



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 312836

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 D 473/34, A 61 K 31/52

Patentstyret

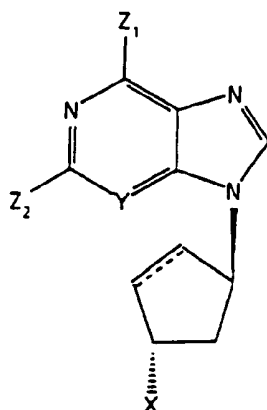
(21) Søknadsnr	19955197	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1994.05.25, PCT/US94/05916
(22) Inng. dag	1995.12.20	(85) Videreføringsdag	1995.12.20
(24) Løpedag	1994.05.25	(30) Prioritet	1993.06.21, US, 80249
(41) Alm. tilgj.	1996.02.16		
(45) Meddelt dato	2002.07.08		
(71) Patenthaver	Merrell Pharmaceuticals Inc, P O Box 156300, Cincinnati, OH 45211-6300, US		
(72) Oppfinner	Carl Keith Edwards III, Superior, CO, US		
	David Roger Borcharding, Loveland, OH, US		
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, 0306 Oslo		

(54) Benevnelse Forbindelser anvendelige som selektive inhibitorer av pro-inflammatoriske cytokiner og farmasøytisk preparat inneholdende nevnte forbindelser

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag Foreliggende oppfinnelse angår nye carbocykliske nukleosidmidler som er anvendbare som selektive inhibitorer av proinflammatoriske cytokiner.

Forbindelse av formelen



hvor

X er N₃, NH₂, NHR, N(R)₂, CN, CH₂NH₂, CONH₂, CO₂H, CH₂OH, SH, SR eller OR₁; R er C₁-C₄-alkyl eller (CH₂)_n-φ; n er et helt tall 0, 1, 2, 3 eller 4; φ er en fenylgruppe som er usubstituert eller substituert med fra 1 til 3 substituent, hvor hver substituent uavhengig er valgt fra gruppen bestående av C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, halogen, CF₃, OCF₃, OH, CN, NO₂ eller NH₂; R₁ er C₁-C₄-alkyl eller (CH₂)_m-NR₂R₃; m er et helt tall på 1, 2, 3 eller 4; R₂ og R₃ er hver uavhengig C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-perfluoralkyl eller cykloalkyl;

X-substituenten på cyklopentanylringen er i TRANS-konfiguration i forhold til den bicykliske substituent;
Y er nitrogen eller en CH-gruppe;
 Z_1 og Z_2 er hver uafhængig hydrogen, halogen eller NH_2 ; og
----- betegner en enkel- eller dobbeltbinding;
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Bakgrunn for oppfinnelsen

Autoimmune og inflammatoriske sykdommer påvirker mer enn femti millioner amerikanere. Som et resultat av grunnforskning innen molekylær og cellulær immunologi i løpet av de siste ti til femten år har fremgangsmåter for diagnose, behandling og forhindring av disse immunologisk baserte sykdommer stadig blitt forandret. Ved oppdeling av de individuelle komponenter i immunsystemet har de celler, receptorer og formidlere som er kritiske med hensyn til start og progresjon av immune responser blitt, og fortsetter å bli, belyst. Kryсталlografisk analyse av proteiner podet i hovedhistoforenlighetskomplekset, identifisering av en antigen-spesifikk T-celle-receptor og utvikling av en grunnforståelse av det komplekse cytokine nettverk har alle bidratt til en revolusjon innen immunologi. Utstyrt med denne nye og fundamentale informasjon blant de grunnleggende immune mekanismer kan nå selektive og rasjonelle løsninger for behandling av inflammatoriske og autoimmune sykdommer utvikles.

Inntil det siste tiår var behandling av immunologisk baserte sykdommer behandlet utelukkende med ikke-spesifikke immunundertrykkende midler. Disse innbefattet et utall av legemidler slik som corticosteroider, antimalariamidler, methotreksat, azathioprin og behandlinger slik som total lymfoid bestråling. Selv om enkelte av disse metoder kan påvirke en komponent av immunresponsen mer enn en annen, forblir de ikke-spesifikke i deres virkninger, og behandlingen kompliseres hyppig ved alvorlige bivirkninger. Det vil således være meget nyttig å oppdage og utvikle nye legemidler som er immuncelleselektive eller mediator-spesifikke og som vil interferere med prosesser som er kritiske for start, progresjon og opprettholdelse av de akutte og kroniske inflammatoriske prosesser som er assosiert med visse immunologisk baserte sykdommer.

De to mest viktige celler innen immunresponsen i de autoimmune og inflammatoriske prosesser er T-lymfocytten og monocytt/makrofagen.

T-cellen er kritisk for alle antigen-drevne cellulære immunresponser. Det er minst to hovedsubpopulasjoner av

T-celler: T-hjelper ($CD4^+$) og T-cytotoksisk ($CD8^+$). T-cellene gjenkjenner antigen via en unik membranreceptor: T-celleantigenreceptoren (TCR). TCR kan gjenkjenne antigen bare i assosiasjon med celleoverflateproteiner kjent som hoved-
5 histoforenlighetskompleks (MHC)-molekyler. I respons på antigen presentert av MHC klasse II-molekyler utskiller T-hjelper-celler et utall av løselige faktorer, kollektivt kjent som lymfokiner. Lymfokiner spiller en essensiell rolle i aktive-
ring, differensiering og ekspansjon av alle cellene i immun-
10 responsen. I motsetning til T-hjelpercellen svarer den T-cytotoksiske celle på antigen i sammenheng med MHC klasse I-molekyler. Så snart cytotoksiske T-lymfocytter er aktivert, kan de eliminere celler som utviser et spesifikt antigen avledet fra et virus, tumorcelle eller fremmedvev-transplantat.

15 Mononucleære fagocytiske makrofager er vidt fordelt gjennom kroppen og utviser stor strukturell og funksjonell heterogenitet. Makrofager er avledet fra sirkulerende monocytter som vandrer inn i ekstravaskulære vev. Vandringen av perifere blodmonocytter innbefatter adherens til endothelium,
20 vandring mellom endotheliale celler, og etterfølgende bevegelse gjennom subendotheliale strukturer. Adherens av monocytter til endothelium innbefatter høymolekylære glycoproteiner, slik som lymfocytt-funksjons-assosiert antigen 1 (LFA-1; $CD11a/CD18$), som interagerer med intercellulært
25 adhesjonsmolekyl-1 (ICAM-1; $CD54$) tilstedeværende på vaskulære endotheliale celler. Monocytter og makrofager produserer et utall av pro-inflammatoriske formidlere (cytokiner), slik som interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) og tumor-nekrosefaktor (TNF). Disse cytokiner har utallige effekter på mange
30 celler innen og utenfor det immune system, slik som å fremme aktivering, differensiering, ekspansjon eller apoptose. I tillegg øker cytokiner slik som IL-1 ekspresjonen av adhesjonsmolekyler slik som ICAM-1 og letter i sterk grad monocyttmigrering til det inflammatoriske sete. Enn videre er
35 monocytt/makrofagen én av hovedtypene av antigen-presenterende celler som er nødvendig for T-hjelper-celleaktivering.

I løpet av det siste tiår har forståelsen av immunopatologiske reaksjoner utviklet seg sterkt som et

resultat av karakterisering av cytokiner og interleukiner som regulerer interaksjoner mellom celler i immunsystemet og annet ikke immunt vev og celler slik som endotheliale celler, fibroblastere og adipocytter. Et hovedcytokin som i økende grad er erkjent som en sentral formidler i et vidt spektrum av fysiologiske og immune funksjoner, er makrofag-avledet tumor nekrose faktor- α , også kjent som TNF- α eller Cachectin. TNF- α er blitt funnet å formidle effekter så forskjellige som tumoricidal aktivitet, uttøring og vekttap assosiert med kronisk sykdom, aktivering av bruskerosjon og destruksjon av ledd i reumatoid artritt, og rekruttering av celler til å delta mer effektivt i vertens respons på et angripende middel. I tillegg indikerer en økende stor mengde av bevis at TNF- α tjener som den proksimale formidler i utviklingen av septisk sjokk.

Den biologiske funksjon av TNF- α strekker seg godt ut over dens første oppdagelse som en formidler av tumornekrose. Det er i økende grad erkjent at det interagerende miljø av vertcytokiner som eksisterer lokalt og systemisk, er et uhyre viktig nettverk som styrer patogenesen av mange immune og inflammatoriske sykdommer. TNF- α synes å spille en kritisk viktig rolle i dette henseende på grunn av dets evne til å aktivere et vidt område av celletyper for å aktivere produksjonen av flere nøkkel-cytokiner (f.eks. IL-1 β , IL-1 α og IL-6), bioaktive eicosanoider og blodplateaktiverende faktor (PAF).

Forøket syntese og frigivelse av cytokiner er blitt observert under mange akutte og kroniske inflammatoriske prosesser, og det er i økende grad erkjent at i mange tilfeller er overproduksjon av TNF- α en hovedbidragsgiver til inflammasjon, cellulær skade og celledød assosiert med forskjellige immunologisk baserte sykdommer.

Det finnes nå bevis for å angi at TNF- α er en primær formidler av septisk sjokk. TNF- α sammen med andre cytokiner utløser inflammatoriske og metaboliske responser tilskrevet sepsis og septiske sjokk innbefattende respiratorisk nødsyndrom i voksne (ARDS), feber og disseminert intravaskulær koagulasjon. ARDS er karakterisert ved forøket pulmonar

kapillær permeabilitet resulterende i ikke-cardiogenisk pulmonart ødem, redusert lungeføyetelighet og redusert lungenvolum. Selv om ARDS hyppig er assosiert med sepsis, oppstår det også som et resultat av røkinhalering, pankreatitt og lang-ben-frakturer.

Pasienter infisert med det humane immunosvekkelsesvirus (HIV) går inn i en lang perioderang, resulterende av klinisk latens før utvikling av klinisk synlig sykdom. HIV infiserer T-celler så vel som monocytter og makrofager, og aktivering av latente eller marginalt aktive HIV-infiserte celler kan aktiveres delvis av cytokiner, innbefattende TNF- α . TNF- α har også vært involvert i patogenesen av feber, cachexia (utmattelsessyndrom) og Myobacterium tuberculosis-infeksjoner i pasienter med frigjort immunosvekkelsessyndrom (AIDS).

Cytokiner, innbefattende TNF- α er kjent for å spille en viktig rolle i de patogene prosesser av inflammatorisk tarmsykdom. Ulcerøs colitt og Crohn's sykdom er to vanlige former for inflammatorisk tarmsykdom.

Komplekse mønstre av interagerende cytokiner, innbefattende TNF- α og produkter av arachidonsyre-metabolisme produsert lokalt i sentralnervesystemet, har vært involvert ved å bidra til ugunstig sekuele og bakteriell meningitt.

Rheumatoid artritt er en heterogen, systemisk sykdom av ukjent etiologi, og personer med rheumatoid artritt utvikler typisk inflammasjon av ledd-synovium (synovitt). Kliniske symptomer blir synlige med progresjon av synovitt på grunn av produksjon og frigivelse av cytokiner fra aktiverte makrofager sammen med aktivering av T-lymfocytter, angiogenese og tiltrekning av neutrofiler til leddrommene. Cytokiner fremkaller synovial celleproliferering, resulterende i invasjon og destruksjon av artikulær brusk. Synoviale fibroblastere er antatt å bli aktivert av proinflammatoriske formidlere slik som TNF- α , for å utskille et stort antall av cytokiner og vekstfaktorer. TNF- α -aktivitet i rheumatoid artritt innbefatter rekruttering og aktivering av PMNL-leukocytter, cellulær proliferering, forøket prostaglandin- og matriks-reduserende protease-aktivitet, feber og ben- og

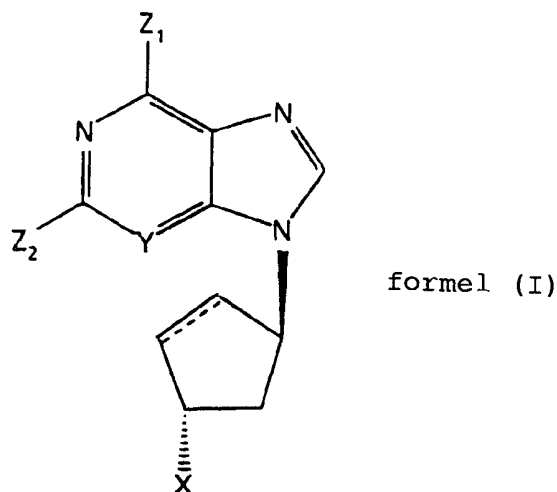
- bruskresorpsjon. TNF- α og TNF- α -fremkalt IL-1 fremkaller syntese av collagenase og stromelysin av synoviocytter, som bidrar til tap av normal ledd-integritet og funksjon.

Andre sykdommer/syndromer hvori TNF- α er involvert, er vaskulær skade/atherosclerose, diabetes mellitus type I, Kawasaki's sykdom, leprosi, multippel sclerose, anemi ved kronisk sykdom, ultrafiolett bestråling, *Helicobacter pylori* gastritt/sår sykdom, paracoccidioidomycosis, septisk melioidosis, hjertesvikt, familiær middelhavsfeber, toksisk sjokk-syndrom, kronisk utmattelsessyndrom, transplantatavstøtning, transplantat-vert-sykdom, Schistosomiasis.

Det ville således være meget nyttig å tilveiebringe et middel for inhibering av TNF- α -aktivitet i et utall av sykdomstilstander. Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer nå et middel for inhibering av TNF- α -aktivitet. Dette tilveiebringer en behandling av pasienter som lider av akutte og kroniske inflammatoriske prosesser assosiert med forskjellige immunologisk baserte sykdommer innbefattende septisk sjokk, ARDS, inflammatorisk tarmsykdom innbefattende ulcerøs colitt og Chron's sykdom, bakteriell meningitt, reumatoid artritt, feber/cachexia (uttæringssyndrom)/*Mycobacterium tuberculosis*-infeksjoner i pasienter med AIDS, vaskulær skade/arteriosklerose, diabetes mellitus type I, Kawasaki's sykdom, lepra, multippel sklerose, anemi ved kronisk sykdom, ultrafiolett bestråling, *Helicobacter pylori* gastritt/sår sykdom, paracoccidioidomycosis, septisk melioidosis, hjertesvikt, familiær middelhavsfeber, toksisk sjokk-syndrom, kronisk utmattelsessyndrom, transplantatavstøtning, transplantat-vertsykdom, Schistosomiasis. I tillegg tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en behandling som inhiberer aktiveringen av latent eller marginalt aktive HIV-infiserte celler i pasienter med AIDS.

Sammendrag av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser med følgende generelle formel (I):



15 hvori

X er N_3 , NH_2 , NHR , $N(R)_2$, CN , CH_2NH_2 , $CONH_2$, CO_2H , CH_2OH , SH , SR eller OR_1 ; R er C_1 - C_4 -alkyl; R_1 er $(CH_2)_m-NR_2R_3$; m er et helt tall på 1, 2, 3 eller 4; R_2 og R_3 er hver uavhengig C_1 - C_4 -alkyl; X-substituenten på cyklopentanylringen er i TRANS-konfigurasjon i forhold til den bicykliske substituent;

20

Y er nitrogen;

Z_1 og Z_2 er hver uavhengig hydrogen eller NH_2 ; og ----- betegner en enkelt- eller dobbeltbinding; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25 Forbindelser med formel I hvori Z_2 er hydrogen er spesielt foretrukket, og mer foretrukket at Z_2 er hydrogen og Z_1 er NH_2 .

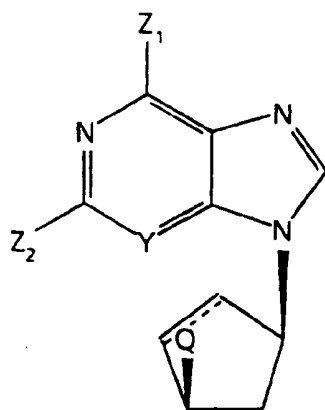
Videre er også forbindelser med formel I foretrukket, hvori X er valgt fra gruppen bestående av N_3 , NHR , $N(R)_2$, CN , SH , SR og OR . Også forbindelser med formel I hvori X er valgt fra gruppen bestående av CH_2NH_2 , $CONH_2$, CO_2H og CH_2OH er foretrukket.

30

Ytterligere mer foretrukket er forbindelser av formel I hvori X er NH_2 , Ytterligere mer foretrukket er forbindelser av formel I hvori X er NH_2 og Y er nitrogen. Mest foretrukket er forbindelser hvori X er NH_2 , Y er nitrogen og Z_2 er hydrogen. Forbindelsene 1R,3R-TRANS-1-(9-adenyl)-3-azidocyklopentan og 1R,3R-TRANS-1-(9-adenyl)-3-azidocyklopentanhydroklorid er spesielt foretrukket.

35

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer enn videre forbindelser med den generelle formel (II):



formel (II)

15 hvori

Q er methansulfonat;

Q er i Cis-konfigurasjon i forhold til den bicykliske substituent;

Y er nitrogen;

20 Z₁ og Z₂ er hver uavhengig hydrogen eller NH₂; og

---- betegner en enkelt- eller dobbeltbinding;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Forbindelser med formel II hvori Z₂ er hydrogen, er foretrukket. Mer foretrukket er forbindelser av formel II hvori
 25 Z₂ er NH₂. Spesielt foretrukket er forbindelsen 1R,3S-cis-1-(9-adenyl)-3-methansulfoxycyklopentan.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også et farmasøytisk preparat som er karakterisert ved at det som aktiv bestanddel inneholder en forbindelse ifølge krav 1.

30

35

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Som anvendt her refererer uttrykket "C₁-C₄-alkyl" til et mettet rettkjedet eller forgrenet hydrocarbonradikal med 1 til 4 carbonatomer. Innbefattet innen rammen for dette uttrykk er methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl og lignende.

Uttrykket "Lg" refererer til en forlatende gruppe slik som methansulfonat, trifluormethansulfonat, p-toluensulfonat, 2-nitrobenzensulfonat, 3-nitrobenzensulfonat, 4-nitrobenzensulfonat eller 4-brombenzensulfonat og lignende.

Uttrykket "farmasøytisk akseptabelt salt" refererer til de salter som er ikke vesentlig toksiske ved den administrerte dose for å oppnå den ønskede effekt og som ikke uavhengig utviser signifikant farmakologisk aktivitet. Saltene innbefattet innen rammen for dette uttrykk er hydrobromid, hydroklorid, svovelsyresalt, fosforsyresalt, salpetersyresalt, maursyresalt, eddiksyresalt, propionsyresalt, ravsyresalt, glykolsyresalt, melkesyresalt, eplesyresalt, vinsyresalt, sitronsyresalt, ascorbinsyresalt, α-ketoglutarsyresalt, glutaminsyresalt, asparaginsyresalt, maleinsyresalt, hydroxymaleinsyresalt, pyruvsyresalt, fenyleddiksyresalt, benzosyre-salt, p-aminobenzosyresalt, anthranilsyresalt, p-hydroxybenzosyresalt, salicylsyresalt, hydroxyethansulfonsyresalt, ethylensulfonsyresalt, halobenzensulfonsyresalt, toluensulfonsyresalt, naphthalensulfonsyresalt, methansulfonsyresalt, sulfanilsyresalt og lignende.

Det skal forstås at X-substituenten på syklopentanylringen av forbindelsene av formel I har en TRANS-konfigurasjon i forhold til den bicykliske substituent.

Det skal enn videre forstås at forbindelsene av formel (I) kan eksistere i et utall av stereoisomeriske konfigurasjoner hvori forbindelsene av formel (I) inneholder 2 chirale sentre

resulterende i muligheten for at fire stereoisomerer er til stede. De chirale sentre er lokalisert ved stilling 1 og stilling 3 på cyklopentanylsubstituenten av formel (I). Disse stereoisomerer skal spesifikt forstås å være innbefattet
5 innen rammen for foreliggende oppfinnelse.

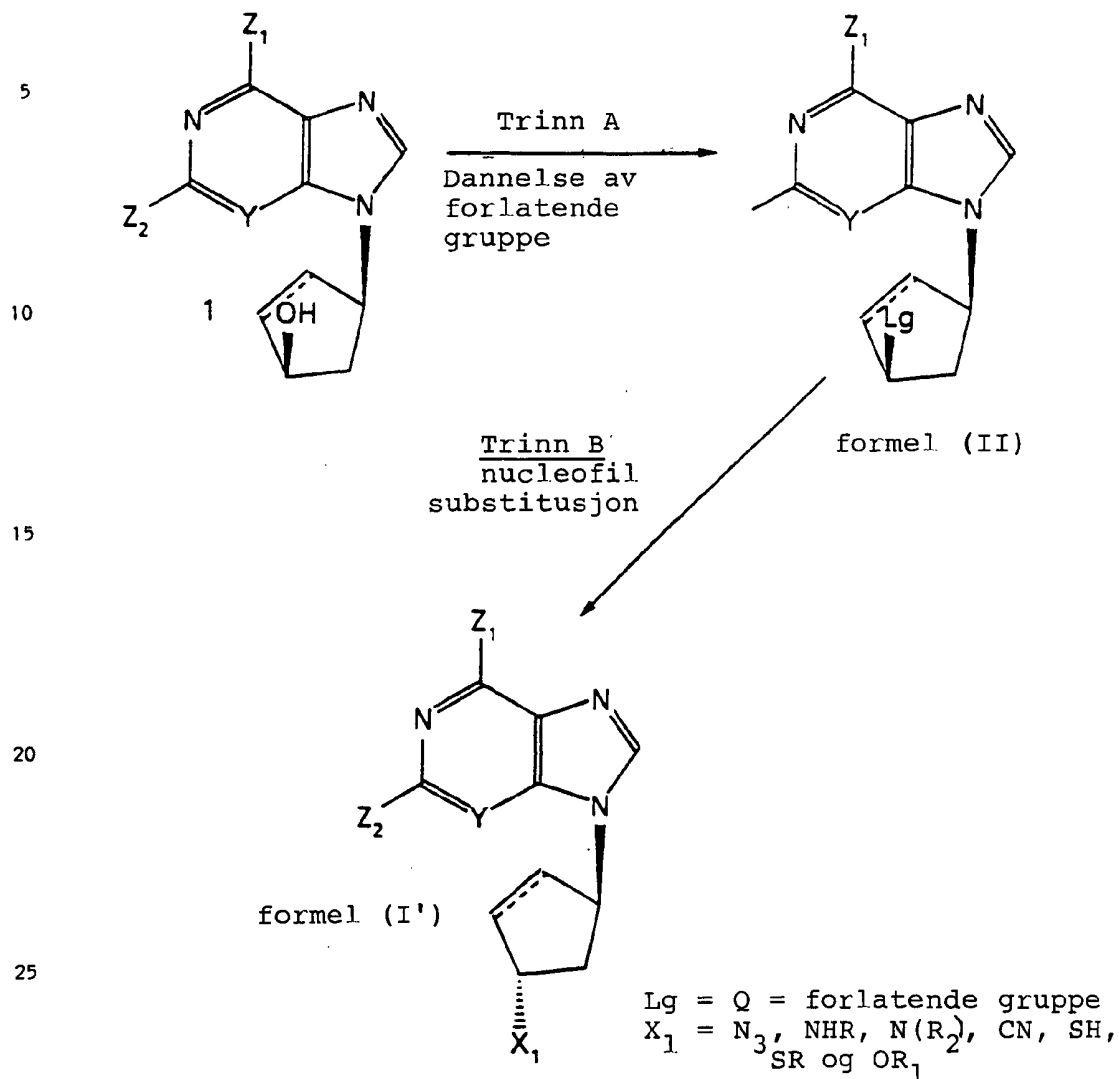
Det skal enn videre forstås at Q-substituenten på cyklopentanylringen av forbindelsene av formel (II) har CIS-konfigurasjon i forhold til den bicykliske substituent. Det skal enn videre forstås at disse forbindelser av formel (II)
10 kan eksistere i et utall av stereoisomeriske konfigurasjoner hvori forbindelsene av formel (II) inneholder 2 chirale sentra resulterende i muligheten for at fire stereoisomerer er til stede. De chirale sentra er lokalisert ved stilling 1 og stilling 3 på cyklopentanylsubstituenten av formel (II).
15 Disse stereoisomerer skal spesifikt forstås å være innbefattet innen rammen av den foreliggende oppfinnelse.

Forbindelsene av formel (I) hvori X er N_3 , NHR, $N(R)_2$, CN, SH, SR eller OR_1 og av formel (II), kan fremstilles som vist i Reaksjonsskjema I. Alle andre substituenten er som
20 tidligere definert med mindre annet er angitt. Reagensene og utgangsmaterialene er lett tilgjengelige for fagmannen.

25

30

35

Reaksjonsskjema I

I Reaksjonsskjema I kan CIS-hydroxyderivatene definert ved struktur (1) fremstilles ved kjemiske reaksjoner analogt kjent innen faget, slik som den som er beskrevet av Borcharding et al. i Europa-patentsøknad, publikasjonsnummer 0 475 411 publisert 18. mars 1992 og Europa-patentsøknad, publikasjonsnummer 0 475 413, publisert 18. mars 1992. I trinn A behandles 3'-cis-hydroxyderivatet av struktur (1) med et egnet sulfonylchlorid for å gi sulfonatderivatet beskrevet i formel (II).

Eksempelvis oppløses 3'-cis-hydroxyderivatet av struktur (1), slik som 1R, 3S-cis-1-(9-adenyl)-hydroxycyklopentan i en egnet organisk løsningsmiddelblanding slik som metylenklorid og tetrahydrofuran (5:3). Et overskudd av et
5 egnet sulfonylklorid tilsettes. Eksempler på egnede sulfonylklorider er methansulfonylklorid, trifluormethansulfonylklorid, p-toluensulfonylklorid, 2-nitrobenzensulfonylklorid, 3-nitrobenzensulfonylklorid, 4-nitrobenzensulfonylklorid eller 4-brombenzensulfonylklorid. Det foretrukne sulfonylklorid er
10 methansulfonylklorid. Triethylamin tilsettes og reaksjonsblandingen omrøres i 30 minutter til 3 timer. Reaksjonen stanses deretter med vann og blandingen ekstraheres med et egnet organisk løsningsmiddel slik som metylenklorid. De kombinerte organiske ekstrakter tørkes over et egnet tørkemiddel slik som vannfritt natriumsulfat, filtreres og konsen-
15 treres under vakuum under dannelse av sulfonatderivatet beskrevet i formel (II).

I Reaksjonsskjema I, trinn B, kan sulfonatderivatet av formel (II) gjennomgå en nucleofil substitusjon ved behandling med et egnet nucleofil for å gi forbindelsene beskrevet
20 ved struktur (2) som har TRANS-konfigurasjon i forhold til den bicykliske substituent.

Eksempelvis oppløses et sulfonatderivat av formel (II), slik som 1R, 3S-cis-1-(9-adenyl)-3-methansulfoxycyklopentan i et egnet organisk løsningsmiddel slik som ethanol,
25 dimethylsulfoxyd eller dimethylformamid, og behandles med et overskudd av et egnet nucleofil. Eksempler på egnede nucleofiler innbefatter natriumazid, natriumcyanid, kaliumcyanid, lithiumcyanid, methylamin, dimethylamin, methylmercaptid, natriumhydrosulfid, natrium-2-dimethylamino-1-ethoxyd,
30 kaliumfthalimid, kaliumthioacetat og lignende. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i ca. 24 timer og oppvarmes deretter til tilbakeløpskokning i 2 til 6 timer. Alternativt kan reaksjonsblandingen direkte oppvarmes til
35 tilbakeløpskokning i 2 til 6 timer. Reaksjonsblandingen konsentreres deretter under vakuum og residuet renses ved teknikker vel kjent innen faget. Eksempelvis oppløses residuet i en egnet organisk løsningsmiddelblanding slik som

methylenklorid:methanol (9:1) og føres gjennom en plugg av silicagel. Filtratet konsentreres deretter under vakuum under dannelse av det nucleofile substitusjonsprodukt beskrevet ved formel (I').

5 Forbindelsene av formel (I) hvori X er CH_2NH_2 , CO_2H , CONH_2 og CH_2OH , kan fremstilles som beskrevet i Reaksjonsskjema II. Alle andre substituenten er som tidligere definert med mindre annet er angitt. Reagensene og utgangsmaterialene er lett tilgjengelige for fagmannen.

10

15

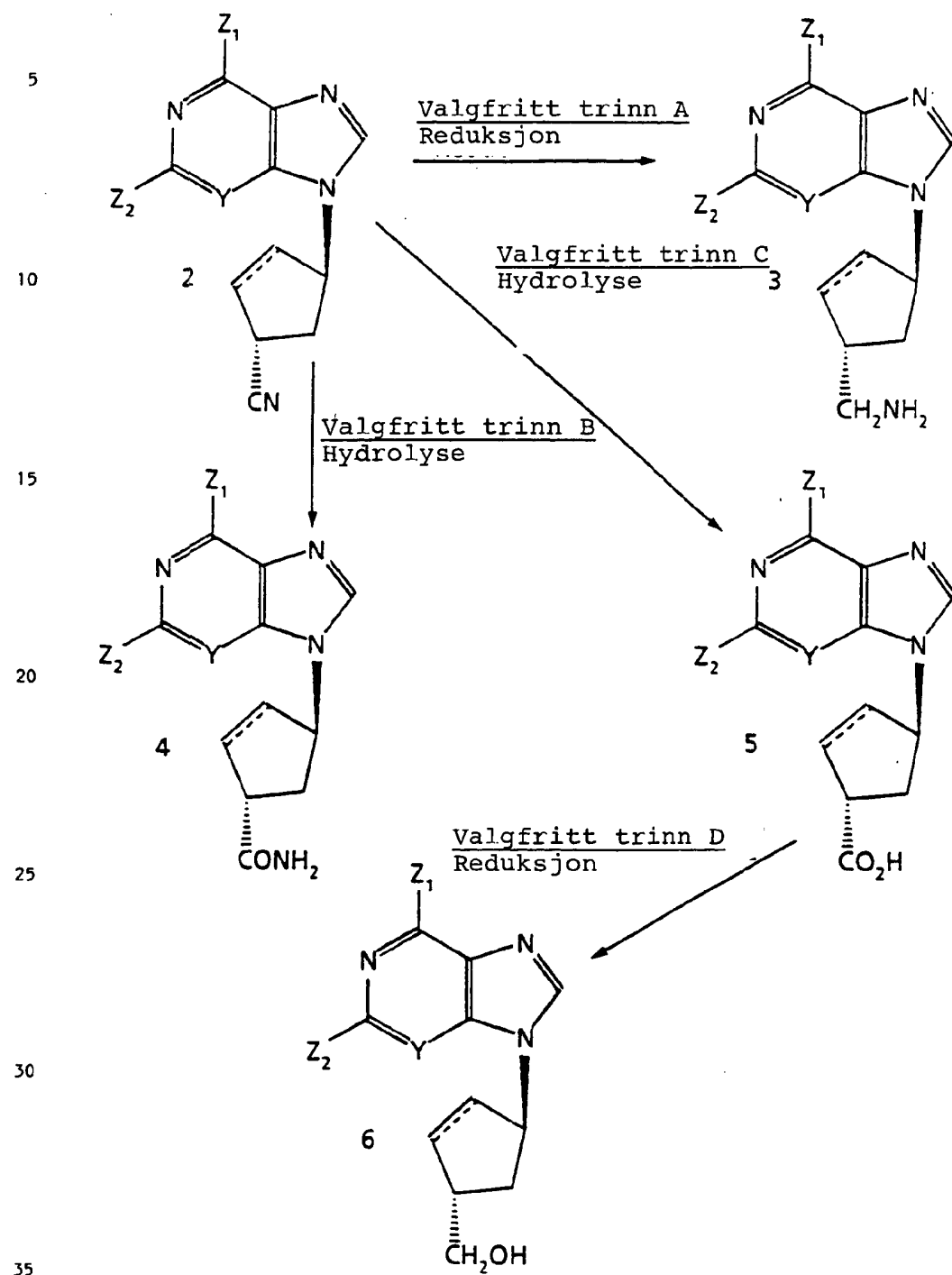
20

25

30

35

Reaksjonsskjema II



I Reaksjonsskjema II, valgfritt trinn A, reduseres cyanoforbindelsen (fremstilt i Reaksjonsskjema I) beskrevet ved struktur (2) til den egnede substituerte aminomethylforbindelse beskrevet ved struktur (4).

5 Eksempelvis oppløses cyanoforbindelsen beskrevet ved struktur (2), slik som 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-cyanocyklopentan, i et egnet løsningsmiddel slik som tetrahydrofuran, og behandles med et overskudd av et egnet reduksjonsmiddel slik som 2M aluminiumhydrid i tetrahydrofuran. Reaksjonsblanding
10 kokes under tilbakeløpskjøling i 2 til 6 timer. Overskudd av reduksjonsmiddel dekomponeres forsiktig ved behandling med aceton og surgjøres deretter til pH 7. Blandingen filtreres deretter og filtratet konsentreres under vakuum. Residuet renses ved teknikker vel kjent innen faget. Eksempelvis renses
15 residuet ved flashkromatografi på silicagel med methylenklorid:methanol (17:3) som elueringsmiddel under dannelse av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-aminomethylcyklopentan beskrevet ved struktur (3).

I Reaksjonsskjema II, valgfritt trinn B, hydrolyseres cyanoforbindelsen beskrevet ved struktur (2) til det
20 egnede substituerte amid beskrevet ved struktur (4).

Eksempelvis oppløses cyanoforbindelsen beskrevet ved struktur (2), slik som 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-cyanocyklopentan, i et egnet løsningsmiddel slik som methanol, og
25 behandles med en ekvivalent av en egnet base slik som kaliumhydroxyd. Reaksjonsblandingen oppvarmes til tilbakeløpskokning i 1 til 5 timer og konsentreres deretter under vakuum. Residuet renses deretter ved teknikker velkjent innen faget. Eksempelvis kan residuet renses ved flashkromatografi på
30 silicagel under anvendelse av et egnet elueringsmiddel slik som methylenklorid:methanol for å gi det rensede amid (4).

I Reaksjonsskjema II, valgfritt trinn C, hydrolyseres cyanoforbindelsen beskrevet ved struktur (2) til den egnede substituerte syre beskrevet ved struktur (5).

35 Eksempelvis oppløses cyanoforbindelsen beskrevet ved struktur (2), slik som 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-cyanocyklopentan i et egnet organisk løsningsmiddel slik som tetrahydrofuran. Et overskudd av en egnet base slik som kalium-

hydroxyd, tilsettes, og reaksjonsblandingen oppvarmes til tilbakeløpskokning i ca. 6 timer. Etter avkjøling nøytraliseres reaksjonsblandingen med en egnet syre slik som 6N salt-syre, og produktet renses ved teknikker vel kjent innen faget.

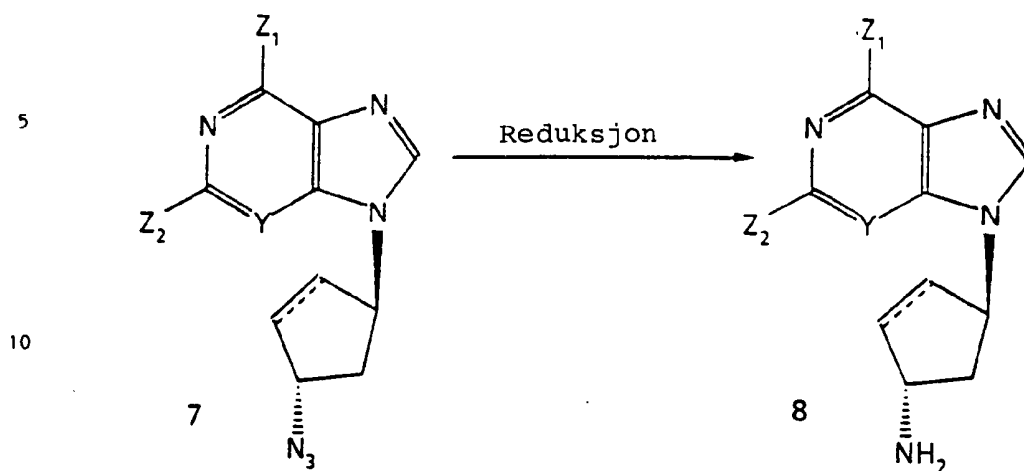
- 5 Eksempelvis kan produktet renses ved ionebyttekromatografi under dannelselse av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)cyklopentan-3-carboxylsyre beskrevet ved struktur (5).

I Reaksjonsskjema II, trinn D, reduseres carboxylsyren beskrevet ved struktur (5) til den egnede substituerte alkohol beskrevet ved struktur (6).

- Eksempelvis oppløses carboxylsyren beskrevet ved struktur (5), slik som 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-cyklopentan-3-carboxylsyre, i et egnet organisk løsningsmiddel slik som tetrahydrofuran. Et overskudd av et egnet reduksjonsmiddel
- 15 slik som 2M lithiualuminiumhydrid i tetrahydrofuran, tilsettes dråpevis til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen oppvarmes til tilbakeløpskokning i 2 til 6 timer. Etter avkjøling spaltes overskudd av reduksjonsmiddel ved behandling med aceton, etterfulgt av fortynnet saltsyre for å justere pH til 7.
- 20 Blandingen filtreres deretter og filtratet konsentreres under vakuum. Residuet renses deretter ved teknikker vel kjent innen faget. Eksempelvis kan residuet renses ved flashkromatografi under anvendelse av metylenklorid:metanol (17:3) som elueringsmiddel, under dannelselse av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-
- 25 hydroxymethylcyklopentan beskrevet ved struktur (6).

Forbindelsene av formel (I) hvori X er NH_2 kan fremstilles som beskrevet i Reaksjonsskjema III. Alle andre substituenten er som tidligere definert med mindre annet er angitt. Reagensene og utgangsmaterialene er tilgjengelige

30 for fagmannen.

Reaksjonsskjema III

15 I Reaksjonsskjema III reduseres azidet beskrevet ved struktur (7), hvis fremstilling tidligere er beskrevet i Reaksjonsskjema I, trinn B, til det primære amin beskrevet ved struktur (8).

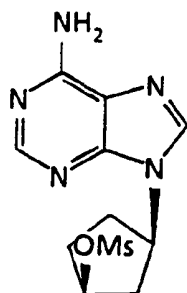
Eksempelvis oppløses azidet beskrevet ved struktur (7), slik som 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-azidocyklopentan, i et egnet organisk løsningsmiddel slik som tetrahydrofuran, og behandles med et overskudd av et egnet reduksjonsmiddel slik som 2M lithiualuminiumhydrid i tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen oppvarmes til tilbakeløpskokning i 2 til 6 timer. Etter avkjøling dekomponeres overskudd av reduksjonsmiddel med vann, blandingen filtreres og filtratet konsentreres under vakuum. Residuet renses deretter ved teknikker vel kjent innen faget. Eksempelvis renses residuet ved flash-kromatografi under anvendelse av silicagel og et egnet organisk elueringsmiddel slik som metylenklorid:methanol (17:3), under dannelse av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-aminocyklopentan beskrevet ved struktur (8).

Enantiomerene av formel (I) og (II) kan oppløses under anvendelse av teknikker vel kjent innen kjemifaget, slik som krystalliseringsteknikker beskrevet av Jacques, J. et al., "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley og Sons, Inc., 1981 eller ved chiral kolonne-kromatografi.

De etterfølgende eksempler presenterer typiske synteser som vist i Reaksjonsskjema I, II og III. Disse eksempler skal forståes å være illustrative og er ikke beregnet på å begrense oppfinnelsens ramme på noen måte. Som anvendt i 5 de etterfølgende eksempler har følgende uttrykk de angitte betydninger, "ekv" refererer til ekvivalenter, "g" refererer til gram, "mg" refererer til milligram, "mmol" refererer til millimol, "ml" refererer til milliliter, "°C" refererer til grader Celsius, "TLC" refererer til tynnsjiktskromatografi og 10 "δ" refererer til deler pr. million nedstrøms fra tetramethylsilan.

Eksempel 1a

15

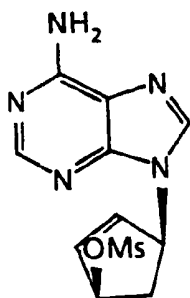


20

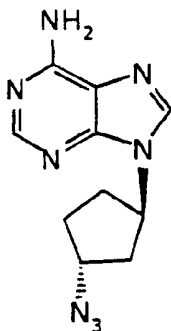
Fremstilling av 1R,3S-cis-1-(9-adenyl)-3-methansulfoxycyklopentan

25 Reaksjonsskjema I, trinn A; Oppløs 1R,3S-cis-1-(9-adenyl)-3-hydroxycyklopentan (150 mg, 0,7 mmol) i 15 ml metylenklorid og 9 ml tetrahydrofuran. Tilsett overskudd av methansulfonylklorid og triethylamin og omrør i 30 minutter. Tilsett 50 ml vann og separer lagene. Ekstraher den vandige fase med 50 ml 30 metylenklorid, kombiner de organiske faser og tørk over vannfritt natriumsulfat. Filtrer og konsentrer under dannelselse av tittelforbindelsen (190 mg) som et hvitt fast materiale.

35

Eksempel 1bFremstilling av 1R,3S-cis-1-(9-adenyl)-3-methansulfoxy-4-cyklopenten

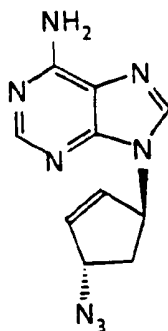
Reaksjonsskjema I, trinn A; På analog måte med Eksempel 1a kan tittelforbindelsen fremstilles fra 1R,3S-cis-1-(9-adenyl)-3-hydroxy-4-cyklopenten.

Eksempel 2aFremstilling av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-azidocyklopentan

Reaksjonsskjema I, trinn B; Oppløs 1R,3S-cis-1-(9-adenyl)-3-methansulfoxycyklopentan (170 mg, 0,6 mmol) og lithiumazid (60 mg, 1,2 mmol) i 10 ml ethanol. Omrør over natten ved romtemperatur og kok deretter ved tilbaketilbakekjøling i 3 timer. Konsentrer reaksjonsblandingen under vakuum og rens residuet ved oppløsning av dette i en blanding av metylenklorid: methanol (9:1) og før deretter løsningen gjennom en silicagelplugg. Konsentrer filtratet under vakuum under dannelse av 120 mg av tittelforbindelsen som et hvitt fast materiale, sm.p. 109,5 - 110° C. IR (azid, 2100,61 cm⁻¹); [α]_D = -16,8° (c=0,519, methanol); UV=261 nm (H₂O); CI/MS (CH₄) 245

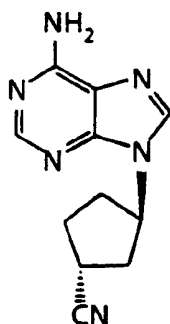
(M^{+1}), 202 (base); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 156, 152, 149, 139, 119, 61, 53, 38, 30, 29; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,22 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,2 (bs, 2H, veks1. D_2O), 5,02 (p, 1H), 4,48 (m, 1H), 2,56-2,0 (m, 5H), 1,75 (m, 1H).

Eksempel 2b



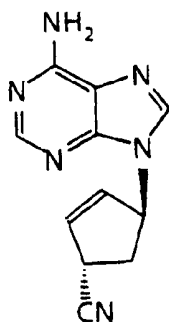
Fremstilling av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-azido-4-cyklopenten
Reaksjonsskjema I, trinn B; På analog måte som Eksempel 2a kan tittelforbindelsen fremstilles fra 1R,3S-cis-1-(9-adenyl)-3-methansulfoxy-4-cyklopenten.

Eksempel 3a

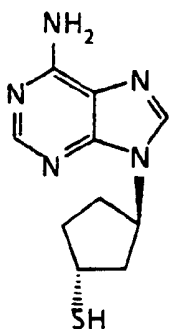


Fremstilling av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-cyanocyklopentan

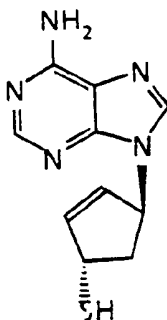
Reaksjonsskjema I, trinn B; Oppløs 0,6 mmol 1R,3S-cis-1-(9-adenyl)-3-methansulfoxy-4-cyklopentan og 1,2 mmol kaliumcyanid i dimethylsulfoxyd. Oppvarm reaksjonsblandingen til 75° C i 6 timer og konsentrer deretter under vakuum. Rens på analog måte med Eksempel 2a under dannelsen av tittelforbindelsen.

Eksempel 3b

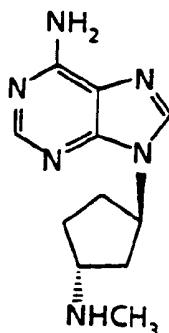
Fremstilling av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-cyano-4-cyklopenten
Reaksjonsskjema I, trinn B; På analog måte med Eksempel 3a
kan tittelforbindelsen fremstilles fra 1R,3S-cis-1-(9-adenyl)-
3-methansulfoxy-4-cyklopenten.

Eksempel 4a

Fremstilling av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)cyclopentan-3-thiol
Reaksjonsskjema I, trinn B; Oppløs 0,6 mmol 1R,3S-cis-1-(9-
adenyl)-3-methansulfoxycyklopentan og 1,2 mmol natriumhydrogen-
sulfid i ethanol. Kok reaksjonsblandingen under tilbakeløps-
kjøling i 3 timer og konsentrer deretter under vakuum. Rens
på analog måte med Eksempel 2 under dannelse av tittelforbin-
delsen.

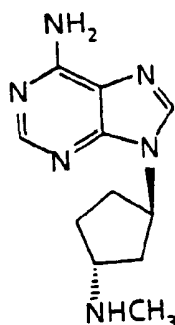
Eksempel 4b

Fremstilling av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-4-cyklopenten-3-thiol
Reaksjonsskjema I, trinn B; På analog måte med Eksempel 4a kan tittelforbindelsen fremstilles fra 1R,3S-cis-1-(9-adenyl)-3-methansulfoxy-4-cyklopenten.

Eksempel 5a

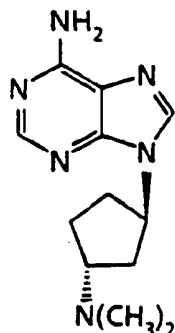
Fremstilling av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-N-methylaminocyklopentan

Reaksjonsskjema I, trinn B; Oppløs 0,6 mmol 1R,3S-cis-1-(9-adenyl)-3-methansulfoxy-4-cyklopentan og 1,2 mmol methylamin i ethanol. Kok reaksjonsblandingen i 3 timer under tilbake-
løpskjøling og konsentrer deretter under vakuum. Rens på
analog måte med Eksempel 2 under dannelsen av tittelforbindelsen.

Eksempel 5b

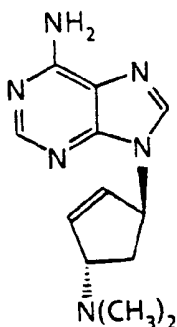
Fremstilling av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-N-methylamino-4-cyklopenten

Reaksjonsskjema I, trinn B; På analog måte med Eksempel 5a kan tittelforbindelsen fremstilles fra 1R,3S-cis-1-(9-adenyl)-3-methansulfoxy-4-cyklopenten.

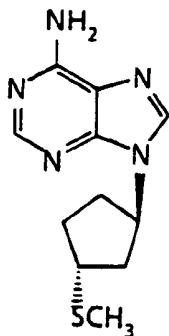
Eksempel 6a

Fremstilling av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-N,N-dimethylamino-cyklopentan

Reaksjonsskjema I, trinn B; Oppløs 0,6 mmol 1R,3S-cis-1-(9-adenyl)-3-methansulfoxy-cyklopentan og 1,2 mmol dimethylamin i ethanol. Kok reaksjonsblandingen under tilbakesløpskjøling i 3 timer og konsentrer deretter under vakuum. Rens på analog måte med Eksempel 2 under dannelse av tittelforbindelsen.

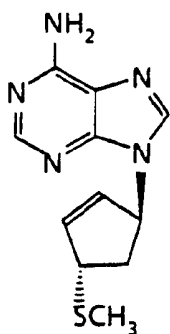
Eksempel 6bFremstilling av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-N,N-dimethylamino-4-cyklopenten

Reaksjonsskjema I, trinn B; På analog måte med Eksempel 6a kan tittelforbindelsen fremstilles fra 1R,3S-cis-1-(9-adenyl)-3-methansulfoxy-4-cyklopenten.

Eksempel 7aFremstilling av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-methylmercapto-cyklopentan

Reaksjonsskjema I, trinn B; Kombiner 0,6 mmol 1R,3S-cis-1-(9-adenyl)-3-methansulfoxy-cyklopentan og 1,2 mmol kaliumhydroxyd i metanol. Bøbl inn methylmercaptan inntil løsningen er mettet og kok deretter under tilbakeløpskjøling i 3 timer. Konsentrer reaksjonsblandingen under vakuum og rens på analog måte med Eksempel 2 under dannelse av tittelforbindelsen.

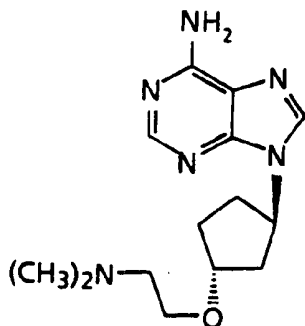
Eksempel 7b



Fremstilling av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-methylmercapto-4-cyklopenten

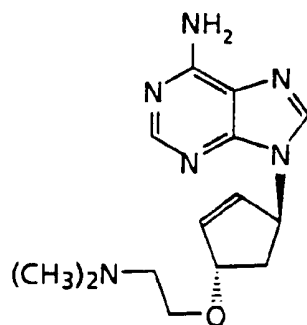
Reaksjonsskjema I, trinn B; På analog måte med Eksempel 7a kan tittelforbindelsen fremstilles fra 1R,3S-cis-1-(9-adenyl)-3-methansulfoxy-4-cyklopenten.

Eksempel 8a

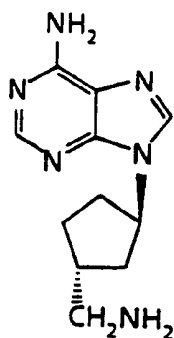


Fremstilling av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-(2-dimethylamino-1-ethoxy)cyclopentan

Reaksjonsskjema I, trinn B; Oppløs 0,6 mmol 1R,3S-cis-1-(9-adenyl)-3-methansulfoxycyklopentan og 1,2 mmol natrium-2-dimethylamino-1-ethoxyd i tetrahydrofuran. Kok reaksjonsblandingen under tilbakeløpskjøling i 3 timer og konsentrer deretter under vakuum. Rens på analog måte med Eksempel 2 under dannelse av tittelforbindelsen.

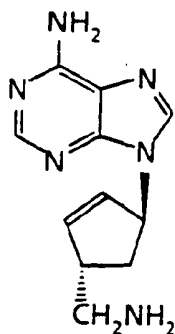
Eksempel 8bFremstilling av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-(2-dimaminoethoxy)-4-cyclopentan

Reaksjonsskjema I, trinn B; På analog måte med Eksempel 8a kan tittelforbindelsen fremstilles fra 1R,3S-cis-1-(9-adenyl)-3-methansulfoxy-4-cyklopenten.

Eksempel 9aFremstilling av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-aminomethylcyclopentan

Reaksjonsskjema I, trinn B; Oppløs 1R,3S-cis-1-(9-adenyl)-3-cyanocyclopentan i tetrahydrofuran og tilsett overskudd av 2M lithiualuminiumhydrid i tetrahydrofuran dråpevis. Kok under tilbakeløpskjøling i 2 til 6 timer. Dekomponer overskuddet av lithiualuminiumhydrid, filtrer og konsentrer under vakuum. Rens residuet ved flashkromatografi (silicagel) under anvendelse av metylenklorid:methanol (17:3) som elueringsmiddel under dannelsen av tittelforbindelsen.

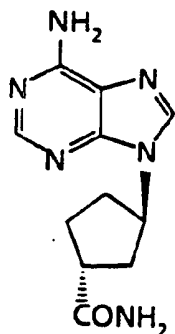
Eksempel 9b



Fremstilling av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-aminomethyl-4-cyklopenten

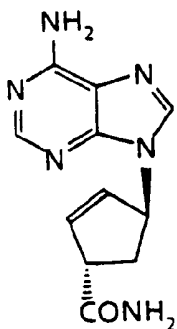
Reaksjonsskjema I, trinn B; På analog måte med Eksempel 9a kan tittelforbindelsen fremstilles fra 1R,3S-cis-1-(9-adenyl)-3-cyano-4-cyklopenten.

Eksempel 10a

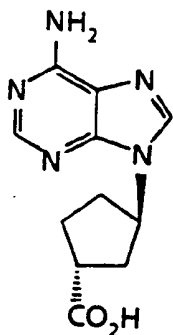


Fremstilling av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)cyclopentan-3-carboxamid

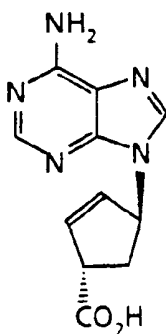
Reaksjonsskjema I, trinn B; Oppløs 1 mmol 1R,3S-cis-1-(9-adenyl)-3-cyanocyclopentan i metanol og behandl med 1 mmol kaliumhydroxyd. Oppvarm reaksjonsblandingen til tilbakeløpskokning i 2 timer. Konsentrer etter avkjøling under vakuum og rens residuet med flashkromatografi (methylenklorid/methanol, 17:3, silicagel) under dannelsen av tittelforbindelsen.

Eksempel 10bFremstilling av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-4-cyklopenten-3-carboxamid

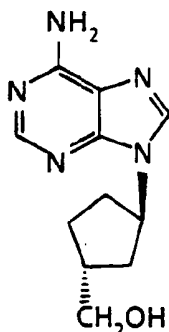
Reaksjonsskjema I, trinn B; På analog måte med Eksempel 10a kan tittelforbindelsen fremstilles fra 1R,3S-cis-1-(9-adenyl)-3-cyano-4-cyklopenten.

Eksempel 10cFremstilling av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)cyclopentan-3-carboxylsyre

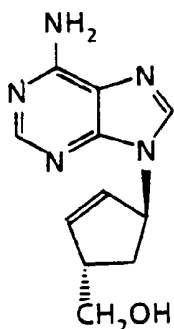
Reaksjonsskjema I, trinn C; Oppløs 1R,3S-cis-1-(9-adenyl)-3-cyanocyclopentan i tetrahydrofuran og tilsett overskudd av kaliumhydroxyd. Kok under tilbakeløpskjøling i ca. 6 timer. Nøytraliser reaksjonsblandingen med 6N saltsyre og rens ved ionebytterkromatografi under dannelsen av tittelforbindelsen.

Eksempel 10dFremstilling av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-4-cyklopenten-3-carboxylsyre

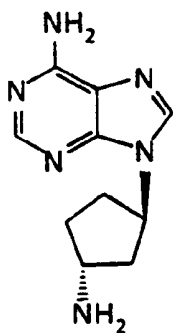
Reaksjonsskjema I, trinn C; På analog måte med Eksempel 10c kan tittelforbindelsen fremstilles fra 1R,3S-cis-1-(9-adenyl)-3-cyano-4-cyklopenten.

Eksempel 11aFremstilling av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-hydroxymethylcyclopentan

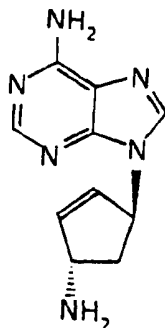
Reaksjonsskjema I, trinn B; Oppløs 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-cyklopentan-3-carboxylsyre i tetrahydrofuran og tilsett overskudd av 2M lithiualuminiumhydrid i tetrahydrofuran dråpevis. Kok under tilbaketilbakekjøling i 2 til 6 timer. Dekomponer overskuddet av lithiualuminiumhydrid, filtrer, konsentrer under vakuum og rens på analog måte med Eksempel 9 under dannelse av tittelforbindelsen.

Eksempel 11bFremstilling av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-hydroxymethyl-4-cyklopenten

Reaksjonsskjema I, trinn B; På analog måte med Eksempel 11a kan tittelforbindelsen fremstilles fra 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-4-cyklopenten-3-carboxylsyre.

Eksempel 12aFremstilling av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-aminocyklopentan

Reaksjonsskjema IV; Oppløs 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-azidocyklopentan i tetrahydrofuran og tilsett overskudd av 2M lithiualuminiumhydrid i tetrahydrofuran dråpevis. Kok under tilbakeløpskjøling i 2 til 6 timer. Dekomponer overskuddet av lithiualuminiumhydrid, filtrer, konsentrer under vakuum og rens på analog måte med Eksempel 9 under dannelse av tittelforbindelsen.

Eksempel 12b

Fremstilling av 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-amino-4-cyklopenten
Reaksjonsskjema IV; På analog måte med Eksempel 12a kan
tittelforbindelsen fremstilles fra 1R,3R-trans-1-(9-adenyl)-3-
azido-4-cyklopenten.

Som anvendt her refererer uttrykket "pasient" til et
varmblodig dyr slik som et pattedyr som lider av, eller er i
fare for å lide av en akutt eller kronisk inflammasjon, cellu-
lær skade eller celledød assosiert med en immunologisk basert
sykdom. Det skal forstås at mennesker, mus og rotter er
innbefattet innen rammen for uttrykket "pasient".

Administrering av en forbindelse av formel (I) til
en pasient resulterer i en selektiv antiinflammatorisk effekt
i pasienten. Mere spesifikt resulterer administrering av en
forbindelse av formel (I) til en pasient i inhibering av TNF- α -
aktivitet i pasienten, som selektivt inhiberer TNF- α -formid-
lede inflammatoriske hendelser. Ved behandling av en pasient
med en forbindelse av formel (I) inhiberes med andre ord den
TNF- α -formidlede inflammatoriske respons og etterfølgende in-
hibering av andre cytokiner assosiert med forskjellige sykdom-
mer, eller undertrykkes over det som foreligger i fravær av
behandling.

En pasient har behov for behandling med et middel som inhiberer TNF- α -aktivitet, slik som en forbindelse av formel (I), når pasienten lider av visse autoimmune eller andre sykdommer for hvilke forhøyet aktivitet av TNF- α er involert som en tilskrivende faktor innen progresjonen av sykdommen. Uttrykket "autoimmun sykdom" refererer til de sykdomstilstander og betingelser hvori immun-responsen hos pasienten er rettet mot pasientens egne bestanddeler, resulterende i en uønsket og ofte alvorlig svekkende tilstand.

Pasienter som lider av autoimmune sykdommer slik som septisk sjokk, ARDS, inflammatorisk tarmsykdom innbefattende ulcerøs kolitt og Crohn's sykdom, reumatoid artitt, feber/cachexia (uttæringssyndrom)/Mycobacterium tuberculosis-infeksjoner i pasienter med AIDS, AIDS, diabetes mellitus type I, Kawasakis sykdom, multippel sklerose, familiær middelhavsfeber, toksisk sjokksyndrom, har behov for behandling med et selektivt antiinflammatorisk middel slik som en forbindelse av formel (I). I tillegg har pasienter som lider av bakteriell meningitt, vaskulær skade/arteriosklerose, lepra, anemi ved kronisk sykdom, ultrafiolett bestråling, Helicobacter pylori gastritt/sårsykdom, paracoccidioidomycosis, septisk melioidosis, hjertesvikt, kronisk utmattelsessyndrom, transplantatavstøtning, transplantat-verts sykdom, Schistosomiasis også behov for behandling med et selektivt antiinflammatorisk middel slik som en forbindelse av formel (I). Som sådan vil behandling av pasienter som lider av disse sykdommer ved administrering av en forbindelse av formel (I) være særlig effektiv ved forhindring av ytterligere svekkelse eller forverring av pasientens tilstand. Behandling av en pasient ved et tidlig stadium av en autoimmun sykdom vil være særlig effektiv ved forhindring av ytterligere forverring av sykdomstilstanden og bli en mere alvorlig tilstand.

Pasienter som lider av septisk sjokk, ARDS, AIDS, feber/cachexia/Myobacterium tuberculosis-infeksjon assosiert med AIDS, inflammatorisk tarmsykdom innbefattende ulcerøs kolitt og Chrohn's sykdom, bakteriell meningitt og rheumatoid artritt, er særlig gode kandidater for behandling med en forbindelse av formel (I).

Basert på standard kliniske og laboratorietester og prosedyrer kan den behandlende lege som fagmann lett identifisere de pasienter som har behov for behandling med et selektivt antiinflammatorisk middel slik som en forbindelse av formel (I).

En effektiv antiinflammatorisk mengde av en forbindelse av formel (I) er den mengde som er effektiv, ved enkel eller multippel doseadministrering til en pasient, til å tilveiebringe en antiinflammatorisk effekt, eller mer spesifikt, en inhibering av TNF- α -aktivitet. En antiinflammatorisk effekt refererer til en bremsing, avbrytelse, inhibering eller forhindring av den ytterligere ekspresjon av TNF- α -formidlede inflammatoriske effekter.

En effektiv antiinflammatorisk mengde av en forbindelse av formel (I) kan lett bestemmes av den behandlende lege som fagmann ved anvendelse av kjente teknikker og ved observering av resultater erholdt under analoge omstendigheter. Ved bestemmelse av den effektive mengde eller dose taes et utall av faktorer i betraktning av den behandlende lege, innbefattende, men ikke begrenset til: arten av pattedyr; dets størrelse, alder og generell helse; den spesifikke sykdom som er involvert; graden av eller innbefattelsen eller strengheten av sykdommen; responsen hos den individuelle pasient; den bestemte forbindelse som administreres; administreringsmåte; biotilgjengelighetskarakteristikaene for det administrerte preparat; det valgte doseregime; anvendelsen av ledsagende medikamentering; og andre relevante omstendigheter.

En effektiv antiinflammatorisk mengde av en forbindelse av formel (I) er forventet å variere fra ca. 0,1 milligram pr. kilo kroppsvekt pr. dag (mg/kg/dag) til ca.

500 mg/kg/dag. Foretrukne mengder er forventet å variere fra ca. 1 til ca. 50 mg/kg/dag.

Ved utførelse av behandling av en pasient kan en forbindelse av formel (I) administreres i enhver form eller måte som gjør forbindelsen biotilgjengelig i effektive mengder, innbefattende orale og parenterale ruter. Eksempelvis kan forbindelsene av formel (I) administreres oralt, subkutant, intramuskulært, intravenøst, transdermalt, intranasalt, rektalt og lignende. Oral administrering og intravenøs administrering er generelt foretrukket. Fagmannen vedrørende fremstilling av formuleringer kan lett velge den riktige form og administreringsmåte avhengig av de bestemte karakteristika for den valgte forbindelse og den sykdomstilstand som skal behandles, graden av sykdom og andre relevante omstendigheter.

Forbindelsene kan administreres alene eller i form av et farmasøytisk preparat i kombinasjon med farmasøytisk akseptable bærere eller eksipienser, hvis mengde og art bestemmes av løseligheten og de kjemiske egenskaper av den valgte forbindelse, den valgte administreringsrute og standard farmasøytisk praksis. Selv om forbindelsene ifølge oppfinnelsen i seg selv er effektive, kan de formuleres og administreres i form av deres farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av stabilitetsformål, hensiktsmessig krystallisering, forøket løselighet og lignende.

I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse et farmasøytisk preparat som inneholder forbindelser med formel I som aktiv bestanddel. Disse preparater er anvendbare for eksempel som prøvestandarder, som hensiktsmessige midler for fremstilling av masseforsendelser, eller som farmasøytiske preparater. En målbar mengde av en forbindelse av formel (I) er en mengde som er lett målbar ved standard utprøvningsprosedyrer og teknikker som er vel kjent innen faget. Målbare mengder av en forbindelse av formel (I) vil generelt variere fra ca. 0,001 % til ca. 75 % av preparatet på vektbasis.

Inerte bærere kan være ethvert materiale som ikke nedbryter eller på annen måte reagerer kovalent med en forbindelse av formel (I). Eksempler på egnede inerte bærere er vann;

vandige buffere slik som de som generelt er anvendbare ved
væskrokromatografianalyse med høy ytelse (HPLC); organiske
løsningsmidler slik som acetonitril, ethylacetat, hexan og
5 lignende; og farmasøytisk akseptable bærere eller eksipienser.

De farmasøytiske preparater fremstilles på velkjent
måte innen det farmasøytiske fag. Bæreren eller eksipiensen
kan være et fast, halvfast eller væskeformig materiale
som kan tjene som en bærer eller et medium for den aktive
10 bestanddel. Egnede bærere eller eksipienser er vel kjent
innen faget. Det farmasøytiske preparat kan være tilpasset
for oral eller parenteral bruk, innbefattende topisk bruk,
og kan administreres til pasienten i form av tabletter,
kapsler, stikkpiller, løsninger, suspensjoner eller lignende.

15 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres
oralt, for eksempel med et inert fortynningsmiddel eller med
en spiselig bærer. De kan være innelukket i gelatinkapsler
eller presses til tabletter. For oral terapeutisk administre-
ring kan forbindelsene inkorporeres med eksipienser og anven-
20 des i form av tabletter, pastiller, kapsler, eliksirer,
suspensjoner, siruper, kjeks, tyggegummi og lignende. Disse
preparater skal inneholde minst 4 % av forbindelsen ifølge
oppfinnelsen, den aktive bestanddel, men kan varieres avhengig
av den bestemte form, og kan hensiktsmessig være mellom 4 %
25 til ca. 70 % av vekten av enheten. Mengden av forbindelsen
tilstedeværende i preparater er slik at en egnet dose vil
bli erholdt. Preparater kan fremstilles slik at en oral
doseringsenhet inneholder mellom 5,0 - 300 milligram av en
forbindelse ifølge oppfinnelsen.

30 Tablettene, pillene, kapslene, pastillene og lig-
nende kan også inneholde én eller flere av følgende adjuvan-
ser: bindemidler slik som mikrokrySTALLinsk cellulose, gummi-
tragant eller gelatin; eksipienser slik som stivelse eller
laktose, oppbrytende midler slik som alginsyre, "Primogel",

maisstivelse og lignende; smøremidler slik som magnesiumstearat eller "Sterotex"; glidemidler slik som kolloidalt siliciumdioxyd; og søtningsmidler slik som sukrose eller sakkarin kan tilsettes, eller smaksgivende midler slik som peppermynte, methylsalicylat eller appelsinsmak. Når doseringsenhetsformen er en kapsel, kan den i tillegg til materialer av den ovenfor angitte type inneholde en væskeformig bærer slik som polyethylenglykol eller en fettolje. Andre doseringsenhetsformer kan inneholde andre forskjellige materialer som modifierer den fysikalske form av doseringsenheten, for eksempel som belegg. Således kan tabletter eller piller belegges med sukker, skjellakk eller andre enteriske belegningsmidler. En sirup kan i tillegg til foreliggende forbindelser inneholde sukrose som et søtningsmiddel og visse konserveringsmidler, fargestoffer og smaksgivende midler. Materialer anvendt ved fremstilling av disse forskjellige preparater skal være farmasøytisk rene og ikke-toksiske i de anvendte mengder.

For parenteral terapeutisk administrering, innbefattende topisk administrering, kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen inkorporeres i en løsning eller suspensjon. Disse preparater skal inneholde minst 0,1 % av forbindelsen ifølge oppfinnelsen, men kan varieres til å være mellom 0,1 og ca. 50 % av vekten derav. Mengden av forbindelsen ifølge oppfinnelsen som er til stede i slike preparater er slik at en egnet dose vil bli erholdt. Preparater kan fremstilles slik at en parenteral doseringsenhet inneholder mellom 5,0 og 100 milligram av forbindelsen ifølge oppfinnelsen.

Løsningene eller suspensjonene kan også innbefatte én eller flere av følgende adjuvanter: sterile fortynningsmidler slik som vann for injeksjon, saltvannsløsning, fettoljer, polyethylenglykoler, glycerol, propylenglykol eller andre syntetiske løsningsmidler; antibakterielle midler slik som benzylalkohol eller methylparaben; antioxidant slik som ascorbinsyre eller natriumbisulfitt; chelaterende midler slik som ethylendiamintetraeddiksyre; buffere slik som acetater, citrater og fosfater og midler for justering

av tonisiteten slik som natriumklorid eller dextrose. Det parenterale preparat kan være innelukket i ampuller, éngangssprøyter eller multiple doseampuller fremstilt av glass eller plast.

5 Forbindelser av formel (II) er anvendbare som kjemiske mellomprodukter ved syntese av forbindelsene av formel (I).

De etterfølgende studier illustrerer anvendeligheten av forbindelsene av formel (I). Disse studier skal forstås bare å være illustrative og er ikke beregnet på å begrense oppfinnelsens ramme på noen måte. Som anvendt her har følgende uttrykk de angitte betydninger: " μM " angir mikromolar konsentrasjon; "enheter" angir den internasjonalt aksepterte måling av protein; "S.D." refererer til standard avvik; " nmol " angir nanomol; " ng " angir nanogram.

In vitro aktivitet

Under anvendelse av en in vitro cellulær immunologi-basert utprøvnings som anvender humant perifert blod og etterfølgende rensing av monocytt-avledede makrofager (i henhold til metoden ifølge Edwards et al., J. Cellular Biochemistry 1993, 19E: 35), 1R, 3R-TRANS-1-(9-adenyl)-3-azidocyklopentan utviste forhøyet aktivitet ved proinflammatorisk cytokin-inhibering. Monocytt-avledede makrofager stimulert med bakterielt lipopolysakkarid (LPS), produserer høye nivåer av TNF- α ($14,87 \pm 1,02 \text{ ng/ml}$) under 18 timers kultur. 1R, 3R-TRANS-1-(9-adenyl)-3-azidocyklopentan er effektiv ved inhibering av TNF- α -nivåer på en doserespons-måte ($500 \mu\text{M} - 0,1 \mu\text{M}$) med en IC_{50} -verdi på $5,48 \pm 1,3 \mu\text{M}$ i sammenligning med den positive kontrollforbindelse anvendt ved denne bestemmelse (Pentoxifyllin [PTX]; $\text{IC}_{50} = 26,34 \pm 16,02 \mu\text{M}$).

In vivo aktivitet

Under anvendelse av en in vivo immunologi-basert utprøvnings som anvender en D-galactosamin-dyremodell av septisk sjokk (i henhold til metoden ifølge Parmely et al., European Cytokine Network, vol. 3, nr. 2, side 249), utviser 1R, 3R-TRANS-1-(9-adenyl)-3-azidocyklopentan forhøyet aktivitet ved beskyttelse av mus mot de lethale effekter av LPS. Mus

behandlet med bærereren Hanks-balansert saltløsning (HBSS) ca.
1 time før intraperitoneal (i.p.) utfordring med D-galactosamin
og LPS, bukket under for sykdommen 18 timer etter utfordring
(f.eks. 6 av 6 mus døde; 0 % beskyttelse). Behandling av
5 musen med 1R, 3R-TRANS-1-(9-adenyl)-3-azidocyklopentan (100 mg/
kg i.p., tid = -1 time) ga imidlertid signifikant ($p < 0,05$
ved χ^2 analyse) forhøyet beskyttelse (2 av 6 mus døde; 66 %
beskyttelse). Positiv-kontroll PTX ga redusert beskyttelse
10 i denne testmodell (3 av 6 mus døde; 50 % beskyttelse).

15

20

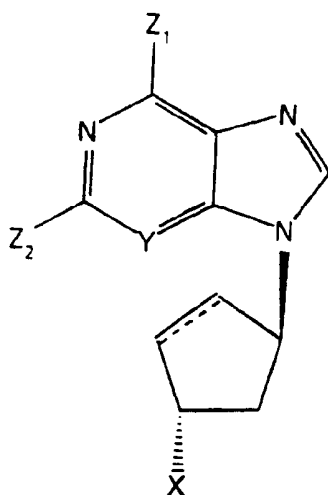
25

30

35

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse av formelen



formel (I)

hvor

X er N_3 , NH_2 , NHR , $N(R)_2$, CN , CH_2NH_2 , $CONH_2$, CO_2H , CH_2OH , SH , SR eller OR_1 ; R er C_1 - C_4 -alkyl; R_1 er $(CH_2)_m-NR_2R_3$; m er et helt tall på 1, 2, 3 eller 4; R_2 og R_3 er hver uavhengig C_1 - C_4 -alkyl; X-substituenten på cyklopentanylringen er i TRANS-konfigurasjon i forhold til den bicykliske substituent;

Y er nitrogen;

Z_1 og Z_2 er hver uavhengig hydrogen eller NH_2 ; og ----- betegner

en enkelt- eller dobbeltbinding;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor Z_2 er hydrogen.

3. Forbindelse ifølge krav 2, hvor Z_1 er NH_2 .

4. Forbindelse ifølge krav 1, hvor X er valgt fra gruppen bestående av N_3 , NHR , $N(R)_2$, CN , SH , SR og OR_1 .

5. Forbindelse ifølge krav 1, hvor X er valgt fra gruppen bestående av CH_2NH_2 , $CONH_2$, CO_2H og CH_2OH .

6. Forbindelse ifølge krav 1, hvor X er NH_2 .

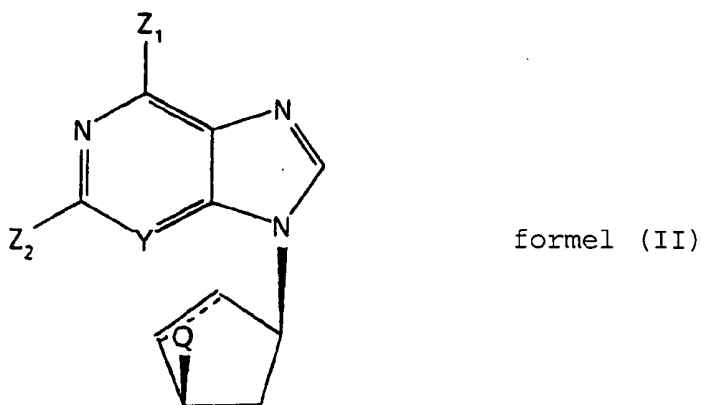
7. Forbindelse ifølge krav 4, hvori Y er nitrogen.

8. Forbindelse ifølge krav 7, hvori Z_2 er hydrogen.

9. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er 1R,3R-TRANS-1-(9-adenyl)-3-azidocyklopentan.

10. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er 1R,3R-TRANS-1-(9-adenyl)-3-azidocyklopentanhydroklorid.

11. Forbindelse av formelen



hvori

Q er methansulfonat;

Q er i CIS-konfigurasjon i forhold til den bicykliske substituent;

Y er nitrogen;

Z_1 og Z_2 er hver uavhengig hydrogen eller NH_2 ; og

----- betegner en enkelt- eller dobbeltbinding;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

12. Forbindelse ifølge krav 11, hvori Z_2 er hydrogen.

13. Forbindelse ifølge krav 12, hvori Z_1 er NH_2 .

14. Forbindelse ifølge krav 12, hvori forbindelsen er 1R,3S-cis-1-(9-adenyl)-3-methansulfoxycyklopentan.

15. Farmasøytisk preparat,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det som aktiv bestanddel inneholder en forbindelse ifølge krav 1.