat. Muita kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suoloja ovat suolat, jotka eivät ole fysiologisesti hyväksyttäviä, mutta jotka voivat olla käyttökelpoisia valmistettaessa kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat. Esimerkkejä tällaisiat suoloista ovat trifluoriasetaatit.

Esimerkkejä sopivista kaavan (I) mukaisten yhdisteiden solvaateista ovat hydraatit.

On ymmärrettävä, että kun R^2 kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä sisältää yhden tai useamman asymmetrisen hiiliatomin, käsittää käsillä oleva keksintö kaikki kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ja niiden seosten diastereomeerit. Muutoin käsillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden stereokemiallinen konfiguraatio on, kuten edellä olevassa kaavassa (I) on kuvattu.

Lisäksi on ymmärrettävä, että kaikki kaavan (I) mukaisten yhdisteiden tautomeeriset muodot sisältyvät käsillä olevan keksinnön piiriin.

Sykloalkyyli-ryhmä, jossa on R^1 tai R^2 , voi olla monosyklinen tai sisäsiltainen syklinen rengas. Esimerkkejä

sopivista sykloalkyylirengassysteemeistä ovat C_{3-8} -monosykli-
 liset sykloalkyyli-ryhmät, kuten syklopropyyli, syklopen-
 tyyli ja sykloheksyyli. Molekyylissä R^2 C_{3-8} -sykloalkyyli-
 ryhmä voi erityisesti olla syklopentyyli tai sykloheksyy-
 5 li.

Termi "aryyli" osana aryyli- C_{1-6} -alkyyli-ryhmää voi
 olla esimerkiksi fenyyli-ryhmä, joka on valinnaisesti subs-
 tituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla (esimer-
 kiksi 1, 2 tai 3 substituenttia), joka voi olla sama tai
 10 erilainen ja on halogeeni, hydroksyyli, C_{1-3} -alkoksi tai
 C_{1-3} -alkyyli.

Termi "alkyyli" ryhmänä tai osana ryhmää tarkoittaa
 suoraketjuista tai haarautunutta alkyyli-ryhmää. Erityisiä
 esimerkkejä sopivista alkyyli-ryhmistä ovat metyyli, etyy-
 15 li, n-propyyli, i-propyyli, n-butyli, s-butyli ja t-bu-
 tyli.

Termi "alkyleeni" osana ryhmää tarkoittaa suoraa
 tai haarautunutta alkyleeniketjua. Erityisiä esimerkkejä
 sopivista alkyleeniketjuista ovat $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2-$
 20 CH_2- , $-CHCH_3CH_2-$ ja $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$.

Kun R^2 on $-Alk_1Y$ -ryhmä, voi C_{2-6} -alkyleeniryhmä olla
 erityisesti $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ tai $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$.

Kun R^2 on $-(CHR^5)_m(Alk_2)_nZ$ -ryhmä, voi ketju $-(CHR^5)_m-$
 $(Alk_2)_n-$ voi erityisesti olla sidos, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CHR^5-$
 25 $CHCH_3CH_2-$ tai $-CHR^5CH_2-$ (jossa R^5 on ryhmä CH_2R^6 ja R^6 on kuten
 edellä on määritelty).

Termi " C_{2-7} -asyyliamino" molekyylissä R^2 tarkoittaa
 C_{2-7} -alkanoyyliaminoryhmää, jossa sen C_{1-6} -alkyyliosaa on suo-
 ra tai haarautunut alkyyli-ryhmä, kuten aikaisemmin on mää-
 30 ritelty, ja se voi olla valinnaisesti substituoitu yhdellä
 tai useammalla halogeeniatomilla, kuten fluorilla. Esi-
 merkkejä sopivista C_{2-7} -alkanoyyliaminoryhmistä molekyylissä
 R^2 ovat asetamido ja trifluoriasetamido.

Molekyylin Z kohdalla termi "pyridyyli" tarkoittaa
 35 2-, 3- tai 4-pyridyyli-ryhmää; termi "pyrimidinyyli" tar-

koittaa 2-, 4- tai 5-pyrimidinyyliryhmää; termi "imidatsolyyli" tarkoittaa 1-, 2-, 4- tai 5-imidatsolyyliryhmää ja termi "triatsolyyli" tarkoittaa 1,2,4-triatsolyyliryhmää (esimerkiksi 1,2,4-triatsol-1-yyli tai 1,2,4-triatsol-3-yyli).

R^1 on edullisesti C_{1-3} -alkyyli-ryhmä, erityisesti etyyli.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa Q on happiatomi, ovat tavallisesti edullisia.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa $R^1NHC(=Q)-$ on etyyliaminokarbonyyli, ovat erityisen edullisia.

Edullinen ryhmä käsillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^2 on substituoitu syklopentyyli- tai sykloheksyyli-ryhmä, joissa rengas on substituoitu yhdellä tai kahdella ryhmällä, erityisesti yhdellä tai kahdella ryhmällä, joita ovat hydroksi, NH_2 , metyyliamino, dimetyyliamino, asetamido tai trifluoriasetamido. Edullisia substituentteja ovat hydroksi, dihydroksi, NH_2 ja dimetyyliamino.

Vielä eräs edullinen ryhmä käsillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^2 on pyrrolidin-3-yyli tai piperidin-3-yyli-ryhmä, joissa rengastyyppi-atomi on substituoitu vedyllä, C_{1-3} -alkyyllillä (esimerkiksi etyyllillä) tai bentsyyllillä.

Vielä eräs edullinen ryhmä käsillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^2 on $(CHR^5)_m(Alk_2)_nZ$, jossa R^5 , m ja n ovat kuten edellä on määritelty ja Z on valinnaisesti substituoitu imidatsolyyliryhmä. Erityisen edullisia ovat ne yhdisteet, joissa $-(CHR^5)_m(Alk_2)_n-$ on $-CH_2CH_2-$.

On ymmärrettävä, että käsillä oleva keksintö kattaa kaikki edellä mainittujen erityisten ja edullisten ryhmien kombinaatiot.

Spesifisiä käsillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat:

(1S-trans)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(3-hydroksisyklopentyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

5 (1R-trans)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(3-hydroksisyklopentyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

[1S-(1α,2β,3β)]-1-deoksi-1-[2-[(2,3-dihydroksisyklopentyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

10 [cis-(+/-)-1-[2-[(3-aminosyklopentyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

(trans)-1-[2-[(2-aminosyklopentyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi, isomeeri 1;

15 [1S-trans]-1-[2-[(3-aminosyklopentyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

20 [1R-trans]-1-[2-[(3-aminosyklopentyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

[trans-(+/-)]-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(3-[(trifluoriasetyyli)amino]syklopentyyli)-amino]-N-etyyli-9H-purin-9-yyli]-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

25 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[2-(1H-imidatsol-4-yyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

30 (1S)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[1-(hydroksimetyyli)-2-fenylylietyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

(trans)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(4-hydroksisykloheksyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

- (cis)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-
2
[(4-hydroksisykloheksyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyy-
li-β-D-ribofuraaniuronihamidi;
- 5 1-deoksi-N-etyyli-1-[2-[(3-hydroksipropyyli)amino]-
6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-β-D-ribo-
furaaniuronihamidi;
- 10 1-[2-[(4-aminofenylyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyy-
li)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-β-D-ribofu-
raaniuronihamidi;
- 15 1-deoksi-1-[2-[[4-(dimetyyliamino)fenyyli]amino]-6-
[(2,2-difenylylietyyli)amino]]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-
D-ribofuraaniuronihamidi;
- (1α,2β,5β)-1-deoksi-1-[2-[[2,5-dihydroksisyklopen-
tyyli]amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]]-9H-purin-9-
yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuronihamidi;
- [trans-(+/-)]-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyy-
li)amino]-2-(4-hydroksi-3-pyrrolidinyyli)amino]-9H-purin-
9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuronihamidi;
- 20 (+/-)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-
[(N-etyylipiperidin-3-yyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyy-
li-β-D-ribofuraaniuronihamidi;
- 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[2-
(1-piperidinyyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-
25 β-D-ribofuraaniuronihamidi;
- 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[2-
(4-morfolinyyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-
D-ribofuraaniuronihamidi;
- 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[2-
(2-pyridinyyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-
30 D-ribofuraaniuronihamidi;
- 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[2-
(pyrrolidin-1-yyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyy-
li-β-D-ribofuraaniuronihamidi;

(1S)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylyliettyyli)amino]-2-
[[1-(hydroksimetyyli)-2-(3-pyridinyyli)ettyyli]amino]-9H-
purin-9-yyli]-N-ettyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

(1S)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylyliettyyli)amino]-2-
5 [[1-(hydroksimetyyli)-2-(metyyli)propyyli]amino]-9H-purin-
9-yyli]-N-ettyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

[cis-(+/-)]-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylyliettyyli)-
amino]-2-[(3-hydroksisyyklopentyyli)amino]-9H-purin-9-yy-
li]-N-ettyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

10 1-deoksi-1-[2-[[2-(N,N-dimetyyliamino)ettyyli]ami-
no]-6-[(2,2-difenylyliettyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-
ettyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

1-deoksi-1-[2-[[3-(N,N-dimetyyliamino)propyyli]ami-
no]-6-[(2,2-difenylyliettyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-
15 ettyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

(1α,3β,4β)-1-deoksi-1-[2-[(3,4-dihydroksisyyklopen-
tyyli)amino]-2-[[1-(hydroksimetyyli)-2-(metyyli)propyyli]-
amino]-9H-purin-9-yyli]-N-ettyyli-β-D-ribofuraaniuroniami-
di;

20 [(1S)-trans]-1-deoksi-1-[2-[(3-N,N-dimetyyliamino)-
syyklopentyyliamino]-6-[(2,2-difenylyliettyyli)amino]-9H-pu-
rin-9-yyli]-N-ettyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

(3S)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylyliettyyli)amino]-2-
[(3-pyrrolidinyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-ettyyli-β-D-
25 ribofuraaniuroniamidi;

(3R)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylyliettyyli)amino]-2-
[(3-pyrrolidinyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-ettyyli-β-D-
ribofuraaniuroniamidi;

(3R)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylyliettyyli)amino]-2-
30 [(1-(fenyylimetyyli)-3-pyrrolidinyyli)amino]-9H-purin-9-
yyli]-N-ettyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

(+/-)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylyliettyyli)amino]-2-
[(1-ettyyli-3-pyrrolidinyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-
ettyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-[(1-etyyli-4-piperidinyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

5 (trans)-1-[2-[(4-aminosykloheksyyli)amino]-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

[(1α,3β,4β)-(+/-)]-1-[2-[(3-asetyyliamino-2-hydroksisiklopentyyli)amino]-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

10 (1R-trans)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-[(2-hydroksisiklopentyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

15 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-[[2-(1-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)etyyli)amino]-N-etyyli-9H-purin-9-yyli]-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-[[2-(1H-imidatsol-2-yyli)etyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

20 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-[[3-(1H-imidatsol-4-yyli)propyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-[[2-(1H-1,2,4-triatsol-3-yyli)etyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

25 (trans)-1-deoksi-1-[2-[(4-N,N-dimetyyliaminosykloheksyyli)amino]-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-[[2-(2-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)etyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

30 1-deoksi-1-[2-[[2-(aminoiminometyyli)amino]etyyli]amino]-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

1-deoksi-1-[2-[[3-(aminoiminometyyli)amino]propyyli]amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

5 1-[2-[[6-amino-2-pyridinyyli)metyyli]amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

ja näiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat ja solvaattit.

10 Erityisiä käsillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat:

(1S-trans)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(3-hydroksisyklopentyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

15 [1S-(1α,2β,3β)]-1-deoksi-1-[2-[(2,3-dihydroksisyklopentyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

[(1S)-trans]-1-deoksi-1-[2-[(3-N,N-dimetyyliamino)-syklopentyyliamino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

20 (3S)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(3-pyrrolidinyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

25 (trans)-1-[2-[(4-aminosykloheksyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[2-(1-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

30 (trans)-1-deoksi-1-[2-[(4-N,N-dimetyyliaminosykloheksyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[2-(2-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

ja näiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit.

Erityisen edullinen kaavan (I) mukainen yhdiste on
(trans)-1-[2-[(4-aminosykloheksyyli)amino]-6-[(2,2-dife-
nyylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-β-D-
ribofuraaniuronihamidi sekä sen fysiologisesti hyväksyttä-
vät suolat ja solvaatit, käsittäen hydrokloridisuolan.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden teho inhiboida
leukosyyttitoimintaa voidaan osoittaa esimerkiksi niiden
kyvyllä inhiboida superoksidin (O_2^-) syntymistä neutrofii-
leistä, joita on stimuloitu kemoattrahanteilla, kuten N-
formyyli-metionyyli-leusyyli-fenyyli-alaniinilla (fMLP).
Vastaavasti kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on potenti-
aalista terapeuttista etua, koska ne suojaavat leukosyyt-
ti-indusoitua kudsvauriota sairauksissa, joissa annetaan
suojausta leukosyyttien aiheuttamaa kudsvauriota vastaan
sairauksissa, joissa leukosyytit ovat mukana tulehduskoh-
dassa.

Esimerkkejä tautitiloista, joissa käsillä olevan
keksinnön mukaisilla yhdisteillä on potentiaalisesti edul-
lisia tulehduksen vastaisia vaikutuksia, ovat keuhkoputken
sairaudet, kuten aikuisiän hengityshäiriösyndrooma (ARDS),
keuhkoputkentulehdus (myös krooninen bronkiitti), kystinen
fibroosi, astma (myös allergeenin aiheuttamat astmaattiset
reaktiot), ilmapöhö, nuha ja septinen shokki. Muita rele-
vantteja tautitiloja ovat ruoansulatuskanavan sairaudet,
kuten suolen tulehdussairaudet, esimerkiksi tulehdukselli-
nen suolisairaus (esimerkiksi Crohnin tauti tai haavoja
muodostava koliitti), *Helicobacter pylori*n aiheuttama
gastriitti ja suolen tulehdussairaudet, jotka ovat sekun-
däärisiä säteilyaltistukselle tai allergeenialtistukselle,
ja ei-steroidinen anti-inflammatorinen lääkkeen aiheuttama
mahasairaus. Käsillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä
voidaan lisäksi käyttää hoidettaessa ihosairauksia, kuten

psoriasista, allergista ihottumaa ja yliherkkyyssreaktioita.

Muita esimerkkejä tautitiloista, joissa käsillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on edullisia vaikutuksia, ovat sydäntilat, kuten perifeerinen vaskulaarinen sairaus, iskemian jälkeinen reperfuusiovaurio ja idiopaattinen hypereosinofiilinen syndrooma.

Niillä käsillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä, jotta inhiboivat lymfosyyttifunktiota, on käyttöä myös hoidettaessa autoimmuunisairauksia, kuten nivelreumaa ja sokeritautia.

Käsillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla hyödyllisiä myös inhiboitaessa metastasiasia.

Alan ammattilaisille on ilmeistä, että tässä julkaisussa esitetyillä viitteillä hoitoon tarkoitetaan myös ennalta ehkäisyä samoin kuin pysyvien tilojen hoitoa.

Kuten edellä on mainittu, ovat kaavan (I) mukaiset yhdisteet hyödyllisiä ihmis- ja eläinlääketieteessä erityisesti anti-inflammatorisina aineina.

Täten käsillä olevan keksinnön lisäkohteena annetaan käyttöön kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen fysiologisesti hyväksyttävän suolan tai solvaatin käyttö ihmis- tai eläinlääketieteessä, erityisesti hoidettaessa potilaita, joilla on tulehdustiloja, jotka ovat alttiita leukosyyttien aiheuttamalle kudოსvauriolle.

Toisen käsillä olevan keksinnön mukaisen aspektin mukaisesti annetaan käyttöön kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen fysiologisesti hyväksyttävän suolan tai solvaatin käyttö sellaisen lääkkeen valmistamiseksi, jolla hoidetaan leukosyyttien aiheuttamalle kudოსvauriolle altista tulehdustilaa sairastavaa potilasta.

Vielä lisäksi tai vaihtoehtoisesti annetaan käyttöön menetelmä leukosyyttien aiheuttamalle kudოსvauriolle altista tulehdustilaa sairastavan ihmis- tai eläinkohteen hoitamiseksi, jossa menetelmässä mainitulle ihmis- tai

eläinkohteelle annetaan tehokas määrä kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa tai solvaattia.

Käsillä olevan kaavan mukaiset yhdisteet voidaan
 5 formuloida annettaviksi millä tahansa sopivalla tavalla ja tämän vuoksi käsillä oleva keksintö käsittää farmaseuttiset koostumukset käytettäväksi tulehdusten vastaisessa terapiassa, jolloin mainittua kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa tai sol-
 10 vaattia annetaan yhdessä, haluttaessa, yhden tai useamman fysiologisen kantajan tai täyteaineen kanssa.

Käsillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan formuloida esimerkiksi oraalista, bukkalista, parenteraalista, topikaalista tai rektaalista antoa varten,
 15 edullisesti parenteraalista tai topikaalista (esimerkiksi aerosolilla) antoa varten.

Suun kautta annettavat tabletit ja kapselit voivat sisältää tavanomaisia täyteaineita, kuten sidonta-aineita, esimerkiksi siirappia, akaasiaa, gelatiinia, sorbitolia, traganttia, tärkkelyslimaa, selluloosaa tai polyvinyyli-
 20 pyrrolidonia, täytejauheita, esimerkiksi laktoosia, mikrokiteistä selluloosaa, sokeria, maissitärkkelystä, kalsiumfosfaattia tai sorbitolia, liukastusaineita, esimerkiksi magnesiumstearaattia, steariinihappoa, talkkia, polyetyleeniglykolia tai silikaa, hajotusaineita, esimerkiksi perunatärkkelystä, kroskarmelloosinatriumia tai natrium-
 25 tärkkelysglykollaattia, tai kostutusaineita, kuten natriumlauryylisulfaattia. Tabletit voidaan päällystää sinänsä hyvin tunnetuilla menetelmillä. Oraaliset nestemäiset val-
 30 misteet voivat olla esimerkiksi vesi- tai öljysuspensioiden, liuosten, emulsioiden, siirappien tai eliksiirien muodossa, tai ne voivat olla kuivatuotteina, joihin lisätään vettä tai muuta sopivaa vehikkeliä ennen käyttöä. Tällaiset nestemäiset valmisteet voivat sisältää tavan-
 35 omaisia lisäaineita, kuten suspendointiaineita, esimerkik-

si sorbitolisiirappia, metyyliiselluloosaa, glukoosi/soke-
 risiirappia, gelatiinia, hydroksimetyyliiselluloosaa, kar-
 boksimetyyliiselluloosaa, alumiinistearaattigeeliä tai hyd-
 rattuja syötäviä rasvoja, emulgointiaineita, esimerkiksi
 5 lesitiiniä, sorbitaanimono-oleaattia tai akaasiaa, vedet-
 tömiä vehikkeleitä (jotka voivat sisältää syötäviä öljy-
 jä), esimerkiksi manteliöljyä, tislattua kookosöljyä, öljy-
 yisiä estereitä, propyleeniglykolia tai etyylialkoholia,
 tai säilöntäaineita, esimerkiksi metyyli- tai propyyli-p-
 10 hydroksibentsoaatteja tai sorbiinihappoa. Valmisteet voi-
 vat sisältää myös puskurisuoloja, aromi-, väri- ja/tai
 makeutusaineita (esimerkiksi mannitolia) tarpeen mukaan.

Bukkaalista antoa varten voivat koostumukset olla
 tavanomaisesti formuloitujen tablettien tai pastillien
 15 muodossa.

Yhdisteet voidaan formuloida myös peräpuikkoina,
 jotka sisältävät esimerkiksi tavanomaista peräpuikkoperus-
 massaa, kuten kookosvoita tai muita glyseridejä.

Käsillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan
 20 formuloida annettaviksi myös parenteraalisesti bolusinjek-
 tiolla tai jatkuvalle infuusiolla ja ne voivat olla yksik-
 köannosmuodossa, esimerkiksi ampulleissa, lääkepulloissa,
 pienen tilavuuden omaavissa infuusioissa tai esitäytetyis-
 sä ruiskuissa, tai ne voivat sisältää useita annoksia,
 25 joihin on lisätty säilöntäainetta. Koostumukset voivat
 olla liuosten, suspensioiden tai emulsioiden muodossa ve-
 sipitoisissa tai vedettömissä vehikkeleissä, ja ne voivat
 sisältää formulointiaineita, kuten antioksidantteja, pus-
 kureita, mikrobien vastaisia aineita ja/tai toonisuutta
 30 sääteleviä aineita. Vaihtoehtoisesti aktiivinen ainesosa
 voi olla jauhemuodossa, johon lisätään sopivaa vehikkeliä,
 esimerkiksi steriiliä, pyrogeenitöntä vettä, ennen käyttö-
 ä. Kuiva kiinteä valmiste voidaan valmistaa täyttämällä
 steriiliä jauhetta aseptisesti yksittäisiin steriileihin

säiliöihin tai täyttämällä steriili liuos aseptisesti jokaiseen säiliöön ja pakastekuivaamalla.

Topikaalinen anto käsittää antamisen insufflaatiolla ja inhalaatiolla. Esimerkkejä erilaisista valmistetyypeistä ovat voiteet, rasvat, nesteet, jauheet, pessaarit, sprayt, aerosolit, kapselit tai patruunat käytettäväksi höyryhengityslaitteessa tai lääkkeenpuhalluslaitteessa, liuokset nebulisaatiota varten tai tipat (esimerkiksi silmä- tai nenätipat).

Voiteet ja rasvat voidaan formuloida esimerkiksi vesi- tai öljyalustalla lisäämällä sopivia sakeutus- ja/tai geeliaineita ja/tai liuottimia. Tällaiset perusaineet voivat sisältää esimerkiksi vettä ja/tai öljyä, kuten nestemäistä paraffiinia tai kasvisöljyä, kuten arakisöljyä tai risiiniöljyä, tai liuotinta, kuten polyetyleeniglykolia. Sakeutusaineita ovat pehmeä paraffiini, alumiinistearaatti, ketostearyylialkohli, polyetyleeniglykolit, mikrokiteinen vaha ja mehiläisvaha.

Nesteet voidaan formuloida vesi- tai öljyalustalla ja ne sisältävät yleensä myös yhtä tai useampaa emulgointiainetta, stabilointiainetta, dispergointiainetta, suspendointiainetta tai sakeutusainetta.

Ulkoiseen käyttöön tarkoitettut jauheet voidaan muodostaa minkä tahansa sopivan perusaineen, esimerkiksi talikin, laktoosin tai tärkkelyksen avulla. Tipat voidaan formuloida vesipitoisen tai vedettömän perusaineen kanssa, ja ne sisältävät myöskin yhtä tai useampaa dispergointiainetta, solubilisointiainetta tai suspendointiainetta.

Spraykoostumukset voidaan formuloida esimerkiksi vesiliuoksina tai -suspensioina tai aerosoleina, joita saadaan paineistetuista pakkauksista sopivan ponnekaasun, esimerkiksi diklooridifluorimetaanin, trikloorifluorimeetaanin, diklooritetrafluorietaanin, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoripropaanin, 1,1,1,2-tetrafluorietaanin, hiilidioksidin tai muun sopivan kaasun avulla.

Intranasaaliset sprayt voidaan formuloida vesipitoisten tai vedettömien vehikkeleiden kanssa lisäämällä aineita, kuten sakeutusaineita, puskurisuoloja tai happoa tai emästä pH:n, säätämiseksi, isotonisuutta sääteleviä aineita tai antioksidantteja.

Kapselit ja esimerkiksi gelatiinikapselit tai esimerkiksi laminoidun alumiinifolion blisterit käytettäväksi inhalaattorissa tai insufflaattorissa voidaan formuloida siten, että ne sisältävät käsillä olevan keksinnön mukaisen yhdisteen ja sopivan jauhealustan, kuten laktoosin tai tärkkelyksen jauheseosta.

Sumutettavat inhalaatioliuokset voidaan formuloida vesipitoisen vehikkelin avulla lisäämällä aineita, kuten happoa tai emästä, puskurisuoloja, isotoonisuutta sääteleviä ainieta tai antimikrobisia aineita. Ne voidaan steriloida suodattamalla tai lämmittämällä autoklaavissa tai ne voivat olla ei-steriilinä tuotteena.

Käsillä olevan keksinnön mukaisia farmaseuttisia koostumuksia voidaan myös käyttää yhdessä muiden terapeuttisten aineiden, esimerkiksi anti-inflammatoristen aineiden, kuten kortikosteroidien tai NSAID:n kanssa.

Täten käsillä oleva keksintö antaa käyttöön vielä kombinaation, joka sisältää kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa tai solvaattia yhdessä toisen terapeuttisesti aktiivisen aineen, esimerkiksi anti-inflammatoristen aineiden, kuten kortikosteroidien tai NSAID:n kanssa.

Edellä esitettyä kombinaatiota voidaan sopivasti käyttää farmaseuttisen formulaation muodossa ja täten farmaseuttiset formulaatiot, jotka sisältävät edellä määriteltä kombinaatiota yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa, ovat käsillä olevan keksinnön lisäkohde.

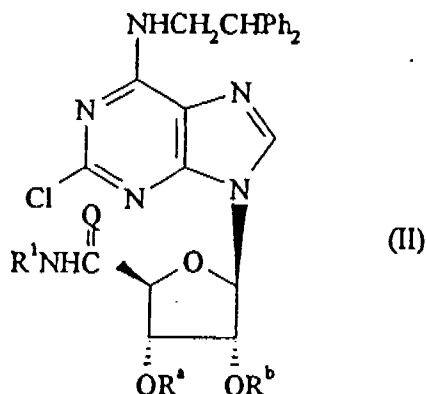
Tällaisten kombinaatioiden yksittäisiä komponentteja voidaan antaa joko peräkkäin tai samanaikaisesti eril-

lisissä tai yhdistetyissä farmaseuttisissa formulaatioissa. Alan ammattilaiset tietävät tunnettujen terapeuttisten aineiden sopivat annokset.

Käsillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa sopivasti esimerkiksi 0,01 - 500 mg, edullisesti 0,01 - 100 mg painokiloa kohden 1 - 4 kertaa vuorokaudessa. Täsmällinen annos riippuu tietenkin potilaan iästä ja kunnosta sekä valitusta antotavasta.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet sekä niiden suolat ja solvaatit voidaan valmistaa jäljempänä kuvatuilla menetelmillä, jotka ovat eräs käsillä olevan keksinnön lisäkohta. Seuraavissa menetelmissä ryhmät R^1 , R^2 ja Q ovat kuten edellä kaavan (I) mukaisen yhdisteen kohdalla on määriteltä, jollei muuta mainita.

Täten ensimmäisen prosessin (A) mukaisesti voidaan kaavan (I) mukainen yhdiste valmistaa käsittelemällä kaavan (II) mukaista yhdistettä



(jossa R^a ja R^b ovat kumpikin vetyatomi tai ne muodostavat yhdessä alkylideeniryhmän, kuten isopropylideenin) amiinin $R^{2a}NH_2$ (jossa R^{2a} on ryhmä R^2 tai se on sen suojattu johdannainen) kanssa, jonka jälkeen, tarpeen vaatiessa, mikä tahansa läsnä oleva suojaryhmä poistetaan.

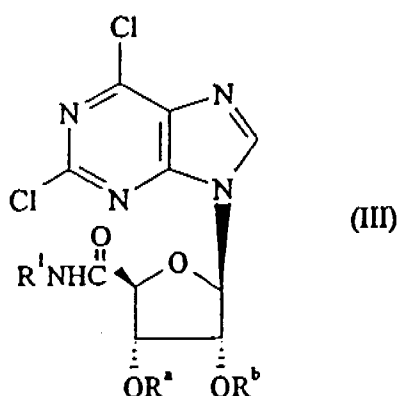
Korvausreaktio amiiniosan saamiseksi voidaan suorittaa lämmittämällä reagensseja lämpötilavälillä 50 -

150 °C valinnaisesti liuottimen, kuten dimetyylisulfoksidin läsnäollessa.

Kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa Q on rikkiatomi, voidaan valmistaa kaavan (II) mukaisesta yhdisteestä, jossa Q on happiatomi ja R^a ja R^b muodostavat yhdessä alkylideeniryhmän, kuten isopropylideeniryhmän, tianoimalla, jonka jälkeen alkylideeniryhmä poistetaan, mikäli se on tarkoituksenmukaista.

Tianointireaktioon voidaan sopivasti vaikuttaa käyttämällä tunnettuja tianointiaineita, kuten rikkivetyä, fosforipentasulfidia tai Lawessonin reagenssia (p-metoksyfenyyllitiofosfiinisulfididimeeri). Reaktio voidaan suorittaa tunnetulla tavalla. Esimerkiksi käytettäessä rikkivetyä voidaan sopivasti lisätä happoa, kuten suolahappoa, katalyyttisinä määrinä ja reaktio suritetaan polaarissa liuottimessa, kuten etikkahapossa tai etanolissa. Käytettäessä Lawessonin reagenssia voidaan reaktio suorittaa sopivasti kuivassa liuottimessa, kuten tolueenissa tai metyleenikloridissa.

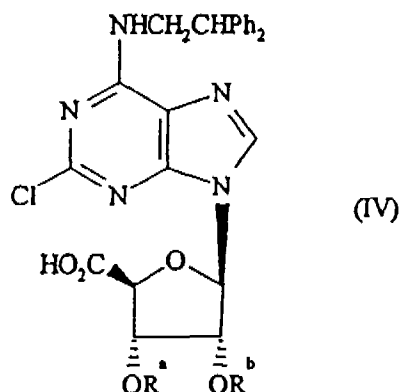
Kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa Q on happiatomi, voidaan valmistaa käsittelemällä kaavan (III) mukaista yhdistettä



(jossa R^a ja R^b ovat kuten edellä on määritelty) 2,2-difenylietyyliamiinilla edullisesti emäksen, kuten amiiniemäksen (esimerkiksi di-isopropyylietyyliamiinin) läsnä ollessa ja liuottimessa, kuten alkoholissa (esimerkiksi

isopropanolissa) kohotetussa lämpötilassa (esimerkiksi refluksissa), jonka jälkeen haluttaessa poistetaan mikä tahansa läsnä oleva suojaryhmä.

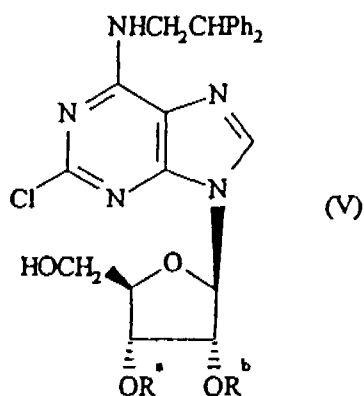
Kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa Q on happi-
5 atomi, voidaan valmistaa myös käsittelemällä kaavan (IV) mu-
kaista yhdistettä



(jossa R^a ja R^b ovat kuten edellä on määritelty) tai sen
aktiivista johdannaista, kuten sen vastaavaa happohalidia,
amiinin R^1NH_2 kanssa ja sitten haluttaessa poistetaan mikä
tahansa läsnä oleva suojaryhmä.

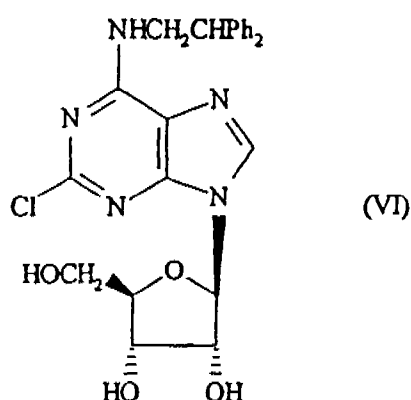
20 Aminoimisreaktioon voidaan vaikuttaa sinänsä tunne-
tulla tavalla esimerkiksi lisäämällä amiini liuottimessa,
kuten halogenoidussa hiilivedyissä (esimerkiksi metyleeni-
kloridissa) noin 0 - 20 °C:ssa yhdisteeseen (IV) tai eri-
tyisesti vastaavaan happokloridiin. Happokloridi voidaan
25 valmistaa käsittelemällä yhdistettä (IV) tionyylikloridil-
la sopivasti kohotetussa lämpötilassa.

Kaavan (IV) mukainen yhdiste voidaan valmistaa ha-
pettamalla kaavan (V) mukainen yhdiste



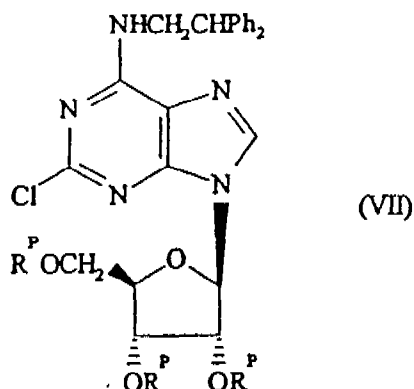
tai sen suola (jossa R^a ja R^b muodostavat yhdessä alkyli-
deeniryhmän, kuten isopropylideenin), jonka jälkeen halut-
taessa alkylideeniryhmä poistetaan. Hapetusreaktioon voi-
daan vaikuttaa sinänsä tunnetulla tavalla käyttäen hape-
tusainetta, kuten kaliumpermanganaattia tai pyridiniumdi-
kromaattia.

Kaavan (V) mukainen yhdiste tai sen suola voidaan
valmistaa käsittelemällä kaavan (VI) mukaista yhdistettä



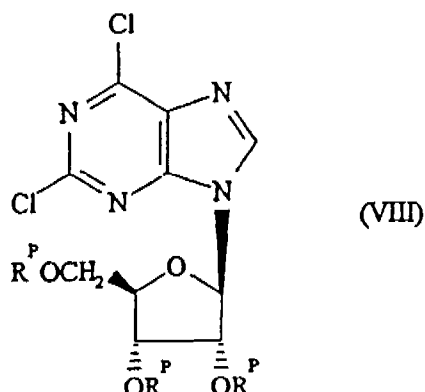
ketonin, kuten asetonin ja/tai 2,2-dimetoksipropanin kan-
ssa hapon, esimerkiksi p-tolueenisulfonihapon läsnäollessa
sopivasti noin huoneenlämmössä.

Kaavan (VI) mukainen yhdiste voidaan valmistaa pur-
kamalla kaavan (VII) mukaisen yhdisteen suojaus



(jossa R^p on sopiva hydroksyyli suojaaryhmä). Sopivia suo-
jauksenpoistomenetelmiä kuvataan jäljempänä.

Kaavan (VII) mukainen yhdiste voidaan valmistaa käsittelemällä kaavan (VIII) mukaista yhdistettä



(jossa R^P on kuten edellä on määritelty) 2,2-difenylylietyyliamiinin kanssa olosuhteissa, joita on kuvattu aiemmin kaavan (II) mukaisten yhdisteiden valmistuksen yhteydessä kaavan (III) mukaisista yhdisteistä.

Kaavojen (III) ja (VIII) mukaiset yhdisteet ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa analogisilla menetelmillä, joita on kuvattu tunnettujen, kaavojen (III) ja (VIII) mukaisten yhdisteiden valmistuksen yhteydessä.

Amiinit $R^{2a}NH_2$ ovat joko sinänsä tunnettuja tai ne voidaan valmistaa menetelmillä, joita on kuvattu jäljempänä olevassa esimerkkijaksossa tai analogisilla menetelmillä.

Kaavojen (II) ja (IV) mukaiset yhdisteet ovat uusia välituotteita ja edustavat muita käsillä olevan keksinnön kohteita. Kaavan (II) mukaiset yhdisteet, joissa R^a ja R^b ovat vetyatomeja, ovat myös itsekin aktiivisia yhdisteitä ja muodostavat käsillä olevan keksinnön lisäkohteen.

On ymmärrettävä, että lisäyksessä 2',3'-dioliryhmiin saattavat molekyylissä R^2 olevat ryhmät tarvita suojausta ja suojauksen poisto saatetaan tarvita välituotteena tai lopullisena vaiheena halutun yhdisteen saamiseksi. Täten toisen yleisen prosessin (B) mukaisesti voidaan kaavan (I) mukainen yhdiste valmistaa kohdistamalla kaavan

(I) mukaisen yhdisteen suojattu johdannainen reaktioon suojaryhmän tai -ryhmien poistamiseksi. Funktionaalisten ryhmien suojaukseen ja suojauksen poistoon voidaan vaikuttaa käyttämällä tavanomaisia menetelmiä. Täten esimerkiksi aminoryhmät voidaan suojata ryhmällä, joka voi olla aralkyyli (esimerkiksi bentsyyli), asyyli (esimerkiksi bentsyylioksikarbonyyli tai t-butoksikarbonyyli) tai sulfonyyli (esimerkiksi allylsulfonyyli tai tosyyli), ja tämän jälkeen suojaryhmä haluttaessa poistetaan hydrolyysillä tai hydrogenolyysillä käyttäen standardiolosuhteita. Hydroksyyli-ryhmät voidaan suojata käyttäen tavanomaisia hydroksyyli-ryhmien suojaryhmiä, kuten esimerkiksi teoksissa *Protective Groups in Organic Chemistry* (toim. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973) tai *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, 1991) on kuvattu. Esimerkkejä sopivista hydroksyyli-ryhmistä ovat alkyyli (esimerkiksi metyyli, t-butyli tai metoksimetyyli), aralkyyli (esimerkiksi bentsyyli, difenyylimetyyli tai trifenyylimetyyli), heterosykliset ryhmät, kuten tetrahydropyranyyli, asyyli (esimerkiksi asetyyli tai bentsoyyli) ja silyyli-ryhmät, kuten trialkyylisilyyli (esimerkiksi t-butyli-dimetyylisilyyli). Hydroksyyli-ryhmät voidaan poistaa tavanomaisilla tekniikoilla. Täten esimerkiksi alkyyli, silyyli, asyyli ja heterosykliset ryhmät voidaan poistaa solvolyyysillä, esimerkiksi hydrolyysillä happamissa tai emäksisissä olosuhteissa. Aralkyyli-ryhmät, kuten trifenyylimetyyli, voidaan poistaa samalla tavoin solvolyyysillä, esimerkiksi hydrolyysillä happamissa olosuhteissa. Aralkyyli-ryhmät, kuten bentsyyli, voidaan katkaista hydrogenolyysillä jalometallikatalyytin, kuten palladioidun hiilen läsnäollessa. Myös silyyli-ryhmät voidaan poistaa käyttäen fluoridi-ionilähdettä, kuten tetra-n-butyliammoniumfluoridilähdettä. Karboksyyli-ryhmät voidaan sopivasti esittää sopivilla hydroksyyli-ryhmillä ja suojauksen poistoon vaikutetaan edellä kuvatuilla menetel-

millä. Esimerkki tällaisesta ryhmästä on alkyyliryhmä (esimerkiksi metyyli tai t-butyylili), joka voidaan poistaa happohydrolyysillä (esimerkiksi käyttämällä trifluorietikkahappoa tai suolahappoa), tai aralkyyliryhmä (esimerkiksi bentsyyli), joka voidaan poistaa katalyyttisellä hydroge-

5 nolyysillä.

Erityisen sopivia hydroksyyllisuojarahmiä, joita kuvataan ryhmällä R^P , ovat asyyliiryhmät, kuten asetyyli tai bentsoyyli. Alkylideenisuojarahmiä voidaan poistaa sopivas-

10 ti happokatalysoidulla hydrolyysillä, esimerkiksi käyttämällä trietikkahappoa, rikkihappoa tai suolahappoa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa myös muista kaavan (I) mukaisista yhdisteistä tai niiden suojatuista johdannaisista käyttäen tavanomaisia interkon-

15 versiomenettelytapoja, kuten N-asylointia, N-debentsylaatiota ja hydroksyyliiryhmän hapetusta ketoniksi, jonka jälkeä tarvittaessa poistetaan mikä tahansa läsnä oleva suojarahmiä.

Kaavan (I) mukaiset yksittäiset isomeerit voidaan joko valmistaa lähtöaineista, joilla on haluttu stereoke-

20 mia, tai epimerisaatiolla, resoluutiolla tai kromatografisesti (esimerkiksi HPLC-erotuksella) sopivassa vaiheessa haluttujen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden synteesissä käyttäen tavanomaisia tapoja.

Haluttaessa valmistaa kaavan (I) mukaisen yhdisteen happoadditiosuola edellä kuvatulla menetelmällä saatu tuo-

25 te voidaan konvertoida suolaksi käsittelemällä tuloksena saatua vapaata emästä sopivalla hapolla valinnaisesti sopivan liuottimen, kuten esterin (esimerkiksi etyyliasetaa-

30 tin) tai alkoholin (esimerkiksi metanolin, etanolin tai isopropanolin) läsnäollessa.

Epäorgaanisia emäksisiä suoloja voidaan valmistaa antamalla kaavan (I) mukaisen yhdisteen vapaan emäksen reagoida käyttämällä tavanomaisia menetelmiä.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen solvaatit (esimerkiksi hydraatit) voivat muodostua jonkin edellä mainitun prosessivaiheen työstön aikana.

Seuraavat esimerkit kuvaavat käsillä olevaa keksintöä, mutta ne eivät rajoita sitä millään tavalla. Kaikki lämpötilat ovat Celsiusasteita. Tästä lähtien termi DMSO tarkoittaa dimetyylisulfoksidia.

Esimerkit

Yleistä

Silloin, kun tuotteet puhdistettiin pylväskromatografisesti, tarkoittaa "silika" kromatografiassa tarvittavaa silikageeliä, seulamitta 0,063 - 0,20 mm (esimerkiksi Merck Art 7735), "liekkisilika" tarkoittaa silikageeliä kromatografiaa varten, seulamitta 0,040 - 0,063 mm (esimerkiksi Merck Art 9385). Tässä jälkimmäisessä tapauksessa pylvään eluointia kiihdytettiin käyttämällä typen painetta arvoon 5 p.s.i. asti.

Kun tuotteet puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla tämä suoritettiin C18-käänteisfaasipylväässä (1" Dynamax) eluoiden asetoni-triiligradientilla (joka sisälsi 0,1 % trifluorietikkahappoa) vedessä (sisälsi 0,1 % trifluorietikkahappoa) ja yhdisteet eristettiin trifluoriasetattisuoloinaan, jollei muuta spesifioida.

Valmistusesimerkki 1

25 2-kloori-N-(2,2-difenylylietyyli)adenosiini-2',3',-5'-triasetaatti

Liousta, jossa oli 2,6-dikloori-9-(2,3,5-tri-O-asetyyli-β-D-ribofuranosyyli)-9H-puriinia¹ (6,68 g, 14,9 mmol) 2-propanolissa (300 ml), sekoitettiin ja lämmitettiin refluxissa 2,2-difenylylietyyliamiinin (4,3 g, 21,8 mmol) kanssa di-isopropylietyyliamiinin (3,8 ml) kanssa 3,5 tuntia. Jäähdyneen seoksen tilavuutta pienennettiin haihduttamalla tyhjiössä ja jäännös laimennettiin etyyliasetatilla (200 ml). Tämä seos pestiin vedellä (100 ml), 10 % sitruunahappoliuoksella (2 x 100 ml) ja vedellä (100 ml),

sitten se kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (9,01 g) vaalean keltaisena vaahtona. Näyte (500 mg) puhdistettiin pylväskromatografisesti liekkisilikalla eluoiden etyyliasetaatit:sykloheksaanilla (1:2). Tuote (0,34 g) saatiin valkoisena vaahtona $[\alpha]_D -20^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1 \%$).

1. M. J. Robins ja B. Uznanski, *Canad. J. Chem.* 59 (17) (1981) 2608.

Valmistusesimerkki 2

10 2-kloori-N-(2,2-difenylylietyyli)adenosiini

2-kloori-N-(2,2-difenylylietyyli)adenosiini-2',3',-5'-triasetaattia (2,0 g, 3,29 mmol) liuotettiin metanoliin (120 ml) ja liuosta sekoitettiin huoneenlämmössä 2 M natriumkarbonaattivesiliuoksen (10 ml) kanssa. 2 tunnin kulu-
15 luttua seos laimennettiin vedellä (350 ml) ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 100 ml). Uute pestiin vedellä (100 ml) ja kuivattiin (MgSO_4) ja sitten se haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi vaahtoa (1,42 g). Näyte (0,42 g) puhdistettiin pylväskromatografisesti liekkisilikalla eluoi-
20 den etyyliasetaatit:sykloheksaanilla (3:1). Sopivien fraktioiden haihduttamisen tuloksena saatiin öljyä, jota käsiteltiin eetterillä (20 ml), ja näin saatiin kiinteää ainesta, joka otettiin talteen suodattamalla, pestiin eetterillä ja kuivattiin tyhjöissä, jolloin saatiin otsikon mu-
25 kaista yhdistettä (0,177 g) kiinteänä aineena $[\alpha]_D -39^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1 \%$).

Valmistusesimerkki 3

2-kloori-N-(2,2-difenylylietyyli)-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)adenosiinitolueeni-4-sulfonaattisuola

30 Tolueeni-4-sulfonihappoa (7,0 g, 37 mmol) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli 2-kloori-N-(2,2-difenylylietyyli)adenosiinia (6,85 g, 14 mmol) asetonissa (300 ml) ja 2,2-dimetoksipropania (90 ml). Muutaman minuutin kulu-
luttua muodostui sakka, joka liukeni 0,5 tunnin kuluessa.
35 Reaktioseosta sekoitettiin 3 päivää ja muodostunut sakka

otettiin talteen suodattamalla ja se pestiin asetonilla (50 ml) ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (4,64 g) $[\alpha]_D -38^\circ$ (1,4-dioksaani c = 1 %). Toisen saanto (2,7 g) saatiin emäliuoksista.

5 Valmistusesimerkki 4

1-[2-kloori-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)- β -D-ribofuraaniuronihappo

Liuos, jossa oli 2-kloori-N-(2,2-difenylylietyyli)-2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)adenosiinitolueeni-4-sulfo-naattisuolaa (6,94 g, 10 mmol) 1,4-dioksaanissa (200 ml), lisättiin kylmään (4 °C) liuokseen, jossa oli kaliumpermanganaattia (8,85 g, 56,1 mmol) ja kaliumhydroksidia (2,71 g, 48,4 mmol) vedessä (200 ml), ja lämpötila pidettiin alle 10 °C:ssa. Tämän lisäyksen jälkeen seostu sekoitettiin 3,5 tuntia lämpötilassa 5 °C - huoneenlämpö. Seokseen lisättiin annoksittain 5 % natriummetabisulfiitin vesiliuosta, kunnes väri oli hävinnyt. Tämän jälkeen pH säädettiin arvoon 3 konsentroidulla suolahapolla ja seostu uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 200 ml). Uute pestiin vedellä (200 ml) ja kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi vahaista kiinteää ainesta (5,45 g), joka kuivattiin tyhjiössä. Suurinta osaa tätä kiinteää ainesta (4,1 g) sekoitettiin eetterin (100 ml) ja 5 % natriumbikarbonaattivesiliuoksen kanssa, kunnes saatiin liuosta. Vesifaasi pestiin eetterillä (2 x 100 ml), sitten se tuotiin pH-arvoon 3 10 % sitruunahappoliuoksella, jolloin saatiin sakka, joka otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä (500 ml) ja kuivattiin. Tuloksena saatua kiinteää ainesta (6,1 g) sekoitettiin veden (500 ml) kanssa 2 tuntia ja sitten se otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä (50 ml) ja kuivattiin tyhjiössä fosforipentoksidilla, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (3,52 g) $[\alpha]_D +53^\circ$ ($CHCl_3$, c = 1 %).

Valmistusesimerkki 5

1-[2-kloori-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidi

- 5 Liuosta, jossa oli 1-[2-kloori-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)-β-D-ribofuraaniuronihappoa (3,3 g, 6,16 mmol) tionyylikloridissa (10 ml), lämmitettiin 70 °C:ssa 1,5 tuntia. Seos haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi vaalean
- 10 ruskeaa vaahtoa, joka aseotropoitiin tolueenin kanssa kahdesti. Tuloksena saatu vaahto liuotettiin dikloorimetaaniin (50 ml) ja liuos jäähdytettiin 5 °C:een. Liuos, jossa oli etyyliamiinia (6 ml) dikloorimetaanissa (20 ml), lisättiin annoksittain ja seoksen annettiin olla 5 °C:ssa 30
- 15 minuuttia ja sitten se kaadettiin veteen (100 ml). Vesifaasia uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 50 ml), uute pestiin vedellä ja kuivattiin (MgSO₄), sitten se haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi vaahtoa (3,37 g), joka puhdistettiin pylväskromatografisesti liekkisilikalla eluoiden
- 20 etyyliasetaatti:sykloheksaanilla (1:1), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (2,74 g) vaalean keltaisena vaahtona $[\alpha]_D -18,9^\circ$ (CHCl₃, c = 0,9 %).

Valmistusesimerkki 6

- 25 2-kloori-N-(2,2-difenyylietyyli)adenosiini-2',3',5'-tribentsoaatti

- Seosta, jossa oli 2,6-dikloori-9-(2,3,5-tri-O-bentsoyyli-β-D-ribofuranosyyli)-9H-puriinia¹ (67,69 g), 2,2-difenyylietyyliamiinia (27,67 g) ja di-isopropylietyyliamiinia (75,5 g) 2-propanolissa (2 200 ml), lämmitettiin
- 30 refluksissa 2,5 tuntia. Jäähdytynyt seos haihdutettiin ja jäljelle jäänyt oranssa vaahto puhdistettiin liekkisilikalla (1,5 kg) eluoiden etyyliasetaatti:sykloheksaanilla (1:2), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (71,2 g) vaalean ruskeana vaahtona, NMR (δ, CDCl₃) 4,2 -
- 35 4,4 ja 4.6 - 4,95 (2m, 6H), 5,97 (br.s, 1H), 6,14 (q, 2H),

6,43 (d, 1H), 7,15 - 7,65 (m, ca 19H), 7,79 (s, 1H), 7,9 - 8,15 (m, 6H).

1. K Imai et al., *Chem. Pharm. Bull.* 14 (1966) 1377.

5 **Valmistusesimerkki 7**

2-kloori-N-(2,2-difenylyliettyli)adenosiini

2-kloori-N-(2,2-difenylyliettyli)adenosiini-2',3',
5'-tribentsoaattia (71,2 g) metanolissa (980 ml) käsitel-
tiin kaliumkarbonaatilla (52,1 g). Suspensiota sekoitet-
tiin 22 °C:ssa 2 tuntia. Sitten se tehtiin happamammaksi
10 pH-arvoon 8 konsentroidulla suolahapolla, haihdutettiin ja
puhdistettiin liekkisilikalla (2 kg) eluoiden dikloorime-
taani:etanoli:ammoniakilla (0,880) (90:10:1), jolloin saa-
tiin otsikon mukaista yhdistettä (40,2 g) valkoisena kiin-
15 teänä aineena, NMR (δ , DMSO- d_6) 3,58 (m, 1H), 3,65 (m, 1H),
3,84 (br.s, 1H), 4,0 - 4,2 ja 4,4 - 4,65 (2m, 5H), 5,04
(t, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,48 (d, 1H), 5,82 (m, 1H), 7,1 -
7,4 (m, 10H), 8,33 (s, 1H), 8,42 (t, 1H).

Valmistusesimerkki 8

20 **2-kloori-N-(2,2-difenylyliettyli)-2,3-O-(1-metyyli-
etyylideeni)adenosiini**

2-kloori-N-(2,2-difenylyliettyli)adenosiinia (40 g)
asetonissa (970 ml) käsiteltiin 2,2-dimetoksipropaanilla
(49 ml) ja tolueeni-4-sulfonihapolla (4,97 g). Seosta se-
25 koitettiin noin 22 °C:ssa 67 tuntia, sitten liete haihdu-
tettiin ja kromatografoitiin liekkisilikalla eluoiden di-
kloorimetaani:metanolilla (19:1), jolloin saatiin otsikon
mukaista yhdistettä (39,6 g) valkoisena kiinteänä aineena.
Annos (1,5 g) uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista,
30 jolloin saatiin analyttisesti puhdas näyte (1,27 g), s.p.
185 - 187 °C, $[\alpha]_D -86^\circ$ (c = 0,8 %, CHCl₃).

Valmistusesimerkki 9

1-[2-kloori-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyylideeni)-β-D-ribofuraaniuronihappo

- 5 1-(2,6-dikloori-9H-purin-9-yyli)-1-deoksi-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyylideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidia¹ (5,66 g, 14,07 mmol) lämmitettiin 6 tuntia refluksissa 2-propanolissa (300 ml), jossa oli 2,2-difenylylietyyliamiinia (13,2 ml). Jäähdytynyt liuos haihdutettiin ruskeaksi
- 10 vaahdoksi, joka puhdistettiin silikalla eluoiden etyyliasetaatilla, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (7,31 g) vaalean keltaisena vaahtona, NMR (δ, DMSO-d₆) 0,62 (t, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 4,05 (m, 1,5H), 4,54 (m, 2,5H), 5,40 (m, 2H), 6,18 (s, 1H),
- 15 7,1 - 7,4 (m, 10H), 7,50 (t, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,40 (m, 1H).

1. R. R. Schmidt et al., *Chem. Ber.* 113 (1980) 2891.

Valmistusesimerkki 10

- 20 1-[2-kloori-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi

- 1-[2-kloori-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyylideeni)-β-D-ribofuraaniuronihappoa (2,02 g) käsiteltiin tri-
- 25 fluorietikkahapolla (10 ml) ja vedellä (1,1 ml) ja tuloksena saatua liuosta sekoitettiin 20 °C:ssa 2 tuntia. Seos haihdutettiin ja jäännöstä käsiteltiin natriumvetykarbonaatilla (3,75 g) ja etanolilla (30 ml) ja tätä sekoitettiin 1 tunti. Seos suodatettiin ja kiinteä aines pestiin
- 30 etanolilla. Koko suodos ja pesuvedet haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin liekkisilikalla etyyliasetatti:etan-
- anolilla (19:1) eluoiden ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (1,96 g) valkoisena kiinteänä aineena, NMR (δ, DMSO-d₆) 1,05 (t, 3H), 3,22 (m, 2H), 4,0 - 4,2 (m, 2,5H),
- 35 4,30 (m, 1H), 4,45 - 4,65 (m, 2,5H), 5,58 (d, 1H), 5,72

(d, 1H), 5,90 (d, 1H), 7,14 - 7,40 (m, 10H), 8,36 (t, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,52 (t, 1H).

Valmistusesimerkki 11

5 [cis-(+/-)]-[3-[(metyylisulfonyyli)oksi]syklopentyyli]karbamiinihapon fenyyli-metyyli-esteri

Metaanisulfonyyli-kloridia (0,163 ml, 2,1 mmol) lisättiin sekoitettuun seokseen, jossa oli [cis-(+/-)]-(3-hydroksisyklopentyyli)karbamiinihapon fenyyli-metyyli-esteri¹ (0,47 g, 2 mmol) ja trietyyliamiinia (0,293 ml, 2 mmol) asetonissa (10 ml). Kahden tunnin kuluttua lisättiin 10 kuten edellä reagensseja ja reaktion annettiin seistä vielä 1 tunti. Vettä (70 ml) ja etyyliasettaattia (70 ml) lisättiin ja orgaaninen faasi pestiin vedellä (20 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi 15 kiinteää ainesta (0,71 g), joka puhdistettiin pylväskromatografisesti liekkisilikalla ja sitä eluoitiin seoksella, jossa oli 50 % etyyliasettaattia sykloheksaanissa, ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,532 g), s.p. 84 - 86 °C (eetteristä).

20 1. Julkinen EP-patenttihakemus 322 242.

Valmistusesimerkki 12

[trans-(+/-)]-[3-(N,N-dimetyyliamino)syklopentyyli]karbamiinihapon fenyyli-metyyli-esteri

Liuosta, jossa oli [cis-(+/-)]-[3-[(metyylisulfonyyli)oksi]syklopentyyli]karbamiinihapon fenyyli-metyyli-esteriä (2 g, 6,38 mmol) 33 % dimetyyliamiinissa etanolissa (30 ml), lämmitettiin refluksissa 4 tuntia. Jäähdytynyt seos laimennettiin vedellä (250 ml) ja se uutettiin etyyliasettaattiin (3 x 70 ml). Uute kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi öljyä, joka liteytettiin eetteri/sykloheksaanista, ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (1,28 g), s.p. 85 - 86 °C.

Valmistusesimerkki 13

[trans-(+/-)]-3-(N,N-dimetyyliamino)syklopentyyliamiini

5 Liuosta, jossa oli [trans-(+/-)]-[3-(N,N-dimetyyliamino)syklopentyyli]karbamiinihapon fenyyylimetyyliesteriä (1,4 g, 5,34 mmol) tetrahydrofuraanissa (100 ml), hydrattiin 10 % palladioidulla hiilellä (0,17 g) 3 vuorokautta. Katalyytti poistettiin suodattamalla, seos pestiin tetrahydrofuraanilla (20 ml) ja yhdistetyt orgaaniset faasit haihdutettiin typpivirralla, jolloin jäljelle jäi otsikon mukaista yhdistettä (0,412 g) öljynä, NMR (δ , CDCl₃) 1,25 - 1,65 (m, 3H), 1,7 - 1,85 (m, 1H), 1,85 - 2,1 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,65 (m, 1H), 3,48 (m, 1H).

Valmistusesimerkki 14

15 [trans-(+/-)]-(3-atsidosyklopentyyli)karbamiinihapon fenyyylimetyyliesteri

Liuos, jossa oli natriumatsidia (0,5 g, 7,69 mmol) vedessä (2 ml), lisättiin liuokseen, jossa oli [cis-(+/-)]-[3-[(metaanisulfonyyli)oksi]syklopentyyli]karbamiinihapon fenyyylimetyyliesteriä (1,74 g, 5,55 mmol) dimetyylliformamidissa (12 ml), ja seosta lämmitettiin 100 °C:ssa 0,5 tuntia. Jäähdytynyt reaktioseos laimennettiin vedellä (150 ml) ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Uute pestiin vedellä (150 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi otsikon mukaista yhdistettä (1,41 g) öljynä, joka kiinteytyi kuivaessaan, NMR (δ , CDCl₃) 1,4 - 1,55 (m, 1H), 1,6 - 1,85 (m, 2H), 1,95 - 2,3 (m, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,72 (bs, 1H), 5,1 (s, 2H), 7,45 (s, 5H).

30 Valmistusesimerkki 15

[trans-(+/-)]-(3-aminosyklopentyyli)karbamiinihapon fenyyylimetyyliesteri

Liuosta, jossa oli [trans-(+/-)]-(3-atsidosyklopentyyli)karbamiinihapon fenyyylimetyyliesteriä (4,65 g, 0,0179 mmol) etanolissa (230 ml), hydrattiin 10-prosent-

tisella palladioidulla hiilellä (0,5 g) kuplittamalla vetyä sekoitetun liuoksen läpi 40 minuuttia. Seos suodattettiin seliitin läpi ja vanu pestiin etanolilla (50 ml). Yhdistetty etanolin liuos haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi öljyä (4,2 g), joka jaettiin 2 M suolahapon (50 ml) ja etyyliasetaatin (50 ml) kesken. Orgaanista faasia uutettiin 2 M suolahapolla (2 x 20 ml) ja yhdistetyn vesifaasin pH-arvoksi säädettiin 8 natriumkarbonaattiliuoksella ja tätä uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 70 ml). Uute kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi otsikon mukaista yhdistettä (0,32 g) kiinteänä aineena, NMR (δ , CDCl_3) 1,25 - 1,45 (m, 4H), 1,75 (t, 2H), 1,9 - 2,1 (m, 1H), 2,1 - 2,3 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,72 (bs, 1H), 5,1 (s, 2H), 7,47 (s, 5H).

15 Valmistusesimerkki 16

[trans-(+/-)]-[3-[(metyylisulfonyyli)oksi]syklopentyyli]karbamiinihapon fenyyli-metyyli-esteri

Metaanisulfonyylikloridia (1,42 ml, 18,35 mmol) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli [trans-(+/-)]-(3-hydroksisyklopentyyli)karbamiinihaponfenyyli-metyyli-esteriä¹ (2,16 g, 9,19 mmol) ja trietyyliamiinia (2,54 ml, 18,35 mmol) asetonissa (100 ml). Seosta sekoitettiin 2 tuntia ja sitten se laimennettiin vedellä (500 ml) ja se uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Uute pestiin vedellä (100 ml), kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi otsikon mukaista yhdistettä (2,75 g) kiinteänä aineena, NMR (δ , CDCl_3) 1,45 - 1,6 (m, 1H), 1,77 - 1,9 (m, 1H), 1,9 - 2,1 (m, 1H), 2,1 - 2,3 (m, 2H), 2,3 - 2,45 (m, 1H), 3,0 (s, 3H), 4,25 (m, 1H), 4,73 (bs, 1H), 5,1 (s, 2H), 5,2 (m, 1H), 7,35 (s, 5H).

1. Julkinen EP-patenttihakemus 322 242.

Valmistusesimerkki 17

[cis-(+/-)]-(3-atsidosyklopentyyli)karbamiinihapon fenyyylimetyyliesteri

5 Natriumatsidia (0,74 g, 10,4 mmol) liuotettiin ve-
 teen (4 ml) ja liuos lisättiin liuokseen, jossa oli
 [trans-(+/-)]-[3-[(metyylisulfonyyli)oksi]syklopentyyli]-
 karbamiinihapon fenyyylimetyyliesteriä (2,35 g, 7,25 mmol)
 dimetyyliformamidissa (15 ml). Seosta lämmitettiin
 10 100 °C:ssa 2 tuntia, se jäädytettiin ja jaettiin etyyli-
 asetaatin (50 ml) ja veden (50 ml) kesken. Vesifaasia uu-
 tettiin etyyliasetaatilla (2 x 50 ml) ja yhdistetty uute
 pestiin vedellä (2 x 50 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdu-
 tettiin, jolloin jäljelle jäi otsikon mukaista yhdistettä
 (1,92 g) öljynä, NMR (δ, CDCl₃) 1,55 - 1,7 (m, 2H), 1,85
 15 (m, 2H), 2,0 - 2,27 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,17 (m, 1H),
 5,0 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 7,35 (s, 5H).

Valmistusesimerkki 18

[cis-(+/-)]-(3-aminosyklopentyyli)karbamiinihapon fenyyylimetyyliesteri

20 Liuosta, jossa oli [cis-(+/-)]-(3-atsidosyklopen-
 tyyli)karbamiinihapon fenyyylimetyyliesteriä (1,46 g, 5,61
 mmol) etanolissa (60 ml), hydrattiin 10-prosenttisella
 palladioidulla hiilellä (0,2 g) kuplittamalla vetyä liuok-
 sen läpi 30 minuuttia. Katalyytti poistettiin suodattamal-
 25 la, pestiin etanolilla (20 ml) ja yhdistetty orgaaninen
 liuos haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi öljyä (1,41 g).
 Annos (1 g) jaettiin 2 M suolahapon (5 ml) ja etyyliase-
 taatin (10 ml) kesken. Vettä lisättiin ja vesifaasi pes-
 tiin etyyliasetaatilla (2 x 10 ml), pH-arvoksi säädettiin
 30 9 natriumkarbonaattiliuoksella ja tätä uutettiin etyyli-
 asetaatilla (3 x 25 ml). Uute pestiin vedellä (2 x 20 ml),
 kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi
 otsikon mukaista yhdistettä (0,37 g) öljynä, NMR (δ, CD-
 Cl₃) 1,25 - 1,55 (m, 2H), 1,65 - 1,95 (m, 2H), 1,95 - 2,1

(m, 2H), 3,52 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 5,33 (m, 1H), 7,35 - 7,45 (m, 5H).

Valmistusesimerkki 19

5 2,5-dihydro-1H-pyrroli-1-karboksyylihapon 1,1-dimetyylietyyliesteri

Di-t-butyyliipyrokarbonaattia (84,2 g, 0,386 mol) lisättiin jääkylmään liuokseen, jossa oli 70 % puhdasta 3-pyrroliinia (25 g, 0,253 mol) 1,4-dioksaanissa (150 ml). 3 päivän kuluttua seos laimennettiin etyyliasetaatilla 10 (200 ml) ja pestiin vedellä (5 x 200 ml). Vesifaasia uutettiin etyyliasetaatilla (100 ml) ja yhdistetty orgaaninen liuos pestiin vedellä (100 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi öljyä, joka puhdistettiin pylväskromatografisesti liekkisilikalla ja sitä eluoitettiin 15 30-prosenttisella etyyliasetaatilla sykloheksaanissa, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (48,6 g) öljynä, NMR (δ, CDCl₃) 1,45 (s, 9H), 4,12 (dd, 4H), 5,77 (m, 2H).

Valmistusesimerkki 20

20 3-[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]-6-oksa-3-atsabisyklo[3.1.0]heksaani

80 % m-klooriperbentsoehappoa (3,9 g, 0,0226 mol) lisättiin liuokseen, jossa oli 2,5-dihydro-1H-pyrroli-1-karboksyylihapon 1,1-dimetyylietyyliesteriä (3,55 g, 0,021 25 mol) dikloorimetaanissa (70 ml), ja seosta sekoitettiin 24 tuntia, kun siihen lisättiin vielä perhappoa (0,27 g, 0,00156 mol) ja sekoittamista jatkettiin vielä 4 tuntia. Etyyliasetaatia lisättiin ja seos pestiin 10-prosenttisellä natriumkarbonaattiliuoksella. Vesifaasia uutettiin 30 uutettiin etyyliasetaatilla (50 ml) ja yhdistetty orgaaninen liuos pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi öljyä, joka puhdistettiin pylväskromatografisesti liekkisilikalla ja tätä eluoitettiin 30-prosenttisella etyyliasetaatilla sykloheksaanissa, ja näin 35 saatiin otsikon mukaista yhdistettä (1,52 g) öljynä, NMR

(δ , CDCl_3) 1,45 (s, 9H), 3,42 (dd, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,78 (dd, 2H).

Valmistusesimerkki 21

[trans-(+/-)]-3-hydroksi-4-[(fenyyylimettyyli)amino]-
5 1-pyrrolidiinikarboksyyliliapon 1,1-dimetyylietyyliesteri

Liuosta, jossa oli 3-[(1,1-dimetyylietoksi)karbo-
nyyli]-6-oksa-3-atsabisyklo[3.1.0]heksaania (1,32 g, 7,13
mmol) ja bentsyyliamiini (2 ml) 1,4-dioksaanissa (5 ml) ja
vedessä (5 ml), lämmitettiin 85 °C:ssa 5 tuntia. Reaktion
10 annettiin jäähtyä 18 tunnin ajan ja muodostunut kiinteä
aines otettiin talteen suodattamalla ja kiteytettiin etyy-
liasetaatti/sykloheksaanista, jolloin saatiin otsikon mu-
kaista yhdistettä (1,3 g), NMR (δ , $\text{DMSO}-d_6$) 1,4 (s, 9H),
2,32 (bs, 1H), 2,93 (bs, 1H), 3,1 (bt, 2H), 3,4 (m, 1H),
15 3,7 (bs, 2H), 3,97 (bs, 1H), 5,0 (d, 1H), 7,15 - 7,35 (m,
5H).

Valmistusesimerkki 22

[trans-(+/-)]-3-amino-4-hydroksi-1-pyrrolidiinikar-
boksyyliliapon 1,1-dimetyylietyyliesteri

20 Liuosta, jossa oli [trans-(+/-)]-3-hydroksi-4-
[(fenyyylimettyyli)amino]-1-pyrrolidiinikarboksyyliliapon
1,1-dimetyylietyyliesteriä (1,1 g, 3,76 mmol) etanolissa
(150 ml), hydrattiin 10-prosenttisellä palladioidulla hii-
lellä (0,05 g) 3,5 tuntia. Katalyytti poistettiin suodat-
25 tamalla, pestiin etanolilla (50 ml) ja yhdistetty etano-
linen liuos haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi öljyä,
joka vietiin etyyliasetaattiin (75 ml). Liuos suodatettiin
ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin kiinteää ainesta,
joka kiteytettiin etyyliasetaatti/sykloheksaanista, ja
30 näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,643 g), NMR
(δ , CDCl_3) 1,45 (s, 9H), 1,6 - 2,2 (bm, 3H), 3,1 (m, 1H),
3,3 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,98 (m, 1H).

Valmistusesimerkki 23

1-amino-syklopropanimetanoli

Lietettä, jossa oli litiumboorihydridiä (0,771 g, 35,4 mmol) tetrahydrofuraanissa 820 ml), sekoitettiin klooritrimetyylisilaanilisäyksen (9 ml, 70,8 mmol) aikana. Sitten tähän lisättiin annoksittain 1-amino-1-syklopropanikarboksyylihappoa (1,95 g, 17,7 mmol) 5 minuutin aikana ja seosta sekoitettiin 18 tuntia huoneenlämmössä. Metanolia (30 ml) lisättiin tipoittain 10 minuutin aikana ja sitten seos konsentroitiin ja näin saatiin kumia, jota käsiteltiin 20-prosenttisella kaliumhydroksidiliuoksella (50 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (4 x 75 ml). Yhdistetty uute kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,286 g) kiinteänä aineena, NMR (δ , CDCl_3) 0,5 - 0,6 ja 0,6 - 0,7 (m, 4H), 1,8 (s, 3H), 3,47 (s, 2H).

Valmistusesimerkki 24

(+/-)-4-trimetyylisilyylioksi-1H-pyrrolidin-2-oni

Seosta, jossa oli (+/-)-4-amino-3-hydroksivoihappoa (1,0 g, 8,39 mmol), ksyleeniä (110 ml), heksametyylidisi-latsaania (12,4 ml, 58,7 mmol) ja klooritrimetyylisilaania (2 tippaa), lämmitettiin refluksissa 4 tuntia ja sitten jäähtynyt seos kaadettiin etanoliin (250 ml). Näin saatu liuos haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi kiinteää ainesta, joka vietiin kloroformiin (150 ml) ja suodatettiin seliitin läpi. Suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti liekkisilikalla ja tätä eluoitiin 5 - 25-prosenttisellä metanolilla kloroformissa, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,757 g) kiinteänä aineena, NMR (δ , CDCl_3) 0,1 - 0,2 (m, 9H), 2,28 ja 2,55 (dd ja dd, 2H), 3,25 ja 3,6 (dd ja dd, 2H), 4,5 - 4,6 (m, 1H), 5,6 - 5,7 (m, 1H).

Valmistusesimerkki 25

(+/-)-4-[(metyyliisulfonyyli)oksi]-1H-pyrrolidin-2-oni

(+/-)-4-trimetyylisilyylioksi-1H-pyrrolidin-2-onia
 5 (2,0 g, 11,5 mmol) asetonitriilissä (30 ml) käsiteltiin
 4 M suolahapolla (2,9 ml, 11,5 mmol) ja seosta sekoitet-
 tiin 45 minuuttia ennen haihduttamista ja jäljelle jäi
 ruskeaa öljyä. Tätä öljyä asetropoitiin tolueenilla (2 x
 10 ml), sitten se vietiin asetoniin (40 ml) ja sekoitet-
 tiin metaanisilfonyylikloridin (1,8 ml, 23 mmol) ja tri-
 etyyliamiinin (3,2 ml, 23 mmol) kanssa 2,5 tuntia. Tähän
 lisättiin vielä metaanisulfonyylikloridia (0,9 ml, 11,5
 mmol) ja trietyyliamiinia (1,6 ml, 11,5 mmol) ja reaktion
 annettiin seistä 16 tuntia. Sitten tähän lisättiin vielä
 15 metaanisulfonyylikloridia (1,35 ml, 17,3 mmol) ja trietyy-
 liamiinia (2,4 ml, 17,3 mmol) ja seosta sekoitettiin vielä
 2 tuntia ennen haihduttamista, ja näin saatiin kiiteää
 ainesta, joka puhdistettiin pylväskromatografisesti liek-
 kisilikalla ja tätä eluoitiin 5 - 10-prosenttisella meta-
 nolilla klorodormissa, jolloin saatiin otsikon mukaista
 20 yhdistettä (0,813 g) kiinteänä aineena, joka voidaan ki-
 teyttää etyyliasetaatti/sykloheksaanista, NMR (δ , CDCl_3)
 2,59 ja 2,78 (dd ja dd, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,68 ja 3,81
 (bd ja dd, 2H), 5,37 - 5,45 (m, 1H), 5,5 - 5,7 (m, 1H).

25 Valmistusesimerkki 26

(+/-)-4-amino-1H-pyrrolidin-2-onihydrokloridi

Liuosta, jossa oli (+/-)-4-[(metyyliisulfonyyli)-
 oksil]-1H-pyrrolidin-2-onia (0,8 g, 4,9 mmol) ja natriumat-
 sidia (0,348 g, 5,39 mmol) dimetyyliformamidissa (15 ml),
 30 sekoitettiin huoneenlämmössä 65 tuntia ja sitten tätä läm-
 mitettiin 50 °C:ssa 6 tuntia. Jäähdyneeseen reaktioseok-
 seen lisättiin vettä ja tuote uutettiin etyyliasetaattiin
 (8 x 20 ml) ja yhdistetyt uutteen kuivatettiin (Na_2SO_4) ja
 konsentroitiin 15 millilitraksi. Tätä liuosta hydrattiin
 35 etanolissa (25 ml) 10-prosenttisella palladioidulla hii-

lellä (0,165 g) kuplittamalla vetyä liuoksen läpi 1 tunnin ajan. Seos suodatettiin seliitin läpi ja suodos konsentroidtiin 10 millilitraksi ja tätä sekoitettiin 4 M suolahapon (0,88 ml, 4,9 mmol) kanssa. Kolmen tunnin kuluttua seos haihdutettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin kiinteää ainesta, jota sekoitettiin etanolissa 0,5 tuntia ja se otettiin talteen suodattamalla, ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,402 g, 60 %), NMR (δ , DMSO- d_6) 2,2 - 2,58 (2 x dd, 2H), 3,24 ja 3,55 (2 x dd, 2H), 3,85 - 3,96 (m, 1H), 7,82 - 7,87 (bs, 1H), 8,3 - 8,5 (bs, 3H).

Valmistusesimerkki 27

[cis-(+/-)]-(2-hydroksisyklopentyyli)karbamiinihapon fenyyli-metyyli-esteri

Liuosta, jossa oli [cis-(+/-)]-2-aminosyklopentanolia¹ (6,0 g, 58,4 mmol) 1,4-dioksaanissa (100 ml) ja vedessä (50 ml), käsiteltiin natriumkarbonaatilla (30,9 g, 292 mmol) ja bentsyyliklooriformaatilla (8,34 ml, 58,4 mmol). Tuloksena saatua seosta sekoitettiin 21 °C:ssa yön yli. Sitten se kaadettiin 2 N suolahappoon (300 ml) ja tätä uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Orgaaninen liuos pestiin (suolavesi, 200 ml), kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin öljyksi (17,13 g), joka puhdistettiin silikalla, ja tätä eluoitiin sykloheksaani:etyyliasetaatilla (2:1), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (6,089 g) valkoisena kiinteänä aineena, NMR (δ , $CDCl_3$) 1,4 - 2,1 (m, 7H), 3,88 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 5,11 (br.s, 3H), 7,35 (m, 5H).

1. R. A. B. Bannard et al., *Canad. J. Chem.* 49 (1971) 2064.

Valmistusesimerkki 28

[cis-(+/-)]-[2-[(metyylisulfonyyli)oksi]syklopentyyli]karbamiinihapon fenyyli-metyyli-esteri

Metaanisulfonyylikloridia (1,85 ml, 23,9 mmol) lisättiin sekoitettuun seokseen, jossa oli [cis-(+/-)]-(2-hydroksisyklopentyyli)karbamiinihapon fenyyli-metyyli-este-

riä (2,50 g, 10,6 mmol) ja trietyyliamiinia (3,35 ml, 23,9 mmol) dikloorimetaanissa (125 ml), 21 °C:ssa. Tuloksena saatua keltaista liuosta sekoitettiin 21 °C:ssa yön yli. Sitten se pestiin (vesi, 100 ml, sitten suolavesi, 100 ml), kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin keltaiseksi öljyksi (4,20 g). Öljy puhdistettiin silikalla eluoiden sykloheksaani:etyyliasetaatilla (3:2), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (3,29 g) keltaisena öljynä, joka kiteytyi seistessään, s.p. 74 - 76 °C.

10 Valmistusesimerkki 29

[trans-(+/-)]-(2-atsidosyklopentyyli)karbamiinihapon fenyyylimetyyliesteri

Liuosta, jossa oli [cis-(+/-)]-[2-[(metyylisulfonyyli)oksi]syklopentyyli]karbamiinihaponfenyyylimetyyliesteriä (3,23 g, 10,3 mmol) N,N-dimetyyliformamidissa (50 ml) ja vedessä (10 ml), sekoitettiin ja käsiteltiin natriumatsidilla (0,823 g, 12,66 mmol). Sitten näin saatua sekoitettiin ja lämmitettiin öljyhauteessa 100 °C:ssa 2,5 tuntia ja sitten sen annettiin jäähtyä 21 °C:een. Seos laimennettiin vedellä (200 ml) ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Yhdistetty orgaaninen liuos pestiin (vedellä 2 x 100 ml, sitten suolaliuoksella 200 ml), kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin keltaiseksi öljyksi (2,63 g), joka puhdistettiin silikalla, eluoitiin sykloheksaani:etyyliasetaatilla (4:1), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (2,00 g) vaalean keltaisena öljynä, NMR (δ , CDCl_3) 1,4 - 1,55 (m, 1H), 1,6 - 1,8 (m, 3H), 1,9 - 2,05 (m, 1H), 2,05 - 2,2 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,70 (br.s, 1H), 5,12 (s, 2H), 7,35 (m, 5H); IR (CHBr₃) 2101 cm^{-1} (N_3).

30 Valmistusesimerkki 30

[trans-(+/-)]-(2-aminosyklopentyyli)karbamiinihapon fenyylimetyyliesteri

Liuosta, jossa oli [trans-(+/-)]-(2-atsidosyklopentyyli)karbamiinihapon fenyylimetyyliesteriä (0,25 g) eta-

nolissa (20 ml), lisättiin hitaasti typen alla suspensioon, jossa oli 10-prosenttista palladioitua hiilikatalyyttiä (0,025 g) etanolissa 82 ml). Vetyä kuplitettiin suspension läpi 20 minuuttia ja sitten seos heti puhdistettiin typellä ja suodatettiin seliitin läpi. Suodos haihdutettiin öljyksi (0,17 g). Öljy liuotettiin etyyliasettaattiin (20 ml) ja sitä uutettiin 2 N suolahapolla (2 x 25 ml). Yhdistetty vesiliuos peitettiin etyyliasetaatilla (25 ml) ja tehtiin emäksiseksi kiinteällä natriumkarbonaatilla. Vesikerrosta uutettiin vielä etyyliasetaatilla (25 ml) ja yhdistetty orgaaninen liuos pestiin (suolavesi, 30 ml), kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,104 g) keltaisena öljynä, NMR (δ , CDCl_3) 1,3 - 1,5 (m, 2H), 1,55 - 1,85 (m, 2H), 1,9 - 2,25 (m, 2H), 3,03 (q, 1H), 3,60 (m, 1H), 4,75 (br.s, 1H), 5,10 (s, 2H), 7,35 (m, 5H).

Valmistusesimerkki 31

[(3a α ,4a,6a α)-(+/ -)]-N-[tetrahydro-2,2-dimetyyli-4H-syklopenta-1,3-dioksol-4-yyli]-N-(fenyyli-metyyli)amiini ja (1a,2B,3a)-2-(fenyyli-metyyli)amino-1,3-syklopentaanididoli

Seosta, jossa oli [(1a,2B,5a)-(+/ -)]-6-oksabisyklo-[3.1.0]heksan-2-olia¹ (2,5 g, 25 mmol), bentsyyliamiinia (2,75 ml, 25,2 mmol) ja vettä (15 ml), sekoitettiin ja lämmitettiin refluksissa 5 tuntia. Liuos haihdutettiin ruskeaksi öljyksi, joka liuotettiin asetoniin (30 ml) ja tätä käsiteltiin 2,2-dimetoksipropanilla (14 ml) ja 4-tolueenisulfonihappomonohydraatilla (4,7 g). Seosta sekoitettiin ja lämmitettiin refluksissa yön yli ja sitten sen annettiin jäähtyä. Seos jaettiin 5-prosenttisen natriumvetykarbonaattiliuoksen (200 ml) ja etyyliasetaatin (200 ml) kesken. Vesikerrosta uutettiin lisää etyyliasetaatilla (2 x 100 ml) ja vesi- ja orgaaniset liuokset säilytettiin. Yhdistetty orgaaninen liuos pestiin (suolavesi, 50 ml), kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin ruskeaksi öljyksi,

joka puhdistettiin liekkisilikalla ja tätä eluoitiin etyyliasettaatti:sykloheksaanilla (3:1), jolloin saattiin [(3a- α ,4a,6aa)-(+/-)]-N-[tetrahydro-2,2-dimetyyli-4H-syklopenta-1,3-dioksoli-4-yyli]-N-(fenyyylimetyyli)amiinia (3,41 g)
 5 vaalean ruskeana öljynä, NMR (δ , CDCl₃) 1,30 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,5, 1,8, 2,0 (ms, 4H), 3,80 (br.s, 2H), 4,24 (d, 1H), 4,74 (t, 1H), 7,2 - 7,45 (m, 5H).

Yhdistetyt vesikerrokset haihdutettiin kosteaksi kiinteäksi aineeksi, jota ravisteltiin etyyliasetaatilla
 10 (3 x 200 ml). Orgaaninen liuos suodatettiin, kuivatettiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin valkoiseksi kiinteäksi aineeksi, joka puhdistettiin liekkisilikalla dikloorimetaani:etanolli:ammoniakilla (0,880) (50:8:1) eluoiden, jolloin saatiin
 15 (1a,2b,3a)-2-(fenyyylimetyyli)amino-1,3-syklopentaanididiolia (0,410 g) valkeahkona kiinteänä aineena, NMR (δ , DMSO-d₆) 1,4 - 1,6, 1,65 - 1,85 (ms, 4H), 2,05 (br.s, 1H), 2,61 (t, 1H), 3,6 - 3,75 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 4,67 (d, 2H), 7,15 - 7,4 (m, 5H).

1. T. Itoh et al., *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979)
 20 159.

Valmistusesimerkki 32

[(3aa,4a,6aa)-(+/-)]-tetrahydro-2,2-dimetyyli-4H-syklopenta-1,3-dioksoli-4-amiini

[(3aa,4a,6aa)-(+/-)]-N-[tetrahydro-2,2-dimetyyli-4H-syklopenta-1,3-dioksoli-4-yyli]-N-(fenyyylimetyyli)amiinia (3,2 g, 12,9 mmol) etanolissa (80 ml) hydrattiin 10-prosenttisella palladioidulla hiilikatalyytillä (1,0 g) 5,5 tuntia. Katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä
 25 (2,02 g) vaalean harmaana nesteenä, NMR (δ , DMSO-d₆) 1,18 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,5 - 1,6, 1,65 - 2,0 (ms, 4H), 3,19 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 4,61 (t, 1H).
 30

Valmistusesimerkki 33

(1 α ,2 β ,3 α)-2-amino-1,3-syklopentaanidioli

(1 α ,2 β ,3 α)-2-(fenyyylimetyyli)amino-1,3-syklopentaanidiolia (0,380 g) etanolissa (20 ml) hydrattiin 10-prosenttisella palladioidulla hiilikatalyytillä (0,125 g) 7 tuntia. Katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,220 g) vaalean ruskeana öljynä, joka kiinteytyi säilytyksessä 4 °C:ssa, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,45 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 3,2 - 3,55 (m, 3H), 4,7 (m, 2H).

Valmistusesimerkki 34

[1R-(ekso,ekso)]-5,6-dihydroksi-2-atsabisyklo-[2.2.1]heptan-3-oni

N-metyylimorfoliinia (12,67 g, 108 mmol) vedessä (39 ml) sekoitettiin ja käsiteltiin osmiumtetroksidilla (2,5 % liuos t-butanolissa) (4 ml) ja t-butanolilla (16 ml). Tähän lisättiin [1R-(ekso,ekso)]-2-atsabisyklo-[2.2.1]hept-5-en-3-onia¹ (10 g, 91,6 mmol) t-butanolissa (50 ml). Tuloksena saatua ruskeanmustaa liuosta sekoitettiin 70 °C:ssa 30 minuuttia ja sitten se jäähdytettiin 55 °C:een 25 minuutissa. Seokseen lisättiin natriumhydro-sulfiittia (0,900 g) ja se jäähdytettiin 30 °C:een ja seosta sekoitettiin 30 °C:ssa 30 minuuttia. Aktiivihililtä (4 g) lisättiin ja seosta sekoitettiin 25 - 30 °C:ssa 30 minuuttia. Seos suodatettiin seliitin läpi ja jäännös pestiin metanolilla (3 x 20 ml). Kokonaissuodos ja pesuvedet haihdutettiin ja ne asetropotiin kuiviin haihduttamalla tolueenista (3 x 20 ml). Jäännöstä metanolissa (100 ml) lämmitettiin refluksiin, sitten se suodatettiin vielä kuumana ja haihdutettiin noin 35 millilitraksi ja annettiin olla 4 °C:ssa yön yli. Kiintä aines suodatettiin pois, pestiin kylmällä metyyliispriillä (2 x 10 ml) ja kuivatettiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (7,69 g) ruskeana kiinteänä aineena, $[\alpha]_D$ -99° (H₂O, c = 1,4 %).

1. S. J. C. Taylor et al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1990) 1120.

Valmistusesimerkki 35

5 [1S-(1 α ,2 β ,3 β ,4 α)]-4-amino-2,3-dihydroksisyyklopen-
taanikarboksyylihapon metyyliesteri, hydrokloridisuola

 Liuosta, jossa oli [1R-(ekso,ekso)]-5,6-dihydroksi-
2-atsabisyklo[2.2.1]heptan-3-onia (11,815 g) 3 N suolahapossa (85 ml), sekoitettiin ja lämmitettiin refluksissa 1 tunti. Reaktioseos haihdutettiin tyhjössä ja sitten haihdutettiin metanolista (2 x 40 ml) ja sitten tolueenista (6 x 40 ml). Jäännöstä käsiteltiin 1 N metanolisella suolahapolla (70 ml) ja sitten tätä lämmitettiin refluksissa 2 tuntia. Tämän jälkeen jäähtynyt seos konsentroitiin haihduttamalla tyhjössä ja seokseen lisättiin 2-propanolia
10 (100 ml) ja sitä sekotettiin 1 tunti. Suspensio suodatettiin ja jäännös kuivatettiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (16,095 g) harmaana kiinteänä aineena, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,70 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,75 (t, 1H), 4,05 (t, 1H),
15 4,15 (m, 2H), 8,25 (s, 3H).
20

Valmistusesimerkki 36

 [1S-(1 α ,2 β ,3 β ,4 α)]-2,3-dihydroksi-4-[[(fenyylime-
toksi)karbonyyli]amino]syklopentaanikarboksyylihapon metyyliesteri

25 Liuos, jossa oli [1S-(1 α ,2 β ,3 β ,4 α)]-4-amino-2,3-dihydroksisyyklopentaanikarboksyylihapon metyyliesterin hydrokloridisuolaa (2,054 g) vedessä (35 ml), jäähdytettiin 0 °C:een ja tätä käsiteltiin natriumkarbonaatilla (3,19 g). Seosta sekoitettiin 10 minuuttia ja sitten siihen lisättiin tipoittain liuosta, jossa oli bentsyylikloroformaattia (1,52 ml) 1,4-dioksaanissa (60 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 0 - 5 °C:ssa 30 minuuttia ja sitten sen annettiin lämmetä 21 °C:een ja sekoittamista jatkettiin 2,5 tuntia. Suspensio laimennettiin etyyliasetaatilla
30 ja pestiin 2 N suolahapolla ja vesikerrosta uutettiin 2
35

kertaa tuoreella etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolavedellä, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (2,702 g) valkoisena kiinteänä aineena. Pieni määrä (0,7 g) uudelleenkiteytettiin 2-propanolista, jolloin saatiin analyytin näyte (0,058 g) valkoisina neulasina. Analysoitaessa löydettiin C 58,4, H 6.25, N 4,45 %; $C_{15}H_{19}NO_6$ vaatii C 58,25, H 6,2, N 4,5 %.

Valmistusesimerkki 37

10 [3aR-(3aa,4a,6a,6aa)]-tetrahydro-2,2-dimetyyli-6-
[[(fenyyli)metoksi]karbonyyli]amino]-4H-syklopenta-1,3-di-
oksoli-4-karboksylihapon metyyliesteri

Liuosta, jossa oli [1S-(1a,2B,3B,4a)]-2,3-dihydrok-
si-4-[[(fenyyli)metoksi]karbonyyli]amino]syklopentaani-
15 karboksylihapon metyyliesteriä (21,385 g) asetonissa
(400 ml), käsiteltiin 2,2-dimetoksipropanilla (75 ml) ja
tolueeni-4-sulfonihapolla (1,58 g) ja liuosta sekoitettiin
21 °C:ssa yön yli. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännös
jaettiin etyyliasetaatin ja 8-prosenttisen natriumvetykar-
20 bonaattiliuoksen kesken. Vesikerros erotettiin ja sitä uu-
tettiin kaksi kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetyt or-
gaaniset kerrokset pestiin suolavedellä, kuivattiin nat-
riumsulfaattilla ja haihdutettiin ruskeankeltaiseksi kiin-
teäksi aineeksi, joka uudelleenkiteytettiin di-isopropyy-
25 lieetteristä, ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä
(18,452 g) valkoisina kiteinä, NMR (δ , $CDCl_3$) 1,30 (s, 3H),
1,45 (s, 3H), 1,95 (d, 1H), 2,45 (m, 1H), 3,00 (d, 1H),
3,70 (s, 3H), 4,15 (t, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,80 (d, 1H),
5,10 (t, 2H), 5,70 (m, 1H), 7,35 (m, 5H).

30 Valmistusesimerkki 38

[3aR-(3aa,4a,6a,6aa)]-6-amino-tetrahydro-2,2-dime-
tyyli-4H-syklopenta-1,3-dioksoli-4-karboksylihaponmetyy-
liesteri

Liuos, jossa oli [3aR-(3aa,4a,6a,6aa)]-tetrahydro-
35 2,2-dimetyyli-6-[[(fenyyli)metoksi]karbonyyli]amino]-4H-

syklopenta-1,3-dioksoli-4-karboksyylimahapon metyyliesteriä (18,4 g, 52,67 mmol) etanolissa (400 ml), lisättiin typen alla suspensioon, jossa oli 10 % palladioitua hiilikatalyyttiä (1,87 g) etanolissa (100 ml). Sitten seosta hydrattiin 6,5 tuntia. Reaktioseos suodatettiin seliitin läpi ja suodos haihdutettiin otsikon mukaisen yhdisteen saamiseksi (11,304 g) vaalean keltaisena öljynä, NMR (δ , CDCl_3) 1,30 (s, 3H), 1,35 (s, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,95 (dt, 1H), 2,30 (dt, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,25 (d, 1H), 5,10 (d, 1H).

Valmistusesimerkki 39

[3aR-(3a α ,4 α ,6 α ,6a α)]-tetrahydro-6-(formyylimino)-2,2-dimetyyli-4H-syklopenta-1,3-dioksoli-4-karboksyylimahapon metyyliesteri

Muurahaishappoanhydridiä (3,2 g, 36,37 mmol) valmistettiin muurahaishaposta (1,37 ml) ja asetanhydridistä (3,46 ml) 50 °C:ssa 2 tuntia. Sitten se lisättiin hitaasti kuivassa tetrahydrofuraanissa (50 ml) sekoitettuun liuokseen, jossa oli [3aR-(3a α ,4 α ,6 α ,6a α)]-6-amino-tetrahydro-2,2-dimetyyli-4H-syklopenta-1,3-dioksoli-4-karboksyylimahapon metyyliesteriä (6,062 g, 28,16 mmol) eetterissä (100 ml). Seosta sekoitettiin 21 °C:ssa 2 tuntia ja sitten se haihdutettiin kuiviin. Jäännös uudelleenkiteytettiin isopropyylieetteristä, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (4,2434 g) vaaleana punaisina kiteinä, NMR (δ , CDCl_3) 1,30 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,95 (d, 1H), 2,50 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,50 (m, 2H), 4,80 (d, 1H), 6,80 (m, 1H), 8,15 (s, 1H).

Emäliuokset haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin silikalla dikloorimetaani:metanolilla (25:1) eluoiden ja näin saatiin vielä 1,762 g lisää otsikon mukaista yhdistettä.

Valmistusesimerkki 40

[3aR-(3aa,4a,6aa)]-tetrahydro-2,2-dimetyyli-4H-syklo-
lopenta-1,3-dioksoli-4-karboksyylihapon metyyliesteri

Liuosta, jossa oli [3aR-(3aa,4a,6a,6aa)]-tetrahyd-
5 ro-6-(formyyliamino)-2,2-dimetyyli-4H-syklopenta-1,3-di-
oksoli-4-karboksyylihapon metyyliesteriä (6,014 g, 24,72
mmol) dikloorimetaanissa (50 ml), käsiteltiin -40 °C:ssa
tipoittain trietyyliamiinilla (8,27 ml, 59,33 mmol) ja
fosforyylikloridilla (2,31 ml, 24,72 mmol). Reaktiota se-
10 koitettiin -40 °C:ssa 20 minuuttia, sitten sen annettiin
lämmetä 21 °C:een ja tätä sekoitettiin 5 tuntia. Seos kaa-
dettiin jää/veteen (300 ml), joka sisälsi natriumkarbo-
naattia (25 g), ja tätä seosta uutettiin dikloorimetaanil-
la (2 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin suo-
15 lavliuoksella (200 ml), kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutet-
tiin ja asetropoitiin tolueenin (2 x 50 ml) kanssa. Jään-
nöstä säilytettiin 4 °C:ssa yön yli. Liuosta, jossa oli
tri-n-butyylitinahydridiä (9,31 ml, 34,61 mmol) kuivassa
tolueenissa (400 ml), lämmitettiin 100 °C:ssa typen alla
20 ja tätä käsiteltiin tipoittain 20 minuutin ajan liuoksel-
la, jossa oli edellä saatua jäännöstä kuivassa tolueenissa
8150 ml). Samaan aikaan lisättiin 2,2'-atsobis-(2-metyy-
lipropionitriiliä) (0,27 g). Reaktiota sekoitettiin
110 °C:ssa 2 tuntia, sitten sen annettiin jäähtyä
25 21 °C:een ja se haihdutettiin tyhjössä. Jäännös puhdistet-
tiin silikalla ja tätä eluoitiin sykloheksaani:etyyliase-
taatilla (2:1), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistet-
tä (2,709 g) kirkkaana öljynä, NMR (δ, CDCl₃) 1,30 (s, 3H),
1,45 (s, 3H), 1,70 - 1,95 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,90 (d,
1H), 3,70 (s, 3H), 4,70 (t, 1H), 4,85 (d, 1H).

Valmistusesimerkki 41

[3aR-(3aa,4a,6aa)]-tetrahydro-2,2-dimetyyli-4H-syk-
lopenta-1,3-dioksoli-4-karboksyylihappo

[3aR-(3aa,4a,6aa)]-tetrahydro-2,2-dimetyyli-4H-syk-
35 lopenta-1,3-dioksoli-4-karboksyylihapon metyyliesteriä

(2,492 g, 12,45 mmol) vedessä (50 ml) ja metanolissa (5 ml) käsiteltiin kaliumhydroksidilla (2,10 g, 37,35 mmol) ja seosta sekoitettiin rivakasti 21 °C:ssa 2,5 tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos pestiin etyyliasetaatilla (50 ml), jäähdytettiin jäässä ja otettiin talteen etyyliasetaatin (50 ml) kanssa. Seos tehtiin happamaksi pH-arvoon 2 suolahapolla (2 N) ja vesikerrosta uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 25 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolavedellä (50 ml), kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (2,318 g) valkoisina kiteinä. Pieni määrä uudelleenkiteytettiin heksaanista, jolloin saatiin analyyttinen näyte (0,13 g), s.p. 72 - 73 °C. Analyysissä löydettiin C 58,1, H 7,7 %; $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4$ vaatii C 58,05, H 7,6 %.

Valmistusesimerkki 42

[3aR-(3aa,4a,6aa)]-(tetrahydro-2,2-dimetyyli-4H-syklopenta-1,3-dioksoli-4-yyli)karbamiinihapon fenyyliemetyyliesteri

Liuosta, jossa oli [3aR-(3aa,4a,6aa)]-tetrahydro-2,2-dimetyyli-4H-syklopenta-1,3-dioksoli-4-karboksyylihappoa (4,27 g, 22,9 mmol) kuivassa 1,4-dioksaanissa (100 ml), käsiteltiin typen alla bentsyylialkoholilla (4,75 ml, 45,88 mmol), trietyyliamiinilla (3,20 ml, 22,94 mmol) ja difenyylifosforyyliatsidilla (4,94 ml, 22,94 mmol). Tuloksena saatua liuosta sekoitettiin ja lämmitettiin 90 °C:ssa yön yli, sitten sen annettiin jäähtyä 21 °C:een, se konsentroitiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (100 ml) ja pestiin 1 N suolahapolla. Vesikerrosta uutettiin etyyliasetaatilla (100 ml) ja yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin öljyksi. Ylimääräisen bentsyylialkoholin poistamiseksi bentsyyliasetaattina öljy liuotettiin dikloorimetaaniin (150 ml), jäähdytettiin 5 - 10 °C:een ja tätä käsiteltiin 4-dimetyyliaminopyriinilla (5,6 g, 45,9 mmol) ja asetanhydridillä (4,33 ml, 45,9

mmol). Tuloksena saatua liuosta sekoitettiin 21 °C:ssa 1,5 tuntia, sitten se pestiin 2 N suolahapolla (100 ml). Vesikerrosta uutettiin dikloorimetaanilla (2 x 100 ml) ja yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin (suolaliuos, 200 ml),
 5 kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin öljyksi, joka puhdistettiin silikalla ja jota eluoitiin eetteri:sykloheksaanilla (2:1), ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (4,588 g) valkoisena kiinteänä aineena, NMR (δ, CDCl₃) 1,30 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,90
 10 (dd, 1H), 2,10 (m, 1H), 3,95 (t, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,70 (t, 1H), 5,10 (s, 2H), 7,35 (s, 5H).

Valmistusesimerkki 43

[3aR-(3aα,4α,6aα)]-tetrahydro-2,2-dimetyyli-4H-syklopenta-1,3-dioksol-4-amiini

15 Liuos, jossa oli [3aR-(3aα,4α,6aα)]-(tetrahydro-2,2-dimetyyli-4H-syklopenta-1,3-dioksol-4-yyli)karbamiinihapon fenyyli-metyyli-esteriä (2,0 g, 6,86 mmol) etanolissa (80 ml), lisättiin typen alla tipoittain sekoitettuun suspensioon, jossa oli 10-prosenttista palladioitua hiilikatalyyttiä (0,20 g) etanolissa. Suspensiota hydrattiin 21
 20 °C:ssa 4,5 tuntia, sitten se suodatettiin seliitin läpi. Suodos haihdutettiin ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (1,053 g) kirkkaana öljynä, NMR (δ, CDCl₃) 1,25 - 1,45 (m, 9H), 1,75 - 2,10 (m, 3H), 3,40 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,75 (t, 1H).
 25

Valmistusesimerkki 44

(S)-3-[[[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-heksaanidihapon 1-metyyli-6-(fenyyli-metyyli)esteri

4-metyylimorfoliinia (2 ml) lisättiin 0 °C:ssa liuokseen, jossa oli t-butoksikarbonyyli-L-glutamiinihapon 5-bentsyyli-esteriä (6,75 g, 20 mmol) etyyliasetaatissa (60 ml). Tämän jälkeen tähän lisättiin i-butyliklooriformaattia (2,61 ml, 20 mmol) sakan saamiseksi ja seosta sekoitettiin 15 minuuttia 0 °C:ssa 3 tuntia ennen kuin se
 30 suodatettiin seliitin läpi pulloon 0 °C:ssa. Vanu pestiin
 35

esijäähdytetyllä etyyliasetaatilla. Yhdistettyä suodosta ja pesua käsiteltiin diatsometaanilla eetterissä (30 mmol 100 millilitrassa) 5 minuutin ajan ja reaktio lähti 0 °C:ssa 3 tuntia ennen lämpenemistä huoneenlämpöön. Diatsometaanin ylimäärä poistettiin kuplittamalla typpeä liuoksen läpi ja sitten liuos konsentroitiin ja näin saatiin keltaista kumia. Kumi liuotettiin metanoliin (100 ml), sitä käsiteltiin hopeabentsoaatilla (1 g, 4,4 mmol) ja trietyyliamiinilla (10 ml, 70 mmol), sitten sitä sekoitettiin 2,5 tuntia huoneenlämmössä. Musta liuos konsentroitiin alipaineessa ja jäännös vietiin etyyliasetaattiin (100 ml), pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattivesiliuoksella (100 ml), vedellä (100 ml), 1 M kaliumvetysulfaatin vesiliuoksella (2 x 100 ml) ja suolaliuoksella (100 ml). Kuivattu (MgSO₄) orgaaninen faasi haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi keltaista öljyä, joka puhdistettiin pylväskromatografisesti liekkisilikalla ja eluointi suoritettiin 15 - 50 % etyyliasetaattigradientilla sykloheksaanissa, ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (1,972 g) valkoisena kiinteänä aineena, joka kiteytyi sykloheksaanista, s.p. 60 - 61 °C, $[\alpha]_D -21^\circ$ (CHCl₃, c = 1 %).

Valmistusesimerkki 45

(S)-(3-oksosyklopentyyli)karbamiinihapon 1,1-dimetyylietyyliesteri

2,5 M n-butyylilitiumia heksaanissa (5,83 ml) lisättiin tipoitain 4 °C:ssa sekoitettuun liuokseen, jossa oli 1,1,1,3,3,3-heksametyylidisilatsaania (3,16 ml, 15 mmol) tetrahydrofuraanissa (30 ml). 20 minuutin kuluttua liuos jäähdytettiin -60 °C:een ja siihen lisättiin tipoitain (S)-3-[[[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-heksaanidihapon 1-metyyli-6-(fenyylimetyyli)esteriä (1,522 g, 4,16 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml) 5 minuutin aikana. Liuosta sekoitettiin 10 minuuttia ennen pH 7 puskurin (5 ml) lisääystä ja sitten seos laimennettiin dikloorimetaanilla (200 ml) ja pH 7 puskurilla (300 ml). Vesi-

faasin pH säädettiin arvoon 6,5 suolahapolla (2 M) ja siten orgaaninen faasi erotettiin. Vesifaasia uutettiin dikloorimetaanilla (2 x 200 ml) ja yhdistetty orgaaninen faasi kuivattiin (MgSO_4), sitten tämä haihdutettiin ja näin saatiin kiinteää ainesta. Kiinteä aines liuotettiin etanoliin (45 ml) ja tätä hydrattiin 10-prosenttisella palladioidulla hiilellä (0,5 g) 4 tuntia. Vety korvattiin typellä ja reaktiota sekoitettiin vielä 18 tuntia, sitten se suodatettiin seliitin läpi ja tuppo pestiin etanolilla. Suodos ja pesuvedet yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi kiinteä ainesta, joka puhdistettiin pylväskromatografisesti liekkisilikalla ja eluointi suoritettiin 25 - 40-prosenttisella etyyliasetaatilla sykloheksaanissa, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,437 g) valkoisena kiinteänä aineena, joka kiteytyi isopropyylieetteristä, s.p. 97 - 98 °C, $[\alpha]_D$ -48° (CHCl_3 , c = 0,52 %).

Valmistusesimerkki 46

(1S-trans)-(3-hydroksisyklopentyyli)karbamiinihapon 1,1-dimetyylietyyliesteri

1 M liuosta, jossa oli litium-tris(1,2-dimetyyli-propyyli)boorihydridiä tetrshydrofuraanissa (1,99 ml), liuotettiin tetrahydrofuraaniin (3 ml), jäädytettiin -78 °C:een ja tätä käsiteltiin 0 °C:ssa tipoittain liuoksella, jossa oli (S)-(3-oksosyklopentyyli)karbamiinihapon 1,1-dimetyylietyyliesteriä (0,38 g, 1,66 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (2 ml). Reaktiota sekoitettiin 2 tuntia -78 °C:ssa, sitten sen annettiin lämmetä huoneenlämpöön 1 tunnin ajan. Sitten seokseen lisättiin tipoittain vettä (2 ml) ja sitä laimennettiin vedellä (20 ml) ja etyyliasetaatilla (30 ml). Orgaaninen faasi pestiin vedellä (20 ml), kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin epäpuhdasta tuotetta, joka puhdistettiin kromatografisesti liekkisilikalla eluoiden aluksi 15-prosenttisellä etyyliasetaatilla sykloheksaanissa ja edeten puhtaanseen etyyliasetaattiin. Ensimmäisistä fraktioista saatiin

(1S-cis)-(3-hydroksisyklopentyyli)karbamiinihapon 1,1-dimetyylietyyliesteri (0,16 g) öljynä, NMR (d, CDCl₃) 1,43 (s, 9H), 1,50 - 2,10 (m, 6H), 3,97 - 4,10 (m, 1H), 4,32 - 4,40 (m, 1-H), 5,00 - 5,12 (m, 1H).

- 5 Myöhemmistä fraktioista saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,124 g) kiinteänä aineena, joka kiteytettiin di-isopropyylietteristä, s.p. 83 - 85 °C, $[\alpha]_D +1,4^\circ$ (CHCl₃, c = 0,54 %).

Valmistusesimerkki 47

- 10 (1S-trans)-[3-(formyylioksi)syklopentyyli]karbamiinihapon 1,1-dimetyylietyyliesteri

- Dietyyliatsodikarboksylaattia (0,164 ml, 1,23 mmol) lisättiin tipoittain sekoitettuun liuokseen, jossa oli (1S-trans)-(3-hydroksisyklopentyyli)karbamiinihapon 1,1-dimetyylietyyliesteriä (0,124 g, 0,61 mmol), trifenyylifosfiinia (0,323 g, 1,23 mmol) ja muurahaishappoa (0,046 ml, 1,23 mmol) ja liuosta sekoitettiin huoneenlämmössä 2 tuntia. Tämän jälkeen liuos konsentroitiin ja puhdistettiin pylväskromatografisesti liekkisilikalla ja elu-
15 oitiin 10 - 30-prosenttisella etyyliasetaatilla sykloheksaanissa, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,07 g) valkoisina neulasina di-isopropyylietteristä, s.p. 84 - 85 °C, $[\alpha]_D -12,7^\circ$ (CHCl₃, c = 0,55 %).

Valmistusesimerkki 48

- 25 (1S-trans)-(3-hydroksisyklopentyyli)karbamiinihapon 1,1-dimetyylietyyliesteri

- Liuosta, jossa oli (1S-trans)-[3-(formyylioksi)syklopentyyli]karbamiinihapon 1,1-dimetyylietyyliesteriä (0,081 g, 0,35 mmol) metanolissa (3 ml), käsiteltiin lietteellä, jossa oli kaliumvetykarbonaattia (0,707 g, 7,06 mmol) vedessä (1,5 ml), ja tätä seskoitettiin huoneenlämmössä 2 tuntia. Sitten liuos laimennettiin vedellä (20 ml) ja etyyliasetaatilla (20 ml) ja vesifaasia uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 20 ml). Yhdistetty orgaaninen faasi
30 kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi
35

kiinteää ainesta, joka puhdistettiin pylväskromatografi-
sesti liekkisilikalla ja tätä eluoitiin 30 - 40-prosentti-
sella etyyliasetaatilla sykloheksaanissa, jolloin saatiin
5 otsikon mukaista yhdistettä (0,037 g) di-isopropyylieette-
ristä, s.p. 83 - 85 °C, $[\alpha]_D$ 0,0° (CHCl₃, c = 0,55 %).

Valmistusesimerkki 49

**(S)-[1-[[(metyyliisulfonyyli)oksi]metyyli]-2-fenyyli-
liettyyli]karbamiinihapon fenyyliimetyyliesteri**

Metaanisulfonyylikloridia (6,45 ml) lisättiin se-
koitettuun liuokseen, jossa oli (S)-[1-(hydroksimetyyli)-
2-fenyyliettyyli]karbamiinihapon fenyyliimetyyliesteriä¹
(12,0 g, 0,042 mmol) ja trietyyliamiinia (11,7 ml) ase-
tonissa (190 ml). Kun lisäykset oli tehty seosta sekoitet-
tiin 0,5 tuntia, sitten sitä laimennettiin vedellä (700
15 ml) ja etyyliasetaatilla (600 ml). Vesifaasia uutettiin
etyyliasetaatilla (2 x 500 ml) ja yhdistetty orgaaninen
liuos pestiin vedellä (2 x 500 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja
haihdutettiin, jolloin saatiin kiinteää ainesta, joka puh-
distettiin liekkikromatografisesti käyttäen 40 - 60-pro-
20 senttista etyyliasetaattia sykloheksaanissa, ja näin saa-
tiin otsikon mukaista yhdistettä (13,95 g), MH⁺ = 364.

1. A. Corres et al., *Synth. Commun.* 21 (1) (1991)

1.

Valmistusesimerkki 50

**(S)-[1-(atsidometyyli)-2-fenyyliettyyli]karbamiini-
hapon fenyyliimetyyliesteri**

Liuosta, jossa oli (S)-[1-[[(metyyliisulfonyyli)oks-
i]metyyli]-2-fenyyliettyyli]karbamiinihapon fenyyliimetyy-
liesteriä (2,0 g, 5,5 mmol) dimetyyliformamidissa (35 ml),
30 lämmitettiin natriumatsidin (0,43 g, 6,6 mmol) kanssa
80 °C:ssa 4,5 tuntia. Sitten reaktioseos jäähdytettiin ja
kaadettiin liuokseen, jossa oli jäävettä (100 ml) ja ety-
yliasettaattia (70 ml). Vesifaasia uutettiin etyyliasetaa-
tilla (2 x 70 ml) ja yhdistetty uute pestiin vedellä
35 (50 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin, jolloin saa-

tiin öljyä, joka puhdistettiin liekkikromatografisesti eluoiden 20-prosenttisella etyyliasetaatilla sykloheksaanissa, ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (1,51 g) öljynä, $MH^+ = 312$.

5 **Valmistusesimerkki 51**

(S)-[1-(aminometyyli)-2-fenyylietyyli]karbamiinihapon fenyyli-metyyli-esteri

Liuesta, jossa oli (S)-[1-(atsidometyyli)-2-fenyylietyyli]karbamiinihapon fenyyli-metyyli-esteriä (0,104 g, 0,323 mmol) etanolissa (5 ml), hydrattiin 10 orisenttisellä palladioidulla hiilellä (0,019 g) kuplittamalla vetyä seoksen läpi 20 minuuttia. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi öljyä, joka vietiin etyyliasetaattiin (15 ml), ja liuos suodatettiin. Suodos haihdutettiin ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,102 g) öljynä, joka kiinteytyi seistessään, $MH^+ = 284$.

Valmistusesimerkki 52

20 **(S)-[1-[[[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]metyyli-2-fenyylietyyli]karbamiinihapon fenyyli-metyyli-esteri**

Vettä (80 ml), natriumkarbonaattia (3,91 g, 3,69 mmol) ja di-t-butyylipyrokarbonaattia (8,05 g, 3,69 mmol) lisättiin liuokseen, jossa oli (S)-[1-(aminometyyli)-2-fenyylietyyli]karbamiinihapon fenyyli-metyyli-esteriä (3,5 g, 12,3 mmol) 1,4-dioksaanissa (80 ml), ja seosta sekoitettiin 3,3 tuntia. Seokseen lisättiin etyyliasetaattia (500 ml) ja vettä (500 ml) ja vesifaasia uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 500 ml). Yhdistetty orgaaninen faasi kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi kiinteää ainesta, joka puhdistettiin pylväskromatografisesti liekkisilikalla eluoiden 10 - 27-prosenttisella etyyliasetaatilla sykloheksaanissa, ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (3,093 g) kiinteänä aineena, NMR (δ , $CDCl_3$) 1,42 (s, 9H), 2,76 ja 2,82 - 2,93 (dd ja m, 2H),

3,1 - 3,3 (m, 2H), 3,87 - 4,0 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 7,1 - 7,4 (m, 10H).

Valmistusesimerkki 53

5 (S)-(2-amino-3-fenyylipropyli)karbamiinihapon 1,1-dimetyylietyyliesteri

Seosta, jossa oli (S)-[1-[[[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]metyyli-2-fenyyletyyli]karbamiinihapon fenyyli-metyyli-esteriä (2,89 g, 7,51 mmol) ja 10 prosentista Pd-C:a (0,171 g) etanolissa (70 ml), sekoitettiin vedyn alla 2 päivää. Reaktioseos suodatettiin seliitin läpi ja suodos haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi otsikon mukaista yhdistettä (2,18 g) kiinteänä aineena, NMR (δ , CDCl_3) 1,43 (s, 9H), 2,5 - 2,62 ja 2,83 (m ja dd, 2H), 3,0 ja 3,1 - 3,25 (m, 2H), 3,25 - 3,4 (m, 1H), 5,0 - 5,15 (m, 15 1H), 7,15 - 7,35 (m, 5H).

Valmistusesimerkki 54

(S)-[1-(hydroksimetyyli)-2-(3-pyridinyyli)etyyli]-karbamiinihapon 1,1-dimetyylietyyliesteri

Seos, jossa oli (S)-[2-[[[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-3-(3-pyridinyyli)]propionihappoa (1,804 g, 6,77 mmol) kuivassa tetrshydrofuraanissa (30 ml), jäädytettiin -10 °C:een ja seosta käsiteltiin tipoittein 4-metyylimorfoliinilla (0,74 ml, 6,77 mmol) ja 5 minuutin kulu-
 20 luttua etyyliklooriformaatilla (0,65 ml, 6,77 mmol). Li-
 25 uosta sekoitettiin 25 minuuttia ja sitten se lisättiin 0 °C:ssa annoksittain suodattamisen jälkeen sekoitettuun liuokseen, jossa oli natriumboorihydridiä (0,64 g, 16,1 mmol) vedessä (25 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 25 mi-
 30 nuuttia ja sen annettiin lämmitä huoneenlämpöön 3 tunnin aikana. Liuoksen pH säädettiin arvoon 3 suolahapolla (2 M) ja tätä sekoitettiin 0,7 tuntia ennenkuin säätämistä pH-
 arvoon 7 natriumvetykarbonaattiliuoksella. Seosta uutet-
 tiin etyyliasetaatilla (3 x 150 ml) ja uute kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin
 35 pylväskromatografisesti liekkisilikalla eluoiden dikloori-

metaani:etanoli:ammoniakilla (0,880) (100:8:1). Epäpuhtaat fraktiot tästä pylvästä puhdistettiin uudelleen ja lisättiin puhtaiden fraktioiden joukkoon ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (1,274 g) kiinteänä aineena, NMR (5, δ , CDCl_3) 1,4 (s, 9H), 2,8 - 2,95 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,8 - 3,9 (m, 1H), 4,8 - 4,9 (m, 1H), 7,2 - 7,3, 7,6 ja 8,45 - 8,52 (m, d, m, 4H).

Valmistusesimerkki 55

(S)- β -amino-3-pyridiinipropanolidihydrokloridi

10 Liuokseen, jossa oli (S)-[1-(hydroksimetyyli)-2-(3-pyridinyyli)etyyli]karbamiinihapon 1,1-dimetyylietyyliesteriä (1,27 g, 5,03 mmol) 1,4-dioksaanissa (3 ml), lisättiin 1,4-dioksaania, joka oli kyllästetty HCl-kaasulla (10 ml), ja tähän lisättiin vielä 1,4-dioksaania (10 ml).
15 Sen jälkeen, kun seos oli ollut huoneenlämmössä 2 tuntia, otettiin kiinteä sakka talteen suodattamalla, pestiin 1,4-dioksaanilla (5 ml) ja eetterillä, sitten se kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,928 g) kiinteänä aineena, NMR (δ , $\text{DMSO}-d_6$) 3,11 (bd, 2H), 3,4 - 3,7 (m, 3H), 7,86 (dd, 1H), 8,1 - 8,3 (bs, 3H),
20 8,45 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,9 (s, 1H).

Valmistusesimerkki 56

(3 α ,5 α ,6 α)-(tetrahydro-2,2-dimetyyli-4H-syklopenta-1,3-dioksol-5-yyli)karbamiinihaponfenyyylimetyyliesteri

25 Liuosta, jossa oli (3 α ,5 α ,6 α)-tetrahydro-2,2-dimetyyli-4H-syklopenta-1,3-dioksoli-5-karboksyylihappoa¹ (2,00 g, 10,74 mmol) kuivassa 1,4-dioksaanissa, käsiteltiin typen alla bentsyylialkoholilla (2,22 ml, 21,5 mmol), trietyyliamiinilla (1,50 ml, 10,74 mmol) ja difenyylifosforyyliatsidilla (2,31 ml, 10,74 mmol). Tuloksena saatua liuosta sekotiettiin öljyhauteessa 90 °C:ssa yön yli ja sitten sen annettiin jäähtyä 21 °C:een. Seos haihdutettiin ja jäännös jaettiin etyyliasetaatin (80 ml) ja 1 N suolahapon (80 ml) kesken. Vesikerrosta uutettiin tuoreella
30 etyyliasetaatilla (50 ml) ja yhdistetty orgaaninen liuos
35

pestiin (suolavesi, 100 ml), kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin vaalean keltaiseksi öljyksi (7,24 g). Öljy puhdistettiin silikalla dietyylieetteri:sykloheksaanilla (2:1) eluoiden, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (2,055 g) valkoisena kiinteänä aineena, NMR (δ , CDCl_3) 1,25 (s, 3H), 1,3 - 1,5 (m, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,25 (dd, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,5 - 4,7 (m, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,3 - 7,4 (m, 5H).

1. W. H. Rastetter ja D. P. Phillion, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 3204.

Valmistusesimerkki 57

(3a α ,5a,6a α)-tetrahydro-2,2-dimetyyli-4H-syklopenta-1,3-dioksoli-5-amiini

Liuos, jossa oli (3a α ,5a,6a α)-(tetrahydro-2,2-dimetyyli-4H-syklopenta-1,3-dioksoli-5-yyli)karbamiinihapon fenyyylimetyyliesteriä (2,05 g, 7,06 mmol) etanolissa (50 ml), lisättiin tipoittain typen alla sekoitettuun suspensioon, jossa oli 10 prosenttista palladioitua hiiltä (0,210 g) etanolissa. Sitten seosta sekoitettiin ja hydrattiin yön yli. Seos suodatettiin seliitin läpi ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (1,24 g) vaalean keltaisena öljynä, joka kiinteytyi seistessään 4 °C:ssa, s.p. 55 - 57 °C, NMR (δ , CDCl_3) 1,25 (s, 3H), 1,2 - 1,5 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 2,10 (dd, 2H), 3,60 (m, 1H), 4,52 (m, 2H).

Valmistusesimerkki 58

(1 α ,2 α ,4 β)-4-amino-1,2-syklopentaanidioli, hydrokloridi

Liuos, jossa oli (3a α ,5a,6a α)-(tetrahydro-2,2-dimetyyli-4H-syklopenta-1,3-dioksoli-5-yyli)karbamiinihapon fenyyylimetyyliesteriä (valmiste 56) etanolissa (70 ml), lisättiin tipoittain kuivan typen alla 10-prosenttiseen palladioituun hiileen. Seosta hydrattiin 21 °C:ssa yön yli ja sitten se suodatettiin seliitin läpi. Suodosta käsiteltiin 2,5 M kloorivedyllä etanolissa (20 ml) ja vedellä

(2 ml) ja seosta lämmitettiin 65 °C:ssa 3,5 tuntia. Seos haihdutettiin ja jäännöstä käsiteltiin vielä 2,5 M kloorivedyllä etanolissa (15 ml) ja vedellä (1 ml). Liuosta lämmitettiin 65 °C:ssa 2 tuntia, sitten se haihdutettiin valkoiseksi kiinteäksi aineeksi (0,995 g). Kiinteä aines uudelleenkiteytettiin metanoli/etyyliasetaatista, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,373 g) valkoisina kiteinä, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,6 - 1,8 (m, 2H), 1,8 - 2,0 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 4,60 (br.s, 1H), 8,05 (br.s, 3H).

Valmistusesimerkki 59

5-amino-1H-tetratsolietaaniamiini

Seosta, jossa oli 5-aminotetratsolia (6,0 g, 58,2 mmol) ja kiinteää natriumhydroksidia (8,36 g, 208 mmol) asetonitriilissä (30 ml), sekoitettiin 0,5 tuntia. Tähän lisättiin 2-kloorietyyliamiinihydrokloridia (7,26 g, 62,4 mmol) ja tetrabutyyliammoniumvetysulfaattia (0,788 g, 2,32 mmol) ja reaktioseosta lämmitettiin refluksissa 18 tuntia. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi öljyä, joka vietiin 48-prosenttiseen vesipitoiseen HBr:iin. Liuos laimennettiin etanolilla (150 ml) ja sitten se haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi ruskeaa kumia, joka liuotettiin veteen ja liuos haihdutettiin kuiviin, jolloin kuivauksen jälkeen saatiin kiinteää ainesta (1,62 g). Etanolin tilavuutta pienennettiin ja sen annettiin kiteytyä. Tuloksena saatu kiinteä aines (0,879 g) ja kiinteä aines vesiliuoksesta yhdistettiin ja tätä sekoitettiin etanolissa pienen natriumhydroksidiylimäärän kanssa, kunnes saatiin kirkasta liuosta. Tämä liuos esiabsorboitiin liekikisilikalalle ja puhdistettiin eluoimalla dikloorimetaani: etanoli:ammoniakilla (0,88) (100:8:1 - 30:8:1). Tuotefraktiot haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi otsikon mukaista yhdistettä (0,217 g) öljynä, $MH^+ = 129$.

Valmistusesimerkki 60

(trans)-(4-aminosykloheksyyli)karbamiinihapon fenyyylimetyyliesteri

5 Liuos, jossa oli trans-1,4-sykloheksaanidiamiinia (22,8 g, 200 mmol) kuivassa dioksaanissa (100 ml), jäähdytettiin 5 - 10 °C:een ja tätä käsiteltiin tipoittain 1-[[[fenyylimetoksi)karbonyyli]oksi]-2,5-pyrrolidiinidionilla (4,98 g, 20 mmol) dioksaanissa (50 ml) 3 tunnin aikana. Seos lämmitettiin 21 °C:een, sitten sitä sekoitettiin vielä 10 2 tuntia ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin, jolloin saatiin kiinteää ainesta, joka puhdistettiin silikalla dikloorimetaani:etanoli:ammoniakilla (0,88 (30:8:1) eluoiden, ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (2,58 g) valkoisena kiinteänä aineena, $MH^+ = 249$.

15 Valmistusesimerkki 61

(trans)-(4-N,N-dimetyyliaminosykloheksyyli)karbamiinihapon fenyyylimetyyliesteri

Liuosta, jossa oli (trans)-(4-aminosykloheksyyli)karbamiinihapon fenyyylimetyyliesteriä (0,2 g, 0,805 mmol) 20 formaldehydissä (5 ml) ja muurahaishapossa (0,1 ml), lämmitettiin refluksissa 1,5 tuntia. Formaldehydiä (2,5 ml) lisäti vielä ja reaktio jatkui vielä 2,5 tuntia. Jäähtynyt seos kaadettiin kyllästettyyn natriumbikarbonaattiliuokseen (50 ml) ja tätä uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 25 30 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin vedellä (2 x 30 ml), kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljyä, joka puhdistettiin silikalla dikloorimetaani:etanoli:ammoniakilla (0,88 (30:8:1) eluoiden, ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä öljynä, $MH^+ = 279$.

30 Valmistusesimerkki 62

(trans)-(4-N,N-dimetyyliamino)sykloheksyyliamiini

Liuosta, jossa oli (trans)-(4-N,N-dimetyyliamino)sykloheksyyli)karbamiinihapon fenyylimetyyliesteriä (0,245 g, 0,887 mmol) etanolissa (10 ml), hydrattiin 10-prosenttisella palladioidulla hiilellä (0,03 g) 50 tuntia kahdel-

la katalyytin lisävaihdolla (0,05 g kumpikin). Reaktioseos suodatettiin ja katalyytti pestiin etanolilla. Suodoksen haihdutus ja pesu antoivat otsikon mukaista yhdistettä (0,097 g) öljynä, NMR (δ , CDCl_3) 1,0 - 1,05 (m, 2H), 1,1 - 1,4 (m, 2H), 1,4 - 1,8 (m, 2H), 1,8 - 2,05 (m, 4H), 2,05 - 2,25 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,58 - 2,72 (m, 1H).

Valmistusesimerkki 63

(1S-cis)-[3-[(metyylisulfonyyli)oksi]syklopentyyli]karbamiinihapon 1,1-dimetyylietyyliesteri

Metaanisulfonyylikloridia (0,98 ml, 12,6 mmol) lisättiin 4 °C:ssa sekoitettuun seokseen, jossa oli (1S-cis)-(3-hydroksisyklopentyyli)karbamiinihapon 1,1-dimetyylietyyliesteriä (1,41 g, 7,01 mmol) ja trietyyliamiinia (1,76 ml, 12,6 mmol) asetonissa (55 ml). Tuloksena saatua seosta, joka sisälsi valkoista sakkaa, sekoitettiin 4 °C:ssa 1 tunti, sitten 21 °C:ssa vielä 2,25 tuntia, jonka jälkeen se laimennettiin vedellä (150 ml) ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Orgaaninen liuos pestiin vedellä (50 ml), kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin valkoiseksi kiinteäksi aineeksi. Tämä liuotettiin kuumaan dietyylieetteriin (25 ml) ja jäädytettiin 4 °C:een 2 tunniksi, jonka jälkeen siihen lisättiin sykloheksaania (25 ml), joka aiheutti heti sakan muodostumisen. Seoksen annettiin seistä 4 °C:ssa vielä 3 tuntia, jonka jälkeen kiinteä aines suodatettiin pois, se pestiin kylmällä sykloheksaani/dietylieetterillä (2:1), sitten kuivattiin ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (1,202 g) valkoisena kiinteänä aineena, s.p. 88 - 89 °C, $[\alpha]_D -11,11^\circ$ (CHCl_3 c = 0,54 %).

Valmistusesimerkki 64

(1S-trans)-[3-(N,N-dimetyyliamino)syklopentyyli]karbamiinihapon 1,1-dimetyylietyyliesteri

(1S-cis)-[3-[(metyylisulfonyyli)oksi]syklopentyyli]karbamiinihapon 1,1-dimetyylietyyliesteriä (1,452 g, 5,20 mmol) dimetyyliamiiniliuoksessa (33 % etanolissa,

25 ml) lämmitettiin refluksissa 3,75 tuntia, sitten sen annettiin jäähtyä. Liuos laimennettiin vedellä (100 ml) ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla 83 x 100 ml). Koko orgaaninen liuos kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin keltaiseksi kumiksi. Tämä puhdistettiin silikalla dikloorimetaani:etanoli:ammoniakilla (0,88 (100:8:1) eluoiden. Osa tätä haihdutettiin liuoksesta isopropyylieetterissä ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,139 g) ruskeana kiinteänä aineena, s.p. 65 - 67 °C, $[\alpha]_D$ -40,35° (CHCl_3 , c = 0,57 %).

Valmistusesimerkki 65

(1S-trans)-3-(N,N-dimetyyliamino)syklopentyyliamiinin dihydrokloridisuola

(1S-trans)-[3-(N,N-dimetyyliamino)syklopentyyli]-karbamiinihapon 1,1-dimetyylietyyliesteriä (0,537 g, 2,35 mmol) 1,4-dioksaanissa (4 ml) käsiteltiin kyllästetyllä kloorivetyliuoksella 1,4-dioksaanissa (15 ml) ja vielä annoksella 1,4-dioksaania (8 ml). 50 minuutin kuluttua lisättiin 21 °C:ssa vielä toinen annos kyllästettyä kloorivetyliuosta 1,4-dioksaanissa (5 ml) ja 2,5 tunnin kuluttua konsentroitiin samea liuos haihduttamalla ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä beigenä kiinteänä aineena, jota käytettiin ilman karakterisointia.

Valmistusesimerkki 66

6-amino-2-pyridiiniimetaaniamiini

Liuos, jossa oli 6-asetyyliaminopyridiini-2-karboksialdehydiä¹ (0,65 g, 3,96 mmol) etanolissa (150 ml), kyllästettiin ammoniakilla ja tätä hydrattiin 10-prosenttisella Pd-C:lla (0,32 g) 24 tuntia. Katalyytti poistettiin suodattamalla piimaan läpi ja katalyytti pestiin etanolilla (2 x 50 ml). Suodos ja pesuvedet haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi kiinteää ainesta, joka vietiin 2 M natriumhydroksidiliuokseen (20 ml) ja tätä lämmitettiin 60 °C:ssa 2 tuntia. Jäähtynyt seos haihdutettiin massaksi (noin 1,5 ml) ja tätä uutettiin dikloorimetaanilla (5 x 20 ml).

Uute kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi raakaa otsikon mukaista yhdistettä öljynä, jota käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

- 5 1. B. Abarca et al., *Tetrahedron* 45 (22) (1989) 7041.

Esimerkki 1

(1*S*-trans)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(3-hydroksisyklopentyyli)amino]-9*H*-purin-9-yyli]-*N*-etyyli-2,3-*O*-(1-metyylietyylideeni)- β -*D*-ribofuraaniuroni-
10 amidi

(1*S*-trans)-*N*-(3-hydroksisyklopentyyli)karbamiinihapon 1,1-dimetyylietyyliesteriä (0,138 g, 0,69 mmol) 1,4-dioksaanissa (2 ml) käsiteltiin kyllästetyllä kloorivetyliuoksella 1,4-dioksaanissa (2 ml) 0,5 tuntia. Liuos haihdutettiin kuiviin, asetepoitiin metanolilla (2 x 5 ml),
15 sitten se liuotettiin metanoliin (4 ml) ja lisättiin liuokseen, jossa oli natriumhydroksidia (0,011 g, 0,65 mmol) metanolissa (4 ml). Metanoli puhallettiin pois tyypellä ja tuloksena saatu filmi liuotettiin dimetyylisulfoksidiin
20 (0,5 ml). Tämä liuos lisättiin 1-[2-kloori-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9*H*-purin-9-yyli]-1-deoksi-*N*-etyyli-2,3-*O*-(1-metyylietyylideeni)- β -*D*-ribofuraaniuroniamidiin (0,127 g, 0,69 mmol) ja seosta lämmitettiin 140 °C:ssa 27 tuntia. Jäähdytynyt seos laimennettiin etyyliasetaatilla
25 (40 ml) ja vedellä (40 ml) ja orgaaninen faasi pestiin vedellä (30 ml), kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljyä, joka puhdistettiin pylväskromatografisesti liekkisilikalla eluoiden ensin 60-prosenttisella etyyli-
asetaatilla sykloheksaanissa ja edeten puhtaaseen etyyli-
30 asetaattiin, ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,029 g), joka kiteytyi etyyliasetaatti/sykloheksaanista, $\text{MH}^+ = 628$, $[\alpha]_D +1,9^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,53$ %).

Esimerkki 2

(1S-trans)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(3-hydroksisyklopentyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidin hydrokloridisuola

- 5 Liuosta, jossa oli (1S-trans)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(3-hydroksisyklopentyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidi (0,01 g, 0,02 mmol) 1,4-dioksa-
- 10 nissa (1,5 ml), käsiteltiin 6 M suolahapon vesiliuoksella (3 ml) ja liuoksen annettiin seistä 4 päivää ennen haihduttamista, jonka jälkeen saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,029 g) lasimaisena kiinteänä aineena, $MH^+ = 588$, NMR (δ , $CDCl_3$) 1,02 (t, 3H), 1,4 - 1,6, 1,6 - 1,8, 1,85 - 2,05, 2,1 - 2,25 (ms, 6H), 3,1 - 3,2 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 5,85 - 5,9 (m, 1H), 7,1 - 7,4 (m, 10H).
- 15

Esimerkki 3

[trans-(+/-)]-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(3-hydroksisyklopentyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidi

20

- Liuosta, jossa oli 1-[2-kloori-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidia (0,7 g, 1,24 mmol) ja trans-(+/-)-3-aminosyklopentanolia¹ (0,844 g, 7,23 mmol) dimetyylisulfoksidissa (3 ml), lämmitettiin 140 °C:ssa 24 tuntia. Liuos laimennettiin etyyliasetaatilla (90 ml), pestiin vedellä (3 x 100 ml), sitten kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin, jolloin saatiin vaahtoa, joka puhdistettiin pylväskromatografisesti liekkisilikalla elu-
- 25 oiden aluksi 65-prosenttisellä etyyliasetaatilla sykloheksaanissa ja edeten puhtaaseen etyyliasetaattiin, ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,498 g) vaahtona, $MH^+ = 628$, NMR (δ , $CDCl_3$) 0,705 - 0,715 (ts, 3H), 1,4 (s, 3H) ja 1,59 (s, 3H), 1,55 - 2,3 (ms, 6H), 2,9 - 3,05 (m, 2H), 4,15 - 4,55 (ms, 5H), 4,65 (bd, 1H), 5,5 - 5,6 (m,
- 30
- 35

1H), 5,6 - 5,7 (m, 1H), 5,99 (d, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 10H), 7,41 (s, 1H).

1. Julkinen EP-patenttihakemus 322 242.

Esimerkki 4

5 [trans-(+/-)]-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-[(3-hydroksisyklopentyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi

Liuosta, jossa oli [trans-(+/-)]-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-[(3-hydroksisyklopentyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyli-
10 deeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidia (0,137 g, 0,218 mmol) trifluoriatikkahappo:vedessä (95:5) (5 ml), pidettiin huoneenlämmössä 4 tuntia ja sitten liuotin poistettiin haihduttamalla. Jäännös puhdistettiin preparatiivisella
15 HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriiliä), jolloin saatiin otson mukaista yhdistettä (0,033 g), NMR (δ, DMSO-d₆) 1,0 (t, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,6 - 1,8 (m, 1H), 1,8 (m, 2H), 2,0 - 2,3 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 4,0 - 4,4 (m, 6H), 4,4 - 4,7 (m, 3H), 5,85 (d, 1H), 7,1 - 7,4 (m, 10H), 8,1 - 8,4 (m, 2H).
20

Esimerkki 5

(1R-trans)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-[(3-hydroksisyklopentyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi ja (1S-trans)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-[(3-hydroksisyklopentyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi
25

Liuosta, jossa oli [trans-(+/-)]-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-[(3-hydroksisyklopentyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyli-
30 deeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidia (0,433 g, 0,69 mmol) 1,4-dioksaanissa (9 ml), sekoitettiin 2 M suolahapon kanssa (11 ml) 25 tuntia. Seokseen lisättiin lisää happoa ja sitä pidettiin 3 °C:ssa 65 tuntia ennen haihduttamista ja
35 kiinteä aines puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla

(39 % asetonitriiliä 16 minuuttia, sitten 42-prosenttiin asti 5 minuutissa ja 45-prosenttiin 1 minuutissa), jolloin saatiin (1R)-isomeeriä (0,142 g) kiinteässä muodossa eetteristä, $MH^+ = 588$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,01 (t, 3H), 1,4 - 1,6, 1,6 - 1,8, 1,8 - 2,0, 2,1 - 2,25 (ms, 6H), 3,1 - 3,25 (m, 2H), 4,3 (s, 1H), 5,85 (bd, 1H), 7,1 - 7,4 (m, 10H), 8,15 (bs, 1H), sitten saatiin (1S)-isomeeriä (0,14 g) kiinteänä eetteristä, $MH^+ = 588$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,01 (t, 3H), 1,4 - 1,6, 1,6 - 1,8, 1,8 - 2,0, 2,1 - 2,25 (ms, 6H), 3,1 - 3,25 (m, 2H), 4,3 (s, 1H), 5,84 (bd, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 10H), 8,03 (bs, 1H).

Esimerkki 6

[3aR-(3aa,4a,6aa)]-1-deoksi-1-[6-[(2,2difenylyli-etyyli)amino]-2-(tetrahydro-2,2-dimetyyli-4H-syklopenta-1,3-dioksoli-4-amino)-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)- β -D-ribofuraaniuroniamidi

Seos, jossa oli 1-[2-kloori-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)- β -D-ribofuraaniuroniamidia (0,346 g, 0,614 mmol) ja [3aR-(3aa,4a,6a β)]-tetrahydro-2,2-dimetyyli-4H-syklopenta-1,3-dioksoli-4-amiinia (0,965 g, 6,14 mmol), liuotettiin dimetyylisulfoksidiin (1,8 ml) ja liuosta sekoitettiin ja lämmitettiin 140 °C:ssa typen alla 11 tuntia. Seoksen annettiin jäähtyä 21 °C:een ja sitten se jaettiin etyyliasetaatin (50 ml) ja veden (50 ml) kesken. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja yhdistettyjä vesikerroksia uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 30 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin (suolaliuos), kuivatettiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin silikalla etyyliasetaatti:sykloheksaanilla (9:1) eluoiden ja sitten se puhdistettiin uudellen silikalla etyyliasetaatti:sykloheksaanilla (3:1) eluoiden ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,302 g) kermanvärisenä vaah-tona, $MH^+ = 684$.

Samalla tavalla valmistettiin myös [(3 α ,4 α ,6 α)-(+/-)]-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietiyyli)amino]-2-(tetrahydro-2,2-dimetyyli-4H-syklopenta-1,3-dioksoli-4-amino)-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietiyylideeni)- β -D-ribofuraaniuroniamidi 2-klooripuriinista (0,269 g) ja [(3 α ,4 α ,6 α)-(+/-)]-tetrahydro-2,2-dimetyyli-4H-syklopenta-1,3-dioksoli-4-amiinista (0,75 g) dimetyylisulfoksidissa (1,5 ml) 140 °C:ssa 20 tuntia. Tuote puhdistettiin silikalla etyyliasetaatti:sykloheksaanilla (9:1) eluoiden, MH⁺ = 684.

Esimerkki 7

[1S-(1 α ,2 β ,3 β)]-1-deoksi-1-[2-[(2,3-dihydroksisyklopentyli)amino]-6-[(2,2-difenyylietiyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuroniamidi

[3 α R-(3 α ,4 α ,6 α)]-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietiyyli)amino]-2-(tetrahydro-2,2-dimetyyli-4H-syklopenta-1,3-dioksoli-4-amino)-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietiyylideeni)- β -D-ribofuraaniuroniamidia (0,13 g, 0,19 mmol) käsiteltiin trifluorietikkahapolla (1 ml) ja vedellä (0,25 ml) ja tuloksena saadun liuoksen annettiin seistä 21 °C:ssa 1,5 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin silikalla dikloorimetaani:metanolilla (9:1) eluoiden, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,080 g) kermanvärisenä vaahtona, MH⁺ = 604. (δ , DMSO-d₆) 1,00 (t, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,90 - 4,25 (m, 6H), 4,40 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,50 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 6,35 (m, 1H), 7,10 - 7,45 (m, 11H), 7,95 (s, 1H), 8,15 (m, 1H).

Esimerkki 8

[(1 α ,2 β ,3 β)-(+/ -)]-1-deoksi-1-[2-[(2,3-dihydroksisyklopentyyli)amino]-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuronihamidi, [1R-(1 α ,2 β ,3 β)]-1-deoksi-1-[2-[(2,3-dihydroksisyklopentyyli)amino]-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuronihamidi ja

[1S-(1 α ,2 β ,3 β)]-1-deoksi-1-[2-[(2,3-dihydroksisyklopentyyli)amino]-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuronihamidi

[(3 $\alpha\alpha$,4 α ,6 $\alpha\alpha$)-(+/ -)]-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-(tetrahydro-2,2-dimetyyli-4H-syklopenta-1,3-dioksoli-4-amino)-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)- β -D-ribofuraaniuronihamidia (0,222 g) käsiteltiin trifluorietikkahapon (2,5 ml) ja veden (0,25 ml) kanssa ja tuloksena saadun liuoksen annettiin seistä 20 °C:ssa 3 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännöstä sekoitettiin natriumvetykarbonaatin (2,4 g) kanssa etanolissa 86 ml) 20 °C:ssa 1 tunti. Kokonaissuodotus ja pesuvedet haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin liekkisilikalla dikloorimetani:etanol:ammoniakilla (0,88 (30:8:1) eluoiden ja näin saatiin ensimmäistä otsikon mukaista yhdistettä (0,089 g) vaalean ruskeana kiinteänä aineena, MH⁺ = 604. Analyysissä löydettiin: C 59,05, H 6,1, N 15,5 %; yhdiste C₃₁H₃₇N₇O₆ 1,5 H₂O vaatii C 59,05, H 6,4, N 15,55 %.

Osa (0,060 g) tuotetta samanlaisesta reaktiosta puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla isokrattisesti 35 % asetoniitriilissä. Nopeammin liikkuvasta komponentista saatiin toista otsikon mukaista (1R)-yhdistettä (0,015 g) valkeahkona kiinteänä aineena, MH⁺ = 604, NMR (δ , DMSO-d₆; 400 MHz) 1,35 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,60 (br.s, 1H), 4,65 (m, 1H), 5,85 (d, 1H).

Hitaammin liikkuvasta komponentista saatiin kolmatta otsikon mukaista (1S)-yhdistettä (0,015 g) valkeahkona kiinteänä aineena, $MH^+ = 604$, NMR (δ , DMSO- d_6 ; 400 MHz) 1,35 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,60 (br.s, 1H), 4,65 (m, 1H), 5,85 (d, 1H).

Esimerkki 9

[cis-(+/-)]-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[3-[(fenyyli)metoksi]karbonyyli]amino]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-9H-purin-9-yyli]- β -D-ribofuraaniuronihamidi

Seosta, jossa oli 1-[2-kloori-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)- β -D-ribofuraaniuronihamidia (0,3 g, 0,533 mmol) ja [cis-(+/-)]-(3-aminosyklopentyyli)karbamiinihapon fenyyli-metyyli-esteriä (0,41 g), lämmitettiin 140 °C:ssa 4 päivää. Jäähdytynyt seos liuotettiin dikloori-metaaniin ja puhdistettiin pylväskromatografisesti liekkisilikalla 50-prosenttisella etyyliasetaatilla sykloheksaanissa ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,214 g) vaahtona, NMR (δ , DMSO- d_6) 0,55 (m, 3H), 0,8 - 1,1 (m, 2H), 1,1 - 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 1,45 - 1,75 (m, 2H), 1,75 - 2,0 (m, 1H), 2,6 - 2,95 (m, 2H), 3,8 - 4,0 (m, 1H), 3,95 - 4,15 (m, 2H), 4,1 - 4,3 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,5 - 4,65 (m, 1H), 5,03 (m, 2H), 5,3 - 5,5 (m, 2H), 6,2 (bs, 1H), 6,45 (m, 1H), 7,1 - 7,5 (m, 15H), 7,78 (bs, 1H).

Esimerkki 10

[cis-(+/-)]-1-[2-[(3-aminosyklopentyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuronihamidi

Liuosta, jossa oli [cis-(+/-)]-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[3-[(fenyyli)metoksi]karbonyyli]amino]syklopentyyli]amino]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-9H-purin-9-yyli]- β -D-ribofuraaniuronihamidia (0,15 g, 0,197 mmol) etanolissa (30 ml), hydrattiin 10-

prosenttisella palladioidulla hiilellä 8 tuntia. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja se pestiin etanolilla (20 ml) ja yhdistetyt etanoliset liuokset haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi öljyä. Öljy liuotettiin etyyliasettaattiin ja liuos suodatettiin ennen haihduttamista öljyksi. Tämä öljy vietiin trifluorietikkahappo:veteen (9:1, 5 ml) ja liuos jätettiin 3 tunniksi, kun liuos haihdutettiin öljyn saamiseksi, joka puhdistettiin käänteisfaasi-HPLC:lla (20 - 60 % asetonitriiliä), ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,073 g), $MH^+ = 587$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,02 (t, 2H), 1,4 - 1,65 (m, 1H), 1,6 - 1,85 (m, 2H), 1,85 - 2,1 (m, 2H), 3,05 - 3,25 (m, 2H), 3,4 - 3,6 (m, 1H), 4,0 - 4,15 (m, 2H), 4,15 - 4,22 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,55 - 4,7 (m, 2H), 5,83 (d, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 10H), 7,9 (bs, 3H), 8,15 (m, 2H).

Esimerkki 11

[trans-(+/-)]-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)-amino]-2-[[2-[[[fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-syklopentyyli]amino]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)-9H-purin-9-yyli]- β -D-ribofuraaniuroniamidi ja diastereoisomeerien erotus

Seosta, jossa oli 1-[2-kloori-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)- β -D-ribofuraaniuroniamidia (0,31 g, 0,55 mmol) ja [trans-(+/-)]-(2-aminosyklopentyyli)karbamiinihapon fenyyli-metyyli-esteriä (0,77 g, 3,28 mmol), lämmitettiin 140 °C:ssa 24 tuntia. Tähän lisättiin lisää amiinia (0,51 g, 2,18 mmol) ja lämmitystä jatkettiin vielä 17 tuntia, sitten amiinia lisättiin taas (0,30 g, 1,28 mmol) ja lämmitystä (140 °C) jatkettiin vielä 24 tuntia. Jäähtynyt seos puhdistettiin pylväskromatografisesti silikalla 20-prosenttisella etyyliasetaatilla sykloheksaanissa ja sitten preparatiivisella HPLC:lla (50 - 90 % asetonitriiliä) ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (isomeeri 1) (0,067 g) harmaana vaahtona, $MH^+ = 761$, ja

hitaammin liikkuvana komponenttina isomeeria 2 (0,062 g) harmaana vaahtona, $MH^+ = 761$.

Esimerkki 12

(trans)-1-[2-[(2-aminosyklopentyyli)amino]-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuroni-
5
amidi, isomeeri 1

Liuosta, jossa oli [trans-(+/-)]-1-deoksi-1-[6-
[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-[[2-[(fenyyli)kar-
bonyyli]amino]syklopentyyli]amino]-N-etyyli-2,3-O-(1-me-
10
tyylietyyli)ideeni)-9H-purin-9-yyli]- β -D-ribofuraaniuroni-
amidia, isomeeria 1 (0,075 gm 0,098 mmol) etanolissa
(10 ml), hydrattiin 10-prosenttisella palladioidulla hii-
leellä (10 mg) 2 päivää. Katalyytti poistettiin suodatta-
malla ja se pestiin etanolilla ja yhdistetty etanolinen
15
liuos haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi vaahtoa (62 mg).
Vaahtoa (0,058 g) käsiteltiin trifluorietikkahapolla
(0,75 ml) ja vedellä (0,25 ml) ja liuos jätettiin 1,5 tun-
niksi. Sitten se haihdutettiin keltaiseksi vaahtoksi
(0,076 g), joka puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla
20
(20 - 60 % asetonitriiliä), ja näin saatiin otsikon mu-
kaista yhdistettä (0,030 g), $MH^+ = 587$, NMR (δ , DMSO- d_6)
1,00 (t, 3H), 1,65 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 3,15 (m, 2H),
3,45 (m, 1H), 4,00 - 4,35 (m, 5H), 4,55 (m, 2H), 5,85 (d,
1H), 7,00 (m, 1H), 7,15 - 7,40 (m, 10H), 7,90 - 8,25 (m,
25
5H).

Samalla tavalla valmistettiin (trans)-1-[2-[(2-ami-
nosyklopentyyli)amino]-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]]-9H-
purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuroni-
amidi, isomeeri 2 esimerkin 11 mukaisesta isomeeri 2 tuotteesta
30
(0,072 g), josta saatiin 0,065 g tuotetta hydrattaessa.
0,058 g tätä käsiteltiin vesipitoisella trifluorietikkaha-
polla, kuten edellä on kuvattu, ja haluttua tuotetta saa-
tiin 0,031 g, $MH^+ = 587$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,00 (t, 3H),
1,65 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,45 (m, 1H),

4,00 - 4,30 (m, 5H), 4,55 (m, 2H), 5,90 (d, 1H), 7,15 - 7,40 (m, 10H), 7,65 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 8,20 (m, 2H).

Esimerkki 13

5 [(trans)-(+/-)]-1-[2-[(3-aminosyklopentyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi

Seosta, jossa oli 1-[2-kloori-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidia (0,25 g, 10 0,44 mmol) ja [(trans)-(+/-)]-(3-aminosyklopentyyli)karbamiinihapon fenyyli-metyyli-esteriä (0,29 g), lämmitettiin 135 °C:ssa 2 päivää. Sitten tähän lisättiin lisää amiinia (0,376 g) ja lämmitystä jatkettiin vielä 24 tuntia. Di-15 kloorimetaania lisättiin jäähtyneeseen seokseen, joka sitten puhdistettiin pylväskromatografisesti liekkisilikalla dikloorimetaani:etanoli:ammoniakilla (0,880) (100:8:1) eluoiden ja näin saatiin [(trans)-(+/-)]-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[3-[[[(fenyyli-metoksi)karbonyyli]amino]syklopentyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-20 (1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidia (0,101 g). Tätä yhdistettä (0,101 g, 0,133 mmol) etanolissa (10 ml) hydrattiin 10-prosenttisella palladioidulla hiileellä (0,05 g) 6 tuntia. Katalyytti poistettiin suodattamalla, se pestiin etanolilla (20 ml) ja yhdistetty etanolinen 25 liuos haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi öljyä (0,081 g), joka liuotettiin trifluorietikkahappo:veteen (95:5, 5 ml) ja liuos jätettiin 3 tunniksi ennen sen haihduttamista öljyksi. Öljy puhdistettiin käänteisfaasi-HPLC:lla (30 - 70 % asetoni-triiliä), ja näin saatiin otsikon mukaista 30 yhdistettä (0,042 g) kiinteänä aineena eetteristä, MH⁺ = 587, NMR (δ, DMSO-d₆) 1,02 (t, 2H), 1,47 - 1,7 (m, 2H), 1,85 - 2,05 (m, 1H), 2,0 - 2,25 (m, 2H), 3,05 - 3,25 (m, 2H), 3,6 - 3,75 (m, 1H), 4,0 - 4,15 (m, 2H), 4,18 (bs, 2H), 4,25 (s, 1H), 5,85 (d, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 12H), 7,82 35 (m, 3H), 8,15 (m, 2H).

Esimerkki 14

[1S-trans]-1-[2-[(3-aminosyklopentyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuronihamidi ja

5 [1R-trans]-1-[2-[(3-aminosyklopentyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuronihamidi

Liosta, jossa oli [(trans)-(+/ -)]-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]]-2-[[3-[(fenyylimetoksi)karbonyyli]-amino]syklopentyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyliideeni)-β-D-ribofuraaniuronihamidia (0,601 g, 0,79 mmol) metanolissa (50 ml), sekoitettiin typen alla ja lämmitettiin refluksissa ammoniumformaatin (0,25 g) kanssa. 3 tunnin kuluttua jäähtynyt seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi [(trans)-(+/ -)]-1-[2-[(3-aminosyklopentyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyliideeni)-β-D-ribofuraaniuronihamidia (0,511 g) kiinteänä aineena.

20 Osa (0,31 g) puhdistettiin käänteisfaasi-HPLC:lla (38 % asetonitriili) ja kaksi tuotetta otettiin talteen ja haihdutettiin, jolloin saatiin isomeeriä I (0,1 g) ja isomeeriä II (0,103 g). Näitä käsiteltiin erikseen trifluorietikkahappo/vedellä (91:1) (5 ml) ja annettiin olla 2,5 tuntia. Tuloksena saadut liuokset haihdutettiin kuiviin ja jäännökset puhdistettiin käänteisfaasi-HPLC:lla (20 - 60 % asetonitriili), jolloin saatiin otsikon mukaisia yhdisteitä kiinteinä aineina eetteristä: isomeeri I (0,065 g), MH⁺ = 587, NMR (δ, DMSO-d₆) 1,02 (t, 3H), 1,45 - 1,7 (m, 2H), 1,85 - 2,25 (m, 3H), 3,05 - 3,25 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,63 (m, 2H), 5,84 (d, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 10H), 7,84 (m, 2H), 8,05 - 8,2 (m, 2H). Isomeeri II (0,61 g), MH⁺ = 587, NMR (δ, DMSO-d₆) 1,02 (t, 3H), 1,5 - 1,7 (m, 2H), 1,85 - 2,25 (m, 3H), 3,05 - 3,25 (m, 2H),

4,17 (bs, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,62 (m, 2H), 5,84 (d, 1H),
7,15 - 7,4 (m, 10H), 7,84 (m, 2H), 8,05 - 8,2 (m, 2H).

Esimerkki 15

5 [(trans)-(+/-)]-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyy-
li)amino]]-2-[[3-[(trifluoriasetyyli)amino]syklopentyyli]-
amino-N-etyyli-9H-purin-9-yyli]-β-D-ribofuraaniuronihamidi

Trifluoriasetanhydridiä (3 x 0,047 ml) lisättiin
kolmena annoksena 2 tunnin aikana sekoitettuun seokseen,
jossa oli [(trans)-(+/-)]-1-[2-[(3-aminosyklopentyyli)ami-
10 no]-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]]-9H-purin-9-yyli]-1-
deoksi-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofu-
raaniuronihamidi (alunperin esimerkin 14 tuote) (0,2 g,
0,32 mmol) ja trietyyliamiinia (0,15 ml) dikloorimetaanis-
sa (10 ml). 0,5 tunnin kuluttua reaktio laimennettiin
15 etyyliasetaatilla (50 ml) ja pestiin vedellä (3 x 20 ml),
kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi
öljyä, joka liuotettiin trifluorietikkahappo:veteen (9:1,
10 ml). Liuoksen annettiin olla 2,5 tuntia ja sitten se
haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi öljyä, joka puhdistet-
20 tiin käänteisfaasi-HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriili),
jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,04 g), MH⁺ =
683, NMR (δ, DMSO-d₆) 1,05 (t, 3H), 1,4 - 1,7 (m, 2H),
1,7 - 2,0 (m, 1H), 1,9 - 2,3 (m, 3H), 3,1 - 3,3 (m, 2H),
4,05 - 4,3 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,5 - 4,7 (m, 2H), 5,87
25 (d, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 10H), 7,95 (s, 1H).

Esimerkki 16

30 [(trans)-(+/-)]-1-deoksi-1-[2-[[3-(N,N-dimetyyli-
amino)syklopentyyli]amino]-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-
9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-
D-ribofuraaniuronihamidi

Liuosta, jossa oli 1-[2-kloori-6-[(2,2-(difenyyli-
etyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-2,3-O-(1-
metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraaniuronihamidia (0,28 g,
0,5 mmol) ja [trans-(+/-)]-3-(N,N-dimetyyliamino)syklopen-
35 tyyliamiinia (0,36 g, 2,81 mmol) dimetyylisulfoksidissa

(2 ml), lämmitettiin 130 °C:ssa refluksikondensaattoria käyttäen. 24 tunnin kuluttua seos jäähdytettiin ja jaettiin etyyliasetaatin (50 ml) ja veden (50 ml) kesken. Vesifaasia uutettiin etyyliasetaatilla (20 ml) ja yhdistetyt orgaaniset liuokset haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi öljyä (0,592 g), joka puhdistettiin pylväskromatografisesti liekkisilikalla dikloorimetaani:etanoli:ammoniakilla (0,880) (100:8:1) eluoiden ja näin saatiin otsikon mukaisesta yhdistettävästä (0,163 g) kiinteänä aineena, NMR (δ , CDCl_3) 0,7 (t, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 1,2 - 1,4 (m, 1H), 1,45 - 1,7 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,75 - 3,0 (m, 2H), 2,85 - 3,1 (m, 1H), 4,1 - 4,3 (m, 1H), 2,25 - 4,5 (m, 2H), 4,63 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 5,5 (m, 2H), 5,6 (d, 1H), 6,0 (bs, 2H), 7,15 - 7,35 (m, 10H), 7,4 (s, 1H).

Esimerkki 17

[(trans)-(+/-)]-1-deoksi-1-[2-[[3-(N,N-dimetyyliamino)syklopentyyli]amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuroniamidi

Liuoksen, jossa oli [(trans)-(+/-)]-1-deoksi-1-[2-[[3-(N,N-dimetyyliamino)syklopentyyli]amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)- β -D-ribofuraaniuroniamidia (0,15 g, 0,23 mmol) trifluorietikkahappo:vedessä (9:1, 10 ml), annettiin olla huoneenlämmössä 2,5 tuntia ja sitten se haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi öljyä, joka puhdistettiin käänteisfaasi-HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriili), ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettävästä (0,12 g) kiinteänä aineena eetteristä, $\text{MH}^+ = 615$, NMR (δ , $\text{DMSO}-d_6$) 1,0 (t, 3H), 1,55 - 1,7 (m, 2H), 1,95 - 2,25 (m, 4H), 2,78 (s, 6H), 3,12 (m, 2H), 3,7 (m, 1H), 4,1 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,6 (m, 2H), 5,85 (d, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 10H), 7,72 (m, 1H), 8,15 (bs, 2H), 9,62 (m, 1H).

Esimerkki 18

1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[2-(1H-imidatsol-4-yyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidi

Liuosta, jossa oli 1-[2-kloori-6-[(2,2-(difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidia (0,25 g, 0,444 mmol) ja histamiinia (0,35 g, 3,15 mmol) dimetyylisulfoksidissa (2 ml), lämmitettiin 130 °C:ssa 18 tuntia typen alla. Jäähdytynyt seos laimennettiin etyyliasetaatilla (50 ml) ja pestiin vedellä (2 x 50 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi vaahtoa, joka puhdistettiin pylväskromatografisesti liekkisilikalla dikloorimetanaani:etanolii:ammoniakilla (0,880) (100:8:1) eluoiden ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,176 g) kiinteänä aineena eetteristä, NMR (δ, CDCl₃) 0,4 (t, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 2,65 - 2,9 (m, 1H), 2,8 - 3,05 (m, 3H), 3,4 - 3,8 (m, 3H), 4,05 - 4,3 (bs, 2H), 4,32 (t, 1H), 4,7 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,5 (d, 1H), 5,72 (dd, 1H), 5,97 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,15 - 7,45 (m, 10H), 7,43 (s, 1H), 7,62 (s, 1H).

Esimerkki 19

1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[2-(1H-imidatsol-4-yyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi

Liuoksen, jossa oli 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[2-(1H-imidatsol-4-yyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidia (0,126 g, 0,198 mmol) trifluori-etikkahappo:vedessä (9:1, 8 ml), annettiin olla 3 tuntia huoneenlämmössä ennen kuiviin haihduttamista. Tuloksena saatua öljyä käsiteltiin eetterillä (20 ml), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,147 g) kiinteänä aineena, MH⁺ = 598, NMR (δ, DMSO-d₆) 0,98 (t, 3H), 2,9 - 3,05

(m, 2H), 3,05 - 3,25 (m, 2H), 4,3 (s, 1H), 4,5 - 4,65 (m, 2H), 5,84 (d, 1H), 7,15 - 7,35 (m, 10H), 7,42 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 14,0 - 14,2 (m, 2H).

Esimerkki 20

5 (1S)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-
[[1-(hydroksimetyyli)-2-fenylylietyyli]amino]-9H-purin-9-
yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)-β-D-ribofuraa-
niuroniamidi

(S)-fenyylialanonia (0,403 g, 2,67 mmol) ja 1-[2-
10 kloori-6-[(2,2-(difenylylietyyli)amino)-9H-purin-9-yyli]-1-
deoksi-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)-β-D-ribofu-
raaniuroniamidia (0,25 g, 0,44 mmol) lämmitettiin yhdessä
40 tuntia 130 °C:ssa. Jäähdytynyt seos puhdistettiin pylväs-
15 kromatografisesti liekkisilikalla eluoiden 10 - 85-pro-
senttisella etyyliasetaatilla sykloheksaanissa ja näin
saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,136 g) vaahtona,
NMR (δ, CDCl₃) 0,6 (t, 3H), 1,4 (s, 3H) ja 1,58 (s, 3H),
2,7 - 2,85 (m, 2H), 2,85 - 3,0 (m, 2H), 3,47 (dd, 1H),
3,81 (dd, 1H), 4,1 - 4,5 (m, 3H), 4,62 (s, 1H), 5,3 (d,
20 1H), 5,69 (d, 1H), 5,94 (s, 1H), 7,1 - 7,4 (m, 16H).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla:

1) [cis-(+/-)]-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyy-
li)amino]-2-[(2-hydroksisyklopentyyli)amino]-9H-purin-9-
yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)-β-D-ribofuraa-
25 niuroniamidi käyttäen [cis-(+/-)]-2-aminosyklopentanolia¹
nukleofiilinä, kuten taulukon 1 kohdassa 1 on esitetty.
Tuote puhdistettiin silikalla etyyliasetaatti:sykloheksaa-
nilla (19:1) eluoiden. MH⁺ = 628.

1. R. A. B. Bannard et al., *Canad. J. Chem.* 49
30 (1971) 2064.

2) [trans-(+/-)]-2-[[6-[(2,2-difenylylietyyli)ami-
no]-9-[N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)-β-D-ribofu-
raaniuroniamidosyyli]-9H-purin-2-yyli]amino]syklopentaani-
karboksyylihapon 2,2-dimetyyliesteri käyttäen (+/-)-trans-
35 2-aminosyklopentaanikarboksyylihapon 1,1-dimetyylietyyli-

esteriä¹ nukleofiilinä, kuten taulukon 1 kohdassa 2 on esitetty. Tuote puhdistettiin silikalla etyyliasetaatti:sykloheksaanilla (4:1) eluoiden.

5 1. J Xie et al., *Int. J. Pept. Protein. Res.* 34 (1989) 246.

3) (trans)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(4-hydroksisykloheksyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyliideeni)-β-D-ribofuraaniuroni-
10 amidi käyttäen trans-4-aminosykloheksanolia (valmistettu tekemällä hydrokloridisuola emäksiseksi) nukleofiilinä, kuten taulukon 1 kohdassa 3 on esitetty. Tuote puhdistettiin silikalla etyyliasetaatti:metanolilla (25:1) eluoiden. MH⁺ = 642.

4) (cis)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(4-hydroksisykloheksyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyliideeni)-β-D-ribofuraaniuroni-
15 amidi käyttäen cis-4-aminosykloheksanolia¹ (valmistettu tekemällä hydrokloridisuola emäksiseksi) nukleofiilinä, kuten taulukon 1 kohdassa 4 on esitetty. Tuote puhdistettiin silikalla etyyliasetaatilla eluoiden. MH⁺ = 642.

1. A. G. Renwick ja R. T. Williams, *Biochem. J.* 129 (1972) 857.

5) 1-deoksi-N-etyyli-1-[2-[(3-hydroksipropyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-2,3-O-(1-metyylietyyliideeni)-β-D-ribofuraaniuroni-
25 amidi käyttäen 3-aminopropanolia nukleofiilinä, kuten taulukon 1 kohdassa 5 on esitetty. Tuote puhdistettiin silikalla dikloorimetaani:metanolilla (19:1) eluoiden. MH⁺ = 642.

6) 1-[2-[(4-aminofenylyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyliideeni)-β-D-ribofuraaniuroni-
30 amidi käyttäen 1,4-fenyleenidiamiinia nukleofiilinä, kuten taulukon 1 kohdassa 6 on esitetty. Tuote puhdistettiin (kaksi kertaa) silikalla etyyliasetaatti:etanolilla (24:1) ja sitten dikloorimetaani:metanolilla (24:1) eluoiden, jolloin saatiin
35

vielä epäpuhtas tuote, NMR (δ , CDCl_3) 6,60 (d, 2H), 6,70 (br.s, 2H).

7) 1-deoksi-1-[2-[[4-(dimetyyliamino)fenyyli]amino]-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)- β -D-ribofuraaniuroni-
 5 amidi käyttäen 4-amino-N,N-dimetyylianiiliinia nukleofiili-
 nä, kuten taulukon 1 kohdassa 7 on esitetty. Tuote puhdis-
 tettiin liekkisilikalla dikloorimetaani:metanolilla (24:1)
 eluoiden, NMR (δ , CDCl_3) 2,80 (s), 2,90 (s), 6,60 - 6,70
 10 (m).

8) (1 α ,2 β ,5 β)-1-deoksi-1-[2-[[2,5-dihydroksisyklo-
 pentyyli]amino]-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]]-9H-purin-
 9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)- β -D-ribofu-
 15 raaniuroni-amidi käyttäen [(1 α ,2 β ,3 α)-(+/)-]-2-amino-1,3-
 syklopentaanidiolia (valmistusesimerkistä 33) nukleofiili-
 nä, kuten taulukon 1 kohdassa 8 on esitetty. Tuote puhdis-
 tettiin liekkisilikalla dikloorimetaani:metanolilla (9:1)
 eluoiden, NMR (δ , $\text{DMSO}-d_6$) 1,60 (br.s), 1,85 (br.s), 3,8 -
 4,2 (m).

20 9) (1R-trans)-1-[2-[(2-aminosykloheksyyli)amino]-6-
 [(2,2-difenyylietyyli)amino]]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-
 etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)- β -D-ribofuraaniuroni-
 amidi käyttäen (1R-trans)-1,2-diaminosykloheksaania nukle-
 25 ofiilinä, kuten taulukon 1 kohdassa 9 on esitetty. Tuote
 puhdistettiin liekkisilikalla dikloorimetaani:metanolilla
 (9:1) eluoiden, $\text{MH}^+ = 641,3$.

10) (1S-trans)-1-[2-[(2-aminosykloheksyyli)amino]-
 6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-
 N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)- β -D-ribofuraaniuro-
 30 niamidi käyttäen (1S-trans)-1,2-diaminosykloheksaania nuk-
 leofiilinä, kuten taulukon 1 kohdassa 10 on esitetty. Tuo-
 te puhdistettiin liekkisilikalla dikloorimetaani:metanoli-
 lla (9:1) eluoiden, $\text{MH}^+ = 641$.

11) [trans-(+/)-]-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyyli-
 35 etyyli)amino]-2-[4-hydroksi-1-[(1,1-dimetyylietoksi)karbo-

nyyli]pyrrolidin-3-yyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-
2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidi
käyttäen [trans-(+/-)]-3-amino-4-hydroksi-1-pyrrolidiini-
5 karboksyylihapon 1,1-dimetyylietyyliesteriä nukleofiilinä,
kuten taulukon 1 kohdassa 11 on esitetty. Tuote puhdistet-
tiin liekkisilikalla dikloorimetaani:etanoli:ammoniakilla
(0,88) (100:8:1) eluoiden. NMR (δ, DMSO-d₆) 0,55 (t, 3H),
1,35 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,5 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 3,2
(m, 1H), 3,4 - 3,7 (m, 3H), 3,9 - 4,3 (4H), 4,45 (s, 1H),
10 4,6 (m, 1H), 5,1 - 5,6 (m, 4H), 6,15 (m, 1H), 7,1 - 7,4
(m, 12H), 7,8 (bs, 1H).

12) (+/-)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)ami-
no]-2-[(N-etyylipiperidin-3-yyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-
N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraaniuro-
15 niamidi käyttäen (+/-)-1-etyyli-3-piperidiiniamiinia nuk-
leofiilinä, kuten taulukon 1 kohdassa 12 on esitetty. Tuo-
te puhdistettiin liekkisilikalla dikloorimetaani:etanoli:
ammoniakilla (0,88) (100:8:1) eluoiden. NMR (δ, CDCl₃) 0,75
(m, 3H), 1,05 (m, 3H), 2,2 - 2,6 (m, 6H), 2,75 - 3,2 (m,
20 3H), 4,0 - 4,25 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,63
(s, 1H), 5,5 (m, 3H), 5,95 (m, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 10H),
7,4 (s, 1H).

13) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-
[[2-(1-piperidinyyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-et-
25 yyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraaniuroniami-
di käyttäen 1-(2-aminoetyyli)piperidiiniä nukleofiilinä,
kuten taulukon 1 kohdassa 13 on esitetty. Tuote puhdistet-
tiin liekkisilikalla dikloorimetaani:etanoli:ammoniakilla
(0,88) (100:8:1) eluoiden. NMR (δ, CDCl₃) 0,7 (t, 3H), 1,4
(s, 3H), 1,6 (s, 3H), 1,6 - 1,9 (m, 2H), 2,8 - 3,1 (m,
30 2H), 3,12 (t, 2H), 3,8 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,85 (t,
1H), 4,65 (s, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 5,1 (m, 1H),
5,97 (s, 1H), 7,1 - 7,35 (m, 12H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (dt,
1H), 8,58 (d, 1H).

14) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-
 [[2-(4-morfolinyyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyy-
 li-2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)- β -D-ribofuraaniuroniamidi
 käyttäen 4-(2-aminoetyyli)morfoliinia nukleofiilinä, kuten
 5 taulukon 1 kohdassa 14 on esitetty. Tuote puhdistettiin
 liekkisilikalla eluoiden 0 - 2-prosenttisella etanolilla
 etyyliasetaatissa. NMR (δ , CDCl_3) 0,7 (t, 3H), 1,4 (s, 3H),
 1,6 (s, 3H), 2,5 (m, 4H), 2,6 (t, 2H), 2,8 - 3,05 (m, 2H),
 3,4 - 3,55 (m, 2H), 3,73 (m, 4H), 4,15 - 4,25 (m, 2H),
 10 4,33 (t, 1H), 4,63 (bs, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,48 (m, 1H),
 5,6 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 7,15 - 7,35 (m, 10H), 7,4 (s,
 1H).

15) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-
 [[2-(2-pyridinyyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyy-
 15 li-2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)- β -D-ribofuraaniuroniamidi
 käyttäen 2-(2-aminoetyyli)pyridiiniä nukleofiilinä, kuten
 taulukon 1 kohdassa 15 on esitetty. Tuote puhdistettiin
 liekkisilikalla etyyliasetaatilla eluoiden. NMR (δ , CDCl_3)
 0,68 (t, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 1,6 - 1,9 (m,
 20 2H), 2,75 - 3,1 (m, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,7 - 3,95 (m, 2H),
 4,0 - 4,4 (m, 2H), 4,38 (t, 1H), 4,65 (s, 1H), 5,28 (m,
 1H), 5,5 (m, 2H), 5,6 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 6,12 (m, 1H),
 7,1 - 7,4 (m, 12H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (dt, 1H), 8,57 (d,
 1H).

25 16) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-
 [[2-(pyrrolidin-1-yyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-
 etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)- β -D-ribofuraaniuronia-
 mididi käyttäen 1-(2-aminoetyyli)pyrrolidiinia nukleofiili-
 nä, kuten taulukon 1 kohdassa 16 on esitetty. Tuote puh-
 30 distettiin liekkisilikalla dikloorimetaani:etanol:ammoni-
 akilla (0,88) (100:8:1) eluoiden. NMR (δ , CDCl_3) 0,63 (t,
 3H), 1,4 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 2,0 (m, 4H), 2,7 - 3,0 (m,
 2H), 2,9 - 3,5 (m, 4H), 3,6 - 3,9 (m, 2H), 4,1 - 4,3 (m,
 2H), 4,32 (t, 1H), 4,63 (s, 1H), 5,4 - 5,65 (m, 4H), 5,8 -

6,1 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 10H), 7,45 (s, 1H).

17) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-
 [[2-(2-pyridinyyli)metyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyy-
 5 li-2,3-O-(1-metyylietyyliideeni)-β-D-ribofuraaniuroni-
 amidi käyttäen 2-(aminometyyli)pyridiiniä nukleofiilinä, kuten
 taulukon 1 kohdassa 17 on esitetty. Tuote puhdistettiin
 liekkisilikalla etyyliasetaatilla eluoiden. NMR (δ, DMSO-
 d₆) 0,52 (t, 3H), 1,12 (bs, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,6 - 2,9
 10 (m, 2H), 3,8 - 4,1 (m, 2H), 4,3 - 4,6 (m, 3H), 4,42 (s,
 1H), 4,75 - 4,9 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 5,88 (m, 1H), 6,15
 (s, 1H), 7,0 - 7,5 (m, 12H), 7,6 - 7,9 (m, 3H), 8,5 (d,
 1H).

18) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-
 15 [[2-(4-pyridinyyli)metyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyy-
 li-2,3-O-(1-metyylietyyliideeni)-β-D-ribofuraaniuroni-
 amidi käyttäen 4-(aminometyyli)pyridiiniä nukleofiilinä, kuten
 taulukon 1 kohdassa 18 on esitetty. Tuote puhdistettiin
 liekkisilikalla etyyliasetaatilla eluoiden. NMR (δ, CDCl₃)
 20 0,65 (t, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,8 - 2,1 (m,
 2H), 2,75 - 3,05 (m, 2H), 4,0 - 4,25 (m, 2H), 4,38 (t,
 1H), 4,35 - 4,5 (dd, 1H), 4,6 (s, 1H), 4,75 - 4,95 (dd,
 1H), 5,17 (d, 1H), 5,3 - 5,5 (m, 2H), 5,55 - 5,7 (m, 1H),
 5,92 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 7,15 - 7,35 (m, 12H), 7,4 (s,
 25 1H), 8,5 (m, 2H).

19) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-
 [[1H-imidatsol-2-yyli)metyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-
 etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyliideeni)-β-D-ribofuraaniuroni-
 30 amidi käyttäen 2-(aminometyyli)imidatsolia¹ (valmistettu
 tekemällä hydrokloridisuola emäksiseksi) nukleofiilinä,
 kuten taulukon 1 kohdassa 19 on esitetty. Tuote puhdistet-
 tiin liekkisilikalla dikloorimetaani:etanoli:ammoniakilla
 (0,88) (200:8:1 - 150:8:1,5) eluoiden. NMR (δ, CDCl₃) 0,54
 (t, 3H), 1,4 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,55 - 2,95 (m, 2H),
 35 4,05 - 4,2 (m, 2H), 4,25 - 4,34 (m, 1H), 4,4 - 4,5 (m,

1H), 4,9 - 5,1 (m, 1H), 4,7 (s, 1H), 5,61 (d, 1H), 5,78 (dd, 1H), 6,03 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 7,15 - 7,35 (m, 10H), 7,45 (s, 1H).

1. L. A. M. Bastiaansen ja E. F. Godefroi, *J. Org. Chem.* 43 (8) (1978) 1603.

20) 4-[2-[[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9-[N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyliideeni)-β-D-ribofuraaniuroni-amidosyyli]-9H-purin-2-yyli]amino]etyyli]bentseenipropionihapon 1,1-dimetyylietyyliesteri käyttäen 4-[4-(2-aminoetyyli)fenyyli]propionihapon 1,1-dimetyylietyyliesteriä¹ nukleofiilinä, kuten taulukon 1 kohdassa 20 on esitetty. Tuote puhdistettiin liekkisilikalla eluoiden 20 - 40-prosenttisellä etyyliasetaatilla sykloheksaanissa. NMR (δ, CDCl₃) 0,67 (t, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,6 (s, 3H), 2,52 (t, 2H), 2,75 - 3,05 (m, 6H), 3,5 - 3,8 (m, 2H), 4,1 - 4,3 (m, 2H), 4,35 (t, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,9 (m, 1H), 5,48 (m, 2H), 5,6 (d, 1H), 5,97 (s, 1H), 7,12 (m, 4H), 7,15 - 7,35 (m, 10H), 7,4 (s, 1H).

1. A. J. Hutchinson et al., *J. Med. Chem.* 33 (1990) 1919.

21) (1S)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[1-hydroksimetyyli)-2-(3-pyridinyyli)etyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyliideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidi käyttäen (S)-β-amino-pyridiinipropanolia (valmistettu tekemällä hydrokoridisuola emäksiseksi) nukleofiilinä, kuten taulukon 1 kohdassa 21 on esitetty. Tuote puhdistettiin liekkisilikalla dikloorimetaani:etanoli:ammoniakilla (0,88) (200:8:1) eluoiden. MH⁺ = 679.

22) (1S)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[1-hydroksimetyyli)-2-(metyyli)propyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyliideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidi käyttäen (S)-(+)-2-amino-3-metyyli-1-butanolia nukleofiilinä, kuten taulukon 1 kohdassa 22 on esitetty. Tuote puhdistettiin liekkisilikalla eluoiden 50-

prosenttisella etyyliasetaatilla sykloheksaanissa kuivaan etyyliasetaattiin. $MH^+ = 630$.

23) [cis-(+/-)]-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(3-hydroksisyklopentyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)- β -D-ribofuraaniuroni-
 5 amidi käyttäen [cis-(+/-)]-3-aminosyklopentanolia¹ nukleofiilinä, kuten taulukon 1 kohdassa 23 on esitetty. Tuote puhdistettiin liekkisilikalla dikloorimetaani:etanolli:ammoniakilla (0,88) (100:8:1) eluoiden. NMR (δ , $CDCl_3$)
 10 0,68 ja 0,7 (t, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 1,65 - 1,85 (m, 4H), 1,8 - 2,0 (m, 2H), 1,9 - 2,3 (m, 2H), 2,7 - 2,95 ja 2,9 - 3,1 (m, 2H), 4,1 - 4,35 (m, 2H), 4,3 - 4,5 (m, 3H), 4,6 (m, 1H), 5,25 ja 5,37 (d, 1H), 5,45 - 5,6 (m, 2H), 5,97 (s, 1H), 7,15 - 7,35 (m, 10H), 7,4 (s, 1H).

15 1. R. A. B. Bannard et al., *Canad. J. Chem.* 49 (1971) 2064.

24) (1S)-1-deoksi-1-[2-[1-[[[(1,1-dimetyylietoksi)-karbonyyli]amino]metyyli]-2-fenylylietyyli]amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)- β -D-ribofuraaniuroni-
 20 amidi käyttäen (S)-(2-amino-3-fenyylipropyli)karbamiinihappoa ja 1,1-dimetyylietyyliesteriä (valmistusesimerkki 53) nukleofiilinä, kuten taulukon 1 kohdassa 24 on esitetty. Tuote puhdistettiin liekkisilikalla eluoiden 40 - 50-prosenttisella etyyliasetaatilla tolueenissa. $MH^+ = 777$.

25) 1-deoksi-1-[2-[[2-(N,N-dimetyyliamino)etyyli]-amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)- β -D-ribofuraaniuroni-
 30 amidi käyttäen 2-(N,N-dimetyyliamino)etyyliamiinia nukleofiilinä, kuten taulukon 1 kohdassa 25 on esitetty. Tuote puhdistettiin liekkisilikalla dikloorimetaani:etanolli:ammoniakilla (0,88) (100:8:1) eluoiden. $MH^+ = 615$.

26) 1-deoksi-1-[2-[[3-(N,N-dimetyyliamino)propyyli]-amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)- β -D-ribofuraaniuroni-
 35

amidi käyttäen 3-(N,N-dimetyyliamino)propyyliamiinia nukleofiilinä, kuten taulukon 1 kohdassa 26 on esitetty. Tuote puhdistettiin liekkisilikalla dikloorimetaani:etanoli:ammoniakilla (0,88) (100:8:1) eluoiden. $MH^+ = 629$.

5 27) (+1)-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(5-okso-3-pyrrolidinyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidi käyttäen (+/-)-4-amino-1H-pyrrolidin-2-onia (valmistettiin tekemällä hydrokloridisuola emäksiseksi) (valmistusesimerkki 26) nukleofiilinä, kuten taulukon 1 kohdassa 27 on esitetty. Tuote puhdistettiin liekkisilikalla dikloorimetaani:etanoli:ammoniakilla (0,88) (200:8:1 - 100:8:1) eluoiden. NMR (δ , $CDCl_3$) 0,6 - 0,7 (m, 3H), 1,4 (s, 6H), 2,8 - 3,0 (m, 2H), 3,3 - 3,4 ja 3,75 - 3,9 (m, 22H), 4,0 - 4,35 (m, 3H), 4,65 (s, 1H), 4,7 - 4,8 (m, 1H), 5,4 - 5,7 (m, 2H), 6,01 (d, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 10H), 7,45 - 7,5 (bs, 1H).

20 28) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[1-(hydroksimetyyli)syklopropyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidi käyttäen 1-amino-syklopropanimetanolia (valmistusesimerkki 23) nukleofiilinä, kuten taulukon 1 kohdassa 28 on esitetty. Tuote puhdistettiin liekkisilikalla eluoiden 50 % etyyliasetaatilla sykloheksaanissa kuivaan etyyliasetattiin. $MH^+ = 614$.

25 29) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[2-(1-piperatsinyyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidi käyttäen 1-(2-aminoetyyli)piperatsiinia nukleofiilinä, kuten taulukon 1 kohdassa 29 on esitetty. Tuote puhdistettiin liekkisilikalla dikloorimetaani:etanoli:ammoniakilla (0,88) (100:8:1) eluoiden. NMR (δ , $CDCl_3$) 0,7 (t, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 2,4 - 2,7 (m, 6H), 2,87 (t, 2H), 2,8 - 3,1 (m, 2H), 3,25 - 3,6 (m, 2H), 3,65 - 3,9 (m, 4H), 4,1 - 4,3 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,62 (s, 1H),

5,4 - 5,7 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,85 - 6,05 (m, 1H), 6,0 (s, 1H), 7,15 - 7,35 (m, 10H), 7,4 (s, 1H).

30) [trans-(+/-)]-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylyli-
 etyyli)amino]-2-[(hydroksisykloheksyyli)amino]-9H-purin-9-
 5 yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraa-
 niuroniamidi käyttäen [trans-(+/-)]-2-aminosykloheksanoli
 (valmistettu tekemällä hydrokloridisuola emäksiseksi) nuk-
 leofiilinä, kuten taulukon 1 kohdassa 30 on esitetty. Tuo-
 te puhdistettiin silikalla eluoiden etyyliasetatti:syklo-
 10 heksaanilla (2:1). MH⁺ = 642.

31) (1α,3β,4β)-1-deoksi-1-[2-[(3,4-dihydroksisyklo-
 pentyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-
 yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraa-
 niuroniamidi käyttäen (1α,2α,4β)-4-amino-1,2-syklopentaa-
 15 nidolia (valmistettu tekemällä hydrokloridisuola emäksi-
 seksi) nukleofiilinä, kuten taulukon 1 kohdassa 31 on esi-
 tetty. Tuote puhdistettiin silikalla eluoiden etyyliase-
 taatti:metanolilla (24:1). NMR (δ, DMSO-d₆) 1,60 (br.s,
 2H), 1,82 (br.s, 2H), 4,0 (br.s).

32) 1-[2-[(2-sykloheksyylietyyli)amino]-6-[(2,2-di-
 fenyylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-
 2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidi
 käyttäen 2-sykloheksyylietyyliamiini nukleofiilinä, kuten
 taulukon 1 kohdassa 32 on esitetty. Tuote puhdistettiin
 25 silikalla eluoiden etyyliasetatti:sykloheksaanilla (1:1).
 NMR (δ, CDCl₃) 0,7 (t, 3H), 0,8 - 1,1 (m, 2H), 1,1 - 1,5
 (m, 4H), 1,4 (s, 3H), 1,45 - 1,55 (m, 1H), 1,6 (s, 3H),
 1,5 - 1,8 (m, 6H), 2,8 - 3,1 (m, 2H), 3,2 - 3,45 (m, 1H),
 3,35 - 3,6 (m, 1H), 4,1 - 4,3 (m, 2H), 4,35 (t, 1H), 4,63
 30 (s, 1H), 4,8 (m, 1H), 5,5 (m, 1H), 5,6 (d, 1H), 5,97 (s,
 1H), 6,05 (m, 1H), 7,15 - 7,35 (m, 10H) m 7m4 (s, 1H).

33) (1R)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)ami-
 no]-2-[[1-(hydroksimetyyli)-2-fenylylietyyli]amino]-9H-pu-
 rin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ri-
 35 bofuraaniuroniamidi käyttäen (R)-2-amino-3-fenylyli-1-pro-

panolia nukleofiilinä, kuten taulukon 1 kohdassa 33 on esitetty. Tuote puhdistettiin silikalla eluoiden 50-prosenttisella etyyliasetaatilla sykloheksaanissa puhtaaseen etyyliasetaattiin. $MH^+ = 678$.

- 5 34) (1S)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[1-(metoksimetyyli)-2-fenylylietyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)- β -D-ribofuraaniuronihamidi käyttäen (S)-2-amino-1-metoksi-3-fenyylipropaania (valmistettu tekemällä hydrokloridisuola emäksiseksi) nukleofiilinä, kuten taulukon 1 kohdassa 34 on esitetty. Tuote puhdistettiin silikalla eluoiden 50 - 70-prosenttisella etyyliasetaatilla sykloheksaanissa. $MH^+ = 692$.

- 15 35) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[2-(2-metyyli-1H-imidatsol-1-yyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)- β -D-ribofuraaniuronihamidi käyttäen 2-(2-metyyli-1H-imidatsol-1-yyli)etyyliamiinia (valmistettu tekemällä hydrokloridisuola emäksiseksi¹) nukleofiilinä, kuten taulukon 1 kohdassa 35 on esitetty. Tuote puhdistettiin silikalla gradienttieluoiden 1 - 8-prosenttisella metanolilla dikloorimetaanissa ja lisäämällä eetteriä tuloksena saatuun öljyyn, jolloin saatiin kiinteää ainetta. NMR (δ , $CDCl_3$) 0,65 (t, 3H), 1,4 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,7 - 3,05 (m, 2H), 25 3,6 - 3,8 (m, 2H), 4,05 - 4,25 (m, 3H), 4,3 (t, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,85 - 5,0 (m, 1H), 5,43 (d, 1H), 5,45 - 5,15 (m, 1H), 5,63 (dd, 1H), 5,9 - 6,0 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 6,86 (bs, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 10H), 7,45 (s, 1H).

- 30 1. Shikoku Kaken Kogyo K. K., JP-patentti 62 198 668.

- 35 36) [(1S-trans)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(3-N,N-dimetyyliamino)syklopentyyliamino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)- β -D-ribofuraaniuronihamidi käyttäen (S)-3-(N,N-dimetyyliamino)syklopentyyli)amiinia (valmistettu tekemällä hydroklori-

disuola emäksiseksi) nukleofiilinä, kuten taulukon 1 kohdassa 36 on esitetty. Tuote puhdistettiin silikalla eluoiden dikloorimetaani:etanoli:ammoniakilla (0,88) (100:8:1 - 50:8:1) ja preparatiivisella HPLC:lla (30 - 90 % asetoni-

5 triili). $MH^+ = 655$.

37) 1-[2-[[[(6-amino-2-pyridyyli)metyyli)amino]-6-
 [(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-
 etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)- β -D-ribofuraaniuronia-
 10 midi käyttäen 6-amino-2-pyridiinimetaaniamiinia nukleofiili-
 linä, kuten taulukon 1 kohdassa 37 on esitetty. Tuote puh-
 distettiin silikalla etyyliasetaatilla eluoiden ja kun
 tuloksena saatuun öljyyn lisättiin eetteriä, saatiin kiin-
 teää ainetta. NMR (δ , $CDCl_3$) 0,7 (t, 3H), 1,35 (s, 3H),
 1,58 (s, 3H), 2,85 - 3,15 (m, 2H), 4,1 - 4,3 (m, 2H),
 15 4,3 - 4,4 (t, 1H), 4,45 (bs, 2H), 4,45 - 4,6 (m, 2H), 4,65
 (d, 1H), 5,4 (d, 1H), 5,56 (d, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,36 (d,
 1H), 6,7 (d, 1H), 7,15 - 7,35 (m, 10H), 7,35 (t, 1H), 7,42
 (s, 1H).

Taulukko 1.

	Koe	2-klooripurii- ni g.	Nukleofiili g.	DMSO ml	Lämpötila °C	Reaktio- aika
5	1	0,239	0,43	-	140	18h
	2	0,061	0,10	0,40	140	48h
	3	0,371	1,0 (HCl suola)	-	140	8h
	4	0,180	0,48(HCl suola)	0,5	140	7h
	5	0,30	0,398	1,5	140	1,5h
	6	0,2275	0,510	-	140	48h
10	7	0,200	0,440	0,8	140	24h
	8	0,185	0,185	-	140	48h
	9	0,105	0,226	-	140	3h
	10	0,104	0,213	-	140	4,5h
	11	0,32	0,4	1,5	135	48h
	12	0,26	0,577	-	120	18h
15	13	0,261	0,577	-	120	18h
	14	0,286	1,03	-	120	4,5h
	15	0,257	0,42	2,0	130	18h
	16	0,284	0,82	-	120	4,5h
	17	0,2	0,2	-	130	18h
	18	0,202	0,192	-	120	26h
20	19	0,321	0,58(HCl suola)	-	130	48h
	20	0,252	0,623	2,0	130	18h
	21	0,25	0,3(HCl suola)	1,0	140	312h
	22	0,322	0,354	1,0	120	77h
	23	0,250	0,13	-	135	72h
	24	0,3	0,8	1,0	125	156h
25	25	0,304	0,286	1,0	130	4h
	26	0,304	0,331	1,0	130	4h
	27	0,3	0,36(HCl suola)	1,0	140	192h
	28	0,3	0,232	1,0	140	207h
	29	0,27	1,0	2,0	130	18h
	30	0,249	1,31(HCl suola)	-	140	44h
30	31	0,083	0,113	-	120	18h
	32	0,252	0,340	2,0	130	48h
	33	0,250	0,403	-	130	73h
	34	0,325	0,75(HCl suola)	1,0	130	96h
	35	0,320	0,88(HCl suola)	2,5	130	41h
	36	1,306	0,47(HCl suola)	4,0	130	47h
35	37	0,260	0,32	2,0	110	60h

Esimerkki 21

(1S)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[1-(hydroksimetyyli)-2-fenylylietyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuronihamidi

- 5 Liuosta, jossa oli (1S)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[1-(hydroksimetyyli)-2-fenylylietyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)-β-D-ribofuraaniuronihamidia (0,104 g, 0,16 mmol) ja trifluorietikkahappoa (4,7 ml) ja vettä (0,3 ml),
- 10 sekoitettiin natriumkarbonaatin (1 g) kanssa 0,7 tuntia. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi vaahtoa, joka liuotettiin etyyliasetaattiin (50 ml) ja pestiin vedellä (40 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä
- 15 (0,082 g) kiinteänä aineena, MH⁺ = 638, NMR (δ, DMSO-d₆) 0,98 (t, 3H), 2,88 (m, 2H), 3,05 - 3,25 (m, 2H), 3,4 - 3,5 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 5,48 (d, 1H), 5,6 (d, 1H), 5,8 (d, 1H), 7,1 - 7,4 (m, 15H).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla:

- 20 1) [cis-(+/-)]-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(2-hydroksisyklopentyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuronihamidi esimerkin 20 taulukon 1 kohdassa 1 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 1. Tuote puhdistettiin silikalla etyyliasetatti:metanolilla (19:1) eluoiden. MH⁺ = 588, NMR (δ, DMSO-d₆) 1,05 (t, 3H), 1,35 - 1,90 (m, 6H), 3,15 (m, 2H), 4,05 (m, 4H), 4,25 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,85 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 5,65 (t, 2H), 5,80 (d, 1H), 7,10 - 7,40 (m, 11H), 7,50 (m, 1H), 7,90 (s, 1H),
- 25 8,55 (m, 1H).

- 30 2) [trans-(+/-)]-2-[[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9-(N-etyyli-β-D-ribofuraaniuronihamidosyyli)-9H-purin-2-yyli]amino]syklopentaanikarboksyylihappo esimerkin 20 taulukon 1 kohdassa 2 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 2. Tuote puhdistet-
- 35

tiin preparatiivisella HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriili).
 $MH^+ = 616$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,00 (t, 3H), 1,70 (m, 4H),
 2,05 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 4,10 (m, 3H),
 4,30 (s, 1H), 4,60 (m, 4H), 5,85 (d, 1H), 7,15 - 7,40 (m,
 10H), 8,25 (m, 2H).

3) (trans)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)ami-
 no]-2-[(4-hydroksisykloheksyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-
 etyyli- β -D-ribofuraaniuronihamidi esimerkin 20 taulukon 1
 kohdassa 3 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on
 kuvattu taulukon 2 kohdassa 3. Tuote puhdistettiin prepa-
 ratiivisella HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriili). $MH^+ = 602$.
 Analyysissä löydettiin C 52,7, H 5,15, N 11,8, F 11,8 %;
 yhdiste $C_{32}H_{39}N_7O_5$ 1,75 CF_3CO_2H 0,4 H_2O vaatii C 52,7, H
 5,2, N 12,1, F 12,3 %.

4) (cis)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)ami-
 no]-2-[(4-hydroksisykloheksyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-
 etyyli- β -D-ribofuraaniuronihamidi esimerkin 20 taulukon 1
 kohdassa 4 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on
 kuvattu taulukon 2 kohdassa 4. Tuote puhdistettiin prepa-
 ratiivisella HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriili). $MH^+ = 602$.
 Analyysissä löydettiin C 53,35, H 5,65, N 11,8, F 9,9 %;
 yhdiste $C_{32}H_{39}N_7O_5$ 1,4 CF_3CO_2H 0,9 H_2O vaatii C 53,75, H
 5,5, N 11,6, F 10,25 %.

5) 1-deoksi-N-etyyli-1-[2-[(3-hydroksipropyyli)ami-
 no]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]- β -D-
 ribofuraaniuronihamidi esimerkin 20 taulukon 1 kohdassa 5
 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on kuvattu tau-
 lukon 2 kohdassa 5. Tuote puhdistettiin preparatiivisella
 HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriili). $MH^+ = 562$. Analyysissä
 löydettiin C 52,75, H 5,1, N 13,65, F 9,9 %; yhdiste
 $C_{29}H_{35}N_7O_5$ 1,25 CF_3CO_2H 0,6 H_2O vaatii C 52,95, H 5,3, N
 13,7, F 10,0 %.

6) 1-[2-[(4-aminofenylyli)amino]-6-[(2,2-difenylyli-
 etyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli- β -D-ribo-
 furaaniuronihamidi esimerkin 20 taulukon 1 kohdassa 6 esi-

tetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 6. Tuote puhdistettiin liekkisilikalla (2 kertaa) eluoiden dikloorimetaani:metanolilla (9:1). $MH^+ = 594$, NMR (δ , DMSO- d_6) 6,50 (d, 2H), 7,28 - 7,48 (m, 12H).

5 7) 1-deoksi-1-[2-[[4-(dimetyyliamino)fenyyli]amino]-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuronihamidi esimerkin 20 taulukon 1 kohdassa 7 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 7. Tuote puhdistettiin 2 kertaa preparatiivisella HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriili). $MH^+ = 623$, NMR (δ , DMSO- d_6) 2,95 - 3,2 (br.s, 6H), 7,15 - 7,25 (m, 2H), 7,75 - 7,9 (m, 2H).

10 8) (1 α ,2 β ,5 β)-1-deoksi-1-[2-[[2,5-dihydroksisyklopentyyli]amino]-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuronihamidi esimerkin 20 taulukon 1 kohdassa 8 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 8. Tuote puhdistettiin liekkisilikalla dikloorimetaani:etanoli:ammoniakilla (0,880) (30:8:1) eluoiden ja sitten liekkisilikalla etyyliasetaat:metanolilla (19:1) eluoiden. $MH^+ = 604$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,67 (br.s, 2H), 1,90 (br.s, 2H), 4,0 (br.s, 2H).

20 9) (1R-trans)-1-[2-[[2-aminosykloheksyyli]amino]-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuronihamidi esimerkin 20 taulukon 1 kohdassa 9 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 9. Tuote puhdistettiin liekkisilikalla dikloorimetaani:etanoli:ammoniakilla (0,880) (30:8:1) eluoiden. $MH^+ = 601$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,23 (br.s, 6H), 1,68 (br.s, 2H), 2,92 (br.s, 1H).

25 10) (1S-trans)-1-[2-[(2-aminosykloheksyyli)amino]-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuronihamidi esimerkin 20 taulukon 1 kohdassa 10 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 10. Tuote puhdistettiin liekkisilikalla dikloorimetaani:etanoli:ammoniakilla (0,880)

(30:8:1) eluoiden. $MH^+ = 601$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,24 (br.s, 6H), 1,64 (br.s, 2H), 2,66 (br.s, 1H).

11) [trans-(+/-)]-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-(4-hydroksi-3-pyrrolidinyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuroniamidi esimerkin 20 taulukon 1 kohdassa 11 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 11. Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (20 - 60 % asetonitriili). $MH^+ = 589$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,0 (t, 3H), 3,0 - 3,25 (m, 3H), 3,25 - 3,6 (m, 3H), 4,1 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,25 - 4,5 (m, 2H), 4,6 (m, 2H), 5,85 (d, 1H), 7,1 - 7,4 (10H), 8,14 (m, 2H).

12) (+/-)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(N-etyylipiperidin-3-yyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuroniamidi esimerkin 20 taulukon 1 kohdassa 12 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 12. Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriili). $MH^+ = 615$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,0 (t, 3H), 1,2 (m, 3H), 1,5 - 2,2 (m, 4H), 1,5 - 2,2 (m, 4H), 2,4 - 2,9 (m, 2H), 3,05 - 3,25 (m, 4H), 4,15 (m, 1H), 4,25 (bs, 1H), 4,5 - 4,7 (m, 2H), 5,87 (m, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 10H), 8,12 (m, 2H).

13) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[2-(1-piperidinyyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuroniamidi esimerkin 20 taulukon 1 kohdassa 13 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 13. Tuote eristettiin haihduttamalla reaktioseos ja lisäämällä eetteriä ja näin saatiin kiiteää ainetta. $MH^+ = 615$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,02 (t, 3H), 1,25 - 1,5 (m, 1H), 1,5 - 1,85 (m, 4H), 2,9 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,6 (m, 2H), 5,85 (d, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 10H), 8,15 (m, 2H).

14) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[2-(4-morfolinyyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyy-

li-β-D-ribofuraaniuronihamidi esimerkin 20 taulukon 1 kohdassa 14 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 14. Tuote eristettiin haihduttamalla reaktioseos ja lisäämällä eetteriä ja näin saatiin kiiteää ainetta. $MH^+ = 617$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,02 (t, 3H), 3,14 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 4,25 (s, 1H), 4,55 (m, 2H), 5,85 (d, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 10H), 8,15 (bs, 2H).

15) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-[[2-(2-pyridinyyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuronihamidi esimerkin 20 taulukon 1 kohdassa 15 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 15. Tuote eristettiin haihduttamalla reaktioseos ja lisäämällä eetteriä ja näin saatiin kiiteää ainetta. $MH^+ = 609$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,02 (t, 3H), 3,05 - 3,25 (m, 2H), 3,15 - 3,35 (m, 2H), 3,7 - 3,9 (m, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,5 - 4,7 (m, 2H), 5,87 (d, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 10H), 7,6 - 7,8 (m, 2H), 8,1 - 8,4 (m, 3H), 8,72 (m, 1H).

16) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-[[2-(pyrrolidin-1-yyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuronihamidi esimerkin 20 taulukon 1 kohdassa 16 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 16. Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriili). $MH^+ = 601$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,02 (t, 3H), 1,7 - 2,1 (m, 4H), 2,9 - 3,25 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,6 (m, 4H), 4,78 (s, 1H), 4,55 (m, 3H), 5,85 (d, 1H), 7,1 - 7,4 (m, 10H), 8,15 (bs, 2H).

17) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-[[2-(2-pyridinyyli)metyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuronihamidi esimerkin 20 taulukon 1 kohdassa 17 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 17. Tuote puhdistettiin liekkisilikalla dikloorimetaani:etanoli:ammoniakilla (0,880) (30:8:1) eluoiden. $MH^+ = 601$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,02 (t,

3H), 3,1 - 3,3 (m, 2H), 3,7 - 4,0 (m, 2H), 4,15 (bs, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,4 - 4,6 (m, 3H), 4,8 (s, 1H), 5,85 (d, 1H), 7,1 - 7,4 (m, 10H), 7,65 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,0 - 8,5 (m, 2H), 8,2 (s, 1H), 8,67 (d, 1H).

5 18) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-
[[2-(4-pyridinyyli)metyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyy-
li-β-D-ribofuraaniuronihamidi esimerkin 20 taulukon 1 koh-
dassa 18 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on ku-
vattu taulukon 2 kohdassa 18. Tuote puhdistettiin prepa-
10 ratiivisella HPLC:lla (20 - 60 % asetonitriili). MH⁺ = 601,
NMR (δ, DMSO-d₆) 1,02 (t, 3H), 3,05 - 3,3 (m, 2H), 3,75 -
4,0 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,45 (m, 2H),
4,55 (d, 1H), 7,05 - 7,4 (m, 10H), 7,85 (d, 2H), 8,12 (s,
1H), 8,78 (d, 2H).

15 19) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-
[[1H-imidatsol-2-yyli)metyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-
etyyli-β-D-ribofuraaniuronihamidi esimerkin 20 taulukon 1
kohdassa 19 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on
kuvattu taulukon 2 kohdassa 19. Tuote puhdistettiin prepa-
20 ratiivisella HPLC:lla (30 - 90 % asetonitriili). MH⁺ = 584,
NMR (δ, DMSO-d₆) 1,01 (t, 3H), 3,08 - 3,2 (m, 2H), 3,8 -
4,3 (m, 4H), 4,4 - 4,52 (m, 2H), 4,72 - 4,82 (m, 1H), 5,82
(d, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 10H), 7,55 (bs, 2H), 7,55 - 7,65
(m, 1H), 8,1 - 8,2 (m, 2H).

25 20) 4-[2-[[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9-[N-
etyyli-β-D-ribofuraaniuronihamidosyyli]-9H-purin-2-yy-
li]amino]etyyli]bentseenipropaanihappo esimerkin 20 taulu-
kon 1 kohdassa 20 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jot-
ka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 20. Tuote eristettiin
30 haihduttamalla reaktioseos ja lisäämällä etyyliasetaattia
ja näin saatiin kiinteää ainetta. MH⁺ = 680, NMR (δ, DMSO-
d₆) 1,02 (t, 3H), 2,7 - 2,95 (m, 4H), 3,05 - 3,3 (m, 2H),
3,4 - 3,7 (m, 2H), 4,04 - 4,25 (m, 3H), 4,35 (s, 1H),
4,45 - 4,7 (m, 2H), 5,88 (d, 1H), 7,13 (s, 4H), 7,15 - 7,4
35 (m, 10H), 8,16 (bs, 1H).

21) (1S)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[1-hydroksimetyyli)-2-(3-pyridinyyli)etyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi esimerkin 20 taulukon 1 kohdassa 21 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 21 mutta käyttäen 4 M kloorivetyvesiliuosta 1,4-dioksaanissa suojauksen poistamiseksi. Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (20 - 40 % asetonitriili). $MH^+ = 639$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,0 (t, 3H), 2,9 - 3,2 (m, 4H), 4,3 (s, 1H), 4,5 - 4,6 (m, 2H), 5,82 (d, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 11H), 7,65 - 7,75 (m, 1H), 8,6 - 8,75 (m, 2H).

22) (1S)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[1-hydroksimetyyli)-2-(metyyli)propyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidiesimerkin 20 taulukon 1 kohdassa 22 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 22 mutta käyttäen 4 M kloorivetyvesiliuosta 1,4-dioksaanissa suojauksen poistamiseksi. Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (30 - 60 % asetonitriili). $MH^+ = 590$, NMR (δ , DMSO- d_6) 0,9 - 1,0 (m, 6H), 1,01 (t, 3H), 3,1 - 3,3 (m, 2H), 3,5 - 3,6 (m, 2H), 3,9 - 4,2 (4H), 4,5 - 4,7 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 5,49 (d, 1H), 5,61 (d, 1H), 5,75 - 5,85 (m, 1H), 7,1 - 7,4 (m, 10H), 7,91 (s, 1H).

23) [cis-(+/-)]-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(3-hydroksisyklopentyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi esimerkin 20 taulukon 1 kohdassa 23 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 23. Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (40 - 80 % asetonitriili). $MH^+ = 588$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,02 (t, 3H), 1,4 - 1,85 (m, 4H), 1,9 - 2,3 (m, 2H), 3,1 - 3,3 (m, 2H), 4,0 - 4,15 (m, 1H), 4,1 - 4,3 (m, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,5 - 4,7 (m, 2H), 5,54 (d, 1H), 7,1 - 7,4 (m, 10H), 8,14 (bs, 1H).

24) (1S)-1-[2-[[1-(aminometyyli)-2-fenylylietyyli]-amino]metyyli]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-β-D-

ribofuraaniuroniamidi esimerkin 20 taulukon 1 kohdassa 24 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 24. Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (32 - 40 % asetonitriili). $MH^+ = 637$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,0 (t, 3H), 2,7 - 2,8 (m, 2H), 2,9 - 3,2 (m, 4H), 4,5 - 4,65 (m, 1H), 5,85 - 5,95 (m, 1H), 6,55 - 6,65 (m, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 15H), 8,1 - 8,2 (m, 2H).

25) 1-deoksi-1-[2-[[2-(N,N-dimetyyliamino)etyyli]-amino]-6-(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuroniamidi esimerkin 20 taulukon 1 kohdassa 25 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 25. Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (27 - 60 % asetonitriili). $MH^+ = 575$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,0 (t, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 3,1 - 3,2 (m, 2H), 3,2 - 3,5 (m, 2H), 3,55 - 3,7 (m, 2H), 4,5 - 4,6 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 6,75 - 6,9 (m, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 10H), 8,1 - 8,2 (m, 2H).

26) 1-deoksi-1-[2-[[3-(N,N-dimetyyliamino)propyyli]amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuroniamidi esimerkin 20 taulukon 1 kohdassa 26 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 26. Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (27 - 54 % asetonitriili). $MH^+ = 589$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,01 (t, 3H), 1,85 - 2,0 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,05 - 3,2 (m, 4H), 3,3 - 3,45 (m, 2H), 4,5 - 4,6 (m, 1H), 5,86 (d, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 10H), 8,1 - 8,25 (m, 2H).

27) (+/-)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(5-okso-3-pyrrolidinyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuroniamidi esimerkin 20 taulukon 1 kohdassa 27 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 27. Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriili). $MH^+ = 587$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,01 (t, 3H), 2,2 - 2,3 (m, 1H), 2,76 - 2,8 (m, 1H), 3,1 - 3,25 (m, 3H), 3,58 - 3,68 (m, 1H), 5,86

(d, 1H), 7,3 - 7,4 (m, 10H), 7,66 (d, 1H), 8,15 - 8,25 (bs, 1H).

28) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-
 5 [[1-(hydroksimetyyli)syklopropyyli]amino]-9H-purin-9-yy-
 li]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuronihamidi esimerkin 20 taulu-
 kon 1 kohdassa 28 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jot-
 ka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 28 mutta käyttäen 4 M
 kloorivetyvesiliuosta 1,4-dioksaanissa suojauksen poista-
 miseksi. Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla
 10 (30 - 53 % asetonitriili). $MH^+ = 574$, NMR (δ , DMSO- d_6)
 0,7 - 0,9 (m, 4H), 1,01 (t, 3H), 3,1 - 3,25 (m, 2H), 4,0 -
 4,1 ja 4,13 - 4,2 (ms, 3H), 4,25 - 4,3 (lbs, 1H), 4,5 -
 4,7 (m, 2H), 5,82 (d, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 10H), 8,12 (bs,
 1H).

29) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-
 15 [[2-(1-piperatsinyyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-
 etyyli-β-D-ribofuraaniuronihamidi esimerkin 20 taulukon 1
 kohdassa 29 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on
 kuvattu taulukon 2 kohdassa 29. Tuote puhdistettiin prepa-
 20 ratiivisella HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriili). $MH^+ = 616$,
 NMR (δ , DMSO- d_6) 1,02 (t, 3H), 3,0 - 3,25 (m, 2H), 3,1 -
 3,45 (m, 4H), 4,25 (s, 1H), 4,5 - 4,7 (m, 3H), 5,88 (d,
 1H), 7,15 - 7,4 (m, 10H), 8,15 (s, 1H).

30) [trans-(+/-)]-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyyli-
 25 etyyli)amino]-2-[(2-hydroksisyskloheksyyli)amino]-9H-purin-
 9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuronihamidi esimerkin 20
 taulukon 1 kohdassa 30 esitetystä tuotteesta olosuhteissa,
 jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 30. Tuote puhdistet-
 tiin liekkisilikalla dikloorimetaani:metanoli:ammoniakilla
 30 (0,880) (90:10:1) eluoiden. $MH^+ = 602$, NMR (δ , DMSO- d_6)
 1,20 (br.s), 1,60 (br.s), 1,92 (br.s), 2,20 (br.s).

31) (1α,3β,4β)-1-deoksi-1-[2-[(3,4-dihydroksisysklo-
 pentyyli)amino]-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-9H-purin-9-
 yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuronihamidi esimerkin 20 tau-
 35 lukon 1 kohdassa 31 esitetystä tuotteesta olosuhteissa,

jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 31 (summana kahden samankaltaisesta kokeesta, joiden tuotteet yhdistettiin). Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriili). $MH^+ = 604$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,69 (br.s, 2H), 1,90 (br.s, 2H), 4,0 (br.s, 2H).

32) 1-[2-[(2-sykloheksyylietyyli)amino]-6-[(2,2-difenylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuroniamidi esimerkin 20 taulukon 1 kohdassa 32 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 32. Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriili). $MH^+ = 614$, NMR (δ , DMSO- d_6) 0,8 - 1,0 (m, 2H), 1,05 (t, 3H), 1,1 - 1,4 (m, 5H), 1,4 - 1,8 (6H), 3,1 - 3,3 (m, 2H), 3,3 - 3,6 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,45 - 4,7 (m, 2H), 5,87 (d, 1H), 7,15 - 7,4 (10H), 8,2 (bs, 1H).

33) (1R)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylietyyli)amino]-2-[[1-(hydroksimetyyli)-2-fenylietyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuroniamidi esimerkin 20 taulukon 1 kohdassa 33 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 33. $MH^+ = 638$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,0 (t, 3H), 2,9 (bd, 2H), 3,1 - 3,25 (m, 2H), 3,4 - 3,5 (m, 2H), 4,0 - 4,2 (m, 3H), 4,3 (bs, 2H), 4,55 - 4,65 (m, 2H), 4,75 - 4,82 (m, 1H), 5,48 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 5,82 (bd, 1H), 5,95 - 6,05 (m, 1H), 7,1 - 7,4 (m, 15H), 7,97 (bs, 1H).

34) (1S)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylietyyli)amino]-2-[[1-(metoksimetyyli)-2-fenylietyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuroniamidi esimerkin 20 taulukon 1 kohdassa 34 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 34. Tuote puhdistettiin preparatiivisella ohutlevykromatografialla dikloorimetaani:etanoli:ammoniakilla (0,88) (150:8:1) (4 kertaa) eluoiden. $MH^+ = 652$, NMR (δ , DMSO- d_6) 0,97 (t, 3H), 2,8 - 2,9 (m, 2H), 3,0 - 3,2 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,4 - 3,45 (m, 2H), 4,0 - 4,1 ja 4,1 - 4,2 (m, 2H), 4,23 (bs,

1H), 4,6 - 4,7 (m, 2H), 5,8 (bd, 1H), 7,1 - 7,4 (m, 15H), 7,95 (bs, 1H).

35) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-
 5 [[2-(2-metyyli-1H-imidatsol-1-yyli)etyyli]amino]-9H-purin-
 9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi esimerkin 20
 taulukon 1 kohdassa 35 esitetystä tuotteesta olosuhteissa,
 jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 35. Tuote eristettiin
 haihduttamalla reaktioseos ja lisäämällä eetteriä ja näin
 saatiin kiinteää ainetta. $MH^+ = 612$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,0
 10 (t, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,0 - 3,25 (m, 2H), 3,55 - 3,8 (m,
 2H), 3,95 - 4,15 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 4,25 - 4,35 (m,
 2H), 4,5 - 4,65 (m, 2H), 5,85 (d, 1H), 7,15 - 7,4 (m,
 10H), 7,52 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,12 (bs, 2H).

36) [(1S-trans)-1-deoksi-1-[6-[(3-N,N-dimetyyliami-
 15 no)syklopentyyliamino]--6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-
 purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidiesimerkin
 20 taulukon 1 kohdassa 36 esitetystä tuotteesta olosuh-
 teissa, jotka on kuvattu taulukon 2 kohdassa 36. Tuote
 puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (20 - 60 % ase-
 20 tonitriili). $MH^+ = 615$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,01 (t, 3H),
 1,6 - 1,8 (m, 2H), 2,05 - 2,3 (m, 4H), 2,75 - 2,81 (m,
 6H), 3,1 - 3,2 (m, 2H), 4,0 - 4,15 (m, 1H), 4,15 - 4,22
 (m, 1H), 4,3 - 4,5 (m, 1H), 4,25 (bs, 1H), 4,55 - 4,67 (m,
 2H), 5,82 (d, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 10H), 9,45 - 9,6 (m,
 25 1H).

37) 1-[2-[[6-amino-2-pyridyyli)metyyli]amino]-6-
 [(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-
 etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi esimerkin 20 taulukon 1
 kohdassa 37 esitetystä tuotteesta olosuhteissa, jotka on
 30 kuvattu taulukon 2 kohdassa 37. Tuote eristettiin haihdut-
 tamalla reaktioseos ja lisäämällä eetteriä ja näin saatiin
 kiinteää ainetta. $MH^+ = 610$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,02 (t, 3H),
 3,05 - 3,15 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,4 -
 4,65 (m, 4H), 5,84 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,82 (d, 1H),
 35 7,1 - 7,35 (10H), 7,83 (t, 1H), 7,15 (s, 1H).

Taulukko 2.

	Koe	Lähtö aine g.	Trifluorietikka- happo ml	Vesi ml	Reaktioaika
5	1	0,114	1,0	0,5	3h
	2	0,042	0,5	0,1	3h
	3	0,161	2,0	0,5	1h
	4	0,081	1,0	0,3	1,5h
	5	0,197	2,0	0,5	2h
	6	0,081	0,9	0,1	2h
10	7	0,210	2,7	0,3	1h
	8	0,154	1,8	0,2	3h
	9	0,069	1,0	0,1	2,75h
	10	0,033	1,0	0,1	4,75h
	11	0,150	9,0	1,0	3,5h
	12	0,085	9,0	1,0	3,0h
15	13	0,120	9,0	1,0	3,0h
	14	0,145	9,0	1,0	3,0h
	15	0,149	9,0	1,0	3,0h
	16	0,160	9,0	1,0	3,0h
	17	0,121	11,4	0,6	3,5h
	18	0,190	11,4	0,6	5,0h
20	19	0,117	4,5	0,5	2,0h
	20	0,210	9,0	1,0	2,5h
	21	0,026	5,0(HCl)	1,0(dioksani)	22h
	22	0,111	7,0(HCl)	15(dioksani)	96h
	23	0,152	4,5	0,5	3,3h
25	24	0,126	5,0	0,5	1,0h
	25	0,200	9,0	1,0	3,0h
	26	0,200	9,0	1,0	3,0h
	27	0,054	2,5	0,5	1,0h
	28	0,023	5,0(HCl)	3,0(dioksani)	46h
	29	0,082	9,0	1,0	3,0h
30	30	0,042	1,0	0,1	5,75h
	31	0,052	0,7	0,35	3,5h
	32	0,140	9,0	1,0	2,5h
	33	0,122	4,75	0,25	2,5h
	34	0,153	5,0	0,5	2,0h
	35	0,221	4,5	0,5	3,5h
35	36	0,038	2,0	0,4	2,0h
	37	0,150	8,0	2,0	0,6h

Esimerkki 22

1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[4-oksosykloheksyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidi

5 Liuosta, jossa oli (trans)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[4-hydroksisikloheksyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidia (esimerkki 20, taulukko 1, kohta 3) (0,158 g, 0,246 mmol) asetonissa (15 ml), käsiteltiin 10 tipoittain Jonesin reagenssilla (noin 0,5 ml), kunnes punaisenruskea väri kesti ja reaktioseosta sekoitettiin vielä 30 minuuttia 21 °C:ssa. Sitten seokseen lisättiin 2-propanolia (0,5 ml) tipoittain värin hajottamiseksi. Seos 15 tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 9 natriumhydroksiliuoksella (2 N) ja sitten sitä laimennettiin vedellä (10 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (4 x 15 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin (suolavesi), kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin vaahdoksi, joka puhdistettiin silikalla eluoiden etyyliasetaatti:sykloheksaanilla (9:1), ja näin saatiin 20 otsikon mukaista yhdistettä (102 mg) valkoisena vaahtona, MH⁺ = 640.

Esimerkki 23

1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[4-oksosykloheksyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi 25

1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[4-oksosykloheksyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidia (0,133 g, 0,128 mmol) käsiteltiin trifluorietikkahapolla 30 (1,95 ml) ja vedellä (0,5 ml). Seosta sekoitettiin, kunnes muodostui liuosta, ja sitten sen annettiin seistä 21 °C:ssa 1,5 tuntia. Liuos haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriili), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,088 g) 35 valkoisena vaahtona, MH⁺ = 600, NMR (δ, DMSO-d₆) 1,00 (t,

3H), 1,80 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,35 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 4,60 (m, 4H), 5,90 (d, 1H), 7,15 - 7,40 (m, 10H), 8,25 (m, 3H).

Esimerkki 24

5 (3S)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-
[[1-(fenyylimetyyli)-3-pyrrolidinyyli]amino]-9H-purin-9-
yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraa-
niuroniamidi

Seos, jossa oli 1-[2-kloori-6-[(2,2-(difenyylietyy-
10 li)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-2,3-O-(1-me-
tyylietyylideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidia (0,4 g) ja
(3S)-(+)-1-bentsyyli-3-aminopyrrolidiinia (1,23 ml), liuo-
tettiin dimetyylisulfoksidiin (2 ml) ja tätä lämmitettiin
ja sekoitettiin 140 °C:ssa typen alla 8 tuntia. Reaktio-
15 seoksen annettiin jäähtyä 20 °C:een, sitten se jaettiin
etyyliasetaatin ja veden kesken. Orgaaninen kerros pestiin
vedellä ja yhdistettyjä vesikerroksia uutettiin etyyliase-
taatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolave-
dellä, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin jää-
20 nnökseksi, joka puhdistettiin silikapylväässä etyyliase-
taatti:metanolilla (50:1) eluoiden, jolloin saatiin otsi-
kon mukaista yhdistettä (0,336 g) valkoisena vaahtona, NMR
(δ, DMSO-d₆) 0,55 (m, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,70
(m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,55 - 2,95 (m, 4H), 3,60 (s, 2H),
25 4,00 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 5,40 (m, 2H),
6,15 (s, 1H), 6,45 (m, 1H), 7,10 - 7,35 (m, 17H), 7,75 (s,
1H).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla:

(+/-)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-
30 [[1-(fenyylimetyyli)-3-pyrrolidinyyli]amino]-9H-purin-9-
yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraa-
niuroniamidi 2-klooripuriinista (0,200 g) ja (+/-)-1-bent-
syyli-3-aminopyrrolidiinista (0,614 ml) DMSO:ssa (1 ml)
140 °C:ssa 24 tuntia. Tuote puhdistettiin silikalla etyy-
35 liasetaatilla:metanolilla (50:1) eluoiden, MH⁺ = 703.

1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[1-(fenyyylimetyyli)-4-piperidinyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidi 2-klooripuriinista (0,4 g) ja 1-bentsyyli-4-aminopiperidiinistä (1,5 g) 135 °C:ssa 24 tuntia. Tuote puhdistettiin liekkisilikalla eluoiden 1-prosenttisella metanolilla etyyliasetaatissa ja dikloorimetaani:etanoli:ammoniakilla (0,88) (100:8:1), NMR (δ, CDCl₃) 0,7 (t, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,4 - 1,65 (m, 2H), 1,6 (s, 3H), 1,95 - 2,3 (m, 4H), 2,8 - 3,1 (m, 4H), 3,5 (s, 2H), 3,7 - 3,95 (m, 1H), 4,1 - 4,3 (m, 2H), 4,34 (t, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,77 (d, 1H), 5,4 - 5,6 (m, 3H), 5,97 (s, 2H), 7,15 - 7,35 (m, 15H), 7,4 (s, 1H).

Esimerkki 25

(3R)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[1-(fenyyylimetyyli)-3-pyrrolidinyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidi

Seos, jossa oli 1-[2-kloori-6-[(2,2-(difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidia (0,4 g) ja (3R)-(-)-1-bentsyyli-3-aminopyrrolidiinia (1,23 ml), liuotettiin dimetyylisulfoksidiin (2 ml) ja tätä lämmitettiin ja sekoitettiin 140 °C:ssa typen alla 5 tuntia. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä 20 °C:een, sitten se jaettiin etyyliasetaatin ja veden kesken. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja yhdistettyjä vesikerroksia uutettiin 2 kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolavedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin jäännökseksi, joka puhdistettiin silikapylväässä etyyliasetaatti:metanolilla (50:1) eluoiden, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,335 g) valkoisena vaahtona, NMR (δ, DMSO-d₆) 0,5 (m, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,75 - 2,25 (m, 2H), 2,75 (m, 4H), 3,57 (s, 2H),

3,85 - 4,65 (m, 6H), 5,35 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 7,05 - 7,40 (m, 18H), 7,75 (s, 1H).

Esimerkki 26

(3S)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-
5 [(3-pyrrolidinyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-
(1-metyylietyyllideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidi

Liuos, jossa oli (3S)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[1-(fenyylimetyyli)-3-pyrrolidinyyli]-
amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidia (0,18 g) metanolissa
10 (20 ml), lisättiin tipoittain typen alla sekoitettuun suspensioon, jossa oli 10-prosenttista palladioitua hiilikatalyyttiä (0,027 g) metanolissa (10 ml). Seosta käsiteltiin ammoniumformaatilla (0,08 g) ja reaktioseosta sekoitettiin ja lämmitettiin refluksissa 2,5 tuntia. Sitten
15 jäädytetty seos suodatettiin seliitin läpi ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin vaahtoa, joka puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriili), ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisena vaahtona (0,166 g), $MH^+ = 613$.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla:

(+/-)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-
[(3-pyrrolidinyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-
(1-metyylietyyllideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidi (+/-)-1-
25 deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[1-(fenyylime-
tyyli)-3-pyrrolidinyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-
2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidista
identtisissä olosuhteissa. Suodatettu reaktioseos haihdutettiin, jolloin saatiin tuotetta suoraan, $MH^+ = 613$.

(3R)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-
30 [(3-pyrrolidinyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-
(1-metyylietyyllideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidi (3R)-1-
deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[1-(fenyylime-
tyyli)-3-pyrrolidinyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-
35 2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidista

identtisisissä olosuhteissa sillä erotuksella, että katalyyttiä käytettiin 0,070 g ja reaktioaika oli 2 tuntia. Suodatettu reaktioseos haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriili), jolloin saatiin tuotetta, $MH^+ = 613$.

Esimerkki 27

(3S)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-[(3-pyrrolidinyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi

(3S)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-[(3-pyrrolidinyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidia (0,139 g) käsiteltiin trifluorietikkahapolla (1,5 ml) ja vedellä (0,4 ml). Seosta sekoitettiin, kunnes muodostui liuos, ja sitten sen annettiin seistä 21 °C:ssa 1,5 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin jäännökseksi, joka puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (20 - 60 % asetonitriiliä), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisena vaahtona (0,116 g). Analyysissä löydettiin C 47,4, H 4,5, F 17,1, N 12,15, H₂O 1,95 %; yhdiste C₃₀H₃₆N₈O₄ 2 C₂F₃HO₂ H₂O vaatii C 47,0, H 4,5, F 17,5, N 12,3, H₂O 2,0 %. NMR (δ, DMSO-d₆) 1,00 (t, 3H), 1,95 - 2,30 (m, 2H), 3,05 - 3,50 (m, 6H), 4,05 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,60 (m, 4H), 5,85 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,15 - 7,40 (m, 10H), 7,65 (m, 1H), 8,15 (m, 2H), 8,80 (m, 2H).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla:

(+/-)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-[(3-pyrrolidinyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi (+/-)-1-deoksi-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-[(3-pyrrolidinyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-β-D-ribofuraaniuroniamidista (0,186 g), trifluorietikkahaposta (2,6 ml) ja vedestä (0,65 ml) 21 °C:ssa 1 tunti. Puhdistus suoritettiin preparatiivisella HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriili) ja näin saatiin tuotetta, $MH^+ = 573$. NMR (δ, DMSO-d₆)

1,00 (t, 3H), 2,10 (m, 2H), 3,25 (m, 6H), 4,00 - 4,20 (m, 3H), 4,25 (s, 1H), 4,55 (m, 3H), 5,85 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,15 - 7,40 (m, 10H), 7,65 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,80 (m, 2H).

5 (3R)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-
 [(3-pyrrolidinyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-
 ribofuraaniuroniamidin (3S)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylyli-
 etyyli)amino]-2-[(3-pyrrolidinyyli)amino]-9H-purin-9-yy-
 10 li]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraa-
 niuroniamidista (0,112 g), trifluorietikkahaposta (1,5 ml)
 ja vedestä (0,4 ml) 21 °C:ssa 1,25 tuntia. Puhdistus suo-
 ritettiin preparatiivisella HPLC:lla (20 - 60 % asetonit-
 riili) ja näin saatiin tuotetta, $MH^+ = 573$. Analyysissä
 15 löydettiin C 46,9, H 4,3, F 17,1, N 12,2; yhdiste $C_{30}H_{36}N_8-$
 $O_4 \cdot 2 C_2F_3HO_2 \cdot 0,8 H_2O$ vaatii C 47,3, H 4,5, F 17,4, N
 12,45.

1-deoksi-N-etyyli-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)ami-
 no]-2-[(4-piperidinyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-β-D-ribo-
 furaaniuroniamidin 1-deoksi-N-etyyli-1-[6-[(2,2-difenylyli-
 20 etyyli)amino]-2-[1-(fenyylimetyyli)-4-piperidinyyli)ami-
 no]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylidee-
 ni)-β-D-ribofuraaniuroniamidista (0,15 g) hydraamalla ety-
 yliasetaatissa 10-prosenttisellä palladioidulla hiilellä
 14 päivää, jonka jälkeen suojaus poistetaan trifluorietik-
 25 kahapolla (9 ml) vedellä (1 ml) 21 °C:ssa 2,5 tuntia. Puh-
 distus suoritettiin preparatiivisella HPLC:lla (20 - 60 %
 asetonitriili) ja näin saatiin tuotetta, $MH^+ = 587$, NMR (δ,
 DMSO- d_6) 1,02 (t, 3H), 1,55 - 1,8 (m, 2H), 1,95 - 2,2 (m,
 2H), 2,8 - 3,1 (m, 2H), 3,0 - 3,3 (m, 2H), 3,9 - 4,15 (m,
 30 3H), 4,15 - 4,3 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,55 (t, 1H), 4,63
 (m, 1H), 5,53 (bm, 1H), 5,83 (d, 1H), 7,1 - 7,4 (m, 10H),
 8,05 (s, 1H), 8,0 - 8,2 (m, 1H), 8,2 - 8,4 (m, 1H), 8,4 -
 8,6 (m, 1H).

Esimerkki 28

(3R)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-
[[1-(fenyyylimetyyli)-3-pyrrolidinyyli]amino]-9H-purin-9-
yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraa-
niuroniamidi

Seosta, jossa oli 1-[2-kloori-6-[(2,2-(difenyyli-
etyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-2,3-O-(1-
metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidia (0,4 g) ja
(3R)-(-)-1-bentsyyli-3-aminopyrrolidiinia (1,23 ml), liuo-
tettiin dimetyylisulfoksidiin (2 ml) ja tätä lämmitettiin
ja sekoitettiin 140 °C:ssa typen alla 5 tuntia. Reaktio-
seoksen annettiin jäähtyä 20 °C:een, sitten se jaettiin
etyyliasetaatin ja veden kesken ja yhdistettyjä vesiker-
roksia uutettiin 2 kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetyt
orgaaniset kerrokset pestiin suolavedellä, kuivattiin nat-
riumsulfaatilla ja haihdutettiin jäännökseksi, joka puh-
distettiin silikapylväessä etyyliasetaatit:metanolilla
(50:1) eluoiden, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdis-
tettä (0,335 g) valkoisena vaahtona, NMR (δ, DMSO-d₆) 0,5
(m, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,75 - 2,25 (m, 2H),
2,75 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,85 - 4,65 (m, 6H), 5,35 (m,
1H), 5,50 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 7,05 - 7,40
(m, 18H), 7,75 (s, 1H).

Esimerkki 29

(3R)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-
[[1-(fenyyylimetyyli)-3-pyrrolidinyyli]amino]-9H-purin-9-
yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi

(3R)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-
[[1-(fenyyylimetyyli)-3-pyrrolidinyyli]amino]-9H-purin-9-
yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraa-
niuroniamidia (0,125 g) käsiteltiin trifluorietikkahapolla
(1,5 ml) ja vedellä (0,4 ml). Seosta sekoitettiin, kunnes
muodostui liuos, ja sitten sen annettiin seistä 21 °C:ssa
1 tunti. Reaktioseos haihdutettiin, jolloin saatiin jään-
nöstä, joka puhdistettiin pylväskromatografisesti silikal-

la dikloorimetaani:metanolilla (9:1) eluoiden, ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,173 g) valkoisena vaahtona, $MH^+ = 663$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,00 (t, 3H), 1,80 - 2,20 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 5,50 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 6,45 (m, 1H), 7,10 - 7,40 (m, 15H), 7,95 (s, 1H), 8,15 (m, 1H).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla:

(+/-)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[1-(fenyylimetyyli)-3-pyrrolidinyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuroniamidi(+/-)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[1-(fenyylimetyyli)-3-pyrrolidinyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)- β -D-ribofuraaniuroniamidista (0,071 g) trifluorietikkahapon (0,5 ml) ja veden (0,1 ml) kanssa 2,5 tuntia. Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriili), $MH^+ = 663$. Analyysissä löydettiin C 52,8, H 4,8, N 11,35, F 14,5 %; yhdiste $C_{37}H_{42}N_8O_4$ 2,5 CF_3CO_2H 0,9 H_2O vaatii C 52,4, H 4,85, N 11,6, F 14,8 %.

(3S)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[1-(fenyylimetyyli)-3-pyrrolidinyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuroniamidi (3S)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[1-(fenyylimetyyli)-3-pyrrolidinyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)- β -D-ribofuraaniuroniamidista (0,125 g) trifluorietikkahapon (1,5 ml) ja veden (0,4 ml) kanssa 1,5 tuntia. Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriili), ja näin saatiin tuotetta 0,172 g, $MH^+ = 663$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,00 (t, 3H), 1,75 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,60 - 3,00 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,90 - 4,70 (m, 7H), 5,50 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 6,45 (m, 1H), 7,10 - 7,40 (m, 15H), 7,95 (s, 1H), 8,15 (m, 1H).

1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[1-(fenyylimetyyli)-4-piperidinyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[1-(fenyylimetyyli)-4-piperidinyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyliideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidista (0,07 g) tri-
 5 fluorietikkahapon (9,5 ml) ja veden (0,5 ml) kanssa 3 tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin käänteisfaasi-HPLC:lla (20 - 60 % asetonitriili), MH⁺ =
 10 677, NMR (δ, DMSO-d₆) 1,00 (t, 3H), 1,55 - 1,8 (m, 2H), 1,85 - 2,15 (m, 1H), 2,05 - 2,3 (m, 2H), 2,8 - 3,15 (m, 1H), 3,05 - 3,3 (m, 3H), 3,35 - 3,55 (m, 2H), 4,0 - 4,15 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 4,28 (m, 3H), 4,5 (t, 1H), 4,6 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 7,1 - 7,4 (m, 10H), 7,5 (s, 5H), 8,12
 15 (bs, 2H).

Esimerkki 30

(+/-)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[1-etyyli-3-pyrrolidinyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyliideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidi
 20 di

Liuos, jossa oli (+/-)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[1-(fenyylimetyyli)-3-pyrrolidinyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyliideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidia (0,123 g, 0,175 mmol)
 25 etanolissa (analyttinen reagenssiaste) (10 ml), lisättiin hitaasti sekoitettuun suspensioon, jossa oli 10-prosentista palladioitua hiilikatalyyttiä (45 mg) etanolissa (2 ml). Sitten seosta hydrattiin 2,5 päivää. Tämän jälkeen suodatettu liuos haihdutettiin ja jäännöstä hydrattiin
 30 taas etanolissa (12 ml) 10-prosenttisella palladioidulla hiilellä (40 mg) 2 viikkoa, mutta vielääkään ei ilmennyt reaktiota (TLC). Suodatettu seos haihdutettiin ja jäännöstä hydrattiin taas 10-prosenttisella palladioidulla hiilellä etanolissa paineessa 250 p.s.i. 5 päivää. Suodatettu
 35 seos haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin preparatiivi-

sella HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriili), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,068 g) valkoisena vaahtona, $MH^+ = 641$.

Esimerkki 31

5 (+/-)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(1-etyyli-3-pyrrolidinyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuroniamidi

(+/-)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(1-etyyli-3-pyrrolidinyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)- β -D-ribofuraaniuroniamidia (0,060 g) käsiteltiin trifluorietikkahapolla (0,5 ml) ja vedellä (0,1 ml) ja tuloksena saadun liuoksen annettiin seistä 21 °C:ssa 1 tunti. Liuos haihdutettiin, jolloin saatiin jäännöstä, joka puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriili) ja näin saatiin
15 otsikon mukaista yhdistettä (0,053 g) valkoisena vaahtona, $MH^+ = 601$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,00 (t, 3H), 1,20 (m, 3H), 2,10 (m, 2H), 3,15 (m, 5H), 4,05 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,55 (m, 4H), 5,85 (d, 1H), 7,15 - 7,40 (m, 10H), 8,15 (m, 2H), 9,70 (m, 1H).
20

Seuraavan yhdiste valmistettiin esimerkeissä 30 ja 31 kuvatulla menetelmällä:

1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(1-etyyli-4-piperidinyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -
25 D-ribofuraaniuroniamidil-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(1-etyyli-4-piperidinyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)- β -D-ribofuraaniuroniamidista (0,14 g) hydraamalla sitä etanolissa ja poistamalla suojaus trifluorietikkahappo:veden kanssa.
30 Tuote puhdistettiin käänteisfaasilla (20 - 60 % asetonitriili), $MH^+ = 587$, NMR (δ , $CDCl_3$) 1,0 (t, 3H), 1,23 (t, 3H), 1,55 - 1,7 (m, 1H), 1,85 - 2,2 (m, 1H), 2,1 - 2,3 (m, 1H), 2,75 - 3,05 (m, 1H), 3,0 - 3,25 (m, 4H), 3,52 (bd, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,53 (t, 1H), 4,6 (m, 1H), 5,85 (d, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 10H), 8,13 (bs, 2H).
35

Esimerkki 32

(trans)-1-[2-[(4-aminosykloheksyyli)amino]-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidi

5 Seosta, jossa oli 1-[2-kloori-6-[(2,2-(difenyylietyyli)amino)-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidia (0,4 g) ja trans-1,4-diaminosykloheksaania (0,811 ml), liuotettiin dimetyylisulfoksidiin (2,0 ml) ja tätä lämmitettiin ja se-

10 koitettiin 140 °C:ssa typen alla 4 tuntia. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä 21 °C:een, sitten se jaettiin (1:1) etyyliasetaatin ja veden (40 ml) kesken. Orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin vedellä. Yhdistettyjä vesikerroksia uutettiin 2 kertaa etyyliasetaatilla ja koko orgaaninen

15 liuos pestiin suolavedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjiössä jäännökseksi, joka puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriili), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,342 g) valkoisena vaahtona, $MH^+ = 641$.

20 Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla:

1) 1-[2-[(3-aminopropyyli)amino]-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidi käyttäen 1,3-diaminopropaania nukleofiilinä, kuten taulukon 3 koh-

25 dassa 1 on esitetty, $MH^+ = 601$.

2) 1-deoksi-[2-[(2,2-dimetyyli-3-aminopropyyli)amino]-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidi käyttäen 2,2-dimetyyli-1,3-propaanidiamiinia nukleo-

30 fiilinä, kuten taulukon 3 kohdassa 2 on esitetty, $MH^+ = 629$.

3) [(1α,2β,3β)-(+/-)]-1-[2-[(3-asetyyliamino-2-hydroksisiklopentyyli)amino]-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyli-

35 deeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidi käyttäen [(1α,2β,3β)-

(+/-)-3-asetyyliamino-2-hydroksisyklopentyyliamiinia¹ nukleofiilinä, kuten taulukon 3 kohdassa 3 on esitetty, $MH^+ = 685$.

- 5 1. R. Vince ja S. Daluge, *J. Med. Chem.* 17 (1974) 578.

Taulukko 3.

Koe	2-klooripuriini g.	Nukleofiili g.	DMSO ml	Lämpötila °C	Reaktioaika
1	0,30	0,395	1,5	140	1,5h
2	0,30	0,54	1,5	140	1,5h
3	0,20	0,25	0,8	140	18h

15 Esimerkki 33

(trans)-1-[2-[(4-aminosykloheksyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi

20 (trans)-1-[2-[(4-aminosykloheksyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidia (0,277 g) käsiteltiin trifluorietikkahpolla (2,0 ml) ja vedellä (0,5 ml). Seosta sekoitettiin, kunnes muodostui liuos, ja sitten sen annettiin seistä 21 °C:ssa 2 tuntia.

25 Reaktioseos haihdutettiin tyjössä jäännökseksi, joka puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (30 - 70 % asetoni-triili) ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,24 g) valkoisena vaahtona, $MH^+ = 601$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,00 (t, 3H), 1,40 (m, 4H), 2,00 (m, 4H), 3,10 (m, 3H), 3,70 (m, 1H), 4,15 (m, 3H), 4,30 (s, 1H), 4,55 (m, 5H), 5,80 (d, 1H), 7,15 - 7,40 (m, 10H), 7,80 (m, 3H), 8,15 (m, 2H).

30

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla:

- 35 1) 1-[2-[(3-aminopropyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-β-D-

ribofuraaniuroniamidi taulukon 3 kohdassa 1 esitetystä tuotteesta, kuten alla esitetyn taulukon 4 kohdassa 1 on kuvattu, $MH^+ = 561$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,90 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,15 (m, 2H).

5 2) 1-deoksi-[2-[(2,2-dimetyyli-3-aminopropyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuroniamidi taulukon 3 kohdassa 2 esitetystä tuotteesta, kuten alla esitetyn taulukon 4 kohdassa 2 on kuvattu, $MH^+ = 589$, NMR (δ , DMSO- d_6) 0,95 (m, 9H), 2,70 (m, 2H), 3,05 - 3,45 (m, 4H).

10 3) [(1 α ,2 β ,3 β)-(+/-)]-1-[2-[(3-asetyyliamino-2-hydroksisyklopentyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuroniamidi taulukon 3 kohdassa 3 esitetystä tuotteesta, kuten
15 alla esitetyn taulukon 4 kohdassa 3 on kuvattu, $MH^+ = 645$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,32 - 1,62 (m, 2H), 1,78 - 1,98 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 2,07 - 2,28 (m, 1H), 3,89 (br.s, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,65 (br.s, 1H), 4,92 (br.s, 1H), 6,51 (br.s, 1H), 7,57 (d, 1H), kolmen viimeisen signaalin ollessa vaihdettavissa D₂O:n kanssa.
20

Taulukko 4.

Koe	Lähtö aine g.	Trifluorietikka- happo ml	Vettä ml	Reaktioaika
1	0,2275	2,0	0,5	1,5h
2	0,2644	2,0	0,5	1,5h
3	0,098	1,0	0,1	2h

30 Esimerkki 34

1-[2-(syklopentyliamino)-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuroniamidi

35 Seosta, jossa oli 1-[2-kloori-6-[(2,2-(difenylylietyyli)amino)-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli- β -D-ribo-

furaaniuroniamidia (0,407 g, 0,78 mmol) ja syklopentyyliamiinia (6 ml), sekoitettiin ja refluksottiin typen alla 26 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin natriumvetykarbonaattia (0,600 g) ja seosta sekoitettiin 21 °C:ssa 0,5 tuntia.

5 Seos haihdutettiin ja puhdistettiin liekkisilikalla dikloorimetaani:etanoli:ammoniakilla (0,880) (75:8:1) eluoiden ja näin saatiin epäpuhdasta tuotetta, joka puhdistettiin liekkisilikalla eluoiden 2 - 5-prosenttisella metanolilla etyyliasetaatissa, ja näin saatua tuotetta trituroitiin

10 eetterillä, jonka jälkeen saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,205 g) valkoisena kiinteänä aineena, s.p. 122 - 128 °C. Löydetty C 64,8, H 6,7, N 17,0 %. Yhdiste $C_{51}H_{37}N_7O_4$ vaatii C 65,1, H 6,5, N 17,15 %.

Seuraava yhdiste valmistettiin samalla tavalla:

15 (1R-trans)-1-deoksi-1-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(2-hydroksisyklopentyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi 2-klooripuriinista (0,35 g) ja (R)-(trans)-2-aminosyklopentamolist¹ (1,0 g) 130 °C:ssa 10 tuntia. Tuote puhdistettiin silikalla di-

20 kloorimetaani:metanoli:ammoniakilla (0,880) (100:8:1) eluoiden. Tuotteen sulamispiste oli 122 - 130 °C. Analyysissä löydetty C 62,6, H 6,2, N 16,2 %. Yhdiste $C_{31}H_{37}N_7O_5$ 0,4 H₂O vaatii C 62,6, H 6,4, N 16,5 %.

1. L. E. Overman ja S. Sugai, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 4154.

Esimerkki 35

1-deoksi-1-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(2-hydroksifenylyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi

30 Seosta, jossa oli 1-[2-kloori-6-[(2,2-(difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidia (0,20 g, 0,38 mmol), 2-aminofenolia (0,20 g, 1,83 mmol), 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undes-7-eeniä (0,052 ml, DBU) ja dimetyylisulfoksidia (1 ml), sekoitettiin ja lämmitettiin 140 °C:ssa typen alla 6 tuntia ja

sitten se jätettiin 21 °C:een yön yli. Seos jaettiin etyyliasetaatin (200 ml) ja veden (40 ml) kesken. Vesikerrosta uutettiin etyyliasetaatilla (50 ml) ja koko orgaaninen liuos pestiin (vedellä, 20 ml), kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin liekkisilikalla dikloorimetaani:metanolilla (19:1) eluoiden ja sitten preparatiivisella TLC:lla (20 x 20 cm levy 2 mm:n kerroksella Kieselgel 60 F_{254} , Art 5717) dikloorimetaani:etyyliasetaatilla (9:9:2) ja sitten preparatiivisella HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriili) ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,018 g) kermanvärisenä vaahtona, $\text{MH}^+ = 596$. Analyysissä löydetty C 52,2, H 4,3, N 11,8 %. Yhdiste $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_5$ 2 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ vaatii C 52,5, H 4,3, N 11,9 %.

Seuraava yhdiste valmistettiin samalla tavalla:

15 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(4-hydroksifenyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuronihamidi 2-klooripuriinista (0,135 g), 4-aminofenolista (0,135 g), DBU:sta (0,035 ml) ja DMSO:sta (0,6 ml) 140 °C:ssa 10 tuntia. Tuote uutettiin dikloorimetaaniin ja puhdistus suoritettiin preparatiivisella TLC:lla ja preparatiivisella HPLC:lla (samalla tavalla kuin edellä on esitetty), $\text{MH}^+ = 596$, NMR (δ , DMSO- d_6) 7,09 (d, 2H) ja 7,27 (d, 2H).

Esimerkki 36

25 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[2-(1H-imidatsol-4-yyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuronihamidin hydrokloridisuola

30 Liuosta, jossa oli 1-[2-kloori-6-[(2,2-(difenylylietyyli)amino)-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuronihamidia (0,155 g, 0,296 mmol) ja histamiinia (0,22 g) dimetyylisulfoksidissa (1,5 ml), lämmitettiin 120 °C:ssa 16 tuntia. Seoksen annettiin jäähtyä ja se laimennettiin etyyliasetaatilla (50 ml) ja pestiin sitten vedellä (50 ml). Vesifaasia uutettiin etyyliasetaatilla 35 (50 ml) ja yhdistetty orgaaninen faasi pestiin vedellä

(50 ml), kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi kiinteää ainetta, jota käsiteltiin 2 N suolahapolla (2 ml) metanolissa (30 ml) ja liuos haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi otsikon mukaista yhdistettä (0,15 g, 80 %) kiinteänä aineena, $\text{MH}^+ = 598$, NMR (δ , $\text{DMSO}-d_6$) 1,02 (t, 3H), 3,0 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,7 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,55 (m, 3H), 5,9 (d, 1H), 7,1 - 7,6 (m, 12H), 8,45 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 14,3 (m, 1H).

Esimerkki 37

10 N-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9-[N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)- β -D-ribofuraaniuroniamidosyyli]-9H-purin-2-yyli]-L-fenyylialaniinin 1,1-dimetyylietyyliesteri ja N-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9-[N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)- β -D-ribofuraaniuroniamidosyyli]-9H-purin-2-yyli]-D-fenyylialaniinin 1,1-dimetyylietyyliesteri

Seosta, jossa oli 1-[2-kloori-6-[(2,2-(difenylylietyyli)amino)-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyylideeni)- β -D-ribofuraaniuroniamidia (0,402 g, 0,714 mmol) ja L-fenyylialaniinin 1,1-dimetyylietyyliesteriä (0,3 g), lämmitettiin 130°C :ssa 17 tuntia, kun lisää amiinia (0,4 g) lisättiin. Lämmitystä jatkettiin vielä 29 tuntia ja sitten taas lisättiin amiinia (0,37 g, sitten 0,4 g 3 tunnin kuluttua) ja reaktion annettiin olla vielä 25 74 tuntia 130°C :ssa. Jäähdytynyt jäännös puhdistettiin liekkikromatografisesti käyttäen 70-prosenttista etyyliasetaatia sykloheksaanissa sekä preparatiivista HPLC:a (70 - 100 % asetonitriili) ja tuloksena saadun liuoksen pH arvoksi säädettiin 8 natriumvetykarbonaatilla. Seoksen tilavuutta pienennettiin ja tuotetta uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 75 ml) suolaliuoksen läsnä ollessa. Uute kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukaisten yhdisteiden seosta (0,2 g) kiinteänä aineena, $\text{MH}^+ = 748$.

Esimerkki 38

N-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9-(N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidosyyli)-9H-purin-2-yyli]-L-fenyylialaniini ja N-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9-(N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidosyyli)-9H-purin-2-yyli]-D-fenyylialaniini

Liuosta, jossa oli N-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9-[N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidosyyli]-9H-purin-2-yyli]-L-fenyylialaniinin 1,1-dimetyylietyyliesteriä ja N-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9-[N-etyyli-2,3-O-(1-metyylietyyllideeni)-β-D-ribofuraaniuroniamidosyyli]-9H-purin-2-yyli]-D-fenyylialaniinin 1,1-dimetyylietyyliesteriä (0,152 g, 0,203 mmol) trifluorietikkahappo:vedessä (9:1, 5 ml), pidettiin huoneenlämmössä 3,5 tuntia ja sitten se haihdutettiin, jolloin saatiin kiinteää ainetta, joka puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (48 % asetinitriili-isokraatti).

Isomeeri 1 (0,019 g, 14 %), $MH^+ = 652$, NMR (δ , DMSO- d_6) 0,98 (t, 3H), 3,0 - 3,2 (m, 4H), 4,0 - 4,15 (m, 3H), 4,27 (bs, 1H), 4,5 - 4,65 (m, 2H), 4,7 - 4,8 (m, 1H), 5,81 (bd, 1H), 7,1 - 7,4 (m, 15H), 8,05 - 8,15 (bs, 1H).

Isomeeri 2 (0,0466 g, 35 %), $MH^+ = 652$, NMR (δ , DMSO- d_6) 0,8 - 0,95 (m, 3H), 3,0 - 3,2 (m, 4H), 4,0 - 4,15 (m, 3H), 4,25 (bs, 1H), 4,55 - 4,7 (m, 2H), 4,7 - 4,8 (m, 1H), 5,8 (bd, 1H), 7,1 - 7,4 (m, 15H), 8,05 - 8,15 (bs, 1H).

Esimerkki 39

(trans)-1-[2-[(4-aminosykloheksyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi

Liuosta, jossa oli 1-[2-kloori-6-[(2,2-(difenylylietyyli)amino)-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidia (18,0 g, 0,0344 mol) dimetyylisulfoksidissa (100 ml), lämmitettiin 120 °C:ssa typen alla trans-sykloheksaani-1,4-diamiinin (29,5 g, 0,258 mol) kan-

ssa 48 tuntia. Jäähdyntynyt seos laimennettiin etyyliasetaatilla (1 l) ja vedellä (500 ml). Vesifaasi, joka sisälsi merkittäviä määriä öljyä, erotettiin etyyliasetaatista. Vesi dekantoitiin öljystä ja sitten tätä uutettiin etyyliasetaatilla (100 ml) ja etyyliasetaattiliuokset yhdistettiin, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi vaahtoa (9,2 g). Öljy liuotettiin etanoliin (500 ml) ja liuos haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi kiinteää ainesta, joka kuivattiin tyhjiössä. Kiinteä aines uutettiin etanoliin (3 x 200 ml) ja suodatettu liuos haihdutettiin tyhjiössä, jolloin jäljelle jäi vaahtoa (11,1 g). Kaksi tuotefraktiota yhdistettiin ja puhdistettiin pylväskromatografisesti liekkisilikalla dikloorimetaani:etanoli:ammoniakilla (0,88) (30:8:1) eluoiden, jolloin jäljelle jäi otsikon mukaista yhdistettä (17,11 g), NMR (δ , CDCl_3) 1,1 (t, 3H), 1,1 - 1,35 (m, 4H), 1,75 - 1,95 (m, 2H), 1,95 - 2,2 (m, 2H), 3,05 - 3,25 (m, 1H), 3,2 - 3,5 (m, 1H), 4,5 - 4,8 (m, 1H), 4,1 - 4,3 (m, 2H), 4,35 (t, 1H), 4,5 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,8 (m, 2H), 5,7 - 5,9 (m, 1H), 5,8 (d, 1H), 7,1 - 7,4 (m, 10H), 7,47 (s, 1H).

Esimerkki 40

(trans)-1-[2-[(4-aminosykloheksyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuroniamidihydrokloridi

Liuosta, jossa oli (trans)-1-[2-[(4-aminosykloheksyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuroniamidia (11,05 g, 0,0184 mol) etanolissa (120 ml), sekoitettiin samanaikaisesti, kun siihen lisättiin 1 M kloorivetyä eetterissä (18,4 ml, 0,0184 mol). Ensimmäinen sakka liukeni uudelleen, kun koko lisäys oli tehty, ja seosta sekoitettiin 15 minuuttia ennenkuin eetteri (400 ml) lisättiin. Tuloksena saatua sakkaa sekoitettiin vielä 15 minuuttia, sitten se otettiin talteen suodattamalla typen alla ja se kuivattiin tyhjiössä 60 °C:ssa fosforipentoksidilla. Kiin-

teä aines (10,1 g) kiteytettiin isopropanolista (120 ml), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (7,95 g), $MH^+ = 601$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,0 (t, 3H), 1,2 - 1,5 (m, 4H), 1,9 - 2,1 (m, 4H), 2,9 - 3,1 (m, 1H), 3,0 - 3,3 (m, 2H), 3,6 - 3,8 (m, 1H), 3,9 - 4,2 (m, 2H), 4,1 - 4,2 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,5 - 4,6 (m, 1H), 4,6 - 4,7 (m, 1H), 5,4 - 5,7 (m, 2H), 5,8 (d, 1H), 6,2 - 6,4 (m, 1H), 7,1 - 7,4 (m, 10H), 7,95 (bs, 1H), 7,8 - 8,2 (m, 3H).

Esimerkki 41

10 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[2-(1-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)etyyli]amino]-N-etyyli-9H-purin-9-yyli]- β -D-ribofuraaniuroniamidi

 Liuos, jossa oli natriumhydroksidia (242 mg, 6,05 mmol) metanolissa (20 ml), lisättiin suspensioon, jossa
15 oli 1-metyylihistamiinidihydrokloridia (600 mg, 3,029 mmol) metanolissa (10 ml). Seosta sekoitettiin 0,5 tuntia, jolloin saatiin hienoa sakkaa. Seos puhallettiin kuivaksi typellä. Seokseen lisättiin liuosta, jossa oli 1-[2-kloori-6-[(2,2-(difenylylietyyli)amino)-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuroniamidia (253 mg, 0,484
20 mmol) dimetyylisulfoksidissa (2 ml), ja tätä seosta lämmitettiin 125 °C:ssa typen alla 24 tuntia. Jäähdytynyt seos jaettiin etyyliasetaatin (50 ml) ja veden (20 ml) kesken. Vesifaasia uutettiin etyyliasetaatilla (20 ml) ja yhdistetty orgaaninen faasi pestiin vedellä (50 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi kiinteää ainesta, joka puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriili), ja näin saatiin otsikon mukais-
25 ta yhdistettä (251 mg), $MH^+ = 612$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,0 (t, 3H), 2,95 - 3,05 (m, 2H), 3,05 - 3,25 (m, 2H), 3,5 - 3,85 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,38 (s, 1H), 4,5 - 4,65 (m, 2H), 5,85 (d, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 10H), 7,45 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,1 - 8,3 (m, 1H), 8,95 (s, 1H).
30

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla:

1) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-
 [[2-(3-metyyli-3H-imidatsol-4-yyli)etyyli]amino]-9H-purin-
 9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuronihamidi käyttäen 3-me-
 5 tyylihistamiinia (valmistettu tekemällä dihydrokloridi
 emäksiseksi) nukleofiilinä, kuten taulukon 5 kohdassa 1 on
 esitetty. Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla
 (30 - 70 % asetonitriili), $MH^+ = 612$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,0
 (t, 3H), 2,85 - 3,05 (m, 2H), 3,05 - 3,25 (m, 2H), 3,55 -
 10 3,85 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,95 - 4,15 (m, 2H), 4,18 ja
 4,3 (bs, 3H), 4,45 - 4,65 (m, 2H), 5,85 (d, 1H), 7,15 -
 7,4 (m, 10H), 7,48 (s, 1H), 8,1 - 8,3 (m, 2H), 9,0 (s,
 1H).

2) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-
 15 [[2-(1H-imidatsol-2-yyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-
 etyyli-β-D-ribofuraaniuronihamidi käyttäen 2-(1H-imidatsol-
 2-yyli)etyyliamiini¹ (valmistettu tekemällä dihydrokloridi
 emäksiseksi) nukleofiilinä, kuten taulukon 5 kohdassa 2 on
 esitetty. Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla
 20 (25 - 56 % asetonitriili 14 minuuttia, sitten 90 % 16 mi-
 nuutissa), $MH^+ = 598$, NMR (δ , DMSO- d_6) 0,91 (t, 3H), 3,90 -
 4,05 (m, 2H), 4,10 - 4,16 (m, 1H), 4,45 - 4,55 (m, 2H),
 5,77 (d, 1H), 7,10 - 7,30 (m, 12H), 7,40 - 7,50 (m, 2H),
 8,00 - 8,10 (m, 2H).

25 1. G. J. Durant et al., *Chem. Comm.* 2 (1968) 108 -
 110.

3) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-
 [[(1H-imidatsol-4-yyli)metyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-
 etyyli-β-D-ribofuraaniuronihamidi käyttäen (1H-imidatsol-4-
 30 yyli)metyyliamiini¹ (valmistettu tekemällä dihydrokloridi
 emäksiseksi) nukleofiilinä, kuten taulukon 5 kohdassa 3 on
 esitetty. Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla
 (25 - 56 % asetonitriili 14 minuuttia, sitten 90 % 16 mi-
 nuutissa), $MH^+ = 584$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,07 (t, 3H), 3,10 -
 35 3,30 (m, 2H), 4,00 - 4,10 (m, 2H), 4,22 - 4,27 (m, 1H),

4,34 (bs, 1H), 4,50 - 4,70 (m, 4H), 5,92 (d, 1H), 7,20 - 7,40 (m, 14H), 7,51 (s, 1H), 8,20 (bs, 1H), 9,05 (bs, 1H).

1. R. A. Turner, C. F. Huebner ja C. R. Scholz, *J. Am. Chem. Soc.* 71 (1949) 2801 - 2803.

5 4) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-
[[3-(1H-imidatsol-4-yyli)propyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-
N-etyyli-β-D-ribofuraaniuronihamidi käyttäen 3-(1H-imidat-
sol-4-yyli)propyyliamiini¹ (valmistettu tekemällä dihydro-
kloridi emäksiseksi) nukleofiilinä, kuten taulukon 5 koh-
10 dassa 4 on esitetty. Tuote puhdistettiin preparatiivisella
HPLC:lla (25 - 56 % asetonitriili 14 minuuttia, sitten
90 % 16 minuutissa), MH⁺ = 612, NMR (δ, DMSO-d₆) 1,01 (t,
3H), 1,90 - 2,00 (m, 2H), 2,70 (bt, 4H), 3,10 - 3,25 (m,
2H), 4,00 - 4,10 (m, 2H), 4,15 - 4,24 (m, 1H), 4,30 (s,
15 1H), 4,55 - 4,65 (m, 4H), 5,84 (d, 1H), 7,15 - 7,35 (m,
10H), 7,42 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,15 - 8,25 (m, 1H),
8,98 (s, 1H).

1. B. M. Adger ja J. Surtees, *Synth. Comm.* 17 (2)
(1987) 223 - 227.

20 5) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-
[[1H-imidatsol-1-yyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-
etyyli-β-D-ribofuraaniuronihamidi käyttäen 2-(1H-imidatsol-
1-yyli)etyyliamiinia¹ (valmistettu tekemällä dihydrokloridi
emäksiseksi) nukleofiilinä, kuten taulukon 5 kohdassa 5 on
25 esitetty. Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla
(27 - 54 % asetonitriili 14,5 minuuttia), MH⁺ = 598, NMR
(δ, DMSO-d₆) 0,98 (t, 3H), 3,05 - 3,20 (m, 2H), 4,00 - 4,10
(2H), 4,15 - 4,25 (m, 1H), 4,27 (bs, 1H), 4,38 - 4,48 (m,
2H), 4,50 - 4,62 (m, 2H), 5,83 (d, 1H), 6,74 - 6,85 (m,
30 1H), 7,15 - 7,40 (10H), 7,60 - 7,70 (m, 2H), 7,72 (s, 1H),
8,10 - 8,20 (m, 2H), 9,05 (bs, 1H).

1. A. M. Cuadro, *Synth. Comm.* 21 (4) (1991) 535 -
544.

35 6) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-
[[2-(pyrid-3-yyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-

β-D-ribofuraaniuroniamidi käyttäen 3-(2-aminoetyyli)pyridiiniä¹ nukleofiilinä, kuten taulukon 5 kohdassa 6 on esitetty. Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (20 - 60 % asetonitriili), $MH^+ = 609$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,0 (t, 3H), 2,95 - 3,25 (m, 4H), 3,55 - 3,8 (m, 2H), 5,87 (d, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 10H), 7,8 (dd, 1H), 8,0 - 8,5 (m, 3H), 8,65 - 8,8 (m, 2H).

1. Y. Soeda ja I. Yamamoto, *Agr. Biol. Chem. (Tokyo)* 32 (6) (1968) 747 - 752.

7) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[2-(pyrid-4-yyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi käyttäen 4-(2-aminoetyyli)pyridiiniä¹ nukleofiilinä, kuten taulukon 5 kohdassa 7 on esitetty. Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (25 - 47,5 % asetonitriili), $MH^+ = 609$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,09 (t, 3H), 3,00 - 3,22 (m, 4H), 4,00 - 4,10 (m, 2H), 4,15 - 4,21 (m, 1H), 4,30 (bs, 1H), 4,52 - 4,62 (m, 2H), 5,83 (d, 1H), 7,15 - 7,35 (m, 10H), 7,81 (d, 2H), 8,10 - 8,25 (m, 2H), 8,71 (d, 2H).

1. G. Magnus ja R. Levine, *J. Am. Chem. Soc.* 78 (1956) 4127 - 4130.

8) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[2-(pyrid-3-yyli)metyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi käyttäen 3-aminometyylipyridiiniä nukleofiilinä, kuten taulukon 5 kohdassa 8 on esitetty. Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (25 - 56 % asetonitriili 14 minuuttia, sitten 90 % 16 minuutissa), $MH^+ = 595$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,01 (t, 3H), 3,10 - 3,25 (m, 2H), 4,29 (d, 1H), 4,40 - 4,56 (m, 3H), 4,65 - 4,72 (bs, 2H), 5,83 (d, 1H), 7,10 - 7,30 (m, 10H), 7,75 - 7,81 (m, 2H), 8,13 - 8,30 (m, 3H), 8,68 (d, 1H), 8,75 (bs, 1H).

9) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[2-(1H-1,2,4-triatsol-3-yyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi käyttäen 3-(2-aminoetyyli)-1,2,4-triatsolia¹ (valmistettu tekemällä dihydro-

5 kloridi emäksiseksi) nukleofiilinä, kuten taulukon 5 kohdassa 9 on esitetty. Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (20 - 65 % asetonitriili), $MH^+ = 599$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,01 (t, 3H), 3,00 - 3,20 (m, 4H), 4,35 (d, 1H), 4,50 - 4,65 (m, 3H), 5,87 (d, 1H), 7,10 - 7,40 (m, 10H), 8,20 - 8,50 (m, 3H).

1. C. Ainsworth ja R. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* 75 (1953) 4915 - 4918.

10 10) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-2-[[2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuronihamidi käyttäen 1-(2-aminoetyyli)-1,2,4-triatsolia¹ (valmistettu tekemällä dihydrobromidi emäksiseksi) nukleofiilinä, kuten taulukon 5 kohdassa 10 on esitetty. Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (29 - 51 % asetonitriili), $MH^+ = 599$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,00 (t, 3H), 3,10 - 3,20 (m, 2H), 5,85 (d, 1H), 6,80 - 6,95 (m, 1H), 7,10 - 7,40 (m, 10H), 8,00 (bs, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,47 (bs, 1H).

20 1. A. M. Cuadro, *Synth. Comm.* 21 (4) (1991) 535 - 544.

25 11) 1-deoksi-1-[2-[[[(5-amino-1H-tetratsol-1-yyli)etyyli]amino]-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuronihamidi käyttäen 1-(2-aminoetyyli)-5-amino-1H-tetratsolia (valmistettu tekemällä dihydrobromidi emäksiseksi) nukleofiilinä, kuten taulukon 5 kohdassa 11 on esitetty. Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (40 - 60 % asetonitriili), $MH^+ = 615$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,03 (t, 3H), 3,05 - 3,25 (m, 2H), 4,0 - 4,3 (m, 2H), 4,38 (bs, 1H), 4,45 - 4,6 (m, 1H), 4,55 - 4,75 (m, 2H), 5,87 (d, 1H), 7,1 - 7,4 (m, 10H), 8,3 (bs, 1H).

30 12) (trans)-1-deoksi-1-[2-[(4-N,N-dimetyyliamino)sykloheksyyli]amino]-6-[(2,2-difenyylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuronihamidi käyttäen 4-(N,N-dimetyyliamino)sykloheksyyliamiinia nukleofiilinä, kuten taulukon 5 kohdassa 12 on esitetty. Tuote puhdistet-

tiin pylväskromatografisesti silikalla dikloorimetaani:etanoli:ammoniakilla (0,88) (30:8:1) eluoiden, sitten preparatiivisella HPLC:lla (30 - 70 % asetonitriili), $MH^+ = 629$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,0 (t, 3H), 1,2 - 1,6 (m, 4H), 1,95 - 2,25 (m, 4H), 2,75 (s, 6H), 3,05 - 3,3 (m, 3H), 3,6 - 3,85 (m, 1H), 4,0 - 4,15 (m, 2H), 4,15 - 4,25 (m, 1H), 4,3 (s, 1H), 4,4 - 4,75 (m, 2H), 5,85 (d, 1H), 7,15 - 7,45 (m, 10H), 8,2 (bs, 1H), 9,5 (m, 1H).

13) 1-deoksi-1-[2-[[[(4-aminopyrimidin-5-yyli)metyyli]amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuronihamidi käyttäen 4-amino-5-aminometyylipyrimidiiniä¹ nukleofiilinä, kuten taulukon 5 kohdassa 13 on esitetty. Tuote puhdistettiin pylväskromatografisesti silikalla dikloorimetaani:etaani:ammoniakilla (0,88) (30:8:1) eluoiden, sitten preparatiivisella HPLC:lla (20 - 60 % asetonitriili), $MH^+ = 611$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,0 (t, 3H), 3,05 - 3,25 (m, 2H), 4,17 (m, 1H), 4,3 (s, 1H), 4,35 - 4,45 (m, 1H), 4,45 - 4,6 (m, 2H), 5,85 (d, 1H), 7,0 - 7,4 (m, 10H), 8,05 - 8,2 (3H), 8,7 (s, 1H).

1. H. Neef, K. D. Kohnert, A. Schellenberger, *J. Prakt. Chem.* 315 (4) (1973) 701.

14) 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[2-(2-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)etyyli]amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuronihamidi käyttäen 2-(2-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)etyyliamiinia¹ nukleofiilinä, kuten taulukon 5 kohdassa 14 on esitetty. Tuote puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (25 - 46 % asetonitriili 11,5 minuuttia), $MH^+ = 612$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,0 (t, 3H), 2,85 - 3,0 (m, 2H), 3,1 - 3,25 (m, 2H), 3,5 - 3,7 (m, 2H), 4,0 - 4,15 (m, 2H), 4,15 - 4,25 (m, 1H), 4,3 (s, 1H), 5,82 (d, 1H), 6,8 - 7,05 (m, 1H), 7,1 - 7,4 (m, 10H), 7,8 - 8,0 (m, 1H), 8,1 - 8,3 (m, 2H), 13,7 - 13,8 (bs, 1H), 13,85 - 14,0 (bs, 1H).

1. P. Dziuron ja W. Schunack, *Eur. J. Med. Chem.-Chimica Therapeutica* 10 (2) (1975) 129.

Taulukko 5.

Koe	2-klooripuriini g.	Nukleofiili g.	DMSO ml	Lämpötila °C	Reaktio- aika
1	0,253	0,6 (HCl suola)	2,0	130	24h
2	0,250	0,439(HCl _{suola})	1,0	130	20h
3	0,203	0,45(HCl suola)	1,5	130	25h
4	0,117	0,230(HCl _{suola})	1,0	120	24h
5	0,250	0,655(HBr _{suola})	0,5	130	19h
6	0,254	0,3	2,0	120	24h
7	0,250	0,292	1,0	130	22h
8	0,200	0,154 ml	1,0	125	20h
9	0,200	0,318(HCl _{suola})	1,0	130	20h
10	0,250	0,655(HBr _{suola})	0,5	130	42h
11	0,171	0,209	0,7	120	24h
12	0,368	0,5	1,5	145	16h
13	0,275	1,0	2,0	120	20h
14	0,350	0,42	1,5	130	16,5h

20

Esimerkki 42

1-deoksi-1-[2-[[2-[(aminoiminometyyli)amino]etyyli]amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi

25

Liuosta, jossa oli 1-[2-kloori-6-[(2,2-(difenylylietyyli)amino)-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidia (0,382 g, 0,73 mmol) dimetyylisulfoksidissa (2,5 ml), lämmitettiin 125 °C:ssa 18 tuntia etyleenidiamiinin (1,15 g, 19,2 mmol) kanssa typen alla. Jäähdytynyt seos jaettiin etyyliasetaatin (50 ml) ja veden (50 ml) kesken ja vesifaasi erotettiin, sitä uutettiin etyyliasetaatilla (20 ml) ja uute yhdistettiin erotuksesta saadun orgaanisen faasin kanssa. Orgaaninen liuos kuivatettiin (MgSO₄) ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi vaahtoa (0,373 g). Tämä vaahto (0,353 g) liuotettiin 50 % metanoliliuokseen (20 ml) ja liuosta lämmitettiin 50 °C:ssa py-

30

35

ratsoli-1-karboksamidiinihydrokloridin (0,099 g, 0,675 mmol) kanssa 18 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin vielä pyratsoli-1-karboksamidiinihydrokloridia (0,099 g, 0,675 mmol) ja imidatsolia (0,048 g, 0,705 mmol) ja seosta lämmitettiin 50 °C:ssa vielä 18 tuntia. Seos haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi punaista öljyä, joka puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (20 - 60 % asetonitriili), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,23 g) kiinteänä aineena eetteristä, $MH^+ = 589$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,02 (t, 3H), 3,05 - 3,25 (m, 2H), 3,3 - 3,5 (m, 2H), 3,4 - 3,6 (m, 1H), 4,8 (s, 1H), 4,5 - 4,7 (m, 2H), 5,85 (d, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 10H), 7,57 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,1 - 8,25 (m, 1H).

Esimerkki 43

15 1-deoksi-1-[2-[[3-[(aminoiminometyyli)amino]propyyli]amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuroniamidi

Liuosta, jossa oli 1-[2-kloori-6-[(2,2-(difenylylietyyli)amino)-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli- β -D-ribofuraaniuroniamidia (0,310 g, 0,592 mmol) dimetyylisulfoksidissa (2 ml), lämmitettiin 120 °C:ssa 24 tuntia 1,3-diaminopropaanin (0,542 g, 7,31 mmol) kanssa. Jäähdytynyt seos jaettiin etyyliasetaatin (50 ml) ja veden (50 ml) kesken ja vesifaasi erotettiin, sitä uutettiin etyyliasetaatilla (20 ml). Yhdistetty etyyliasetaattiliuos pestiin vedellä (20 ml), kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi vaahtoa (0,302 g). Tämä vaahto (0,3 g) liuotettiin 50 % metanoliliuokseen (20 ml) ja liuosta lämmitettiin refluksissa pyratsoli-1-karboksamidiinihydrokloridin (0,099 g, 0,675 mmol) ja imidatsolin (0,05 g, 0,734 mmol) kanssa 18 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin vielä pyratsoli-1-karboksamidiinihydrokloridia (0,099 g, 0,675 mmol) lämmitystä jatkettiin vielä 24 tuntia. Seos haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi kiinteää ainesta, joka puhdistettiin preparatiivisella HPLC:lla (20 - 60 % asetonitriili), jol-

loin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,202 g) kiinteänä aineena eetteristä, $MH^+ = 603$, NMR (δ , DMSO- d_6) 1,02 (t, 3H), 1,7 - 1,9 (m, 2H), 3,05 - 3,25 (m, 4H), 3,3 - 3,5 (m, 2H), 4,15 - 4,25 (m, 1H), 4,8 (s, 1H), 4,5 - 4,7 (m, 2H), 5,85 (d, 1H), 7,15 - 7,4 (m, 10H), 7,5 - 7,65 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,1 - 8,25 (m, 1H).

Esimerkki 44

Käsillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden vaikutukset O_2^- fMLP:n syntyyn

10 Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden tehoa inhiboida leukosyyttifunktiota tutkittiin mittaamalla yhdisteiden kykyä inhiboida superoksidin (O_2^-) muodostusta neutrofiileistä, joita oli stimuloitu fMLP:lla, menetelmällä, jota W. Busse et al. ovat kuvanneet julkaisussa *J. Allergy*
 15 *Clin. Immunology* 83 (2) osa 1 (1989) 400 - 405. Tässä testissä spesifisten esimerkkien suojatuttujen yhdisteiden osoitettiin inhiboivan O_2^- :n syntyä. Täten esimerkiksi esimerkkien 2, 5, 7, 10, 12, 14, 15, 19, 21, 21(3), 21(4), 21(5), 21(6), 21(7), 21(8), 21(11), 21(12), 21(13),
 20 21(14), 21(15), 21(16), 21(21), 21(22), 21(23), 21(25), 21(26), 21(31), 21(36), 21(37), 27, 27(2), 29, 31, 31(1), 33, 33(3), 34(1), 41, 41(2), 41(4), 41(9), 41(12), 41(14), 42 ja 43 mukaiset yhdisteet olivat vähintään yhtä aktiivisia kuin NECA tässä tutkimuksessa. Esimerkin 33 mukainen
 25 yhdiste on jopa 25 kertaa tehokkaampi kuin NECA tässä tutkimuksessa.

Antigeenin aiheuttama keuhkon eosinofiiliakkumulatio herkistetyissä marsuissa

Ovalbumiinilla herkistetyille marsuille annettiin
 30 mepyramiinia (1 mg/kg i.p.) suojaamaan anafylaktista keuhkoputken kouristusta vastaan. Sitten käsillä olevan keksinnön mukaista yhdistettä annettiin i.p. 30 minuuttia ennen ovalbumiinitarvetta (30 minuuttia aerosolihengitystä 50 μ g/ml ovalbumiininiliuoksesta). Toinen annos testiyhdistettä annettiin 6 tuntia ensimmäisen annoksen jälkeen. 24

tunnin kuluttua tarpeesta marsut tapettiin ja bronkoalveolaarinen (katarrikuhkokuume) pesu suoritettiin. Kokonais- ja differentiaalisolulaskelmat tehtiin ja testiyhdisteen annos, jolla saatiin 50 % solujen akkumulaation lasku (ED₅₀), laskettiin.

Tulokset:

Edellä esitetyssä testissä esimerkin 33 yhdisteen keskimääräinen ED₅₀-arvo on 10 µg/kg.

Esimerkin 33 mukaisen yhdisteen antaminen marsuille i.p. ei aiheuttanut näkyviä toksisia vaikutuksia yksittäisillä annoksilla pitoisuuteen 100 µg/kg asti.

Seuraavat esimerkit ovat esimerkkejä sopivista käsillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden formulaatioista. Termillä "aktiivinen ainesosa" tarkoitetaan käsillä olevan keksinnön mukaista yhdistettä, joka voi olla esimerkiksi esimerkin 33 mukainen yhdiste.

1. Injektio intravenoosista antoa varten

		mg/ml
20	Aktiivinen ainesosa	0,5 mg
	Natriumkloridi BP	tarpeen mukaan
	Vesi injeksiota varten BP ad	1,0 ml

Natriumkloridia voidaan lisätä säätämään liuoksen toonisuutta ja pH:ta voidaan säätää käyttäen happoa tai emästä aktiivisen ainesosan optimaaliseen stabiilisuuteen ja/tai helpottamaan aktiivisen ainesosan liukenemista. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää sopivia puskurisuoloja.

Liuos valmistetaan, selvitetään ja täytetään sopivankokoisiin ampulleihin, jotka sinetöidään sulattamalla lasia. Injektio steriloidaan lämmittämällä autoklaavissa käyttäen yhtä hyväksyttävistä sykleistä. Vaihtoehtoisesti voidaan liuos steriloida suodattamalla ja täyttämällä steriileihin ampulleihin aseptisissä olosuhteissa. Liuos voi-

daan pakata typen tai muun sopivan kaasun inertissä ilma-kehässä.

2. Inhalaatiopatruuna

5		mg/patruuna
	Aktiivinen ainesosa, mikronoitu	0,200
	Laktoosi BP ad	25,0

Aktiivinen ainesosa mikronoidaan neste-energiamylyssä hienoon partikkelikokoon ennen sekoittamista normaalin tabletointiasteisen laktoosin kanssa korkeaenergiasekoittimessa. Jauheseos täytetään no 3 kokoisiin koviin gelatiinikapseleihin sopivalla kapselointikoneella. Patruunoiden sisällön saamiseksi käyttöön käytetään jauheinhalaattoria, kuten Glaxon Rotahaleria.

3. Säännöstellyn annoskoon omaava paineistettu aerosoli

A. Suspensioaerosoli

20		mg/mitattu annos	per tölkki
	Aktiivinen ainesosa (mikronoitu)	0,100	26,40 mg
	Öljyhappo BP	0,010	2,64 mg
25	Trikloorifluorimetaani BP	23,64	5,67 g
	Diklooridifluorimetaani BP	61,25	14,70 g

Aktiivinen ainesosa mikronoidaan neste-energia-mylyssä hienolle partikkelikokovälille. Öljyhappo sekoitetaan trikloorifluorimetaanin kanssa 10 - 15 °C:ssa ja mikronoitu lääke sekoitetaan liuokseen suurleikkuusekoittimessa. Suspensio mitataan alumiinisiin aerosolitölkkeihin ja sopivat mittausventtiilit, jotka antavat 85 mg suspensiota, kiinnitetään tölkkeihin ja diklooridifluorimetaani painetäytetään tölkkeihin venttiilien läpi.

B. Liuosaerosoli

		mg/mitattu annos	per tölkki
	Aktiivinen ainesosa	0,100	24,0 mg
5	Etanoli BP	7,500	1,80 mg
	Trikloorifluorimetaani BP	18,875	4,53 g
	Diklooridifluorimetaani BP	48,525	11,65 g

10 Öljyhappoa BP tai muuta sopivaa pinta-aktiivista ainetta, esimerkiksi Span 85:a (sorbitaanitrioleaatti) voidaan käyttää.

15 Aktiivinen ainesosa liuotetaan etanoliin yhdessä öljyhapon tai käytettävän pinta-aktiivisen aineen kanssa. Alkoholiliuos mitataan sopiviin aerosolisäiliöihin, joihin tämän jälkeen lisätään trikloorifluorimetaania. Sopivat mittausventtiilit kiinnitetään säiliöihin ja diklooridifluorimetaani painetäytetään niihin venttiilien läpi.

C. Vaihtoehtoinen suspensioaerosoli

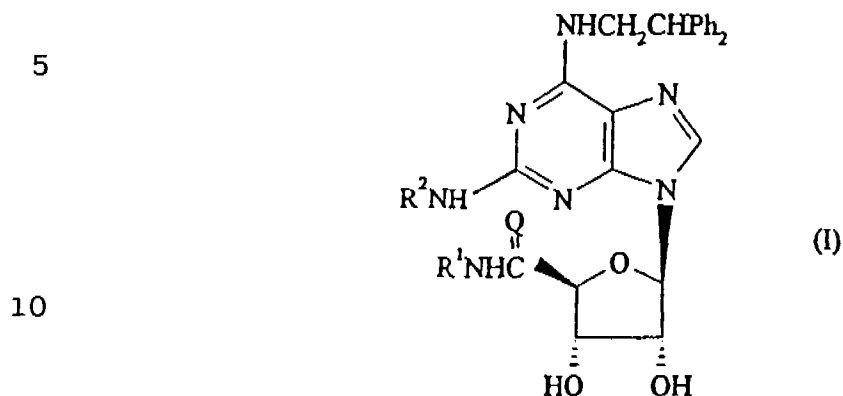
		mg/mitattu annos	per tölkki
20	Aktiivinen ainesosa	0,100	24,0 mg
	1,1,1,2-tetrafluorietaani	75,0	18,0 g

25 Öljyhappoa BP tai muuta sopivaa pinta-aktiivista ainetta voidaan käyttää.

30 Aktiivinen ainesosa dispergoidaan ponneaineeseen, jota pidetään nesteinä korkeassa paineessa ja/tai alhaisessa lämpötilassa. Sitten tuloksena saatu dispersio mitataan sopiviin säiliöihin joko alhaisessa lämpötilassa ennen sopivien mittausventtiilien kiinnittämistä tai painetäyttämällä esiasennetun mittausventtiilin läpi.

Patenttivaatimukset

1. Kaavan (I) mukainen yhdiste



sekä sen suolat ja solvaatit, joissa

15 R^1 on vetyatomi tai C_{3-8} -sykloalkyyli tai C_{1-6} -alkyyli-
liryhmä;

R^2 on ryhmä, joka on valittu seuraavista ryhmistä

(i) C_{3-8} -sykloalkyyli

(ii) C_{3-8} -sykloalkyyli, joka on substituoitu yhdellä
tai useammalla ryhmällä (esimerkiksi yhdellä, kahdella tai
20 kolmella ryhmällä), joka voi olla sama tai eri ryhmä, ja
joka voi olla C_{2-7} -asyyliamino, guanidino, karboksyyli, okso
tai $(CH_2)_pR^3$ (jossa p on 0 tai 1 ja R^3 on hydroksi, NH_2 , C_{1-6} -
alkyyliamino tai di- C_{1-6} -alkyyliamino)

(iii) pyrrolidin-3-yyli, 2-oksopyrrolidin-4-yyli,
25 2-oksopyrrolidin-5-yyli, piperidin-3-yyli tai piperidin-4-
yyli, joissa rengastyyppiä on substituoitu vedyllä, C_{1-6} -
alkyyllillä tai aryyli- C_{1-6} -alkyyllillä (esimerkiksi bentsyy-
lillä)

(iv) pyrrolidin-3-yyli, piperidin-3-yyli tai piperi-
30 ridin-4-yyli, joissa rengastyyppiä on substituoitu ve-
dyllä, C_{1-6} -alkyyllillä tai aryyli- C_{1-6} -alkyyllillä (esimerkik-
si bentsyyllillä) ja yksi tai useampi renkaan hiiliatomeis-
ta (esimerkiksi 1, 2 tai 3 hiiliatomeja) on substituoitu
samoilla tai erilaisilla ryhmillä, joita ovat C_{2-7} -asyyli-

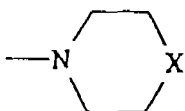
amino, guanidino, okso tai $(CH_2)_pR^3$ (jossa p ja R^3 ovat kuten edellä on määritetty)

(v) C_{3-8} -sykloalkyyli- C_{1-6} -alkyyli

(vi) C_{3-8} -sykloalkyyli- C_{1-6} -alkyyli, jossa yksi tai useampi renkaan hiiliatomeista (esimerkiksi 1, 2 tai 3 hiiliatomia) on substituoitu samoilla tai erilaisilla ryhmillä, joita ovat C_{2-7} -asyyliamino, guanidino, karboksyyli, okso tai $(CH_2)_pR^3$ (jossa p ja R^3 ovat kuten edellä on määritetty)

(vii) $-Alk_1Y$, jossa Alk_1 on C_{2-6} -alkyleeniryhmä ja Y on C_{2-7} -asyyliamino, guanidino, hydroksyyli, NH_2 , C_{1-6} -alkyyliamino, di- C_{1-6} -alkyyliamino tai

15



(jossa X on sidos, O, CH_2 tai NH^4 , jossa R^4 on vety, C_{1-6} -alkyyli tai aryyli(C_{1-6} -alkyyli) ja

(viii) $-(CHR^5)_m(Alk_2)_nZ$, jossa m ja n ovat kumpikin toisistaan riippumatta 0 tai 1 paitsi silloin, kun m on 1, niin n on myös 1, R^5 on vetyatomi tai karboksiryhmä tai CH_2R^6 (jossa R^6 on C_{2-7} -asyyliamino, guanidino, hydroksi, metoksi, NH_2 , C_{1-6} -alkyyliamino tai di- C_{1-6} -alkyyliamino), Alk_2 on C_{1-5} -alkylideeniryhmä ja Z on vetyatomi tai valinnaisesti substituoitu aromaattinen rengas, joka on fenyyli, pyridyyli, pyrimidyyli, imidatsolyyli, triatsolyyli, tetratsolyyli tai bentsimidatsolyyli, jossa rengas on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä (esimerkiksi yhdellä, kahdella tai kolmella ryhmällä), jotka voivat olla samoja tai erilaisia ja ovat C_{1-6} -alkyyli, C_{2-7} -asyyliamino, guanidino, karboksietyyli, hydroksi, NH_2 , C_{1-6} -alkyyliamino tai di- C_{1-6} -alkyyliamino;

Q on happi- tai rikkiatomi; ja

Ph on fenyyli.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa R^1 on C_{1-3} -alkyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdiste, jossa Q on happiatomi.

5 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa $R^1NHC(=O)-$ on etyyliaminokarbonyyli.

5. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, jossa R^2 on syklopentyyli tai sykloheksyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä, joka on C_{2-7} -asyyliamino, guanidino, karboksyyli, okso tai $(CH_2)_pR^3$.

10

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, jossa R^2 on syklopentyyli tai sykloheksyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä, joka on hydroksi, NH_2 , metyyliamino, dimetyyliamino, asetamido tai trifluori-asetamido.

15

7. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen yhdiste, jossa R^2 on pyrrolidin-3-yyli tai piperidin-3-yyli, jossa vastaavat renkaat voivat olla substituoituja vedyllä, C_{1-3} -alkyyllillä tai bentsyyllillä.

20

8. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen yhdiste, jossa R^2 on $-(CHR^5)_m(Alk_2)_nZ$, jossa Z on valinnaisesti substituoitu imidatsolyyliryhmä.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen yhdiste, jossa $-(CHR^5)_m(Alk_2)_n-$ on $-CH_2CH_2-$.

25

10. (1S-trans)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(3-hydroksisyklopentyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

[1S-(1α,2β,3β)]-1-deoksi-1-[2-[(2,3-dihydroksisyklopentyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

30

[(1S)-trans]-1-deoksi-1-[2-[(3-N,N-dimetyyliamino)-syklopentyyliamino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

(3S)-1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[(3-pyrrolidinyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

(trans)-1-[2-[(4-aminosykloheksyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[2-(1-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)etyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

(trans)-1-deoksi-1-[2-[(4-N,N-dimetyyliaminosykloheksyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[2-(2-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)etyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi;

ja näiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit.

11. (trans)-1-[2-[(4-aminosykloheksyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi ja sen fysiologisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit.

12. (trans)-1-[2-[(4-aminosykloheksyyli)amino]-6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-1-deoksi-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidin hydrokloridisuola.

13. 1-deoksi-1-[6-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-2-[[2-(1-piperidinyyli)etyyli)amino]-9H-purin-9-yyli]-N-etyyli-β-D-ribofuraaniuroniamidi ja sen fysiologisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit.

14. Patenttivaatimuksessa 1 määritelty kaavan (I) mukainen yhdiste sillä edellytyksellä, että Z ei voi olla valinnaisesti substituoitu triatsolyyli- tai tetratsolyyli- lirenas.

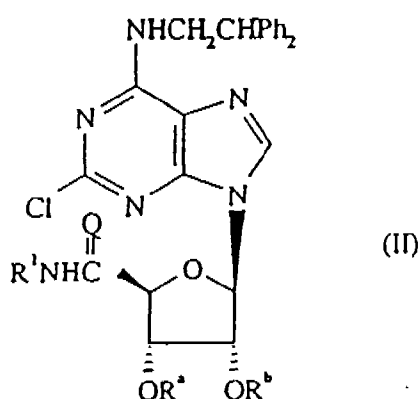
15. Missä tahansa edeltävässä patenttivaatimuksessa määritellyn kaavan (I) mukaisen yhdisteen käyttö ihmis- tai eläinlääketieteessä.

16. Missä tahansa edeltävässä patenttivaatimuksessa määritellyn kaavan (I) mukaisen yhdisteen käyttö sellaisen lääkkeen valmistamiseksi, jolla hoidetaan potilaita, joilla on inflammatorinen tila, joka altistaa leukosyyttien aiheuttamalle kudosaauriolle.

17. Farmaseuttinen koostumus, joka sisältää missä tahansa edeltävässä patenttivaatimuksessa määritellyä kaavan (I) mukaista yhdistettä yhdessä haluttaessa yhden tai useamman fysiologisesti hyväksyttävän kantajan tai täyte-
 aineen kanssa.

18. Menetelmä missä tahansa edeltävässä patenttivaatimuksessa määritellyn kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

(A) käsitellään kaavan (II) mukaista yhdistettä



(jossa R^a ja R^b ovat kumpikin vety tai jotka yhdessä muodostavat alkylideeniryhmän) amiinin $R^{2a}NH_2$ (jossa R^{2a} on ryhmä R^2 tai sen suojattu johdannainen) kanssa, jonka jälkeen tarpeen mukaan poistetaan mikä tahansa läsnäolevista suojaryhmistä; tai

(B) poistetaan suojatun kaavan (I) mukaisen yhdisteen johdannaisen suojaus, tarpeen mukaan tai haluttaessa (i) suolan muodostus tai (ii) kaavan (I) mukaisen yhdisteen konversio (II) erilaiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi tai (iii) kaavan (I) mukaisen yhdisteen yksittäisen isomeerin valmistus.

19. Menetelmä sellaisen ihmis- tai eläinkohteen hoitamiseksi, jolla on inflammatorinen tila, joka altistaa leukosyyttien aiheuttamalle kudოსvauriolle, t u n n e t -
t u siitä, että mainitulle kohteelle annetaan tehokas
5 määrä kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen fysiologises-
ti hyväksyttävää suolaa tai solvaattia.

20. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 13 mukai-
set yhdisteet, joita on olleellisesti kuvattu.

21. Patenttivaatimuksen 17 mukaiset koostumukset,
10 joita on oleellisesti kuvattu.

22. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdis-
teen valmistamiseksi, menetelmä, jota on oleellisesti ku-
vattu ja esimerkein esitetty.

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

Patentti- ja innovaatiolinja

TUTKIMUSRAPORTTI

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
953489	C07H 19/16
☐ jatkuu kääntöpuolella	

TUTKITTU AINEISTO
Patenttivirastojen julkaisut FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US
C07H 19/16 - 19/167
☐ jatkuu kääntöpuolella
Muu aineisto
PCT (EPO) viitejulkaisut
☐ jatkuu kääntöpuolella

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
	FI - C - 77666 (C07H 19/16)	
	EP - A2 - 277 917 (C07H 19/173)	
	Chemical Abstracts, vol. 109 (1988),	
	38171 : J. Med. Chem. (1988),	
	31(7), 1282 - 5.	
☐ jatkuu kääntöpuolella		
*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Päiväys	Tutkija	
14.11.2001	Ni 5	