PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:
2002 -311

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
C 07 D 487/14
C 07 D 473/18
A 61 K 31/522
A 61 P 1/00
A 61 P 9/00
A 61 P 15/00
//(C 07 D 487/14, C 07 D 249:00, C 07 D 235:00, C 07 D 239:00)

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.07.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.07.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9901694**

(33) Země priority: **ES**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.01.2003**
(Věstník č. 1/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/07062**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/007441**

(71) Přihlašovatel:
ALMIRALL PRODESFARMA, S. A., Barcelona, ES;

(72) Původce:
Gracia Ferrer Jordi, Barcelona, ES;
Feixas Gras Joan, Barcelona, ES;
Prieto Soto José Manuel, Barcelona, ES;
Vega Noverola Armando, Barcelona, ES;
Vidal Juan Bernat, Sant Cebria de Vallalta, ES;

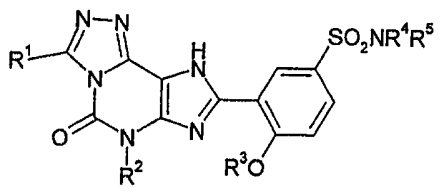
(74) Zástupce:
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

8-Fenyl-6,9-dihydro/1,2.4/triazolo/3,4-i/purin-5-onové deriváty

(57) Anotace:

Deriváty obecného vzorce I pro použití pro léčení aterosklerózy, selhání ledvin, bronchitidy a chronického astma.



(I)

CZ 2002 - 311 A3

02.10.02

2002-311

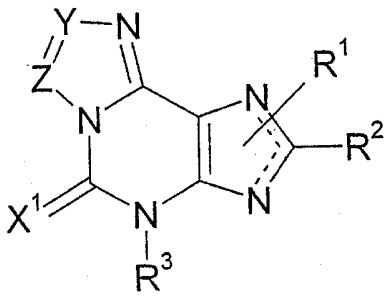
Deriváty 8-fenyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-onu

Oblast techniky

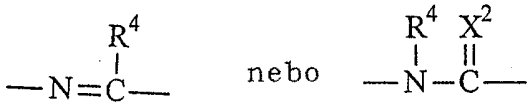
Vynález se týká nových terapeuticky vhodných derivátů 8-fenyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-onu a způsobů jejich přípravy a farmaceutických kompozic které je obsahují.

Dosavadní stav techniky

V EP 0 417 790 jsou popsané s-triazolo[3,4-i]puriny obecného vzorce



kde Y=Z znamená



kde R^4 znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, aromatickou heterocyklickou skupinu případně substituovanou 1 nebo 2 substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkoxy a halogen, a substituovaný nebo nesubstituovaný aryl; a X^2 znamená kyslík síru nebo NH;

každý z R^1 a R^2 nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, cykloalkyl, aralkyl, nebo

02.10.02

substituovaný nebo nesubstituovaný aryl;

R_3 znamená skupinu ze skupiny zahrnující alkyl, cykloalkyl, aralkyl nebo substituovaný nebo nesubstituovaný aryl;

X^1 znamená kyslík nebo síru;

... znamená jednoduchou vazbu nebo dvojnou vazbu a substituovaný nebo nesubstituovaný aryl znamená arylovou skupinu přídaně substituovanou 1 nebo 2 substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující C_1-C_6alkyl, trifluormethyl, hydroxy, C_1-C_6alkoxy, C_1-C_6alkylthio, nitro, halogen, amino, C_1-C_6alkylamino, C_1-C_6alkanoylamino, aroylamin, karboxy, C-C_6aloxykarbonyl, C_1-C_6alkanoyl, a aroyl;

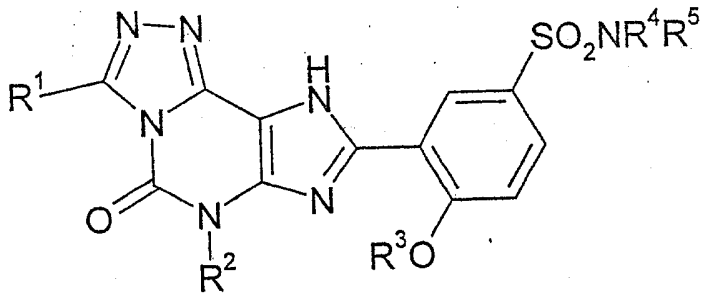
které vykazují bronchodilatační účinnost, diuretickou účinnost, chránící účinky na ledviny a/nebo účinky působící vůči amnézii.

Autoři vynálezu nyní zjistili, že určité deriváty 8-(disubstituované)fenyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]-purin-5-onu jsou účinné a selektivní inhibitory specifické fosfodiesterasy cyklického guanosin-3'-5'-monofostátu (cGMP specifická fosfodiesterasa) a ještě specifičtěji jsou inhibitory fosfodiesterasy 5 (PDE 5), a jsou vhodné k léčbě anginy, hypertenze, kongestivního srdečního selhání, mrtvice, astma, erektilní dysfunkce mužů, sexuální dysfunkce žen, glaukomu a syndromu dráždivého tračníku.

Podstata vynálezu

02.10.02

Vynález poskytuje sloučeniny které jsou deriváty 8-fenyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-onu obecného vzorce (I):



(I)

kde

R^1, R^2 a R^3 každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující: vodík; alkylovou skupinu která je nesubstituovaná nebo je substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, alkoxy, alkylthio, amino, mono- nebo dialkylamino, hydroxykarbonyl, alkoxykarbonyl, acylamino, karbamoyl a alkylkarbamoyl; nebo skupinu obecného vzorce

$$-(CH_2)_n-R^6$$

kde n znamená celé číslo 0 až 4 a R^6 znamená: cykloalkylovou skupinu; fenylovou skupinu která může být substituovaná jedním nebo více atomy halogenu, nebo skupinami ze skupiny zahrnující alkyl, hydroxy, alkylendioxy, alkoxy, amino, mono- nebo dialkylamino, nitro, kyan, nebo trifluormethyl; nebo 3 až 7členný kruh obsahující 1 až 4 heteroatomy zvolené ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, kde uvedený kruh může být nesubstituovaný nebo může být substituovaný jedním nebo více atomy halogenu nebo skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, fenyl, alkoxykarbonyl, amino, monalkylamino,

02.10.02

dialkylamino nebo hydroxykarbonyl nebo jednou nebo více alkylovými skupinami které zase mohou být nesubstituované nebo substituované jedním nebo více atomy halogenu nebo skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, alkoxy, hydroxalkoxy, fenyl, alkoxykarbonyl, amino, mono- nebo dialkylamino nebo hydroxykarbonyl;

oba substituenty R^4 a R^5 společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří 3- až 7členný kruh obsahující celkem 1 až 4 heteroatomy zvolené ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, kde uvedený kruh může být nesubstituovaný nebo může být substituovaný jedním nebo více atomy halogenu nebo skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, oxoalkyl, karbamoyl, hydroxykarbonyl, alkoxykarbonyl, trifluoracetyl, amino, monalkylamino nebo dialkylamino nebo alkylen, nebo jednou nebo více alkylovými, alkenylovými nebo alkynylovými skupinami které zase mohou být nesubstituované nebo substituované jedním nebo více atomy halogenu nebo skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, alkoxy, hydroxalkoxy, amino, mono- nebo dialkylamino, nebo

R^4 a R^5 každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, amidino, alkyl, alkenyl nebo alkynyl které mohou být substituované jedním nebo více atomy halogenu nebo skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, alkoxy, alkylthio, amino, mono- nebo dialkylamino, nebo

R^4 znamená vodík nebo alkylovou skupinu a R^5 znamená skupinu obecného vzorce

$$-(CH_2)_n-R^7$$

kde n znamená celé číslo 0 až 4 a R^7 znamená:

02.10.02

cykloalkylovou skupinu která může být nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více atomy halogenu, nebo skupinami ze skupiny zahrnující alkyl, hydroxy, alkylendioxy, alkoxy, amino, mono- nebo dialkylamino, alkylamido, nitro, kyan, nebo trifluormethyl; fenylovou skupinu která může být nesubstituovaná nebo může být substituovaná jedním nebo více atomy halogenu, nebo skupinami ze skupiny zahrnující alkyl, hydroxy, alkylendioxy, alkoxy, amino, mono- nebo dialkylamino, nitro, kyan, nebo trifluormethyl; nebo 3 až 7členný kruh obsahující 1 až 4 heteroatomy zvolené ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, kde uvedený kruh může být nesubstituovaný nebo může být substituovaný jedním nebo více atomy halogenu nebo skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, alkoxy, fenyl, alkoxykarbonyl, amino, monalkylamino, dialkylamino nebo hydroxykarbonyl nebo jednou nebo více alkylovými skupinami které zase mohou být nesubstituované nebo substituované jedním nebo více atomy halogenu nebo skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, alkoxy, hydroxalkoxy, fenyl, alkoxykarbonyl, amino, mono- nebo dialkylamino nebo hydroxykarbonyl;

a jejich farmaceuticky přijatelné sole.

Alkylové skupiny a části skupin obsažené ve skupinách jako je alkoxy, hydroxyalkoxy, alkylkarbamoyl, mon- nebo dialkylamino, alkylthio, alkylendioxy, alkylamido a alkoxykarbonyl, uváděné v souvislosti se skupinami R^1 až R^7 znamenají obvykle "nižší" alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, zejména 1 až 4 atomy uhlíku, kde uhlovodíkový řetězec může být přímý nebo rozvětvený. Výhodné alkylové skupiny a tam kde to připadá v úvahu alkylové části skupin, zahrnují methyl, ethyl, propyl zejména n-propyl a butyl zejména n-butyl. Alkenylové a alkynylové skupiny uváděné v souvislosti

02.10.02

s obecným vzorcem (I) výhodně obsahují 2 až 6 atomů uhlíku a ještě výhodněji 2 až 4 atomy uhlíku.

V případech, kde alkylová, alkenylová nebo alkynylová skupina, kruhová struktura nebo část je popisovaná jako substituovaná jedním nebo více substituenty, výhodně se tím rozumí že obsahuje 1 až 3 substituenty, ještě výhodněji jeden nebo dva substituenty.

Cykloalkylové skupiny uváděné v souvislosti se skupinami R^6 a R^7 výhodně znamenají C_{3-10}cykloalkylové skupiny, ještě výhodněji C_{3-7} cykloalkylové skupiny jako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a cykloheptyl. Ve sloučeninách podle vynálezu, kde cykloalkylová skupina je substituovaná, výhodné substituční skupiny zahrnují acetamido a mono- a dialkylamino a ještě výhodněji znamenají mono- a dialkylamino. Substituční skupina může být v kterékoli substituovatelné poloze cykloalkylového kruhu. Výhodně je cykloalkylový kruh substituovaný v poloze 1-.

Atomy halogenu uváděné v souvislosti se skupinami R^4 až R^7 výhodně znamenají atomy chloru nebo fluoru.

Ve sloučeninách podle vynálezu, ve kterých R^1, R^2 nebo R^3 znamená skupinu obecného vzorce

$$-(CH_2)_nR^6,$$

n může znamenat 0, 1, 2, 3, nebo 4, výhodně znamená 0, 1 nebo 2.

Ve sloučeninách podle vynálezu, kde R^6 znamená 3 až 7členný heterocyklický kruh, může být uvedený kruh R^6

02.10.02

nenasycený nebo nasycený a může znamenat například piperidyl, pyrrolidinyl, azetidinyl, aziridyl, piperazinyl, morfolinyl, thiomorfolinyl, pyrrolyl, imidazolyl, imidazolidinyl, pyrazolinyl, indolinyl, isoindolinyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolizinyl, isoindolizinyl, isoindolyl, indazolyl, purinyl, chinolizinyl, isochinolyl, chinolyl, ftalazinyl, naftyridinyl, chinoxalinyl, chinazolinyl, cinnolinyl, pteridinyl, chinuklidinyl, triazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl nebo thienyl, kde daná skupina může být nesubstituovaná nebo může být substituovaná jak je popsané výše. Ve výhodných sloučeninách podle vynálezu, ve kterých R^1, R^2 nebo R^3 znamená skupinu obecného vzorce

$$-(CH_2)_nR^6$$

a kde R^6 znamená 3- až 7členný heterocyklická kruh, R^6 znamená skupinu ze skupiny zahrnující pyridyl, piperidyl, piperazinyl, morfolinyl, triazolyl a tetrazolyl.

Ve výhodných sloučeninách podle vynálezu R^1 znamená vodík; C_1-C_4alkylovou skupinu; nebo skupinu obecného vzorce

$$-(CH_2)_nR^6$$

kde n znamená 0, 1 nebo 2 a R^6 znamená fenylovou, pyridylovou, nebo morfolinylovou skupinu. Nejvýhodněji R^1 znamená vodík nebo skupinu ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, propyl, pyridyl, pyridylmethyl, benzyl a N-morfolinylmethyl.

Ve výhodných sloučeninách podle vynálezu R^2 znamená:

02.10.02

C_1-C_5alkylovou skupinu, zejména C_1-C_4alkylovou skupinu; substituovanou C_1-C_5alkylovou skupinu; C_3-C_{10}cykloalkylovou skupinu; nebo skupinu obecného vzorce

$$-(CH_2)_nR^6$$

kde n znamená 0, 1 nebo 2 a R^6 znamená nesubstituovanou nebo substituovanou fenylovou nebo pyridylovou skupinu. Nejvýhodněji R^2 znamená skupinu ze skupiny zahrnující ethyl, propyl, butyl, isobutyl, pentyl, methoxyethyl, substituovaný nebo nesubstituovaný benzyl, a 3-pyridylmethyl.

Ve výhodných sloučeninách podle vynálezu R^3 znamená: C_1-C_4alkylovou skupinu; C_{3-10} cykloalkylovou skupinu; nebo skupinu obecného vzorce

$$-(CH_2)_nR^6$$

kde n znamená 0, 1 nebo 2 a R^6 znamená nesubstituovanou nebo substituovanou fenylovou nebo pyridylovou skupinu. Nejvýhodněji R^3 znamená skupinu ze skupiny zahrnující ethyl, propyl a butyl.

Ve sloučeninách podle vynálezu, ve kterých R^4 a R^5 společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří 3- až 7 členný kruh obsahující celkem 1 až 4 heteroatomy, může uvedený kruh být nasycený nebo nenasycený a výhodně znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující piperidyl, pyrrolidinyl, azetidinyl, aziridinyl, piperazinyl, [1,4]diazepan-1-yl, morfolinyl, thiomorfolinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, imidazolidinyl, pyrazolinyl, indolinyl a isoindolinyl, kde daná skupina může být nesubstituovaná nebo může být substituovaná jak je popsané výše. Je nutné si

02.10.02

uvědomit, že když substituent znamená alkylenovou skupinu, může být alkylenová skupina připojená k heterocyklickému kruhu v každých dvou substituovatelných polohách které mohou být v v polohách vedle sebe nebo v polohách spolu nesousedících. Jestliže obě substituovatelné polohy nejsou vedle sebe, alkylenová skupina pak tvoří můstkovou skupinu. Výhodně alkylenová skupina obsahuje 1 až 5 atomů uhlíku.

Ve výhodných sloučeninách podle vynálezu kruh vytvořený R^4, R^5 a atomem dusíku ke kterému jsou připojené znamená kruhovou skupinu ze skupiny zahrnující substituovaný nebo nesubstituovaný piperidyl, piperazinyl, [1,4]diazepan-1-yl, morfolinyl, pyrazolyl, azetidinyl, diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl nebo hexahydropyrrolo[2,1-a]pyrazinyl. Výhodné substituční skupiny znamenají skupiny ze skupiny zahrnující C_1-C_4alkyl, C_2-C_4alkenyl, karbamoyl, amino, di-C_1-C_4alkylamino, (2-hydroxyethyl)methylamino, hydroxy, 2,2,2-trifluorethanoyl, 2,2,2-trifluorethyl, formyl, a hydroxyalkylové, alkoxyalkylové a hydroxyalkoxyalkylové skupiny, kde alkylové části mají 1 až 4 atomy uhlíku. Nejvýhodněji R^4 a R^5 společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující 4-hydroxypiperidyl, 4-karbamoylpiperidyl, 3-karbamoylpiperidyl, piperazinyl, 4-methylpiperazinyl, 4-ethylpiperazinyl, 4-formylpiperazinyl, [1,4]-diazepan-1-yl, 4-methyl-[1,4]-diazepan-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazinyl, 4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]piperazinyl, morfolinyl, aminopyrazolyl, diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl, 5-methyldiazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl, 5-(2-hydroxyethyl)diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl, 3(S)-methylpiperazinyl, 3(R)-methylpiperazinyl, (3R,5S)-3,5-dimethylpiperazinyl, (2R,5S)-2,5-dimethylpiperazinyl, (2S,5R)-2,5-dimethylpiperazinyl, 3-dimethylaminoazetidinyl,

02.10.02

3-dimethylaminomethylazetidinyl, 4-allylpiperazinyl, 4-propylpiperazinyl, hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl, (3R,5S)-3,4,5-trimethylpiperazinyl, 4-(2-methoxyethyl)-piperazinyl, 4-(2-hydroxyethyl)[1,4]diazepan-1-yl, 4-(2-hydroxy-1-methylethyl)piperazinyl, 4-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)piperazinyl, 4-(2,2,2-trifluor-ethyl)piperazinyl, 4-(3-hydroxypropyl)piperazinyl, 4-(isopropyl)piperazinyl, 4-(2-ethoxyethyl)piperazinyl, 4-(2,2,2-trifluorethanoyl)piperazinyl, 3-hydroxyazetidinyl, 3-(2-hydroxyethyl)methylaminoazetidinyl a 4-(2-hydroxyethyl)-piperidyl.

Ve sloučeninách podle vynálezu, kde R^4 a R^5 každý nezávisle znamená vodík nebo amidinovou skupinu nebo alkylovou, alkenylovou nebo alkynylovou skupinu která může být nesubstituovaná nebo může být substituovaná jednou více skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, alkoxy, alkylthio, amino, mono- nebo dialkylamino. R^4 a R^5 výhodně znamenají vodík nebo C_1-C_4 alkylovou skupinu která je nesubstituovaná nebo je substituovaná hydroxylovou nebo dimethylaminoskupinou, propynylovou nebo amidinovou skupinu, nejvýhodněji R^4 a R^5 každý nezávisle znamená vodík nebo skupinu ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, propyl, hydroxyethyl, dimethylaminoethyl, propynyl, dimethylaminopropyl a amidino.

Ve sloučeninách podle vynálezu, kde R^4 znamená vodík nebo alkylovou skupinu a R^5 znamená skupinu obecného vzorce

$$-(CH_2)_nR^7$$

n může znamenat 0, 1, 2, 3 nebo 4, výhodně 0, 1, 2 nebo 3.

02.10.02

Ve sloučeninách podle vynálezu kde R^7 znamená 3- až 7členný heterocyklický kruh, R^7 může znamenat nenasycený nebo nasycený kruh a může znamenat například skupinu ze skupiny zahrnující piperidyl, pyrrolidyl, azetidinyl, aziridinyl, piperazinyl, morfolinyl, thiomorfolinyl, pyrrolyl, imidazolyl, imidazolidinyl, pyrazolinyl, indolinyl, isoindolinyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolizinyl, isoindolizinyl, indolyl, indazolyl, purinyl, chinolizinyl, isochinolyl, chinolyl, ftalazinyl, naftyridinyl, chinoxalinyl, chinazolinyl, cinnolinyl, pteridinyl, chinuklidinyl, triazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl nebo thienyl, kde daná skupina může být substituovaná nebo nesubstituovaná. Alterantivně může R^7 znamenat nesubstituovanou nebo substituovanou cykloalkylovou nebo fenylovou skupinu jak je popsané výše.

Ve výhodných sloučeninách podle vynálezu R^4 znamená vodík nebo C_1-C_4alkylovou skupinu a R^5 znamená skupinu obecného vzorce

$$-(CH_2)_nR^7$$

kde n znamená 0, 1, 2, nebo 3 a R^7 znamená skupinu ze skupiny zahrnující pyridyl, piperidyl, piperazinyl, morfolinyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrrolidinyl, 1-ethylaminocyklohex-1-yl, 1-dimethylaminocyklohex-1-yl, 1-ethylaminocyklohept-1-yl, 1-diethylaminocyklohept-1-yl, 3,4-dimethoxyfenyl, 1-methyl-4-fenylpiperidin-4-yl, imidazoyl, 1-methylpiperidin-4-yl, tetrahydrofuranyl, 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl, 4-hydroxypiperidin-4-yl, 1-acetamidocyklohept-1-yl, 1-methyl-3-azetidinyl a 4-methylpiperazin-1-yl. Nejvýhodnější jsou sloučeniny, ve kterých R^4 znamená vodík nebo methylovou nebo ethylovou

02.10.02

skupinu a R^5 znamená skupinu ze skupiny zahrnující pyridyl, 1-morfolinylethyl, 1-piperidylethyl, 1-morfolinylpropyl, 1-pyrrolidylethyl, 1-ethylaminocyklohexylmethyl, 1-ethylaminocykloheptylmethyl, 1-diethylaminocyklohexylmethyl, 1-diethylaminocykloheptylmethyl, 2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl, 1-methyl-4-fenylpiperidin-4-ylmethyl, 1H-[1,2,4]triazol-3-yl, pyridin-4-ylmethyl, 2-pyridin-2-ylethyl, 3-imidazol-1-ylpropyl, 1-methylpiperidin-4-yl, tetrahydrofuran-2-ylmethyl, 2,2,6,6-tetramethylpiperidin--4-ylmethyl, 1-acetamidocyklohept-1-ylmethyl, 1-methylazetidin-3-yl a 4-methylpiperazin-1-yl.

Významné jsou sloučeniny uvedené v níže uvedené skupině:

6-ethyl-8-[5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-2-propoxy-fenyl]-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on,

8-[2-butoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-6--ethyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on,

8-[5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-6--propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on,

8-{5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-sulfonyl]-2-propoxy-fenyl}-6-propyl-6,9-dihydro[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on,

8-[5-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-sulfonyl)-2-propoxy-fenyl]-6-propyl-6,9-dihydro[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on,

6-butyl-8-{5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-sulfonyl]-2--propoxyfenyl}-6,9-dihydro[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on a

3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-

02.10.02

-i]purin-8-yl)-4-propoxy-N-pyridin-4-ylbenzensulfonamid,

8-[5-((S)-3-methylpiperazin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]--6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on,

8-[5-((1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2--sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]-triazolo[3,4-i]purin-5-on,

8-[5-(3-dimethylaminomethylazetidin-1-sulfonyl)-2--propoxyfenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4--i]purin-5-on,

8-[5-((3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-sulfonyl)-2--propoxyfenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]-purin-5-on,

N-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropyl)-3-(oxopropyl--6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxy-benzensulfonamid,

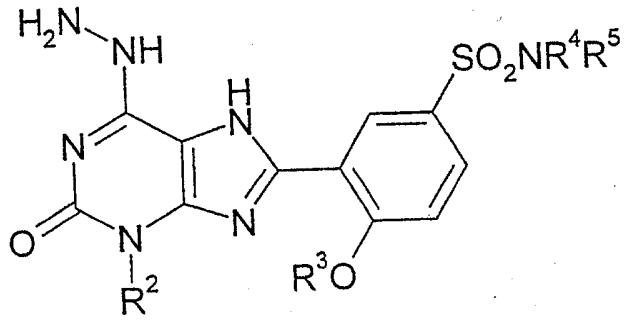
8-{5-[4-(2-hydroxyethyl)-[1,4]diazepan-1-sulfonyl]-2--propoxyfenyl}-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]-purin-5-on,

8-{5-[4-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)piperazin-1--sulfonyl]-2-propoxyfenyl}-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]-triazolo[3,4-i]purin-5-on,

6-butyl-8-{5-[4-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)piperazin--1-sulfonyl]-2-propoxyfenyl}-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on.

02.10.02

Dalším rysem vynálezu je, že zahrnuje způsob přípravy 8-fenyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-onů obecného vzorce (I) reakcí odpovídajícího hydrazinopurinového derivátu obecného vzorce (II)



(II)

(kde R^2, R^3, R^4 a R^5 mají výše uvedený význam) s odpovídající karboxylovou kyselinou obecného vzorce (III)

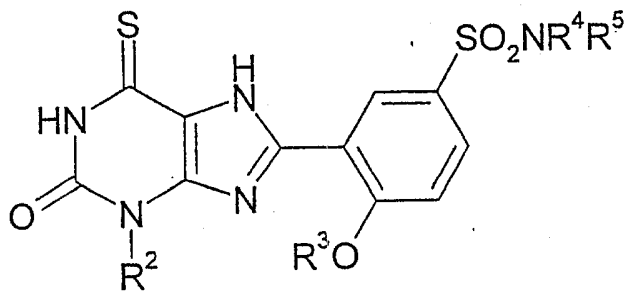
R^1-CO_2H

(III)

(kde R^1 má výše uvedený význam) nebo s jejím reaktivním derivátem. Příklady výhodných reaktivních derivátů karboxylové kyseliny (III) zahrnují halogenid kyseliny, její ortoester nebo anhydrid. Reakci je možné provést v rozpouštědle, výhodně v polárním aprotickém rozpouštědle jako je N,N-dimethylformamid, dioxan, aceton nebo tetrahydrofuran, v přítomnosti organické baze, výhodně aminové baze jako je triethylamin a při teplotě od 15 °C do teploty varu použitého rozpouštědla. Reakci je také možné provést v nepřítomnosti rozpouštědla, kdy se použije přebytek karboxylové kyseliny (III) nebo reaktivního derivátu karboxylové kyseliny (III) a směs se zahřívá při teplotě od 40 °C do teploty varu směsi. Získaný derivát 8-fenyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-onu se pak izoluje způsoby v oboru známými.

02.10.02

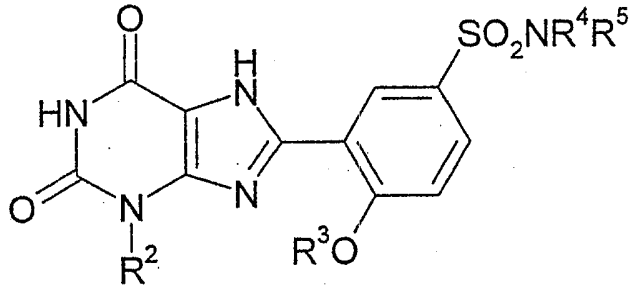
Hydrazinopuriny obecného vzorce (II) je možné připravit reakcí 6-thioxopurinů obecného vzorce (IV)



(IV)

(kde R^2, R^3, R^4 a R^5 mají výše uvedený význam) hydrazinem hydrátem při teplotě od 80 do 150 °C.

6-thioxopuriny obecného vzorce (IV) se připraví reakcí 8-fenylxanthinů obecného vzorce (V)



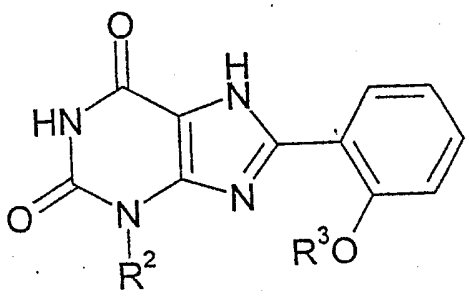
(V)

(kde R^2, R^3, R^4 a R^5 mají význam uvedený výše) se sirníkem fosforečným nebo s Lawessonovým činidlem (2,4-bis-(4-methoxyfenyl)-1,3-dithia-2,4-difosfetan-2,4-disulfid). Reakce se výhodně provede v rozpouštědle jako je benzen, toluen, dioxan nebo pyridin, při teplotě od 40 °C do teploty varu rozpouštědla.

8-fenylxanthiny obecného vzorce (V) se připraví z

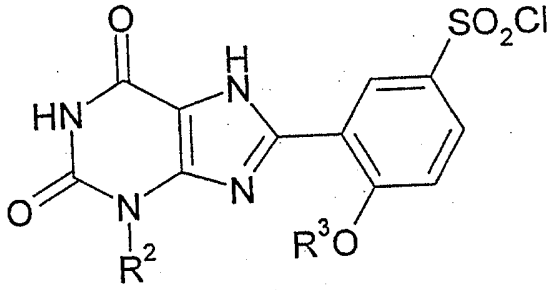
02.10.02

odpovídající sloučeniny obecného vzorce (VI)



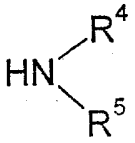
(VI)

(kde R^2 a R^3 mají význam uvedený výše) reakcí s kyselinou chlorsulfonovou (výhodně v přebytku), výhodně v atmosféře dusíku při teplotě od -5 °C do 10 °C kde jako rozpouštědlo působí použitá kyselina chlorsulfonová. Uvedeným způsobem se připraví sulfonylchlorid obecného vzorce (VII)



(VII)

kde R^2 a R^3 mají význam uvedený výše, který další reakcí s odpovídajícím aminem (VIII)



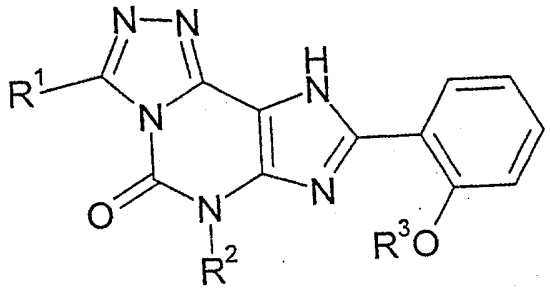
(VIII)

kde R^4 a R^5 mají výše uvedený význam, poskytuje 8-fenylxanthinový derivát obecného vzorce (VI). Reakce se

02.10.02

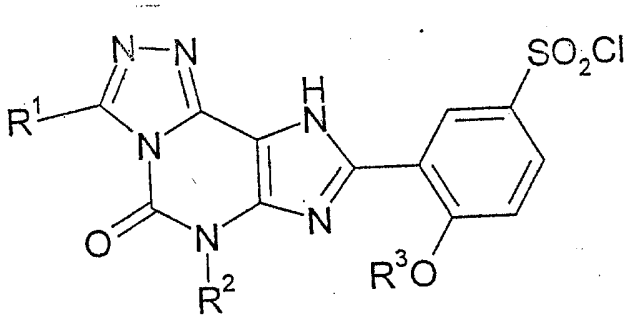
provede v organickém rozpouštědle, výhodně v polárním aprotickém organickém rozpouštědle jako je dioxan, dichlormethan nebo tetrahydrofuran, při teplotě od 10 °C do teploty varu použitého rozpouštědla, v přítomnosti organické baze, výhodně aminové baze jako je triethylamin.

Deriváty 8-fenyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-onů obecného vzorce (I) je také možné připravit způsobem podle dalšího aspektu vynálezu z odpovídajícího fenylxanthinu obecného vzorce (IX)



(IX)

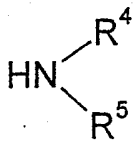
(kde R^1, R^2 a R^3 mají výše uvedený význam) reakcí s kyselinou chlorsulfonovou (výhodně v přebytku), výhodně v atmosféře dusíku při teplotě od -5 °C do 10 °C kde rozpouštědlem je stejná kyselina chlorsulfonová. Uvedeným způsobem se připraví sulfonylchlorid obecného vzorce (X)



(X)

02.10.02

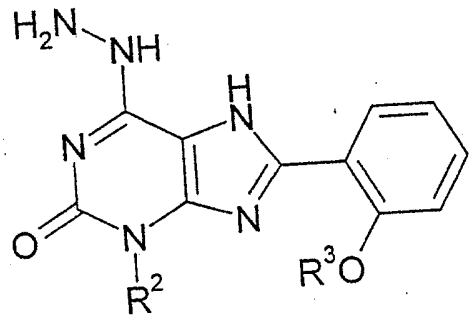
kde R^1, R^2 a R^3 mají význam uvedený výše, který další reakcí s odpovídajícím aminem (VIII)



(VIII)

kde R^4 a R^5 mají výše uvedený význam, poskytuje derivát 8-fenyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-onu obecného vzorce (I). Reakce se provede v organickém rozpouštědle, výhodně v polárním aprotickém organickém rozpouštědle jako je dioxan, dichlormethan nebo tetrahydrofuran, při teplotě od 10 °C do 40 °C v přítomnosti organické baze, výhodně aminové baze jako je triethylamin. Získaný derivát 8-fenyl-6,9--dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-onu se pak izoluje způsoby v oboru známými.

Meziproduktové sloučeniny obecného vzorce (IX) je možné připravit reakcí odpovídajícího hydrazinopurinového derivátu obecného vzorce (XI)



(XI)

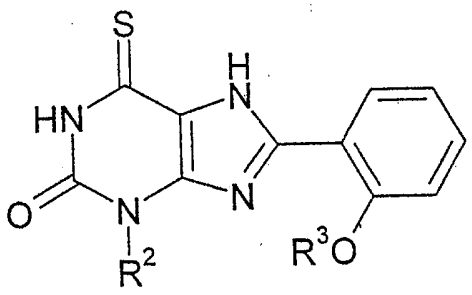
(kde R^2 a R^3 mají výše uvedený význam) a odpovídající karboxylové kyseliny obecného vzorce (III)

02.10.02

R^1-CO_2H
(III)

(kde R^1 má výše uvedený význam) nebo jejího reaktivního meziproduktu. Výhodné reaktivních deriváty karboxylové kyseliny (III) zahrnují halogenid kyseliny, její ortoester nebo anhydrid. Reakci je možné provést v rozpouštědle, výhodně v polárním aprotickém rozpouštědle jako je N,N-dimethylformamid, dioxan, aceton nebo tetrahydrofuran, v přítomnosti organické baze, výhodně aminové baze jako je triethylamin a při teplotě od 15 °C do 40 °C. Reakci je také možné provést v nepřítomnosti rozpouštědla, kdy se použije přebytek karboxylové kyseliny (III) nebo reaktivního derivátu karboxylové kyseliny (III) a směs se zahřívá při teplotě od 40 °C do teploty varu směsi.

Hydrazinopuriny obecného vzorce (XI) se připraví reakcí 6-thioxopurinů obecného vzorce (XII)

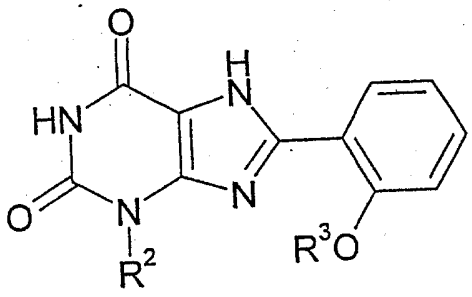


(XII)

(kde R^2 a R^3 mají výše uvedený význam) hydrazinem hydrátem při teplotě od 80 °C do 150 °C.

6-thioxopuriny obecného vzorce (XII) se připraví reakcí 8-fenylxanthinů obecného vzorce (VI)

02.10.02



(VI)

(kde R^2 a R^3 mají výše uvedený význam) se sirníkem fosforečným nebo s Lawessonovým činidlem (2,4-bis-(4-methoxy-fenyl)-1,3-dithia-2,4-difosfetan-2,4-disulfid). Reakce se výhodně provede v rozpouštědle jako je benzen, toluen, dioxan nebo pyridin, při teplotě od 40 °C do teploty varu rozpouštědla.

8-fenylxanthiny obecného vzorce (VI) je možné připravit reakcí odpovídajících 5,6-diaminouracilů a odpovídajících derivátů kyseliny salicylové způsoby v oboru známými, jako například podle práce autorů Hamilton H.W. a sp., J.Med.Chem., 1985, 28, 1071-1079 a prací v ní citovaných.

Deriváty 8-fenyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]-purin-5-onu obecného vzorce (I) je možné převést obecné známými způsoby na farmaceuticky přijatelné sole, výhodně adiční sole s kyselinami, zpracováním s organickými nebo s anorganickými kyselinami jako je kyselina fumarová, vinná, jantarová nebo chlorovodíková. Rovněž deriváty 8-fenyl--6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-onu obecného vzorce (I) které obsahují kyselou skupinu lze převést na jejich farmakologicky přijatelné sole reakcí s hydroxidem alkalického kovu jako jsou hydroxid sodný nebo draselný nebo s organickou bazí. Adiční soli s kyselinami nebo s bazemi lze převést substituční reakcí s vhodnými farmaceuticky přijatelnými protiiony s použitím způsobů v oboru obecně známých.

02.10.02

Fosfodiesteráza specifická k cyklickému GMP (PDE-5) byla izolovaná z lyzátů lidských trombocytů chromatografií na měničích iontů s použitím kolony Mono-Q. Aktivita enzymu se stanoví s použitím 0,25 mM [3H]-cyklického GMP jako substrátu. Přečištění enzymu a vyhodnocení inhibiční aktivity vůči PDE-5 sloučenin podle vynálezu bylo provedeno v zásadě způsobem popsaným v práci autorů Griswood a sp., Br.J.Pharmacol., 1992, 105, 985-991. Výsledky jsou uvedené v tabulce 1.

Tabulka 1

Příklad	IC_{50} (nM)
4	11
6	13
17	1,5
18	14
22	3,7
27	4
43	4
86	1,4
89	0,51
91	0,97
93	0,85
101	0,54
105	0,34
108	1,6
138	0,84

Jak je zřejmé z tabulky 1, sloučeniny obecného vzorce (I) jsou účinné inhibitory fosfodiesterasy specifické na cyklický GMP (PDE-5). Výhodné deriváty 8-fenyl-6,9-dihydro-[1,2,4]-

triazolo[3,4-i]purin-5-onu podle vynálezu mají hodnotu IC_{50} pro inhibici PDE-5 (při stanovení výše popsaným způsobem) menší než 30 nM, výhodně menší 20 nm a nejvýhodnější sloučeniny mají tuto hodnotu menší než 15 nM. Deriváty 8-fenyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-onu podle vynálezu jsou vhodné pro léčbu stabilní, nestabilní a variantní anginy, hypertenze, plicní hypertenze, kongestivního srdečního selhání, selhání ledvin, aterosklerózy, stavů se sníženou funkcí krevních cév, poruch funkce periferních cév, vaskulárních chorob (např. Raynaudova syndromu), mrtvice, bronchitidy, chronického astma, alergického astma, alergické rýmì, glaukomu, erektilní dysfunkce mužů, sexuální dysfunkce žen a chorob charakterizovaných poruchami střevní motility např. syndromu dráždivého tračníku.

Na základě výše uvedených zjištění je možné deriváty 8-fenyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-onu podle vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné sole a farmaceutické kompozice obsahující danou sloučeninu a/nebo její sole, použít ve způsobu léčby lidského organizmu, kde uvedený způsob zahrnuje podávání derivátu 8-fenyl-6,9--dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-onu podle vynálezu nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole pacientovi kterého je potřebné léčit.

Vynález rovněž poskytuje farmaceutické kompozice které obsahují jako účinnou složku nejméně jeden derivát 8-fenyl--6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-onu obecného vzorce (I) nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl ve spojení s farmaceuticky přijatelnou přísadou jako je nosič nebo ředidlo. Obsah účinné složky může být v rozmezí 0,001 % až 99 % hmotnostních, výhodně je 0,01 % až 90 % hmotnostních vzhledem k hmotnosti kompozice v závislosti na podstatě přípravku a na

02.10.02

tom, zda před aplikací se provádí další ředění. Výhodně jsou uvedené kompozice ve formě přípravků vhodných pro orální, topické, nasální, rektální, perkutánní nebo injekční podání.

Farmaceuticky přijatelné přísady které se mísí s účinnou sloučeninou nebo s farmaceuticky přijatelnými solemi účinné sloučeniny k získání kompozic podle vynálezu jsou v oboru obecně známé a druhy konkrétně použitých přísad závisí mezi jiným na zamýšleném způsobu podání těchto přísad.

Kompozice podle vynálezu jsou výhodně ve formě vhodné pro injekční podání a pro perorální podání. Pro orální podání mohou být kompozice podle vynálezu ve formě tablet, tablet s prodlouženým účinkem, sublingválních tablet, tobolek nebo ve formě tekutých přípravků, jako jsou směsi, tinktury, sirupy nebo suspenze, obsahující sloučeninu podle vynálezu; uvedené přípravky je možné připravit způsoby v oboru obecně známými.

Redidla která je možné použít při přípravě kompozic podle vynálezu zahrnují tekutá a tuhá ředidla která jsou kompatibilní s účinnou složkou a současně s barvivy a prostředky pro korekci chutě vůně které se použijí v případě potřeby. Tablety nebo tobolky vhodně obsahují mezi 2 a 500 mg účinné složky nebo ekvivalentní množství její soli.

Tekuté kompozice vhodné pro orální podání mohou být ve formě roztoků nebo suspenzí. Roztoky mohou být roztoky vodné obsahující rozpustnou sůl nebo jiný derivát účinné sloučeniny ve spojení například se sacharosou a tvořící tak sirup. Suspenze mohou obsahovat nerozpuštěnou účinnou sloučeninu podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl ve spojení s vodou a suspendačním prostředkem nebo prostředkem pro korekci chuti a vůně.

02.10.02

Kompozice pro parenterální injekční podání je možné připravit z rozpustných solí, které mohou být nebo nemusí být v lyofilizovaném stavu, a které je možné rozpustit v apyrogenním vodném médiu nebo v jiném vhodné tekutině pro parenterální injekční podání.

Účinné dávky jsou obvykle v rozmezí 10-600 mg účinné složky denně. Denní dávka může být podaná jednou denně, nebo je možné ji podat ve více denních podáních výhodně v rozmezí 1 až 4 podání.

Přípravu sloučenin podle vynálezu a meziproduktů potřebných pro jejich přípravu znázorňují následující příklady (zahrnující i příklady příprav 1-37), které však žádným způsobem neomezují rozsah vynálezu.

Spektra ^1H nukleární magnetické rezonance byla změřena na spektrometru Varian Gemini 300. Hmotnostní spektra s nízkým rozlišením (m/z) byla změřena na spektrometru Micromass ZMD s použitím ionizace ESI. Teploty tání byly změřené na přístroji Perkin Elmer DSC-7. Chromatografie byly provedené na přístroji Waters 2970 s použitím kolony Symmetry C18 (2,1 x 10 mm), 3,3 μm). Jako mobilní fáze byla použita směs rozpouštědel (A) obsahující kyselinu mravenčí (0,4 ml), amoniak (0,1 ml), methanol (500 ml) a acetonitril (500 ml) a směs (B) obsahující kyselinu mravenčí (0,46 ml), amoniak (0,115 ml) a vodu (1000 ml): s průběhem nejprve 0 % až 95 % B během 20 minut a pak 4 minuty s obsahem 95 % B. Opětovné ustalování rovnováhy mezi dvěma nástřiky probíhalo 5 minut. Průtoková rychlost byla 0,4 ml/min. Nastřikovaný objem 5 μl. Detekce byla provedena detektorem s diodovým polem s vyhodnocením při 210 nm.

02.10.02

Příklady provedení vynálezu

Příklady příprav

Příprava 1
8-(2-ethoxyfenyl)-6-ethyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]-purin-5-on

a) K míchanému roztoku 5,6-diamino-1-ethyl-1H-pyrimidin--2,4-dionu (10,4 g, 61 mmol) a triethylaminu (9,8 ml, 65 mmol) v dimethylformamidu (250 ml) se přidá po kapkách roztok 2-ethoxybenzoylchloridu (12,0 g, 65 mmol) v dimethylformamidu (10 ml). Získaná směs se míchá 20 hodin při teplotě místnosti a pak se odpaří za sníženého tlaku. Přidá se vodný roztok hydroxidu sodného (1 mol/l, 98 ml, 98 mmol) a směs se zahřívá při teplotě zpětného toku 6 hodin. Získaný roztok se okyselí kyselinou chlorovodíkovou (1 mol/l), sraženina se oddělí a vysuší se za pomoci odsávání a získá se tak ve formě béžově zbarvené tuhé hmoty 8-(2-ethoxyfenyl)-3-ethyl-3,7-dihydro-purin-2,6-dion (7,0 g, 72 %).

b) K míchané suspenzi sloučeniny připravené ve výše uvedeném stupni (7,0 g, 23,3 mmol) v pyridinu (115 ml) se přidá sirník fosforečný (5,5 g, 12,4 mmol), získaná směs se míchá 3 hodiny při teplotě zpětného toku a pak se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje s kyselinou chlorovodíkovou (2 mol/l, 100 ml), sraženina se odfiltruje a vysušením ve vakuu se získá 8-(2-ethoxyfenyl)-3-ethyl-6--merkapto-3,7-dihydropurin-2-on (6,9 g, 95 %) ve formě bledé hnědé tuhé hmoty.

c) Míchaná směs sloučeniny připravené výše (6,9 g, 21,8 mmol) a hydrazinu monohydrátu (100 ml) se zahřívá 3

02.10.02

hodiny při 130 °C. Získaná směs se ochladí, sraženina se odfiltruje a promyje se vodou a ethanolem a vysušením ve vakuu se získá ve formě špinavě bílé tuhé hmoty (6,6 g, 97 %) 8-(2-ethoxyfenyl)-3-ethyl-6-hydrazino-3,7-dihydropurin-2-on.

d) Míchaná směs sloučeniny připravené výše (6,6 g, 21,0 mmol) a kyseliny mravenčí (110 ml) se zahřívá 2 hodiny při teplotě zpětného toku. Získaný roztok se zahustí ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi dichlormethan a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, potom se organická fáze oddělí, promyje se vodou, vysuší se ($MgSO_4$) a odpařením za sníženého tlaku se ve formě špinavě bílého tuhého produktu (5,4 g, 79 %) získá titulní sloučenina.

d (DMSO-d_6): 1,38 (3H, t), 1,49 (3H, t), 4,27 (4H, m), 7,08 (1H, t), 7,21 (1H, d), 7,47 (1H, t), 7,97 (1H, d), 9,21 (1H, s).

Příprava 2
4-ethoxy-3-(6-ethyl-5-oxo-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)benzensulfonylchlorid

K čisté ledem chlazené kyselině chlorsulfonové (16 ml) se přidá po částech titulní sloučenina podle přípravy 1 (5,4 g, 16,6 mmol) a získaná směs se míchá při 0 °C 30 minut a pak přes noc při teplotě místnosti. Pak se reakční směs opatrně vlije do ledové vody a sraženina se odfiltruje a vysušením za sníženého tlaku se ve formě bílého tuhého produktu (6,4 g, 91 %) získá titulní sloučenina.

d (DMSO-d_6): 1,42 (6H, m), 4,33 (2H, q), 4,42 (2H, q), 7,23 (1H, d), 7,73 (1H, d), 8,39 (1H, s), 9,59 (1H, s).

Příprava 3
6-ethyl-8-(2-propoxyfenyl)-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]-purin-5-on

Připraví se způsobem popsaným v přípravě 1 ve formě bílého tuhého produktu (v celkovém výtěžku 51 %) z 5,6-diamino-1-ethyl-1H-pyrimidin-2,4-dionu a 2-propoxybenzoylchloridu.

d (DMSO-d_6): 1,15 (t,3H), 1,51 (t, 3H), 2,05 (m, 2H), 4,22 (t, 2H), 4,44 (q, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,42 (t, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 11,40 (bs, 1H).

Příprava 4
3-(6-ethyl-5-oxo-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-i]-purin-8-yl)-4-propoxybenzensulfonylchlorid

Připraví se způsobem popsaným v přípravě 2 ve formě bílého tuhého produktu (v celkovém výtěžku 74 %) z produktu připraveného podle přípravy 3.

d (DMSO-d_6): 0,95 (t, 3H), 1,39 (t, 3H), 1,82 (m, 2H), 4,33 (m, 4H), 7,22 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 14,4 (bs, 1H).

Příprava 5
8-(2-butoxyfenyl)-6-ethyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]-purin-5-on

Připraví se způsobem popsaným v přípravě 1 ve formě bílého tuhého produktu (v celkovém výtěžku 70 %) z 5,6-diamino-1-ethyl-1H-pyrimidin-2,4-dionu a 2-butoxybenzoylchloridu.

02.10.02

d (DMSO-d_6): 1,05 (t, 3H), 1,51 (m, 5H), 1,95 (m, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,45 (q, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,42 (t, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 11,55 (bb, 1H).

Příprava 6
4-butoxy-3-(6-ethyl-5-oxo-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)benzensulfonylchlorid

Připraví se způsobem popsaným v přípravě 2 ve formě bílého tuhého produktu (v celkovém výtěžku 42 %) z titulní sloučeniny podle přípravy 5.

d (DMSO-d_6): 0,95 (t, 3H), 1,40 (m, 5H), 1,80 (m, 2H), 4,32 (m, 4H), 7,22 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 13,0 (bs, 1H).

Příprava 7
8-(2-ethoxyfenyl)-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]-purin-5-on

Připraví se způsobem popsaným v přípravě 1 ve formě bílého tuhého produktu (v celkovém výtěžku 28 %) z 5,6-diamino-1-propyl-1H-pyrimidin-2,4-dionu a 2-ethoxybenzoylchloridu.

d (DMSO-d_6): 0,96 (3H, t), 1,41 (3H, t), 1,83 (2H, m), 4,18 (2H, t), 4,28 (2H, q), 7,09 (1H, t), 7,20 (1H, d), 7,46 (1H, t), 7,93 (1H, d), 9,21 (1H, s).

Příprava 8
4-ethoxy-3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)benzensulfonylchlorid

02.10.02

Připraví se způsobem popsaným v přípravě 2 ve formě bílého tuhého produktu (v celkovém výtěžku 73 %) z titulní sloučeniny podle přípravy 7.

d (DMSO-d_6): 0,99 (3H, t), 1,42 (3H, t), 1,89 (2H, m), 4,22 (2H, t), 4,32 (2H, q), 7,19 (1H, d), 7,69 (1H, d), 8,26 (1H, s), 9,33 (1H, s).

Příprava 9
8-(2-propoxyfenyl)-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem popsaným v přípravě 1 ve formě béžově zbarveného tuhého produktu (v celkovém výtěžku 21 %) z 5,6-diamino-1-propyl-1H-pyrimidin-2,4-dionu a 2-propoxybenzoylchloridu.

d (DMSO-d_6): 0,96 (3H, t), 0,99 (3H, t), 1,83 (4H, m), 4,17 (4H, t), 7,10 (1H, t), 7,22 (1H, d), 7,49 (1H, t), 7,96 (1H, d), 9,22 (1H, s).

Příprava 10
3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxybenzensulfonylchlorid

Připraví se způsobem popsaným v přípravě 2 ve formě bílého tuhého produktu (v celkovém výtěžku 100 %) z titulní sloučeniny podle přípravy 9.

d (DMSO-d_6): 0,98 (6H, m), 1,88 (4H, m), 4,26 (4H, m), 7,23 (1H, d), 7,71 (1H, d), 8,30 (1H, s), 9,50 (1H, s).

02.10.02

Příprava 11
6-butyl-8-(2-ethoxyfenyl)-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-
-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem popsaným v přípravě 1 ve formě špinavě bílého tuhého produktu (v celkovém výtěžku 49 %) z 5,6-diamino-1-butyl-1H-pyrimidin-2,4-dionu a 2-ethoxybenzoylchloridu.

d ($CDCl_3$): 1,02 (3H, t), 1,48 (2H, m), 1,63 (3H, t), 1,88 (2H, m), 4,39 (4H, m), 7,07 (1H, d), 7,16 (1H, t), 7,42 (1H, d), 8,41 (1H, d), 8,93 (1H, s), 11,37 (1H, bs).

Příprava 12
3-(6-butyl-5-oxo-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-
[3,4-i]purin-8-yl)-4-ethoxybenzensulfonylchlorid

Připraví se způsobem popsaným v přípravě 2 ve formě bílého tuhého produktu (v celkovém výtěžku 90 %) z titulní sloučeniny podle přípravy 11.

d ($CDCl_3$): 0,96 (3H, t), 1,42 (5H, m), 1,82 (2H, m), 4,28 (2H, t), 4,39 (2H, q), 7,20 (1H, d), 7,72 (1H, d), 8,29 (1H, s), 9,43 (1H, s).

Příprava 13
6-butyl-8-(2-propoxyfenyl)-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-
-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem popsaným v přípravě 1 ve formě béžově zbarveného tuhého produktu (v celkovém výtěžku 41 %) z 5,6-diamino-1-butyl-1H-pyrimidin-2,4-dionu a 2-propoxybenzoylchloridu.

02.10.02

d ($CDCl_3$): 1,03 (3H, t), 1,12 (3H, t), 1,50 (2H, m), 1,90 (2H, m), 2,05 (2H, m), 4,26 (2H, t), 4,39 (2H, t), 7,12 (2H, m), 7,43 (1H, t), 8,40 (1H, d), 8,95 (1H, s), 11,36 (1H, m).

Příprava 14
3-(6-butyl-5-oxo-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxybenzensulfonylchlorid

Připraví se způsobem popsaným v přípravě 2 ve formě bílého tuhého produktu (v celkovém výtěžku 86 %) z titulní sloučeniny podle přípravy 13.

d ($CDCl_3$): 1,05 (6H, m), 1,50 (2H, m), 1,95 (4H, m), 4,40 (4H, m), 7,73 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,82 (1H, s), 9,05 (1H, s).

Příprava 15
8-(2-butoxyfenyl)-6-butyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo--[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem popsaným v přípravě 1 ve formě béžově zbarveného tuhého produktu (v celkovém výtěžku 22 %) z 5,6-diamino-1-butyl-1H-pyrimidin-2,4-dionu a 2-butoxybenzoylchloridu.

d ($CDCl_3$): 1,02 (6H, m), 1,55 (4H, m), 1,95 (4H, m), 4,35 (4H, m), 7,10 (2H, m), 7,42 (1H, m), 8,40 (1H, d), 8,95 (1H, s), 11,43 (1H, bs).

Příprava 16
4-butoxy-3-(6-butyl-5-oxo-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)benzensulfonylchlorid

02.10.02

Připraví se způsobem popsaným v přípravě 2 ve formě bílého tuhého produktu (v celkovém výtěžku 77 %) z titulní sloučeniny podle přípravy 15.

d ($CDCl_3$): 1,03 (6H, m), 1,52 (4H, m), 1,95 (4H, m), 4,41 (4H, m), 7,25 (1H, d), 8,09 (1H, d), 8,95 (1H, s), 9,03 (1H, s), 11,94 (1H, bs).

Příprava 17
3-methyl-8-(2-propoxyfenyl)-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]-triazolo[3,4-i]purin-5-on

Směs 8-(2-propoxyfenyl)-3-propyl-6-hydrazino-3,7-dihydro-purin-2-onu (1,0 g, 2,9 mmol, viz příprava 9) a triethyl-ortoacetátu (10 ml) se zahřívá při teplotě zpětného toku 2 hodiny. Vzniklá směs se ochladí, sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a ethanolem, a vysušením ve vakuu se ve formě špinavě bílého tuhého produktu získá titulní sloučenina (0,82 g, 77 %).

d ($DMSO-d_6$): 0,92 (3H, t), 0,96 (3H, t), 1,82 (4H, m), 2,77 (3H, s), 4,24 (4H, m), 7,08 (1H, t), 7,20 (1H, d), 7,45 (1H, t), 7,92 (1H, d).

Příprava 18
3-(3-methyl-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxybenzensulfonylchlorid

Připraví se způsobem popsaným v přípravě 2 ve formě bílého tuhého produktu (v celkovém výtěžku 88 %) z titulní sloučeniny podle přípravy 17.

d ($CDCl_3$): 1,10 (4H, m), 1,96 (2H, m), 2,09 (2H, m), 2,96

02.10.02

(3H, s), 4,32 (2H, t), 4,48 (2H, t), 7,28 (1H, d), 8,09 (1H, d), 9,07 (1H, s), 11,8 (1H, bs).

Příprava 19
6-hydrazino-8-[5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-3-propyl-3,7-dihydropurin-2-on

a) K míchanné suspenzi 8-[5-(4-methylpiperazin-1--sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-3-propyl-3,7-dihydropurin-2,6-dionu (1,5 g, 23,3 mmol) v pyridinu (15 ml) se po částech přidá sirník fosforečný (0,7 g, 3,1 mmol) a získaná směs se míchá 3 hodiny při teplotě zpětného toku a pak se odpařením za sníženého tlaku získá surový 8-(2-propoxyfenyl)-3-propyl--6-merkapto-3,7-dihydropurin-2-on (1,38 g), který se přímo použije v následujícím stupni.

d (DMSO-d_6): 0,89 (3H, t), 1,03 (3H, t), 1,75 (2H, m), 1,82 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,37 (4H, m), 2,92 (4H, m), 3,97 (2H, t), 4,20 (2H, t), 7,42 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,16 (1H, s), 12,34 (1H, bs), 12,67 (1H, bs).

b) Míchaná směs sloučeniny připravené ve výše uvedeném stupni (1,38 g) a hydrazinu monohydrátu (15 ml) se zahřívá 3 hodiny při 130 °C. Získaná směs se ochladí a sraženina se oddělí filtrací a promyje se vodou a ethanolem, a následným vysušením ve vakuu se získá ve formě špinavě bílého tuhého produktu (1,08 g, 70% celkový výtěžek) 6-hydrazino-8-[5-(4--methylpiperazin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-3-propyl-3,7--dihydropurin-2-on (1,08 g, 70% celkový výtěžek).

d (DMSO-d_6): 0,89 (3H, t), 1,04 (3H, m), 1,70 (2H, m), 1,89 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,36 (4H, m), 2,91 (4H, m), 3,96 (2H, m), 4,28 (2H, m), 7,51 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,51 (1H, s).

02.10.02

Příprava 20
6-hydrazino-8-[5-(piperazin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-3-
-propyl-1,3,6,7-tetrahydropurin-2-on

Připraví se způsobem popsaným pro přípravu 19 z 8-[5-(piperazin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-3-propyl-3,7-dihydropurin-2,6-dionu ve formě béžově zbarveného tuhého produktu (10% celkový výtěžek).

d (DMSO-d_6): 0,89 (3H, t), 1,06 (3H, m), 1,72 (2H, m), 1,91 (2H, m), 2,71 (4H, m), 2,82 (4H, m), 3,96 (2H, m), 4,28 (2H, m), 7,51 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,52 (1H, s).

Příprava 21
6-hydrazino-8-[5-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-sulfonyl)-2-
-propoxyfenyl]-3-propyl-1,3,6,7-tetrahydropurin-2-on

Připraví se způsobem popsaným pro přípravu 19 z 8-[5-(4-methyl-[1,4-diazepan-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-3-propyl-3,7-dihydropurin-2,6-dionu ve formě špinavě bílého tuhého produktu (91% celkový výtěžek).

d (DMSO-d_6): 0,89 (3H, t), 1,04 (3H, m), 1,72 (4H, m), 1,92 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,4-2,6 (6H, m), 3,38 (4H, m), 3,98 (2H, t), 4,28 (2H, t), 7,44 (1H, d), 7,86 (1H, d), 8,58 (1H, s).

Příprava 22
6-hydrazino-8-[5-(morfolin-4-sulfonyl)-2-
-propoxyfenyl]-3-propyl-1,3,6,7-tetrahydropurin-2-on

Připraví se způsobem popsaným pro přípravu 19 z

02.10.02

8-[5-(morfolin-4-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-3-
-propyl-3,7-dihydropurin-2,6-dionu ve formě béžově zbarveného tuhého produktu (16% celkový výtěžek).

d (DMSO-d_6): 0,88 (3H, t), 1,03 (3H, m), 1,75 (2H, m), 1,92 (2H, m), 2,92 (4H, m), 3,64 (4H, m), 3,96 (2H, m), 4,25 (2H, m), 7,52 (1H, m), 7,79 (1H, m), 8,51 (1H, s).

Příprava 23
8-[2-butoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-6-hydrazino-3-propyl-3,7-dihydropurin-2-on

Připraví se způsobem popsaným pro přípravu 19 z 8-[2-butoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-3-
-propyl-3,7-dihydropurin-2,6-dionu ve formě béžově zbarveného tuhého produktu (71% celkový výtěžek).

d (DMSO-d_6): 0,92 (6H, m), 1,52 (2H, m), 1,89 (4H, m), 2,12 (3H, s), 2,37 (4H, m), 2,92 (4H, m), 3,99 (2H, t), 4,26 (2H, t), 7,48 (1H, d), 8,17 (1H, s).

Příprava 24
8-[2-butoxy-5-(morfolin-4-sulfonyl)fenyl]-6-hydrazino-3-propyl-3,7-dihydropurin-2-on

Připraví se způsobem popsaným pro přípravu 19 z 8-[2-butoxy-5-(morfolin-4-sulfonyl)fenyl]-3-
-propyl-3,7-dihydropurin-2,6-dionu ve formě béžově zbarveného tuhého produktu (30% celkový výtěžek).

d (DMSO-d_6): 0,92 (6H, m), 1,46 (2H, m), 1,68 (2H, m), 1,82 (2H, m), 2,86 (4H, m), 3,60 (4H, m), 3,94 (2H, t), 4,32 (2H, m), 7,50 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,49 (1H, s).

02.10.02

Příprava 25
8-(2-propoxyfenyl)-6-pyridin-2-ylmethyl-6,9-dihydro-[1,2,4]-triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem popsaným pro přípravu 1 z 5,6-diamino-1-pyridin-2-ylmethyl-1H-pyrimidin-2,4-dionu a 2-propoxybenzoylchloridu ve formě béžově zbarveného tuhého produktu (19% celkový výtěžek).

Příprava 26
3-(5-oxo-6-pyridin-2-ylmethyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]-triazolo[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxybenzensulfonylchlorid

Připraví se způsobem popsaným pro přípravu 2 z titulní sloučeniny podle přípravy 25 ve formě bílého tuhého produktu (65 %).

Příprava 27
6-butyl-8-(2-propoxyfenyl)-3-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]-triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem popsaným pro přípravu 1 z 5,6-diamino-1-butyl-1H-pyrimidin-2,4-dionu a 2-propoxybenzoylchloridu s tím, že v posledním stupni se místo kyseliny mravenčí použije trimethyl-ortobutyrát. Získá se ve formě bílého tuhého produktu (28% celkový výtěžek).

Příprava 28
3-(6-butyl-5-oxo-3-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]-triazolo[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxybenzensulfonylchlorid

Připraví se způsobem popsaným pro přípravu 2 z

02.10.02

titulní sloučeniny podle přípravy 27 ve formě bílého tuhého produktu (86 %).

Příprava 29
6-isobutyl-8-(2-propoxyfenyl)-6,9-dihydro-[1,2,4]-triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem popsaným pro přípravu 1 z 5,6-diamino-1-isobutyl-1H-pyrimidin-2,4-dionu a 2-propoxybenzoylchloridu ve formě bílého tuhého produktu (21% celkový výtěžek).

δ (DMSO-d_6): 0,93 (9H, m), 1,80 (2H, m), 2,36 (1H, m), 4,02 (2H, d), 4,12 (2H, t), 7,09 (1H, t), 7,18 (1H, d), 7,44 (1H, t), 7,92 (1H, d), 9,20 (1H, s).

Příprava 30
3-(6-isobutyl-5-oxo-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]-triazolo[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxybenzensulfonylchlorid

Připraví se způsobem popsaným pro přípravu 2 z titulní sloučeniny podle přípravy 29 ve formě bílého tuhého produktu (62 %).

δ (DMSO-d_6): 1,01 (9H, m), 1,86 (2H, m), 2,36 (1H, m), 4,06 (2H, d), 4,19 (2H, t), 7,18 (1H, d), 7,66 (1H, d), 8,18 (1H, s), 9,27 (1H, s).

Příprava 31
6-pentyl-8-(2-propoxyfenyl)-6,9-dihydro-[1,2,4]-triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem popsaným pro přípravu 1 z

5,6-diamino-1-pentyl-1H-pyrimidin-2,4-dionu a 2-propoxybenzoylchloridu ve formě bílého tuhého produktu (19% celkový výtěžek).

δ (DMSO-d_6): 0,83 (3H, t), 0,96 (3H, t), 1,33 (4H, m), 1,82 (4H, m), 4,15 (4H, m), 7,06 (1H, t), 7,19 (1H, d), 7,42 (1H, t), 7,91 (1H, d), 9,19 (1H, s).

Příprava 32
3-(5-oxo-6-pentyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]-triazolo[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxybenzensulfonylchlorid

Připraví se způsobem popsaným pro přípravu 2 z titulní sloučeniny podle přípravy 31 ve formě bílého tuhého produktu (55 %).

δ (DMSO-d_6): 0,88 (3H, m), 0,98 (3H, t), 1,38 (4H, m), 1,82 (4H, m), 4,26 (4H, m), 7,20 (1H, d), 7,68 (1H, d), 8,22 (1H, s), 9,38 (1H, s).

Příprava 33
6-(2-methoxyethyl)-8-(2-propoxyfenyl)-6,9-dihydro-[1,2,4]-triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem popsaným pro přípravu 1 z 5,6-diamino-1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrimidin-2,4-dionu a 2-propoxybenzoylchloridu ve formě bílého tuhého produktu (65% celkový výtěžek).

Příprava 34
3-[6-(2-methoxyethyl)-5-oxo-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]-triazolo[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxybenzensulfonylchlorid

02.10.02

Připraví se způsobem popsaným pro přípravu 2 z titulní sloučeniny podle přípravy 33 ve formě bílého tuhého produktu (95 %).

Příprava 35
Azetidin-3-ylmethyldimethylamin-dihydrochlorid

a) K suspenzi hydridu lithno-hlinitého (4,0 g, 105 mmol) v tetrahydrofuranu se v atmosféře dusíku pomalu přidá roztok 1-(1,1-difenylmethyl)azetidin-3-karbonitrilu (7,8 g, 31,4 mmol) v terahydrofuranu a získaná směs se míchá při teplotě zpětného toku jednu hodinu. Za chlazení se směs zpracuje po kapkách přidávanou vodou (4 ml), s vodným hydroxidem sodným (4 ml, 4 mol/l) a vodou (12 ml) a pak se ziltruje. Zahuštěním filtrátu za sníženého tlaku se ve formě bílého tuhého produktu získá 3-(aminomethyl)-1-(1,1-difenylmethyl)azetitin (5,2 g, 73 %).

b) Směs 3-(aminomethyl)-1-(1,1-difenylmethyl)azetidinu (10,9 g, 43 mmol), formaldehydu (21,8 ml), a kyseliny mravenčí (21,8 ml) se míchá jednu hodinu při teplotě zpětného toku a pak se odpaří za sníženého tlaku. Získaný zbytek se smísí s ledem, zalkalizuje se vodným hydroxidem sodným (2 mol/l) a extrahuje se dichlormethanem. Organický roztok se promyje vodou, solným roztokem, vysuší se ($MgSO_4$) a odpařením za sníženého tlaku se ve formě oleje získá [1-(1,1-difenyl-methyl)azetidin-3-ylmethyl]dimethylamin (10,4 g, 86 %).

δ ($CDCl_3$): 2,16 (6H, s), 2,44 (2H, d), 2,6-2,8 (4H, m), 3,38 (2H, t), 4,32 (1H, s), 7,1-7,3 (1H, m).

c) Ke směsi [1-(1,1-difenylmethyl)azetidin-3-ylmethyl]-dimethylaminu (9,9 g, 35 mmol) v methanolu (150 ml) se přidává

02.10.02

chlorovodík v methanolu až do dosažení hodnoty pH=4. Pak se přidá hydroxid paladnatý (1,5 g, 20%) a získaná směs se hydrogenuje při teplotě místnosti a tlaku 50 psi (344,7 kPa) 4 dny. Směs se pak zfiltruje přes Celit a odpařením filtrátu za sníženého tlaku se získá ve formě bílého tuhého produktu titulní sloučenina.

δ (DMSO-d_6): 2,72 (6H, s), 3,2-4,1 (8H, m).

Příprava 36
(1S,4S)-2-(2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)ethanol--dihydrochlorid

a) Směs terc-butylesteru (1S,4S)-2,5-diazabicyklo[2.2.1]-heptan-2-karboxylové kyseliny (0,5 g, 2,52 mmol), 2-(2-bromethoxy)tetrahydropyranu (0,42 ml, 2,77 mmol) a uhličitanu draselného (1,2 g, 8,82 mmol) v 4-methylpentan-2-onu se míchá přes noc při teplotě zpětného toku. Vzniklá směs se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi vodu a dichlormethan. Organická vrstva se promyje solným roztokem, vysuší se ($MgSO_4$) a odpařením za sníženého tlaku se získá terc-butylester 5-[2-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)ethyl]-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboxylové kyseliny ve formě oleje (0,80 g, kvantitativní výtěžek).

b) Směs terc-butylesteru 5-[2-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)ethyl]-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboxylové kyseliny (0,80 g, 2,4 mmol) a vodné kyseliny chlorovodíkové (2 ml, 2 mol/l) v ethanolu (10 ml) se míchá jednu hodinu při teplotě zpětného toku a odpařením za sníženého tlaku se získá surový (1S,4S)-2-(2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)ethanol--dihydrochlorid (0,51 g) ve formě tmavého oleje, který se použije v dalším stupni bez dalšího čištění.

Příprava 37
2-methyl-2-piperazin-1-ylpropan-1-ol

a) Směs benzylesteru piperazin-1-karboxylové kyseliny (8,8 g, 40 mmol), ethylesteru 2-brom-2-methylpropionové kyseliny a uhličitanu draselného se míchá 24 h při 150 °C. Získaná směs se za chlazení rozdělí mezi dichlormethan a vodu. Organická vrstva se promyje solným roztokem, vysuší se ($MgSO_4$) a odpařením za sníženého tlaku se ve formě oleje získá benzylester 4-(1-ethoxykarbonyl-1-methylethyl)piperazin-1--karboxylové kyseliny (10,2 g, 77 %).

b) K suspenzi hydridu lithno-hlinitého (0,3 g, 105 mmol) v terahydrofuranu se v atmosféře dusíku při -15 °C pomalu přidá roztok benzylesteru 4-(1-ethoxykarbonyl-1-methyl-ethyl)piperazin-1-karboxylové kyseliny (3,5 g, 10,5 mmol) v 10 ml suchého etheru a směs se míchá 3 hodiny při 0 °C. Pak se za chlazení směs zpracuje po kapkách přidávanou vodou (0,3 ml), vodného roztoku hydroxidu sodného (0,3 ml, 4 mol/l) a vody (0,9 ml) a zfiltruje se. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku a získá se tak ve formě bílého tuhého produktu benzylester 4-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)piperazin-1-karboxylové kyseliny (1,2 g, 41 %).

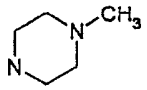
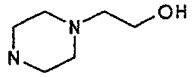
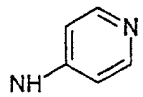
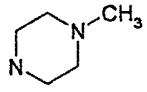
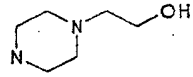
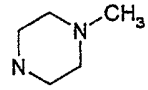
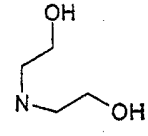
c) Směs benzylesteru 4-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-piperazin-1-karboxylové kyseliny (3,0 g, 10,3 mmol) v methanolu (70 ml) a palladia na aktivním uhlí (0,5 g, 10%) se hydrogenuje při teplotě místnosti a tlaku 40 psi (275,8 kPa) přes noc. Směs se pak zfiltruje přes Celit a zahuštěním filtrátu za sníženého tlaku se získá ve formě bílého tuhého produktu titulní sloučenina (1,55 g, 98 %).

02.10.02

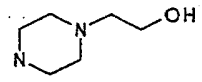
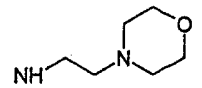
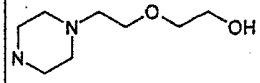
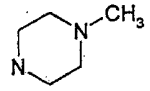
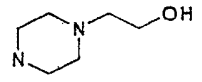
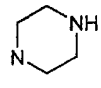
δ (DMSO-d_6): 0,92 (6H, s), 2,52 (4H, m), 2,75 (4H, m), 3,23 (2H, s), 4,8 (2H, bs).

Příklady

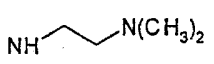
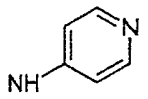
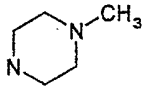
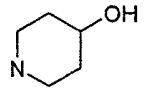
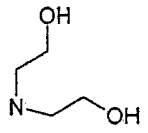
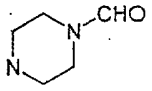
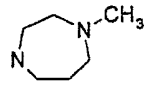
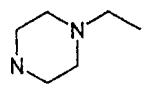
Tabulka 2

Příklad č.	R^1	R^2	R^3	NR^4R^5
1	H	Et	Et	
2	H	Et	Et	
3	H	Et	Pr	
4	H	Et	Pr	
5	H	Et	Pr	
6	H	Et	nBu	
7	H	Et	nBu	

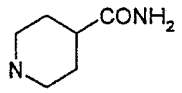
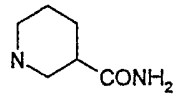
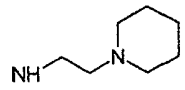
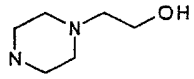
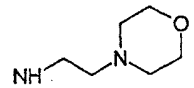
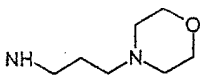
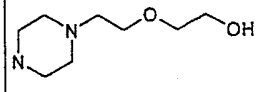
02.10.02

Příklad č.	R^1	R^2	R^3	NR^4R^5
8	H	Et	nBu	
9	H	Et	nBu	
10	H	Et	nBu	
11	H	Pr	Et	
12	H	Pr	Et	
13	H	Pr	Et	
14	H	Pr	Pr	
15	H	Pr	Pr	

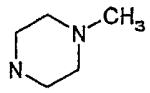
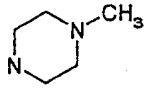
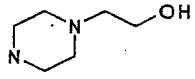
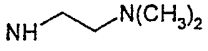
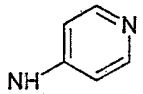
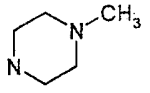
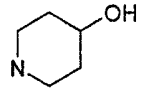
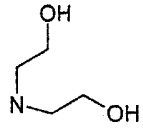
02.10.02

Příklad č.	R^1	R^2	R^3	NR^4R^5
16	H	Pr	Pr	
17	H	Pr	Pr	
18	H	Pr	Pr	
19	H	Pr	Pr	
20	H	Pr	Pr	
21	H	Pr	Pr	
22	H	Pr	Pr	
23	H	Pr	Pr	

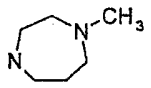
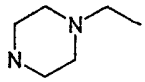
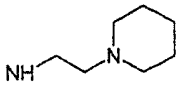
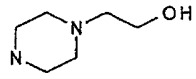
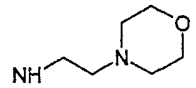
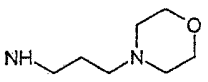
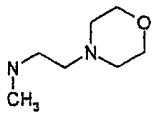
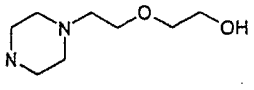
02.10.02

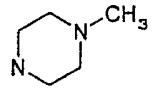
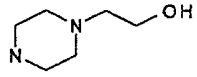
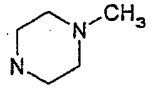
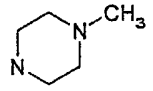
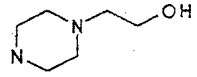
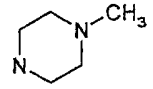
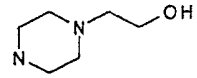
Příklad č.	R^1	R^2	R^3	NR^4R^5
24	H	Pr	Pr	
25	H	Pr	Pr	
26	H	Pr	Pr	
27	H	Pr	Pr	
28	H	Pr	Pr	
29	H	Pr	Pr	
30	H	Pr	Pr	
31	H	Pr	nBu	

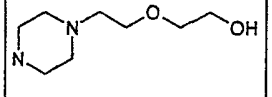
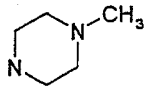
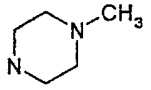
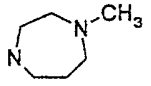
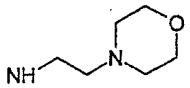
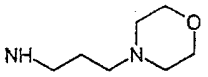
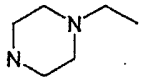
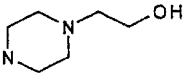
02.10.02

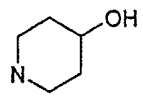
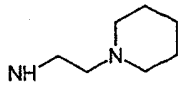
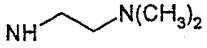
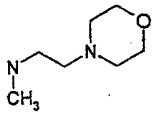
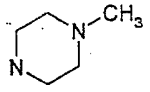
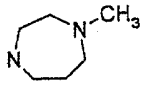
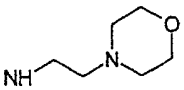
Příklad č.	R^1	R^2	R^3	NR^4R^5
32	H	Pr	nBu	
33	H	nBu	Et	
34	H	nBu	Et	
35	H	nBu	Pr	
36	H	nBu	Pr	
37	H	nBu	Pr	
38	H	nBu	Pr	
39	H	nBu	Pr	

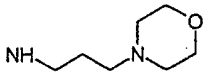
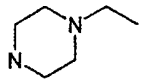
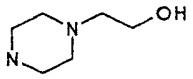
02.10.02

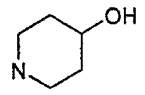
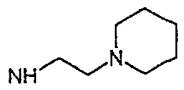
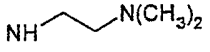
Příklad č.	R^1	R^2	R^3	NR^4R^5
40	H	nBu	Pr	
41	H	nBu	Pr	
42	H	nBu	Pr	
43	H	nBu	Pr	
44	H	nBu	Pr	
45	H	nBu	Pr	
46	H	nBu	Pr	
47	H	nBu	Pr	

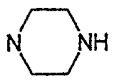
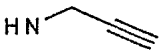
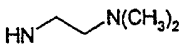
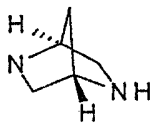
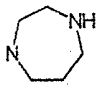
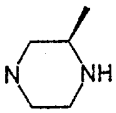
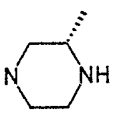
Příklad č.	R^1	R^2	R^3	NR^4R^5
48	H	nBu	nBu	
49	H	nBu	nBu	
50	H	4-pyridyl-methyl	Pr	
51	Me	Pr	Pr	$N(CH_3)_2$
52	Me	Pr	Pr	
53	Me	Pr	Pr	
54	Pr	nBu	Pr	
55	Pr	nBu	Pr	

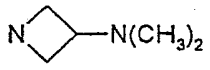
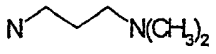
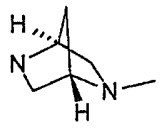
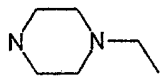
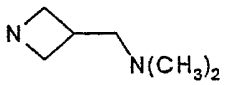
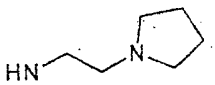
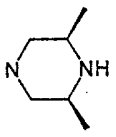
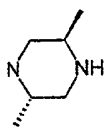
Příklad č.	R^1	R^2	R^3	NR^4R^5
56	Pr	nBu	Pr	
57	Bn	Pr	Pr	
58	H	iBu	Pr	
59	H	iBu	Pr	
60	H	iBu	Pr	
61	H	iBu	Pr	
62	H	iBu	Pr	
63	H	iBu	Pr	

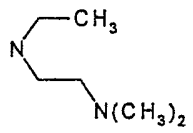
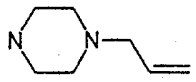
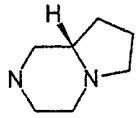
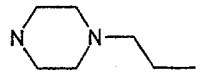
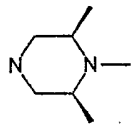
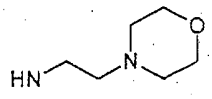
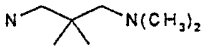
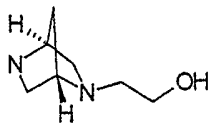
Příklad č.	R^1	R^2	R^3	NR^4R^5
64	H	iBu	Pr	
65	H	iBu	Pr	
66	H	iBu	Pr	
67	H	iBu	Pr	
68	H	iBu	Pr	
69	H	n-Pn	Pr	
70	H	n-Pn	Pr	
71	H	n-Pn	Pr	

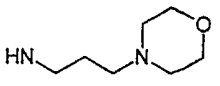
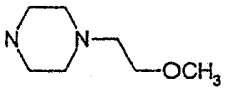
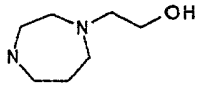
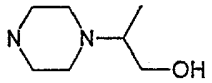
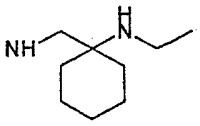
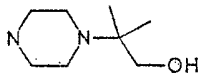
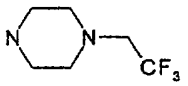
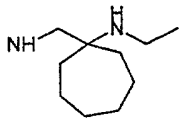
Příklad č.	R^1	R^2	R^3	NR^4R^5
72	H	n-Pn	Pr	
73	H	n-Pn	Pr	
74	H	n-Pn	Pr	

Příklad č.	R^1	R^2	R^3	NR^4R^5
75	H	n-Pn	Pr	
76	H	n-Pn	Pr	
77	H	n-Pn	Pr	
78	H	n-Pn	Pr	

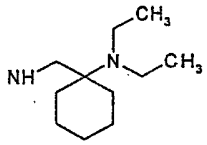
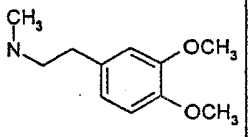
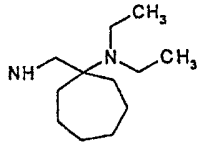
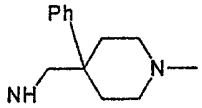
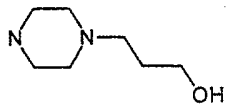
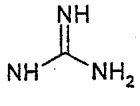
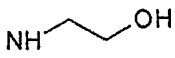
Příklad č.	R^1	R^2	R^3	NR^4R^5
79	H	nPr	Et	
80	H	nPr	nPr	NH_2
81	H	nPr	nPr	
82	H	nPr	nPr	
83	H	nPr	nPr	
84	H	nPr	nPr	
85	H	nPr	nPr	
86	H	nPr	nPr	

Příklad č.	R^1	R^2	R^3	NR^4R^5
87	H	nPr	nPr	
88	H	nPr	nPr	
89	H	nPr	nPr	
90	H	nPr	nPr	
91	H	nPr	nPr	
92	H	nPr	nPr	
93	H	nPr	nPr	
94	H	nPr	nPr	

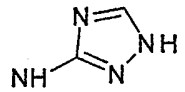
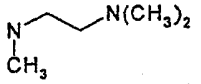
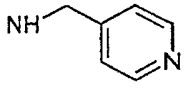
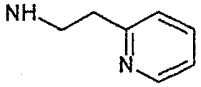
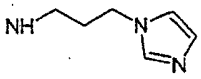
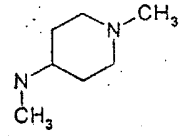
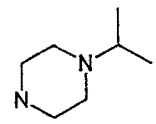
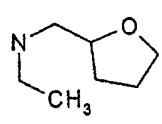
Příklad č.	R^1	R^2	R^3	NR^4R^5
95	H	nPr	nPr	
96	H	nPr	nPr	
97	H	nPr	nPr	
98	H	nPr	nPr	
99	H	nPr	nPr	
100	H	nPr	nPr	
101	H	nPr	nPr	
102	H	nPr	nPr	

Příklad č.	R^1	R^2	R^3	NR^4R^5
103	H	nPr	nPr	
104	H	nPr	nPr	
105	H	nPr	nPr	
106	H	nPr	nPr	
107	H	nPr	nPr	
108	H	nPr	nPr	
109	H	nPr	nPr	
110	H	nPr	nPr	

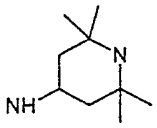
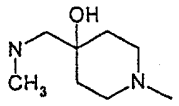
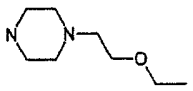
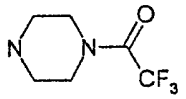
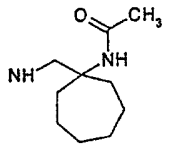
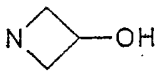
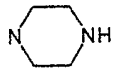
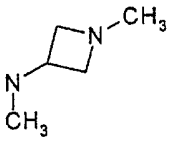
02.10.02

Příklad č.	R^1	R^2	R^3	NR^4R^5
111	H	nPr	nPr	
112	H	nPr	nPr	
113	H	nPr	nPr	
114	H	nPr	nPr	
115	H	nPr	nPr	
116	H	nPr	nPr	$N(CH_3)_2$
117	H	nPr	nPr	
118	H	nPr	nPr	

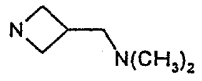
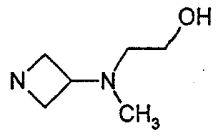
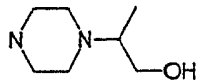
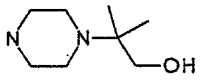
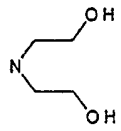
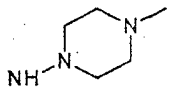
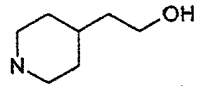
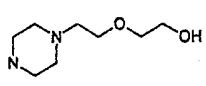
02.10.02

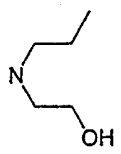
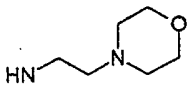
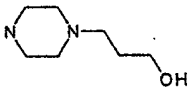
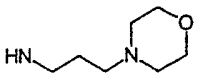
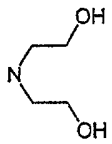
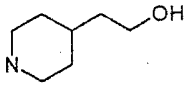
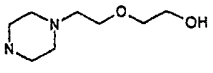
Příklad č.	R^1	R^2	R^3	NR^4R^5
119	H	nPr	nPr	
120	H	nPr	nPr	
121	H	nPr	nPr	
122	H	nPr	nPr	
123	H	nPr	nPr	
124	H	nPr	nPr	
125	H	nPr	nPr	
126	H	nPr	nPr	

02.10.02

Příklad č.	R^1	R^2	R^3	NR^4R^5
127	H	nPr	nPr	
128	H	nPr	nPr	
129	H	nPr	nPr	
130	H	nPr	nPr	
131	H	nPr	nPr	
132	H	nBu	nPr	
133	H	nBu	nPr	
134	H	nBu	nPr	

02.10.02

Příklad č.	R^1	R^2	R^3	NR^4R^5
135	H	nBu	nPr	
136	H	nBu	nPr	
137	H	nBu	nPr	
138	H	nBu	nPr	
139	H	iBu	nPr	
140	H	iBu	nPr	
141	H	iBu	nPr	
142	H	iBu	nPr	

Příklad č.	R^1	R^2	R^3	NR^4R^5
143	H	$-(CH_2)_2OCH_3$	nPr	
144	H	$-(CH_2)_2OCH_3$	nPr	
145	H	$-(CH_2)_2OCH_3$	nPr	
146	H	$-(CH_2)_2OCH_3$	nPr	
147	H	nPn	nPr	
148	H	nPn	nPr	
149	H	nPn	nPr	

02.10.02

Příklad 1
8-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-6-ethyl--6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Ke směsi titulní sloučeniny podle přípravy 2 (1,1 g, 2,4 mmol) a triethylaminu (0,4 ml, 2,6 mmol) v dichlormethanu (50 ml) se po kapkách přidá roztok 1-methylpiperazinu (0,3 ml, 2,6 mmol) v dichlormethanu (25 ml) a získaná směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Pak se reakční směs zředí dichlormethanem, promyje se vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se ($MgSO_4$) a odpaří se za sníženého tlaku. Získaný surový zbytek se zpracuje krystalizací z ethanolu a získá se tak ve formě bílého tuhého produktu titulní sloučenina (1,1 g, 93 %).

T.t. 248 °C,
d (DMSO-d_6): 1,38 (3H, t), 1,50 (3H, t), 2,15 (3H, s), 2,40 (4H, m), 2,93 (4H, m), 4,25 (2H, m), 4,40 (2H, m), 7,45 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,24 (1H, s), 9,28 (1H, s), 13,70 (1H, bs).

Příklad 2
8-{2-ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-sulfonyl]fenyl}--6-ethyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 2 a z 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu ve formě bílého tuhého produktu (88 %).

T.t. 230 °C,
d (DMSO-d_6): 1,40 (3H, t), 1,50 (3H, t), 2,38 (2H, t), 2,50 (4H, m), 2,90 (4H, m), 3,40 (2H, m), 4,28 (2H, m),

02.10.02

4,40 (3H, m), 7,46 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,26 (1H, s), 9,27 (1H, s), 13,65 (1H, bs).

Příklad 3
6-ethyl-8-[2-propoxy-5-(4-pyridylaminosulfonyl)]fenyl--6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 2 a z 4-aminopyridinu ve formě bílého tuhého produktu (46 %).

T.t. 279 °C,
d (DMSO-d_6): 0,98 (3H, t), 1,39 (3H, t), 1,83 (2H, m), 4,19 (4H, m), 6,94 (2H, bs), 7,38 (1H, d), 7,84 (1H, d), 8,04 (2H, bs), 8,39 (1H, s), 9,22 (1H, s).

Příklad 4
6-ethyl-8-[5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]--6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 4 a z 1-methylpiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (61 %).

T.t. 117 °C,
d (DMSO-d_6): 1,01 (3H, t), 1,37 (3H, t), 1,86 (2H, m), 2,38 (4H, m), 2,92 (4H, m), 4,26 (4H, m), 7,48 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,21 (1H, s), 9,28 (1H, s), 13,27 (1H, bs).

Příklad 5
6-ethyl-8-{2-propoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1--sulfonyl]fenyl}-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5--on

02.10.02

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 4 a z 1-(2-hydroxyethyl)-piperazinu ve formě bílého tuhého produktu (86 %).

T.t. 217 °C,

d (DMSO-d_6): 1,0 (3H, t), 1,37 (3H, t), 1,89 (2H, m), 2,36 (2H, t), 2,50 (2H, m), 2,79 (4H, m), 3,40 (2H, m), 4,22 (2H, t), 4,38 (1H, bs), 7,48 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,22 (1H, s), 9,28 (1H, s), 13,70 (1H, bs).

Příklad 6

6-ethyl-8-(2-butoxy-5-[4-(methylpiperazin-1-sulfonyl)-fenyl]-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 6 a z 1-methylpiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (56 %).

T.t. 206 °C,

d (DMSO-d_6): 0,94 (3H, t), 1,38 (3H, t), 1,48 (2H, m), 1,84 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,38 (4H, m), 2,94 (4H, m), 4,31 (4H, m), 7,80 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,22 (1H, s), 9,26 (1H, s), 13,71 (1H, bs).

Příklad 7

4-butoxy-3-(6-ethyl-5-oxo-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)-N,N-bis-(2-hydroxyethyl)benzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 6 a z diethanolaminu ve formě bílého tuhého produktu (71 %).

02.10.02

T.t. 189 °C,

d (DMSO-d_6): 0,94 (3H, m), 1,39 (5H, m), 1,84 (2H, m), 3,23 (4H, m), 3,56 (4H, m), 4,29 (4H, m), 7,43 (1H, d), 7,89 (1H, d), 9,25 (1H, s).

Příklad 8

6-ethyl-8-(2-butoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-sulfonyl]fenyl)-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 6 a z 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu ve formě bílého tuhého produktu (54 %).

T.t. 235 °C,

d (DMSO-d_6): 0,93 (3H, t), 1,37 (3H, t), 1,45 (2H, m), 1,86 (2H, m), 2,38 (2H, t), 2,50 (4H, m)), 2,91 (4H, m), 3,42 (2H, m), 4,30 (5H, m), 7,48 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,20 (1H, s), 9,26 (1H, s), 13,72 (1H, bs).

Příklad 9

4-butoxy-3-(6-ethyl-5-oxo-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)-N-(2-morfolin-4-ylethyl)benzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 6 a z N-(2-aminoethyl)morfolinu ve formě bílého tuhého produktu (61 %).

T.t. 158 °C,

d (DMSO-d_6): 0,93 (3H, m), 1,41 (5H, m), 1,84 (2H, m), 2,30 (6H, m), 2,90 (2H, m), 3,48 (4H, m), 4,30 (4H, m), 7,43 (1H, d), 7,59 (1H, m), 7,88 (1H, d), 8,37 (1H, d), 9,26 (1H, s).

02.10.02

Příklad 10
8-(2-butoxy-5-{4-[2-hydroxyethoxy)ethyl]piperazin-1-sulfonyl}-fenyl)-6-ethyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 6 a z 1-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-piperazinu ve formě bílého tuhého produktu (70 %).

T.t. 108 °C,
d (DMSO-d_6): 0,94 (3H, m), 1,42 (5H, m), 1,83 (2H, m), 2,46 (6H, m), 2,91 (4H, m), 3,36 (6H, m), 4,32 (4H, m), 7,47 (1H, d), 7,78 (1H, d), 8,22 (1H, d), 9,27 (1H, s).

Příklad 11
8-{2-ethoxy-5-[4-morfolin-1-sulfonyl]fenyl}-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 8 a z morfolinu ve formě bílého tuhého produktu (37 %).

T.t. 265 °C,
d (DMSO-d_6): 0,95 (3H, t), 1,45 (3H, t), 1,85 (2H, m), 2,90 (4H, m), 3,65 (4H, m), 4,20 (2H, t), 4,40 (2H, c), 7,45 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,22 (1H, s), 9,25 (1H, s), 13,7 (1H, bs).

Příklad 12
8-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 8 a z 1-methylpiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (68 %).

T.t. 252 °C,
d (DMSO-d_6): 1,0 (3H, t), 1,48 (3H, t), 1,88 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,40 (4H, m), 2,94 (4H, m), 4,21 (2H, t), 4,41 (2H, q), 7,48 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,22 (1H, s), 9,28 (1H, s), 13,68 (1H, bs).

Příklad 13
8-{2-ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-sulfonyl]fenyl}-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 8 a z 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu ve formě bílého tuhého produktu (21 %).

T.t. 223 °C,
d (DMSO-d_6): 0,98 (3H, t), 1,60 (3H, t), 1,85 (2H, m), 2,38 (2H, t), 2,50 (4H, m), 2,91 (4H, m), 3,41 (2H, m), 4,19 (2H, t), 2,39 (3H, m), 7,46 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,22 (1H, s), 9,28 (1H, s), 13,72 (1H, bs).

Příklad 14
8-[2-ethoxy-5-(piperazin-1-sulfonyl)fenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z piperazinu ve formě bílého tuhého produktu (25 %).

T.t. 230 °C,

02.10.02

d (DMSO-d_6): 0,97 (3H, t), 1,0 (3H, t), 1,86 (4H, m), 2,81 (8H, m), 4,19 (2H, t), 4,37 (2H, t), 7,46 (1H, d), 7,78 (1H, d), 8,19 (1H, s), 9,26 (1H, bs).

Příklad 15
8-[5-(morfolinosulfonyl)-2-propoxyfenyl]-6-propyl--6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Míchaná směs titulní sloučeniny podle přípravy 22 (0,22 g, 0,45 mmol) a kyseliny mravenčí (5 ml) se zahřívá 2 hodiny při teplotě zpětného toku. Získaný roztok se zahustí ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi dichlormethan a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, pak se organická fáze oddělí, promyje se vodou, vysuší se ($MgSO_4$) a odpařením za sníženého tlaku se získá surový produkt, který se přečistí rychlou chromatografií (SiO_2, dichlormethan-methanol 98:2) a získá se tak ve formě špinavě bílého tuhého produktu titulní sloučenina (0,17 g, 76 %).

T.t. 169 °C,
d (DMSO-d_6): 0,98 (3H, t), 1,02 (3H, t), 1,86 (4H, m), 2,89 (4H, m), 3,61 (4H, m), 4,20 (2H, t), 4,24 (2H, t), 7,45 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,22 (1H, s), 9,28 (1H, s), 13,68 (1H, s).

Příklad 16
N-(2-dimethylaminoethyl)-3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H--[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxybenzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z N,N-dimethylethylendiaminu ve formě bílého tuhého produktu (36 %).

02.10.02

LRMS: m/z 503 $(M+1)^+$

d (DMSO-d_6): 0,98 (3H, t), 1,02 (3H, t), 1,86 (4H, m), 2,89 (4H, m), 3,61 (4H, m), 4,20 (2H, t), 4,24 (2H, t), 7,45 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,22 (1H, s), 9,28 (1H, s), 13,68 (1H, s).

Příklad 17

3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxy-N-pyridin-4-ylbenzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z 4-aminopyridinu ve formě bílého tuhého produktu (10 %).

T.t. 265 °C;

d (DMSO-d_6): 0,98 (3H, t), 1,02 (3H, t), 1,86 (4H, m), 2,89 (4H, m), 3,61 (4H, m), 4,20 (2H, t), 4,24 (2H, t), 7,45 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,22 (1H, s), 9,28 (1H, s), 13,68 (1H, s).

Příklad 18

8-[5-(4-methylpiperazinosulfonyl)-2-propoxyfenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 15 z titulní sloučeniny podle přípravy 19 ve formě bílého tuhého produktu (82 %).

T.t. 272 °C;

d (DMSO-d_6): 0,98 (3H, t), 1,00 (3H, t), 1,83 (4H, m), 2,18 (3H, s), 2,38 (4H, m), 2,86 (4H, m), 4,19 (2H, t), 4,28 (2H, t), 7,44 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,19 (1H, s), 9,23 (1H, s), 13,75 (1H, bs).

02.10.02

Příklad 19
8-[5-(4-hydroxypiperidin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-6-propyl--6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a 4-hydroxypiperidinu ve formě bílého tuhého produktu (35 %).

LRMS: m/z 516 $(M+1)^+$
d (DMSO-d_6): 0,98 (6H, t), 1,48 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,84 (4H, m), 2,77 (2H, m), 3,16 (2H, m), 3,60 (1H, m), 4,21 (1H, m), 4,68 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,78 (1H, d), 8,20 (1H, s), 9,26 (1H, s), 13,8 (1H, bs).

Příklad 20
N,N-bis-(2-hydroxyethyl)-3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H--[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxybenzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z diethanolaminu ve formě bílého tuhého produktu (28 %).

LRMS: m/z 520 $(M+1)^+$
d (DMSO-d_6): 0,97 (6H, t), 1,86 (4H, m), 3,20 (4H, t), 3,54 (4H, t), 4,20 (4H, m), 4,82 (2H, bs), 7,41 (1H, d), 7,83 (1H, d), 8,31 (1H, s), 9,23 (1H, s), 12,0 (1H, bs).

Příklad 21
4-[3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-i]-purin-8-yl)-4-propoxybenzensulfonyl]piperazin-1-karbaldehyd

Připraví se způsobem podle příkladu 15 z titulní

02.10.02

sloučeniny podle přípravy 20.

T.t: 232 °C
d (DMSO-d_6): 0,95 (3H, t), 1,0 (3H, t), 1,86 (4H, m), 2,93 (4H, m), 3,45 (4H, m), 4,20 (2H, t), 4,24 (2H, t), 7,46 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,94 (1H, s), 8,20 (1H, s), 9,26 (1H, s), 13,76 (1H, s).

Příklad 22
8-[5-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]--6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 15 z titulní sloučeniny podle přípravy 21 ve formě bílého tuhého produktu (32 %).

T.t: 193 °C
d (DMSO-d_6): 0,96 (3H, t), 0,98 (3H, t), 1,8 (6H, m), 2,22 (3H, s), 2,50 (2H, m), 2,58 (2H, m), 3,32 (4H, m), 4,18 (2H, t), 4,26 (2H, t), 7,40 (1H, d), 7,83 (1H, d), 8,22 (1H, s), 9,25 (1H, s).

Příklad 23
8-[5-(4-ethylpiperazin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]--6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a 1-ethylpiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (48 %).

LRMS: m/z 529 $(M+1)^+$
d (DMSO-d_6): 0,97 (9H, m), 1,83 (4H, m), 2,36 (2H, m), 2,45 (2H, m), 2,94 (4H, m), 3,35 (2H, m), 4,19 (2H, t),

02.10.02

4,27 (2H, t), 7,47 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,19 (1H, s), 9,26 (1H, s).

Příklad 24
1-[3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-i]-purin-8-yl)-4-propoxybenzensulfonyl]piperidin-1-karboxamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z isonipekotamidu ve formě bílého tuhého produktu (12 %).

T.t: 272 °C
d (DMSO-d_6): 0,96 (3H, t), 0,98 (3H, t), 1,58 (2H, m), 1,6-1,8 (6H, m), 2,07 (1H, m), 2,36 (2H, m), 3,57 (2H, m), 4,19 (2H, t), 4,28 (2H, t), 6,81 (1H, s), 7,20 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,20 (1H, s), 9,27 (1H, s), 13,72 (1H, s).

Příklad 25
1-[3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-i]-purin-8-yl)-4-propoxybenzensulfonyl]piperidin-3-karboxamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z nipekotamidu ve formě bílého tuhého produktu (55 %).

LRMS: m/z 543 $(M+1)^+$
d (DMSO-d_6): 0,97 (6H, m), 1,21 (1H, m), 1,50 (1H, m), 1,82 (6H, m), 2,27 (2H, m), 2,40 (1H, m), 3,62 (2H, m), 4,18 (2H, t), 4,27 (2H, t), 6,95 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,20 (1H, s), 9,25 (1H, s), 13,75 (1H, s).

02.10.02

Příklad 26
3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-i]-purin-8-yl)-N-(2-piperidin-1-ylethyl)-4-propoxybenzen-sulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z 1-(2-aminoethyl)piperidinu ve formě bílého tuhého produktu (45 %).

LRMS: m/z 543 $(M+1)^+$
d (DMSO-d_6): 9,26 (1H, s), 8,32 (1H, s), 7,83 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,43 (1H, d), 4,21 (4H, m), 2,92 (2H, m), 2,41 (6H, m), 1,86 (4H, m), 1,46 (4H, m), 1,38 (2H, m), 0,97 (6H, m).

Příklad 27
8-{5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-sulfonyl]-2-propoxyfenyl}--6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a 1-(2-hydroxyethylpiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (41 %).

T.t. 194 °C
d (DMSO-d_6): 0,95 (3H, t), 0,99 (3H, t), 1,84 (4H, m), 2,36 (2H, m), 2,50 (4H, m), 2,82 (4H, m), 3,40 (2H, m), 4,18 (2H, t), 4,28 (2H, t), 4,37 (1H, bs), 7,46 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,18 (1H, s), 9,26 (1H, s), 13,76 (1H, bs).

Příklad 28
N-(2-morfolin-4-ylethyl)-3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-4-yl)-4-propoxybenzensulfonamid

02.10.02

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z 4-(2-aminoethyl)morfolinu ve formě bílého tuhého produktu (40 %).

LRMS: m/z 545 $(M+1)^+$

d (DMSO-d_6): 0,97 (6H, m), 1,85 (4H, m), 2,28 (6H, m), 2,90 (2H, m), 3,48 (4H, m), 4,23 (4H, m), 7,43 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,90 (1H, d), 8,32 (1H, s), 9,26 (1H, s), 13,60 (1H, bs).

Příklad 29

N-(3-morfolin-4-ylpropyl)-3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-4-yl)-4-propoxybenzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z 4-(3-aminopropyl)morfolinu ve formě bílého tuhého produktu (29 %).

LRMS: m/z 559 $(M+1)^+$

d (DMSO-d_6): 0,97 (6H, m), 1,86 (4H, m), 2,30 (6H, m), 2,81 (2H, m), 3,51 (4H, m), 4,23 (4H, m), 7,43 (1H, d), 7,63 (1H, s), 7,85 (1H, d), 8,31 (1H, s), 9,25 (1H, s).

Příklad 30

8-(5-{4-[2-hydroxyethoxy)ethyl]piperazin-1-sulfonyl}-2--propoxyfenyl}-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]-purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z 1-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-piperazinu ve formě bílého tuhého produktu (60 %).

T.t. 116 °C

02.10.02

d (DMSO-d_6): 1,03 (6H, m), 1,84 (4H, m), 2,45 (6H, m), 2,92 (4H, m), 3,39 (6H, m), 4,21 (4H, m), 4,58 (1H, s), 7,41 (1H, d).

Příklad 31
8-[2-butoxy-5-(morfolin-4-sulfonyl)fenyl]-6-propyl--6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 15 z titulní sloučeniny podle přípravy 23 ve formě bílého tuhého produktu (39 %).

T.t. 208 °C
d (DMSO-d_6): 0,94 (3H, t), 0,96 (3H, t), 1,48 (2H, m), 1,84 (4H, m), 2,93 (4H, m), 3,64 (4H, m), 4,20 (2H, t), 4,31 (2H, t), 7,48 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,20 (1H, s), 9,26 (1H, s), 13,76 (1H, s).

Příklad 32
8-[5-(2-butoxy-4-methylpiperazinsulfonyl)fenyl]-6-propyl--6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 15 z titulní sloučeniny podle přípravy 24 ve formě bílého tuhého produktu (17 %).

T.t. 208 °C
d (DMSO-d_6): 0,91 (3H, t), 0,92 (3H, t), 1,43 (2H, m), 1,81 (4H, m), 2,09 (3H, s), 2,36 (4H, m), 2,88 (4H, m), 4,17 (2H, t), 4,26 (2H, t), 7,44 (1H, d), 7,79 (1H, d), 8,17 (1H, s), 9,25 (1H, s).

Příklad 33

02.10.02

6-butyl-8-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]--6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 12 a z 1-methylpiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (72 %).

T.t. 238 °C

d (DMSO-d_6): 0,99 (3H, t), 1,42 (5H, m), 1,82 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,40 (4H, m), 2,92 (4H, m), 4,22 (2H, t), 4,40 (2H, q), 7,44 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,22 (1H, s), 9,24 (1H, s), 13,48 (1H, s).

Příklad 34

6-butyl-8-{2-ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1--sulfonyl]fenyl}-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 12 a z 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu ve formě bílého tuhého produktu (45 %).

T.t. 241 °C

d (DMSO-d_6): 0,92 (3H, t), 1,38 (2H, m), 1,41 (3H, t), 1,80 (2H, m), 2,38 (2H, t), 2,48 (4H, m), 2,88 (4H, m), 3,40 (2H, m), 4,21 (2H, t), 4,40 (2H, q), 7,43 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,24 (1H, s), 9,24 (1H, s), 13,68 (1H, s).

Příklad 35

3-(6-butyl-5-oxo-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin--8-yl)-N-(2-dimethylaminoethyl)-4-propoxybenzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 14 a z N,N-dimethylethylen-

02.10.02

diaminu ve formě bílého tuhého produktu (71 %).

T.t. 181 °C

d (DMSO-d_6): 0,96 (6H, m), 1,37 (2H, m), 1,84 (4H, m), 2,08 (6H, s), 2,29 (2H, m), 2,86 (2H, m), 4,25 (4H, m), 7,42 (1H, d), 7,57 (1H, bs), 7,86 (1H, d), 8,34 (1H, d), 9,24 (1H, s).

Příklad 36

6-butyl-8-[2-propoxy-5-(4-pyridylaminosulfonyl)]fenyl-6,9--dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 14 a z 4-aminopyridinu ve formě bílého tuhého produktu (39 %).

T.t. 282 °C

d (DMSO-d_6): 0,97 (6H, m), 1,40 (2H, m), 1,82 (4H, m), 4,22 (4H, m), 6,97 (2H, bs), 7,38 (1H, d), 7,89 (1H, d), 8,03 (2H, bs), 8,39 (1H, s), 9,23 (1H, s).

Příklad 37

6-butyl-8-(2-propoxy-5-[4-(methylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]--6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 14 a z 1-methylpiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (78 %).

T.t. 220 °C

d (DMSO-d_6): 0,83 (6H, m), 1,36 (2H, m), 1,80 (4H, m), 2,12 (3H, s), 2,38 (4H, m), 2,92 (4H, m), 4,23 (4H, m), 7,45 (1H, d), 7,79 (1H, d), 8,19 (1H, s), 9,21 (1H, s), 13,69

02.10.02

(1H, bs).

Příklad 38
6-butyl-8-[5-(4-hydroxypiperidin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]--6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 14 a z 4-hydroxypiperidinu ve formě bílého tuhého produktu (70 %).

T.t. 262 °C
d (DMSO-d_6): 0,97 (6H, m), 1,41 (4H, m), 1,81 (6H, m), 2,78 (2H, m), 3,16 (2H, m), 3,55 (1H, bs), 4,24 (4H, m), 4,67 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,23 (1H, d), 9,25 (1H, s).

Příklad 39
3-(6-butyl-5-oxo-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin--8-yl)-N,N-bis-(2-hydroxyethyl)-4-propoxybenzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 14 a z diethanolaminu ve formě bílého tuhého produktu (50 %).

T.t. 202 °C
d (DMSO-d_6): 0,97 (6H, m), 1,38 (2H, m), 1,82 (4H, m), 3,19 (4H, m), 3,54 (4H, m), 4,25 (4H, m), 4,84 (2H, m), 7,42 (1H, d), 7,87 (1H, bs), 7,29 (1H, d), 9,25 (1H, s), 13,69 (1H, s).

Příklad 40
6-butyl-8-[5-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]--6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 14 a z 1-methylhomopiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (39 %).

T.t. 282 °C

d ($CDCl_3$): 1,03 (3H, t), 1,14 (3H, t), 1,47 (2H, m), 1,8-2,2 (6H, m), 2,38 (3H, s), 2,68 (4H, m), 3,46 (4H, m), 4,38 (4H, m), 7,19 (1H, d), 7,86 (1H, d), 8,79 (1H, s), 8,96 (1H, s).

Příklad 41

6-butyl-8-{2-propoxy-5-[4-(ethylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl}--6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 14 a z 1-ethylpiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (61 %).

T.t. 208 °C

d ($CDCl_3$): 0,98 (6H, m), 1,16 (3H, t), 1,48 (2H, m), 1,91 (2H, m), 2,04 (2H, m), 2,42 (2H, q), 2,54 (4H, m), 3,13 (4H, m), 4,37 (4H, m), 7,09 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,77 (1H, s), 8,97 (1H, s).

Příklad 42

3-(6-butyl-5-oxo-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin--8-yl)-N-(2-piperidin-1-ylethyl)-4-propoxybenzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 14 a z 1-(2-aminoethyl)piperidinu ve formě bílého tuhého produktu (60 %).

02.10.02

T.t. 186 °C

d (DMSO-d_6): 0,96 (6H, m), 1,33 (8H, m), 1,83 (4H, m), 2,28 (6H, m), 2,87 (2H, m), 4,24 (4H, m), 7,41 (1H, d), 7,51 (1H, m), 7,85 (1H, d), 8,33 (1H, d), 9,23 (1H, s).

Příklad 43

6-butyl-8-(2-propoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-sulfonyl]fenyl)-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 14 a z 1-(2-hydroxyethyl)-piperazinu ve formě bílého tuhého produktu (81 %).

T.t. 242 °C

d ($CDCl_3$): 0,96 (3H, t), 1,0 (3H, t), 1,38 (2H, m), 1,86 (4H, m), 2,37 (2H, t), 2,50 (4H, m), 2,92 (4H, m), 3,43 (2H, m), 4,26 (4H, m), 4,37 (1H, bs), 7,47 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,21 (1H, s), 9,25 (1H, s), 13,70 (1H, bs).

Příklad 44

3-(6-butyl-5-oxo-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-8-yl)-N-(2-morfolin-4-ylethyl)-4-propoxybenzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 14 a z 4-(2-aminoethyl)morfolinu ve formě bílého tuhého produktu (72 %).

T.t. 192 °C

d (DMSO-d_6): 0,95 (6H, m), 1,38 (2H, m), 1,83 (4H, m), 2,28 (6H, m), 2,90 (2H, m), 3,46 (4H, m), 4,25 (4H, m), 7,42 (1H, d), 7,59 (1H, m), 7,87 (1H, d), 8,33 (1H, d), 9,25 (1H, s).

02.10.02

Příklad 45
3-(6-butyl-5-oxo-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-8-yl)-N-(3-morfolin-4-ylpropyl)-4-propoxybenzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 14 a z 4-(3-aminopropyl)morfolinu ve formě bílého tuhého produktu (65 %).

T.t. 174 °C
d (DMSO-d_6): 0,96 (6H, m), 1,38 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,84 (4H, m), 2,21 (6H, m), 2,81 (2H, m), 3,47 (4H, m), 4,25 (4H, m), 7,43 (1H, d), 7,63 (1H, m), 7,84 (1H, d), 8,32 (1H, d), 9,25 (1H, s).

Příklad 46
3-(6-butyl-5-oxo-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-8-yl)-N-(2-morfolin-4-ylethyl)-4-propoxybenzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 14 a z 4-(3-aminopropyl)morfolinu ve formě bílého tuhého produktu (65 %).

T.t. 170 °C
d (DMSO-d_6): 0,97 (6H, m), 1,38 (2H, m), 1,82 (4H, m), 2,46 (6H, m), 2,76 (3H, s), 3,12 (2H, m), 3,51 (4H, m), 4,24 (4H, m), 7,43 (1H, d), 7,84 (1H, d), 8,26 (1H, d), 9,25 (1H, s).

Příklad 47
6-butyl-8-(5-{4-[2-hydroxyethoxy)ethyl]piperazin-1-sulfonyl}-2-propoxyfenyl)-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 14 a z 1-[2-(2-hydroxyethoxy)-ethyl]piperazinu ve formě bílého tuhého produktu (64 %).

T.t. 143 °C

d (DMSO-d_6): 0,83 (6H, m), 1,27 (2H, m), 1,68 (4H, m), 2,35 (6H, m), 2,75 (4H, m), 3,23 (6H, m), 4,11 (4H, m), 7,31 (1H, d), 7,63 (1H, d), 8,06 (1H, s), 9,10 (1H, s).

Příklad 48

6-butyl-8-(2-butoxy-5-[4-(methylpiperazin-1-sulfonyl)-fenyl]-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 16 a z 1-methylpiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (62 %).

T.t. 201 °C

d (DMSO-d_6): 0,98 (6H, m), 1,4 (4H, m), 1,8 (4H, m), 2,19 (3H, s), 2,4 (4H, m), 2,90 (4H, m), 4,25 (2H, t), 4,30 (2H, t), 7,45 (1H, d), 7,79 (1H, d), 8,20 (1H, s), 9,25 (1H, s), 13,65 (1H, bs).

Příklad 49

6-butyl-8-{2-butoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1--sulfonyl]fenyl}-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin--5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 16 a z 1-methylpiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (66 %).

T.t. 218 °C

02.10.02

d (DMSO-d_6): 0,95 (6H, m), 1,20 (4H, m), 1,85 (4H, m), 2,40 (2H, t), 2,51 (4H, m), 2,92 (4H, m), 3,40 (2H, m), 4,25 (5H, m), 7,48 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,24 (1H, s), 9,28 (1H, s), 13,65 (1H, bs).

Příklad 50

8-[5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl]-2-propoxyfenyl]-6--pyridin-2-ylmethyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin--5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 26 a z 1-methylpiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (82 %).

T.t. 227 °C

d (DMSO-d_6): 0,93 (3H, m), 1,80 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,35 (4H, m), 2,87 (4H, m), 4,24 (2H, m), 5,53 (2H, m), 7,28 (1H, m), 7,44 (2H, m), 7,75 (2H, m), 8,09 (1H, d), 8,45 (1H, d), 9,31 (1H, s).

Příklad 51

8-[5-(N,N-dimethylaminosulfonyl]-2-propoxyfenyl]-3-methyl-6--propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin--2,6-dion

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 18 a z dimethylaminu ve formě bílého tuhého produktu (65 %).

T.t. 226 °C

d (DMSO-d_6): 0,96 (3H, t), 0,98 (3H, t), 1,84 (4H, m), 2,62 (6H, s), 2,78 (3H, s), 4,16 (2H, t), 4,24 (2H, t), 7,44 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,21 (1H, s), 13,59

02.10.02

(1H, s).

Příklad 52
3-methyl-8-[5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl]-2-propoxyfenyl]--6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 18 a z 1-methylpiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (62 %).

T.t. 226 °C
d (DMSO-d_6): 0,96 (3H, t), 0,99 (3H, t), 1,82 (4H, m), 2,16 (3H, s), 2,37 (4H, m), 2,78 (3H, s), 2,84 (4H, m), 4,14 (2H, t), 4,28 (2H, t), 7,44 (1H, d), 7,78 (1H, d), 8,19 (1H, s), 13,60 (1H, s).

Příklad 53
8-{5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-sulfonyl]-2-propoxyfenyl}--3-methyl-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin--5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 18 a z 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu ve formě bílého tuhého produktu (61 %).

T.t. 199 °C
d (DMSO-d_6): 0,92 (3H, t), 0,98 (3H, t), 1,82 (4H, m), 2,38 (2H, t), 2,46 (4H, m), 2,77 (3H, s), 2,84 (4H, m), 3,39 (2H, m), 4,16 (2H, t), 4,24 (2H, t), 4,37 (1H, t), 7,43 (1H, d), 7,79 (1H, d), 8,18 (1H, s), 13,60 (1H, s).

Příklad 54

02.10.02

6-butyl-8-[5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-
-3-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 28 a z 1-methylpiperazinu ve formě krémovitého tuhého produktu (77 %).

T.t. 206 °C
d (DMSO-d_6): 0,97 (9H, m), 1,37 (2H, m), 1,81 (6H, m), 2,14 (3H, s), 2,37 (4H, m), 2,92 (4H, m), 3,19 (2H, m), 4,17 (2H, m), 4,26 (2H, m), 7,45 (1H, d), 7,79 (1H, d), 8,19 (1H, d), 13,59 (1H, bs).

Příklad 55
6-butyl-8-{5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-sulfonyl]-2-
-propoxyfenyl}-3-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-
[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 28 a z 1-(2-hydroxyethyl)-piperazinu ve formě bledě žlutého tuhého produktu (83 %).

T.t. 193 °C
d (DMSO-d_6): 0,97 (9H, m), 1,37 (2H, m), 1,81 (6H, m), 2,14 (3H, s), 2,37 (4H, m), 2,92 (4H, m), 3,19 (2H, m), 4,17 (2H, m), 4,26 (2H, m), 7,45 (1H, d), 7,79 (1H, d), 8,19 (1H, d), 13,59 (1H, bs).

Příklad 56
6-butyl-8-(5-{4-[2-hydroxyethoxy)ethyl]piperazin-1-sulfonyl}-
-2-propoxyfenyl}-3-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-
[3,4-i]purin-5-on

02.10.02

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 28 a z 1-[2-(2-hydroxyethoxy)-ethyl]piperazinu ve formě bledě žlutého tuhého produktu (83 %).

T.t. 144 °C

d (DMSO-d_6): 0,97 (9H, m), 1,38 (2H, m), 1,81 (6H, m), 2,46 (6H, s), 2,91 (4H, m), 3,19 (2H, m), 3,37 (6H, m), 4,18 (2H, m), 4,27 (2H, m), 7,45 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,19 (1H, d).

Příklad 57

3-benzyl-8-[5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-2-propoxy-fenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

Ke směsi titulní sloučeniny podle přípravy 19 (0,5 g, 1,0 mmol) a triethylaminu (0,2 ml, 1,3 mmol) v dichlormethanu se přidá fenylacetylchlorid 0,17 ml, 1,3 mmol) a získaná směs se míchá 24 hodin při teplotě místnosti a pak se odpaří za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá se toluen (40 ml) a katalytické množství kyseliny p-toluensulfonové a získaná směs se zahřívá při teplotě zpětného toku 2 hodiny s použitím Dean-Starkova zařízení, pak se odpaří za sníženého tlaku a získá se tak surový produkt, jehož přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (SiO_2, dichlormethan-ethanol-vodný amoniak 100:4:0,5) se ve formě bílého tuhého produktu získá titulní sloučenina (0,11 g, 18 %).

T.t. 202 °C

d (DMSO-d_6): 0,92 (3H, t), 0,96 (3H, t), 1,81 (4H, m), 2,14 (3H, s), 2,37 (4H, m), 2,92 (4H, m), 4,12 (2H, t), 4,25 (2H, t), 4,65 (2H, s), 7,30 (5H, m), 7,45 (1H, d), 7,77 (1H, d), 8,17 (1H, s).

02.10.02

Příklad 58
6-isobutyl-8-[5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl}-2-propoxy-fenyl}-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 30 a z 1-methylpiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (51 %).

LRMS: m/z 528 $(M+1)^+$
d (DMSO-d_6): 0,94 (9H, m), 1,83 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,45 (4H, m), 2,93 (4H, m), 4,02 (2H, d), 4,24 (2H, t), 7,44 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 8,16 (1H, d), 9,24 (1H, s), 13,7 (1H, bs).

Příklad 59
6-isobutyl-8-[5-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-sulfonyl}-2-propoxy-fenyl}-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 30 a z 1-methylhomopiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (41 %).

LRMS: m/z 542 $(M+1)^+$
d (DMSO-d_6): 1,02 (9H, m), 1,88 (5H, m), 2,48 (1H, m), 2,51 (2H, m), 2,86 (4H, m), 3,32 (4H, m), 4,05 (2H, d), 4,26 (2H, t), 7,43 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 8,24 (1H, s), 9,27 (1H, s).

Příklad 60
3-(6-isobutyl-5-oxo-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]-purin-8-yl)-N-(2-morfolin-4-ylmethyl)-4-propoxybenzen-sulfonamid

02.10.02

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 30 a z 4-(2-aminomethyl)morfolinu ve formě bílého tuhého produktu (49 %).

LRMS: m/z 558 $(M+1)^+$

d (DMSO-d_6): 1,00 (9H, m), 1,85 (2H, m), 2,35 (6H, m), 2,94 (2H, m), 3,40 (4H, m), 4,06 (2H, d), 4,26 (2H, t), 7,43 (1H, d), 7,70 (1H, bs), 7,88 (1H, dd), 8,30 (1H, d), 9,26 (1H, s), 13,65 (1H, bs).

Příklad 61

3-(6-isobutyl-5-oxo-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]-purin-8-yl)-N-(3-morfolin-4-ylpropyl)-4-propoxybenzen-sulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 30 a z 4-(3-aminopropyl)morfolinu ve formě bílého tuhého produktu (29 %).

LRMS: m/z 572 $(M+1)^+$

d (DMSO-d_6): 1,09 (9H, m), 1,59 (2H, m), 1,85 (2H, m), 2,40 (6H, m), 2,81 (2H, m), 3,37 (4H, m), 4,06 (2H, d), 4,26 (2H, t), 7,43 (1H, d), 7,70 (1H, t), 7,85 (1H, dd), 8,30 (1H, d), 9,26 (1H, s), 13,5 (1H, bs).

Příklad 62

8-[5-(4-ethylpiperazin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-6-isobutyl--6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 30 a z 1-ethylpiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (52 %).

02.10.02

LRMS: m/z 542 $(M+1)^+$

d (DMSO-d_6): 1,00 (12H, m), 1,86 (2H, m), 2,45 (7H, m), 2,97 (4H, m), 4,05 (2H, d), 4,27 (2H, t), 7,47 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 8,20 (1H, d), 9,27 (1H, s), 13,7 (1H, bs).

Příklad 63

8-{5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-sulfonyl]-2-propoxyfenyl}--6-isobutyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 30 a z 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu ve formě bílého tuhého produktu (42 %).

LRMS: m/z 558 $(M+1)^+$

δ (DMSO-d_6): 1,00 (9H, m), 1,86 (2H, m), 2,36 (1H, m), 2,64 (4H, m), 2,99 (4H, m), 3,55 (4H, m), 4,05 (2H, d), 4,27 (2H, t), 4,56 (1H, bs), 7,47 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 8,19 (1H, d), 9,27 (1H, s), 13,8 (1H, bs).

Příklad 64

8-[5-(4-hydroxypiperidin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]--6-isobutyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 30 a z 4-hydroxypiperidinu ve formě bílého tuhého produktu (53 %).

LRMS: m/z 529 $(M+1)^+$

δ (DMSO-d_6): 0,95 (9H, m), 1,45 (2H, m), 1,79 (4H, m), 2,36 (1H, m), 2,77 (2H, m), 3,17 (2H, m), 3,55 (1H, m), 4,04 (2H, d), 4,26 (2H, t), 4,69 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 8,20 (1H, d), 9,26 (1H, s), 13,76 (1H, s).

02.10.02

Příklad 65
3-(6-isobutyl-5-oxo-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]-purin-8-yl)-N-(2-piperidin-1-ylethyl)-4-propoxybenzen-sulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 30 a z 4-(3-aminoethyl)piperidinu ve formě bílého tuhého produktu (60 %).

LRMS: m/z 556 $(M+1)^+$
δ (DMSO-d_6): 1,00 (9H, m), 1,41 (2H, m), 1,55 (4H, m), 1,87 (2H, m), 2,38 (1H, m), 2,65 (4H, m), 3,03 (4H, m), 4,06 (2H, d), 4,27 (2H, t), 7,44 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,82 (1H, bs), 8,31 (1H, d), 9,26 (1H, s).

Příklad 66
N-(2-dimethylaminoethyl)-3-(6-isobutyl-5-oxo-6,9-dihydro-5H--[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxybenzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 30 a z N,N'-dimethylethylendiaminu ve formě bílého tuhého produktu (43 %).

LRMS: m/z 516 $(M+1)^+$
δ (DMSO-d_6): 0,95 (9H, m), 1,84 (2H, m), 2,33 (1H, m), 2,33 (6H, s), 2,61 (2H, m), 2,94 (2H, m), 4,03 (2H, d), 4,23 (2H, t), 7,41 (1H, d), 7,82 (1H, bs), 7,86 (1H, dd), 8,28 (1H, d), 9,23 (1H, s).

Příklad 67
6-isobutyl-8-[5-(morfolinosulfonyl)-2-propoxyfenyl]-6,9--dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

02.10.02

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 30 a z morfolinu ve formě bílého tuhého produktu (53 %).

LRMS: m/z 515 $(M+1)^+$

δ (DMSO-d_6): 0,96 (9H, m), 1,83 (2H, m), 2,33 (1H, m), 2,88 (4H, m), 3,62 (4H, m), 4,02 (2H, d), 4,24 (2H, t), 7,45 (1H, d), 7,78 (1H, d), 8,16 (1H, s), 9,23 (1H, s), 13,77 (1H, s).

Příklad 68

3-(6-isobutyl-5-oxo-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]-purin-8-yl)-N-methyl-N-(2-morfolin-4-ylethyl)-4-propoxy-benzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 30 a z 4-[2-(N-methylamino)ethyl]-morfolinu ve formě bílého tuhého produktu (53 %).

LRMS: m/z 572 $(M+1)^+$

δ (DMSO-d_6): 0,94 (9H, m), 1,84 (2H, m), 2,41 (6H, m), 2,74 (3H, s), 3,11 (2H, m), 3,52 (4H, m), 4,01 (2H, d), 4,23 (2H, t), 7,41 (1H, d), 7,83 (1H, d), 8,22 (1H, s), 9,23 (1H, s).

Příklad 69

8-[5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-6-pentyl--6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 32 a z 1-methylpiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (35 %).

02.10.02

LRMS: m/z 542 $(M+1)^+$

δ (DMSO-d_6): 0,85 (3H, t), 0,97 (3H,t), 1,33 (4H, m), 1,83 (4H, m), 2,25 (3H, s), 2,48 (4H, m), 2,96 (4H, m), 4,22 (4H, m), 7,45 (1H, d), 7,78 (1H, d), 8,20 (1H, s), 9,24 (1H, s), 13,7 (1H, bs).

Příklad 70

8-[5-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-6--pentyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 32 a z 1-methylhomopiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (40 %).

LRMS: m/z 556 $(M+1)^+$

δ (DMSO-d_6): 0,89 (3H, t), 1,02 (3H,t), 1,37 (4H, m), 1,85 (7H, m), 2,50 (2H, m), 2,98 (4H, m), 3,32 (4H, m), 4,23 (4H, m), 7,44 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 8,27 (1H, d), 9,26 (1H, s).

Příklad 71

N-(2-morfolin-4-ylethyl)-3-(5-oxo-6-pentyl-6,9-dihydro-5H--[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxybenzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 32 a z 4-(2-aminoethyl)morfolinu ve formě bílého tuhého produktu (32 %).

LRMS: m/z 572 $(M+1)^+$

δ (DMSO-d_6): 0,90 (3H, t), 0,98 (3H, t), 1,36 (4H, m), 1,86 (4H, m), 2,41 (6H, m), 2,94 (2H, m), 3,53 (4H, m), 4,25 (4H, m), 7,43 (1H, d), 7,68 (1H, bs), 7,88 (1H, dd), 8,33

02.10.02

(1H, d), 8,26 (1H, s), 13,65 (1H, bs).

Příklad 72
N-(3-morfolin-4-ylpropyl)-3-(5-oxo-6-pentyl-6,9-dihydro-5H--[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxybenzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 32 a z 4-(3-aminopropyl)morfolinu ve formě bílého tuhého produktu (38 %).

LRMS: m/z 586 $(M+1)^+$
δ (DMSO-d_6): 0,87 (3H, t), 0,95 (3H, t), 1,37 (4H, m), 1,61 (2H, m), 1,85 (4H, m), 2,44 (6H, m), 2,81 (2H, m), 3,38 (4H, m), 4,25 (4H, m), 7,44 (1H, d), 7,69 (1H, bs), 7,85 (1H, dd), 8,32 (1H, d), 9,26 (1H, s), 13,6 (1H, bs).

Příklad 73
8-[5-(4-ethylpiperazin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-6-pentyl--6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 32 a z 1-ethylpiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (35 %).

LRMS: m/z 556 $(M+1)^+$
δ (DMSO-d_6): 0,90 (3H, t), 1,00 (6H, m), 1,38 (4H, m), 1,85 (4H, m), 2,49-3,07 (10H, m), 4,22 (2H, t), 4,29 (2H, t), 7,48 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 8,23 (1H, d), 9,27 (1H, s), 13,75 (1H, bs).

Příklad 74
8-{5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-sulfonyl]-2-propoxyfenyl}-6-pentyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

02.10.02

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 32 a z 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu ve formě bílého tuhého produktu (33 %).

LRMS: m/z 572 $(M+1)^+$

δ (DMSO-d_6): 0,88 (3H, t), 1,00 (6H, m), 1,36 (4H, m), 1,88 (4H, m), 2,46 (4H, m), 2,70 (4H, m), 3,36 (4H, t), 4,28 (4H, m), 4,46 (1H, bs), 7,48 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,22 (1H, s), 9,27 (1H, s), 13,8 (1H, bs).

Příklad 75

8-[5-(4-hydroxypiperidin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-6-pentyl--6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 32 a z 4-hydroxypiperidinu ve formě bílého tuhého produktu (63 %).

LRMS: m/z 543 $(M+1)^+$

δ (DMSO-d_6): 0,88 (3H, t), 1,00 (6H, m), 1,42 (6H, m), 1,82 (6H, m), 2,77 (2H, m), 3,17 (2H, m), 3,54 (1H, m), 4,26 (4H, m), 4,69 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 8,23 (1H, d), 9,26 (1H, s), 13,7 (1H, s).

Příklad 76

3-(5-oxo-6-pentyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]-purin-8-yl)-N-(2-piperidin-14-ylethyl)-4-propoxybenzen-sulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 32 a z 1-(2-aminoethyl)piperidinu ve formě bílého tuhého produktu (55 %).

02.10.02

LRMS: m/z 579 $(M+1)^+$

δ (DMSO-d_6): 0,88 (3H, t), 0,98 (3H, t), 1,37 (6H, m), 1,60 (4H, m), 1,85 (4H, m), 2,60-3,43 (8H, m), 4,25 (4H, d), 7,45 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,82 (1H, bs), 8,33 (1H, d), 9,26 (1H, s).

Příklad 77

N-(2-dimethylaminoethyl)-3-(5-oxo-6-pentyl-6,9-dihydro--5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxybenzen-sulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 32 a z N,N'-dimethylethylendiaminu ve formě bílého tuhého produktu (38 %).

LRMS: m/z 530 $(M+1)^+$

δ (DMSO-d_6): 0,88 (3H, t), 0,99 (4H, m), 1,35 (4H, m), 1,85 (4H, m), 2,44 (1H, m), 2,44 (6H, s), 2,74 (2H, m), 2,99 (2H, m), 4,22 (4H, m), 7,45 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 8,34 (1H, d), 9,26 (1H, s).

Příklad 78

8-[5-(morfolinosulfonyl)-2-propoxyfenyl]-6-pentyl--6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 32 a z morfolinu ve formě bílého tuhého produktu (30 %).

LRMS: m/z 529 $(M+1)^+$

δ (DMSO-d_6): 0,90 (3H, t), 0,99 (3H, t), 1,37 (4H, m), 1,84 (4H, t), 2,89 (4H, m), 3,64 (4H, m), 4,22 (2H, t),

4,29 (2H, t), 7,49 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,22 (1H, s), 9,26 (1H, s), 13,75 (1H, bs).

Příklad 79
8-[2-ethoxy-5-(piperazin-1-sulfonyl)fenyl]-6-propyl--6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 4 a z piperazinu ve formě bílého tuhého produktu (45 %).

T.t. 196 °C
δ (DMSO-d_6): 0,95 (3H, t), 1,45 (3H, t), 1,84 (2H, m), 2,76 (4H, m), 2,82 (4H, m), 4,19 (2H, t), 4,40 (2H, t), 7,45 (1H, d), 7,77 (1H, d), 8,21 (1H, s), 9,24 (1H, s).

Příklad 80
3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]-purin-8-yl)-4-propoxybenzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z amoniaku ve formě bílého tuhého produktu (26 %).

T.t. 275 °C
δ (DMSO-d_6): 0,96 (6H, m), 1,85 (4H, m), 4,19 (t, 2H), 4,26 (2H, t), 7,40 (2H, s), 7,41 (1H, d), 7,87 (1H, d), 8,36 (1H, s), 9,26 (1H, s), 13,6 (1H, s).

Příklad 81
3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]-purin-8-yl)-4-propoxy-N-prop--2-ynylbenzensulfonamid

02.10.02

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z propargylaminu ve formě bílého tuhého produktu (41 %).

T.t. 251 °C

δ (DMSO-d_6): 0,97 (6H, m), 1,85 (4H, m), 3,06 (1H, s), 3,71 (2H, s), 4,23 (4H, m), 7,42 (1H, d), 7,87 (1H, d), 8,33 (1H, s), 9,26 (1H, s), 13,6 (1H, s).

Příklad 82

N-(2-dimethylaminoethyl)-3-(oxopropyl-6,9-dihydro--5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxybenzen-sulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z N,N-dimethylethylendiaminu ve formě bílého tuhého produktu (45 %).

T.t. 193 °C

δ (DMSO-d_6): 0,96 (3H, t), 0,99 (3H, t), 1,86 (4H, m), 2,08 (6H, s), 2,29 (2H, t), 2,86 (2H, m), 4,20 (2H, t), 4,27 (2H, t), 7,42 (1H, d), 7,59 (1H, bs), 7,86 (1H, d), 8,32 (1H, s), 9,25 (1H, s).

Příklad 83

8-{5-[(1S,4S)-(2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)sulfonyl]--2-propoxyfenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo--[3,4-i]purin-5-on

Připraví se ve formě bílého tuhého produktu (22 %) z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z terc-butyl--(1S,4S)-(-)-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboxylátu s následným sejmutím chránící skupiny ve směsi kyselina

02.10.02

trifluoroctová a dichlormethan 1:1.

T.t. 153 °C

δ (DMSO-d_6): 0,98 (7H, m), 1,40 (1H, d), 1,85 (4H, m), 2,83 (1H, d), 2,88 (1H, d), 3,11 (1H, d), 3,19 (1H, d), 3,63 (1H, d), 4,22 (4H, m), 4,34 (1H, s), 4,92 (1H, bs), 7,39 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,29 (1H, s), 9,19 (1H, s).

Příklad 84

8-[5-([1,4]diazepan-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-6-propyl--6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z homopiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (59 %).

T.t. 208 °C

δ (DMSO-d_6): 0,95 (3H, t), 1,02 (3H, t), 1,72 (2H, m), 1,85 (4H, m), 2,80 (2H, t), 2,85 (2H, t), 3,27 (4H, m), 4,20 (4H, m), 7,38 (1H, d), 7,79 (1H, d), 8,27 (1H, s), 9,20 (1H, s).

Příklad 85

8-[5-((R)-3-methylpiperazin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-6--propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z (R)-(-)-2-methylpiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (80 %).

T.t. 156 °C

δ (DMSO-d_6): 0,93 (3H, d), 0,98 (3H, t), 1,00 (3H, t), 1,83 (4H, m), 2,15 (1H, m), 2,70 (2H, m), 2,90 (1H, m),

3,41 (4H, m), 4,18 (2H, t), 4,26 (2H, t), 7,45 (1H, d), 7,78 (1H, d), 8,19 (1H, s), 9,25 (1H, s).

Příklad 86
8-[5-((S)-3-methylpiperazin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z (S)-(-)-2-methylpiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (85 %).

T.t. 163 °C
δ (DMSO-d_6): 0,93 (3H, d), 0,98 (3H, t), 1,00 (3H, t), 1,83 (4H, m), 2,15 (1H, m), 2,70 (2H, m), 2,90 (1H, m), 3,41 (4H, m), 4,18 (2H, t), 4,26 (2H, t), 7,45 (1H, d), 7,78 (1H, d), 8,19 (1H, s), 9,25 (1H, s).

Příklad 87
8-[5-(3-dimethylaminoazetidin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z azetidin-3-yldimethylaminu ve formě bílého tuhého produktu (82 %).

T.t. 213 °C
δ (DMSO-d_6): 0,95 (3H, t), 1,01 (3H, t), 1,84 (4H, m), 2,97 (1H, m), 3,36 (6H, s), 3,45 (2H, t), 3,78 (2H, t), 4,19 (2H, t), 4,29 (2H, t), 7,49 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,25 (1H, s), 9,27 (1H, s), 13,79 (1H, s).

Příklad 88
N-(3-dimethylaminopropyl)-3-(oxopropyl-6,9-dihydro-

02.10.02

-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxybenzen-sulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z N,N-dimethyl-1,3-propan-diaminu ve formě bílého tuhého produktu (69 %).

T.t. 197 °C

δ (DMSO-d_6): 0,94 (3H, t), 0,97 (3H, t), 1,49 (2H, m), 1,82 (4H, m), 2,07 (6H, s), 2,21 (2H, t), 2,76 (2H, t), 4,17 (2H, t), 4,23 (2H, t), 7,40 (1H, d), 7,65 (1H, bs), 7,81 (1H, d), 8,30 (1H, s), 9,22 (1H, s).

Příklad 89

8-[5-((1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2--sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]-triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Směs titulní sloučeniny podle příkladu 83 (0,51 g, 1,0 mmol), formaldehyd (0,5 ml, 6,2 mmol), 37%) a kyseliny mravenčí (0,3 ml) se míchá 2 hodiny při 80 °C. Pak se reakční směs zahustí za sníženého tlaku, zředí se dichlormethanem, promyje se vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se ($MgSO_4$) a odpaří se za sníženého tlaku. Surový zbytek se přečistí rychlou chromatografií na sloupci (SiO_2, dichlormethan-ethanol-hydroxid amonný 140:8:1) a získá se tak ve formě bílého tuhého produktu titulní sloučenina (0,22 g, 42 %).

T.t. 194 °C

δ (DMSO-d_6): 0,98 (7H, m), 1,60 (1H, d), 1,85 (4H, m), 2,2č (3H, s), 2,54 (1H, d), 2,70 (1H, d), 2,99 (1H, d), 3,32 (s, 1H), 3,39 (1H, d), 4,23 (5H, m), 7,44 (1H, d), 7,89 (1H,

02.10.02

d), 8,30 (1H, s), 8,24 (1H, s).

Příklad 90
8-[5-(4-ethylpiperazin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-6-
-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z N-ethylpiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (66 %).

T.t. 192 °C
δ (DMSO-d_6): 0,96 (9H, m), 1,84 (4H, m), 2,30 (2H, q), 2,43 (4H, m), 2,93 (4H, m), 4,19 (2H, t), 4,27 (2H, t), 7,47 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,20 (1H, s), 9,25 (1H, s).

Příklad 91
8-[5-(3-dimethylaminomethylazetidin-1-sulfonyl)-2-propoxy-
fenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z titulní sloučeniny podle přípravy 35 ve formě bílého tuhého produktu (51 %).

T.t. 172 °C
δ (DMSO-d_6): 1,01 (6H, m), 1,87 (4H, m), 2,00 (6H, s), 2,10 (2H, d), 2,59 (1H, m), 3,37 (2H, dd), 3,84 (2H, dd), 4,20 (2H, t), 4,30 (2H, t), 7,51 (1H, d), 7,89 (1H, d), 8,29 (1H, s), 9,26 (1H, s).

Příklad 92
3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]-
purin-8-yl)-4-propoxy-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzen-
sulfonamid

02.10.02

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z 1-(2-aminoethyl)pyrrolidinu ve formě bílého tuhého produktu (56 %).

T.t. 198 °C

δ (DMSO-d_6): 0,96 (3H, t), 0,99 (3H, t), 1,61 (4H, m), 1,87 (4H, m), 2,4-2,5 (6H, m), 2,88 (2H, t), 4,20 (2H, t), 4,26 (2H, t), 7,42 (1H, d), 7,66 (1H, bs), 7,86 (1, d), 8,32 (1H, s), 9,25 (1H, s).

Příklad 93

8-[5-((3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-sulfonyl)-2-propoxy-fenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z cis-2,6-dimethylpiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (83 %).

T.t. 200 °C

δ (DMSO-d_6): 0,93 (6H, d), 1,00 (3H, t), 1,03 (3H, t), 1,6-1,9 (6H, m), 2,77 (2H, m), 3,50 (2H, m), 4,18 (2H, t), 4,26 (2H, t), 7,45 (1H, d), 7,78 (1H, d), 8,20 (1H, s), 9,25 (1H, s).

Příklad 94

8-[5-((2RS,5SR)-2,5-dimethylpiperazin-1-sulfonyl)-2-propoxy-fenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z trans-2,5-dimethylpiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (28 %).

02.10.02

T.t. 117 °C

δ (DMSO-d_6): 1,02 (9H, m), 1,18 (3H, d), 1,85 (4H, m), 2,47 (1H, m), 1,8-3,1 (3H, m), 3,45 (2H, m), 4,18 (2H, t), 4,2 (2H, t), 7,43 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,28 (1H, s), 9,25 (1H, s).

Příklad 95

N-(2-dimethylaminoethyl)-N-ethyl-3-(5-oxo-6-propyl-6,9--dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxy-benzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z N,N-dimethyl-N'-ethyl-ethylendiaminu ve formě bílého tuhého produktu (34 %).

T.t. 105 °C

δ (DMSO-d_6): 0,99 (6H, m), 1,05 (3H, t), 1,85 (4H, m), 2,16 (6H, s), 2,41 (2H, t), 3,21 (4H, m), 4,19 (2H, t), 4,26 (2H, t), 4,41 (1H, d), 7,87 (1H, d), 8,30 (1H, s), 9,25 (1H, s).

Příklad 96

8-[5-(4-allylpiperazin-1-sulfonyl)-2-propoxy-fenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z 1-allylpiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (65 %).

T.t. 187 °C

δ (DMSO-d_6): 0,96 (6H, m), 1,85 (4H, m), 2,43 (4H, m), 2,92 (6H, m), 4,19 (2H, t), 4,27 (2H, t), 5,11 (2H, m), 5,69 (1H, m), 7,47 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,19 (1H, s),

02.10.02

9,27 (1H, s), 13,76 (1H, bs).

Příklad 97
8-{5-[(S)-(hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)sulfonyl]-2--propoxyfenyl}-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]-purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z (S)-oktanhydropyrrolo[1,2-a]-pyrazinu ve formě bílého tuhého produktu (65 %).

T.t. 180 °C
δ (DMSO-d_6): 0,99 (6H, m), 1,21 (1H, m), 1,5-2,2 (11H, m), 2,37 (1H, t), 2,8-3,0 (2H, m), 3,60 (1H, d), 3,75 (1H, d), 4,19 (2H, t), 4,27 (2H, t), 7,42 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,22 (1H, s), 9,25 (1H, s), 13,71 (1H, bs).

Příklad 98
8-[2-propoxy-5-(4-propylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-6-propyl--6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z 1-propylpiperazinu ve formě bílého tuhého produktu (67 %).

T.t. 192 °C
δ (DMSO-d_6): 0,80 (3H, t), 0,98 (6H, m), 1,36 (2H, m), 1,82 (4H, m), 2,21 (2H, t), 2,42 (4H, m), 2,91 (4H, m), 4,19 (2H, t), 4,27 (2H, t), 7,46 (1H, s), 7,79 (1H, d), 8,19 (1H, s), 9,27 (1H, s).

Příklad 99
8-[2-propoxy-5-((3R,5S)-3,4,5-trimethylpiperazin-1-sulfonyl)-

02.10.02

fenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 89 z titulní sloučeniny podle přípravy 93 ve formě bílého tuhého produktu (69 %).

T.t. 120 °C

δ (DMSO-d_6): 1,00 (12H, m), 1,8-2,3 (6H, m), 2,10 (3H, s), 3,48 (2H, d), 4,19 (2H, t), 4,27 (2H, t), 7,46 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,20 (1H, s), 9,26 (1H, s).

Příklad 100

N-(2-morfolin-4-ylethyl)-3-(5-oxo-6-propyl-6,9--dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxy-benzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z 4-(2-aminoethyl)morfolinu ve formě bílého tuhého produktu (66 %).

T.t. 191 °C

δ ($CDCl_3$): 1,07 (3H, t), 1,13 (3H, t), 1,95 (2H, m), 2,04 (2H, m), 2,31 (4H, m), 2,47 (2H, t), 3,08 (2H, m), 3,60 (4H, m), 4,36 (4H, m), 5,68 (1H, bs), 7,18 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,89 (1H, s), 8,97 (1H, s), 11,65 (1H, bs).

Příklad 101

N-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropyl)-3-(oxopropyl-6,9--dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxy-benzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z N,N,2,2-tetramethyl-1,3-

02.10.02

propandiaminu ve formě bílého tuhého produktu (76 %).

T.t. 178 °C

δ (DMSO-d_6): 0,81 (6H, m), 0,99 (3H, t), 1,01 (3H, t), 1,88 (4H, m), 2,09 (2H, s), 2,19 (6H, s), 2,61 (2H, s), 4,23 (4H, m), 7,42 (1H, d), 7,55 (1H, bs), 7,86 (1H, d), 8,34 (1H, s), 9,24 (1H, s).

Příklad 102

8-{5-[(1S,4S)-5-(2-hydroxyethyl)-2,5-diazabicyklo[2.2.1]-heptan-2-sulfonyl]-2-propoxyfenyl}-6-propyl-6,9-dihydro--[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a titulní sloučeniny podle přípravy 36 ve formě bílého tuhého produktu (67 %).

T.t. 183 °C

δ (DMSO-d_6): 0,86 (1H, d), 0,96 (3H, t), 1,00 (3H, t), 1,54 (1H, d), 1,86 (4H, m), 2,57 (1H, d), 2,82 (1H, d), 2,97 (1H, d), 3,38 (4H, m), 4,24 (5H, m), 7,44 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,29 (1H, s), 9,27 (1H, s).

Příklad 103

N-(3-morfolin-4-ylpropyl)-3-(5-oxo-6-propyl-6,9--dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxy-benzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z N-(3-aminopropyl)morfolinu ve formě bílého tuhého produktu (62 %).

02.10.02

T.t. 195 °C

δ (DMSO-d_6): 0,96 (3H, t), 0,98 (3H, t), 1,52 (2H, m), 1,86 (4H, m), 2,22 (6H, m), 2,80 (2H, m), 3,48 (4H, m), 4,20 (2H, t), 4,26 (2H, t), 7,43 (1H, d), 7,65 (1H, t), 7,84 (1H, d), 8,32 (1H, s), 9,26 (1H, s), 13,58 (1H, bs).

Příklad 104

8-{5-[4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-sulfonyl]-2-propoxy-fenyl}-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z 1-(2-methoxyethyl)piperazinu formě bílého tuhého produktu (67 %).

T.t. 177 °C

δ (DMSO-d_6): 0,96 (3H, t), 1,01 (3H, t), 1,86 (4H, m), 2,59 (6H, m), 2,91 (4H, m), 3,17 (3H, s), 3,35 (2H, t), 4,19 (2H, t), 4,27 (2H, t), 7,47 (1H, d), 7,78 (1H, d), 8,19 (1H, s), 9,27 (1H, s).

Příklad 105

8-{5-[4-(2-hydroxyethyl)-[1,4]diazepan-1-sulfonyl]-2-propoxy-fenyl}-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z 2-(1,4-diazepan-1-yl)ethan--1-olu ve formě bílého tuhého produktu (67 %).

T.t. 193 °C

δ (DMSO-d_6): 0,98 (6H, m), 1,72 (2H, m), 1,87 (4H, m), 2,63 (2H, t), 2,72 (2H, m), 3,35 (10H, m), 4,23 (4H, m), 7,42 (1H, d), 7,83 (1H, d), 8,25 (1H, s), 9,26 (1H, s).

02.10.02

Příklad 106

8-{5-[4-(2-hydroxy-1-methylethyl)piperazin-1-sulfonyl]-2--propoxyfenyl}-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]-purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z 2-piperazin-1-ylpropan--1-olu ve formě bílého tuhého produktu (65 %).

T.t. 216 °C

δ (DMSO-d_6): 0,86 (3H, d), 0,95 (3H, t), 0,98 (3H, t), 1,85 (4H, m), 2,56 (4H, m), 2,89 (4H, m), 3,20 (1H, m), 3,39 (2H, m), 4,19 (2H, t), 4,27 (2H, t), 7,46 (1H, d), 7,79 (1H, d), 8,18 (1H, s), 9,25 (1H, s).

Příklad 107

N-(1-ethylaminocyklohexylmethyl)-3-(5-oxo-6-propyl-6,9--dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxy-benzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z (1-aminomethylcyklohexyl)-ethylaminu ve formě bílého tuhého produktu (71 %).

T.t. 201 °C

δ (DMSO-d_6): 0,96 (9H, m), 1,34 (8H, m), 1,48 (2H, m), 1,84 (4H, m), 2,35 (2H, m), 2,72 (2H, s), 4,20 (4H, m), 7,37 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,36 (1H, s), 9,24 (1H, s).

Příklad 108

8-{5-[4-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)piperazin-1-sulfonyl]-2--propoxyfenyl}-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]-

02.10.02

purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z titulní sloučeniny podle přípravy 37 ve formě bílého tuhého produktu (85 %).

T.t. 223 °C

δ (DMSO-d_6): 0,88 (6H, s), 0,93 (3H, t), 1,01 (3H, t), 1,86 (4H, m), 2,63 (4H, m), 2,87 (4H, m), 3,20 (2H, bs), 3,34 (1H, bs), 4,20 (2H, t), 4,27 (2H, t), 7,47 (1H, d), 7,76 (1H, d), 8,19 (1H, s), 9,25 (1H, s).

Příklad 109

8-{2-propoxy-5-[4-(2,2,2-trifluorethyl)piperazin-1-sulfonyl]-fenyl}-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z 1-(2,2,2-trifluorethyl)-piperazinu ve formě bílého tuhého produktu (36 %).

T.t. 202 °C

δ (DMSO-d_6): 0,88 (6H, s), 0,93 (3H, t), 1,01 (3H, t), 1,86 (4H, m), 2,63 (4H, m), 2,87 (4H, m), 3,20 (2H, bs), 3,34 (1H, bs), 4,20 (2H, t), 4,27 (2H, t), 7,47 (1H, d), 7,76 (1H, d), 8,19 (1H, s), 9,25 (1H, s).

Příklad 110

N-(1-ethylaminocykloheptylmethyl)-3-(5-oxo-6-propyl-6,9--dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxy-benzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z (1-aminomethylcykloheptyl)-

ethylaminu ve formě bílého tuhého produktu (53 %).

T.t. 203 °C

δ (DMSO-d_6): 0,95 (3H, m), 1,00 (3H, t), 1,2-1,6 (12H, m), 1,86 (4H, m), 2,35 (2H, m), 2,68 (2H, m), 4,19 (4H, t), 4,22 (2H, t), 7,38 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,36 (1H, s), 9,19 (1H, s).

Příklad 111

N-(1-diethylaminocyklohexylmethyl)-3-(5-oxo-6-propyl-6,9--dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxybenzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z (1-aminomethylcyklohexyl)-diethylaminu ve formě bílého tuhého produktu (35 %).

T.t. 192 °C

δ (DMSO-d_6): 1,0 (12H, m), 1,34 (10H, m), 1,83 (4H, m), 2,47 (4H, m), 3,06 (2H, s), 4,22 (4H, m), 7,39 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,31 (1H, s), 9,23 (1H, s).

Příklad 112

N-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl]-N-methyl-3-(5-oxo-6-propyl--6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxybenzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z 2-(3,4-dimethoxyfenyl)-N--methylethylaminu ve formě bílého tuhého produktu (42 %).

T.t. 92 °C

δ (DMSO-d_6): 0,91 (3H, t), 0,99 (3H, t), 1,84

(4H, m), 2,72 (5H, m), 3,21 (2H, t), 3,33 (3H, s), 3,70 (3H, s), 4,15 (2H, t), 4,25 (2H, t), 6,74 (1H, d), 6,82 (1H, s), 6,84 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,23 (1H, s), 9,25 (1H, s), 13,70 (1H, bs).

Příklad 113

N-(1-diethylaminocykloheptylmethyl)-3-(5-oxo-6-propyl-6,9--dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxy-benzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z (1-aminomethylcykloheptyl)-diethylaminu ve formě bílého tuhého produktu (30 %).

T.t. 171 °C

δ (DMSO-d_6): 1,0 (12H, m), 1,49 (12H, m), 1,84 (4H, m), 2,50 (4H, m), 3,05 (2H, s), 4,21 (4H, m), 7,38 (1H, d), 7,84 (1H, d), 8,31 (1H, s), 9,22 (1H, s).

Příklad 114

N-(1-methyl-4-fenylpiperidin-4-ylmethyl)-3-(5-oxo-6-propyl--6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxy-benzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 10 a z 4-aminomethyl-1-methyl--4-fenylpiperidinu ve formě bílého tuhého produktu (54 %).

T.t. 213 °C

δ (DMSO-d_6): 0,95 (3H, t), 0,99 (3H, t), 1,80 (6H, m), 2,04 (4H, m), 2,10 (3H, s), 2,51 (2H, bs), 2,82 (2H, d), 7,0-7,5 (7H, m), 7,73 (1H, d), 8,23 (1H, s), 9,22 (1H, s).

02.10.02

Příklad 115

8-{5-[4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-sulfonyl]-2-propoxyfenyl}-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin--5-on

Ke směsi titulní sloučeniny podle přípravy 10 (40 mg, 0,09 mmol) a morfolinu navázaného na polymeru (65 mg, 2,75 mmol)/g na základě stanovení dusíku) v dichlormethanu (3 ml) se přidá 3-piperazin-1-ylpropan-1-ol (14,1 mg, 0,098 mmol) a získaná směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se pak zfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje s diethyletherem, sraženina se odfiltruje a vysušením ve vakuu se získá titulní sloučenina (41 mg, 82 %) jako bílý tuhý produkt.

ESI/MS m/e: 559 ($[M+H]^+$, $C_{25}H_{34}N_8O_5S$)
Retenční čas (min): 11,7

Příklady 116-131

N,N-dimethyl-3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo--[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxybenzensulfonamid (116)

N-{1-[3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo--[3,4-i]purin-8-yl]-4-propoxyfenyl}sulfonylguanidin (117)

N-(2-hydroxyethyl)-3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H--[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxybenzen-sulfonamid (118)

3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]-purin-8-yl)-4-propoxy-N-(1H-[1,2,4]triazol-3-yl)benzen-

02.10.02

sulfonamid (119)

N-(2-dimethylaminoethyl)-N-methyl-3-(oxopropyl-6,9-dihydro--5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxybenzen-sulfonamid (120)

3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]-purin-8-yl)-4-propoxy-N-pyridin-4-ylmethylbenzen-sulfonamid (121)

3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]-purin-8-yl)-4-propoxy-N-(2-pyridin-2-ylethyl)benzen-sulfonamid (122)

N-(3-imidazol-1-ylpropyl)-3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H--[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxybenzen-sulfonamid (123)

N-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(5-oxo-6-propyl-6,9--dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl)-4--propoxybenzensulfonamid (124)

8-[5-(4-isopropylpiperazin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]--6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on (125)

N-ethyl-3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo--[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxy-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-benzensulfonamid (126)

3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin--8-yl)-4-propoxy-N-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl)-benzensulfonamid (127)

02.10.02

N-(4-hydroxy-1-methylpiperidin-4-ylmethyl)-N-methyl-3-(5-oxo--6-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin--8-yl)-4-propoxybenzensulfonamid (128)

N-(4-hydroxy-1-methylpiperidin-4-ylmethyl)-N-methyl-3-(5-oxo--6-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin--8-yl)-4-propoxybenzensulfonamid (129)

8-{2-propoxy-5-[4-(2,2,2-trifluorethanoyl)piperazin-1--sulfonyl]fenyl}-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo--[3,4-i]purin-5-on (130)

N-(1-{[3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo--[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxybenzensulfonylamino]methyl}-cykloheptyl)acetamid (131)

Titulní sloučeniny výše uvedených příkladů se připraví z titulní sloučeniny podle přípravy 10 způsobem podle příkladu 115 s použitím příslušných reaktantů. Výsledky analýzy ESI/MS, retenční časy při stanovení HPLC a výtěžky jsou sumarizované v tabulce 3.

Tabulka 3

Příklad	Molekulární vzorec	ESI/MS m/e $[M+H]^+$	Retenční čas (min)	Výtěžek (%)
115	$C_{25}H_{34}N_8O_5S$	559	11.7	82
116	$C_{20}H_{25}N_7O_4S$	460	16.3	79
117	$C_{19}H_{23}N_9O_4S$	445	16.5	66
118	$C_{20}H_{25}N_7O_5S$	476	13.8	75
119	$C_{20}H_{22}N_{10}O_4S$	499	15.4	85
120	$C_{23}H_{32}N_8O_4S$	517	11.3	84
121	$C_{24}H_{26}N_8O_4S$	523	13.1	72

02.10.02

122	$C_{25}H_{28}N_8O_4S$	537	13.5	77
123	$C_{24}H_{29}N_9O_4S$	540	11.2	68
124	$C_{25}H_{34}N_8O_4S$	543	11.7	66
125	$C_{25}H_{34}N_8O_4S$	543	12.0	79
126	$C_{25}H_{33}N_7O_5S$	544	18.0	82
127	$C_{27}H_{38}N_8O_4S$	571	11.9	84
128	$C_{26}H_{36}N_8O_5S$	573	11.2	74
129	$C_{26}H_{36}N_8O_5S$	573	12.6	87
130	$C_{24}H_{27}F_3N_8O_5S$	597	17.3	65
131	$C_{28}H_{38}N_8O_5S$	447	16.5	58

Příklad 132
6-butyl-8-[5-(3-hydroxyazetidin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]--6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 14 a z azetidin-3-olu ve formě bílého tuhého produktu (50 %).

T.t. 238 °C

δ (DMSO-d_6): 0,95 (3H, t), 1,02 (3H, t), 1,39 (2H, m), 1,83 (4H, m), 3,36 a 3,39 (4H, 2d), 3,90 a 3,93 (4H, 2d), 4,24 (2H, t), 4,31 (2H, t), 5,74 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,29 (1H, s), 9,26 (1H, s), 13,8 (1H, s).

Příklad 133
6-butyl-8-[5-(piperazin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]--6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 14 a z piperazinu ve formě bílého

02.10.02

tuhého produktu (60 %).

T.t. 147 °C

δ (DMSO-d_6): 0,95 (3H, t), 1,02 (3H, t), 1,72 (2H, m), 1,85 (4H, m), 2,80 (2H, t), 2,85 (2H, t), 3,27 (4H, m), 4,20 (4H, m), 7,38 (1H, d), 7,79 (1H, d), 8,27 (1H, s), 9,20 (1H, s).

Příklad 134

3-(6-butyl-5-oxo-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]-purin-8-yl)-N-methyl-N-(1-methylazetidin-3-yl)-4-propoxy-benzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 14 a z methyl(1-methylazetidin--3-yl)aminu ve formě bílého tuhého produktu (19 %).

T.t. 169 °C

δ ($CDCl_3$): 1,02 (3H, t), 1,16 (3H, t), 1,48 (2H, m), 1,89 (2H, m), 2,08 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,75 (3H, s), 3,06 (2H, t), 3,53 (2H, t), 4,02 (1H, m), 4,39 (4H, m), 7,19 (1H, d), 7,26 (1H, s), 7,80 (1H, d), 8,74 (1H, s), 8,96 (1H, s).

Příklad 135

6-butyl-8-[5-(3-dimethylaminomethylazetidin-1-sulfonyl)-2--propoxyfenyl]-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 14 a z titulní sloučeniny podle přípravy 33 ve formě bílého tuhého produktu (56 %).

T.t. 198 °C

02.10.02

δ (DMSO-d_6): 0,96 (3H, t), 1,03 (3H, t), 1,37 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,87 (2H, m), 1,99 (6H, s), 2,1 (2H, d), 2,51 (1H, m), 3,36 (2H, m), 3,83 (2H, t), 4,25 (2H, t), 4,31 (2H, t), 7,50 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,30 (1H, s), 9,24 (1H, s).

Příklad 136

6-butyl-8-[5-{3-[(2-hydroxyethyl)methylamino]azetidin-1--sulfonyl}-2-propoxyfenyl]-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo--[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 14 a z 2-(azetidin-3-ylmethylamino)-ethanolu ve formě bílého tuhého produktu (54 %).

T.t. 162 °C

δ (DMSO-d_6): 0,46 (4H, m), 1,33 (2H, m), 1,80 (4H, m), 1,90 (3H, s), 2,18 (2H, t), 3,21 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,75 (2H, t), 4,24 (6H, m), 7,47 (1H, d), 7,86 (1H, d), 8,26 (1H, s), 9,23 (1H, s), 13,72 (1H, bs).

Příklad 137

6-butyl-8-{5-[4-(2-hydroxy-1-methylethyl)piperazin-1--sulfonyl]-2-propoxyfenyl}-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo--[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 14 a z 2-piperazin-1-ylpropan-1-olu ve formě bílého tuhého produktu (65 %).

T.t. 221 °C

δ (DMSO-d_6): 0,86 (3H, d), 0,95 (3H, t), 1,00 (3H, t), 1,38 (2H, m), 1,83 (4H, m), 2,59 (4H, m), 2,89 (4H, m), 3,21

02.10.02

(1H, m), 3,39 (2H, m), 4,25 (4H, m), 7,46 (1H, d), 7,79 (1H, d), 8,21 (1H, s), 9,25 (1H, s), 13,7 (1H, s).

Příklad 138

6-butyl-8-{5-[4-(2-hydroxy-1-dimethylethyl)piperazin-1--sulfonyl]-2-propoxyfenyl}-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo--[3,4-i]purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 14 a z titulní sloučeniny podle přípravy 37 ve formě bílého tuhého produktu (82 %).

T.t. 237 °C

δ (DMSO-d_6): 0,87 (6H, s), 0,95 (3H, t), 1,02 (3H, t), 1,38 (2H, m), 1,82 (4H, m), 2,62 (4H, m), 2,86 (4H, m), 3,20 (2H, s), 4,25 (4H, m), 7,46 (1H, d), 7,77 (1H, d), 8,20 (1H, s), 9,24 (1H, s).

Příklady 139-142

N,N-bis-(2-hydroxyethyl)-3-(6-isobutyl-5-oxo-6,9-dihydro--5H-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxybenzensulfonamid (139)

3-(6-isobutyl-5-oxo-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-i]-purin-8-yl)-N-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-propoxybenzensulfonamid (140)

8-{5-[4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-sulfonyl]-2-propoxyfenyl}--6-isobutyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on (141)

8-(5-{4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]piperazin-1-sulfonyl}-2--propoxyfenyl)-6-isobutyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]-

02.10.02

purin-5-on (142)

Titulní sloučeniny podle výše uvedených příkladů se připraví z titulní sloučeniny podle přípravy 30 způsobem podle příkladu 115 a s použitím příslušných reaktantů. Výsledky analýzy ESI/MS a reteční časy při stanovení metodou HPLC jsou sumarizované v tabulce 4.

Tabulka 4

Příklad	Molekulární vzorec	ESI/MS m/e $[M+H]^+$	Retenční čas (min)	Výtěžek (%)
139	$C_{23}H_{31}N_7O_6S$	534	15.1	62
140	$C_{24}H_{33}N_9O_4S$	544	13.1	78
141	$C_{26}H_{35}N_7O_5S$	558	18.7	75
142	$C_{27}H_{38}N_8O_6S$	603	13.7	77

Příklad 143

N-(2-hydroxyethyl)-3-[6-(2-methoxyethyl)-5-oxo-6,9-dihydro--5H-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxy-N-propyl-benzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 34 a z 2-propylaminoethanolu ve formě bílého tuhého produktu (43 %).

T.t. 183 °C

δ (DMSO-d_6): 0,82 (3H, t), 0,99 (3H, t), 1,52 (2H, m), 1,87 (2H, m), 3,13 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,51 (2H, t), 3,79

(2H, t), 4,28 (2H, t), 4,41 (2H, t), 7,43 (1H, d), 7,89 (1H, d), 8,31 (1H, s), 9,29 (1H, s).

Příklad 144

3-[6-(2-methoxyethyl)-5-oxo-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl]-N-(2-morfolin-4-ylethyl)-4-propoxy-benzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 34 a z 2-morfolin-4-ylethylaminu ve formě bílého tuhého produktu (48 %).

T.t. 171 °C

δ (DMSO-d_6): 0,98 (3H, t), 1,87 (2H, n), 2,27 (6H, m), 2,89 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,48 (4H, m), 3,79 (2H, t), 4,27 (2H, t), 4,42 (2H, t), 7,43 (1H, d), 7,61 (1H, t), 7,87 (1H, d), 8,34 (1H, s), 9,28 (1H, s).

Příklad 145

8-{5-[4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-sulfonyl]-2-propoxy-fenyl}-6-(2-methoxyethyl)-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]-purin-5-on

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 34 a z 3-piperazin-1-ylpropan-1-olu ve formě bílého tuhého produktu (32 %).

T.t. 171 °C

δ (DMSO-d_6): 0,99 (3H, t), 1,50 (2H, m), 1,87 (2H, m), 2,36 (2H, m), 2,45 (4H, m), 2,92 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,78 (2H, t), 4,28 (2H, t), 4,41 (2H, t), 7,48 (1H, d), 7,78 (1H, d), 8,21 (1H, s), 9,28 (1H, s).

02.10.02

Příklad 146
3-[6-(2-methoxyethyl)-5-oxo-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-8-yl]-N-(3-morfolin-4-ylpropyl)-4-propoxy-benzensulfonamid

Připraví se způsobem podle příkladu 1 z titulní sloučeniny podle přípravy 34 a z 3-morfolin-4-ylpropylaminu ve formě bílého tuhého produktu (47 %).

T.t. 149 °C
δ (DMSO-d_6): 0,96 (3H, t), 1,49 (2H, m), 1,84 (2H, m), 2,19 (6H, m), 2,78 (2H, m), 3,27 (3H, s), 3,45 (4H, m), 3,76 (2H, t), 4,25 (2H, t), 4,39 (2H, t), 7,41 (1H, d), 7,62 (1H, t), 7,81 (1H, d), 8,31 (1H, s), 9,25 (1H, s).

Příklady 147-149

N,N-bis-(2-hydroxyethyl)-3-(5-oxo-6-pentyl-6,9-dihydro--5H-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxybenzensulfonamid (147)

8-{5-[4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-sulfonyl]-2-propoxyfenyl}--6-pentyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on (148)

8-(5-{4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]piperazin-1-sulfonyl}-2--propoxyfenyl)-6-pentyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]-purin-5-on (149)

Titulní sloučeniny výše uvedených příkladů se připraví z titluní sloučeniny podle příkladu 32 způsobem podle příkladu 115 s použitím příslušných reaktantů. Výsledky analýzy ESI/MS a retenční časy při analýze HPLC jsou sumarizované v tabulce 5.

02.10.02

Tabulka 5

Příklad	Molekulární vzorec	ESI/MS m/e $[M+H]^+$	Retenční čas (min)	Výtěžek (%)
147	$C_{24}H_{33}N_7O_6S$	548	16.7	85
148	$C_{27}H_{37}N_7O_5S$	572	20.3	65
149	$C_{28}H_{40}N_8O_6S$	617	15.0	72

Následující příklady slouží k ilustraci farmaceutických kompozic podle vynálezu způsobů jejich přípravy.

Příklad kompozice 1

50 000 tobolek s obsahem 100 mg účinné složky v jedné tobolce se připraví s následujícím složením:

účinná složka	5 kg
laktosa monohydrát	10 kg
koloidní oxid křemičitý	0,1 kg
kukuřičný škrob	1 kg
magnesium-stearát	0,2 kg

Způsob přípravy

Výše uvedené složky se prosejí sítem velikosti ok 60 mesh a převedou se do vhodného mísícího zařízení rozplní se do 50 000 želatinových tobolek.

Příklad kompozice 2

02.10.02

50 000 tablet s obsahem 50 mg účinné složky v jedné tabletě se připraví s následujícím složením:

účinná složka	2,5 kg
mikrokrystalická celulosa	1,95 kg
laktosa sušená rozprašováním	9,95 kg
karboxymethylškrob	0,4 kg
natrium-stearylfumarát	0,1 kg
koloidní oxid křemičitý	0,1 kg

Způsob přípravy

Všechny složky v práškovité formě se prosejí sítem o velikosti ok 0,6 mm, pak se mísí ve vhodném mísícím zařízení 20 minut načež se lisují na tablety o hmotnosti 300 mg s použitím razících forem pro ploché kotoučové tablety o průměru 9 mm. Doba rozpadavosti tablet je asi 3 minuty.

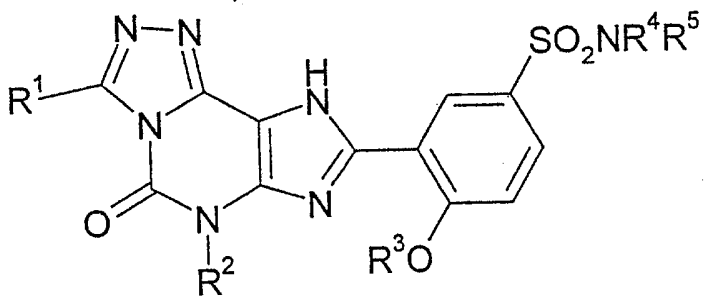
JUDr. Petr Kalenský
advokát

SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VSETECKA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSKÝ
A PARTNEŘI
120 00 Praha 2, Hálkova 2
Česká republika

02.10.02
2002-311

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce (I)



(I)

kde

R^1, R^2 a R^3 každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující: vodík; alkylovou skupinu která je nesubstituovaná nebo je substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, alkoxy, alkylthio, amino, mono- nebo dialkylamino, hydroxykarbonyl, alkoxykarbonyl, acylamino, karbamoyl a alkylkarbamoyl; nebo skupinu obecného vzorce

$$-(CH_2)_n-R^6$$

kde n znamená celé číslo 0 až 4 a R^6 znamená: cykloalkylovou skupinu; fenylovou skupinu která může být substituovaná jedním nebo více atomy halogenu, nebo skupinami ze skupiny zahrnující alkyl, hydroxy, alkylendioxy, alkoxy, amino, mono- nebo dialkylamino, nitro, kyan, nebo trifluormethyl; nebo 3 až 7členný kruh obsahující 1 až 4 heteroatomy zvolené ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, kde uvedený kruh může být nesubstituovaný nebo může být substituovaný jedním nebo více atomy halogenu nebo skupinami ze skupiny zahrnující

02.10.02

hydroxy, fenyl, alkoxykarbonyl, amino, monalkylamino, dialkylamino nebo hydroxykarbonyl nebo jednou nebo více alkylovými skupinami které zase mohou být nesubstituované nebo substituované jedním nebo více atomy halogenu nebo skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, alkoxy, hydroxalkoxy, fenyl, alkoxykarbonyl, amino, mono- nebo dialkylamino nebo hydroxykarbonyl;

oba substituenty R^4 a R^5 společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří 3- až 7členný kruh obsahující celkem 1 až 4 heteroatomy zvolené ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, kde uvedený kruh může být nesubstituovaný nebo může být substituovaný jedním nebo více atomy halogenu nebo skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, oxoalkyl, karbamoyl, hydroxykarbonyl, alkoxykarbonyl, trifluoracetyl, amino, monalkylamino nebo dialkylamino nebo alkylen, nebo jednou nebo více alkylovými, alkenylovými nebo alkynylovými skupinami které zase mohou být nesubstituované nebo substituované jedním nebo více atomy halogenu nebo skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, alkoxy, hydroxalkoxy, amino, mono- nebo dialkylamino, nebo

R^4 a R^5 každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, amidino, a alkyl, alkenyl nebo alkynyl které mohou být substituované jedním nebo více atomy halogenu nebo skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, alkoxy, alkylthio, amino, mono- nebo dialkylamino, nebo

R^4 znamená vodík nebo alkylovou skupinu a R^5 znamená skupinu obecného vzorce

$$-(CH_2)_n-R^7$$

02.10.02

kde n znamená celé číslo 0 až 4 a R^7 znamená: cykloalkylovou skupinu která může být nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více atomy halogenu, nebo skupinami ze skupiny zahrnující alkyl, hydroxy, alkylendioxy, alkoxy, amino, mono- nebo dialkylamino, alkylamido, nitro, kyan, nebo trifluormethyl; fenylovou skupinu která může být nesubstituovaná nebo může být substituovaná jedním nebo více atomy halogenu, nebo skupinami ze skupiny zahrnující alkyl, hydroxy, alkylendioxy, alkoxy, amino, mono- nebo dialkylamino, nitro, kyan, nebo trifluormethyl; nebo 3 až 7členný kruh obsahující 1 až 4 heteroatomy zvolené ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, kde uvedený kruh může být nesubstituovaný nebo může být substituovaný jedním nebo více atomy halogenu nebo skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, alkoxy, fenyl, alkoxykarbonyl, amino, monalkylamino, dialkylamino nebo hydroxykarbonyl nebo jednou nebo více alkylovými skupinami které zase mohou být nesubstituované nebo substituované jedním nebo více atomy halogenu nebo skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, alkoxy, hydroxalkoxy, fenyl, alkoxykarbonyl, amino, mono- nebo dialkylamino nebo hydroxykarbonyl;

a její farmaceuticky přijatelné sole.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde

R^1 znamená vodík, C_1-C_4alkylovou skupinu, nebo skupinu obecného vzorce

$$-(CH_2)_nR^6$$

kde n znamená 0, 1 nebo 2 a R^6 znamená fenylovou, pyridylovou, nebo morfolinylovou skupinu.

02.10.02

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo nároku 2, kde R^2 a R^3 každý nezávisle znamená C_1-C_5alkylovou skupinu, C_3-C_{10}cykloalkylovou skupinu, nebo skupinu obecného vzorce

$$-(CH_2)_nR^6$$

kde n znamen 0, 1 nebo 2 a R^6 znamená nesubstituovanou nebo substituovanou fenylovou nebo pyridylovou skupinu.

4. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, kde R^1 znamená skupinu ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, propyl, pyridyl, pyridylmethyl, benzyl nebo N-morfolinylmethyl; R^2 znamená skupinu ze skupiny zahrnující ethyl, propyl, butyl, isobutyl, pentyl, methoxyethyl, substituovaný nebo nesubstituovaný benzyl, a 3-pyridylmethyl; a R^3 znamená skupinu ze skupiny zahrnující ethyl, propyl a butyl.

5. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, kde R^4 a R^5 společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří kruh který znamená skupinu ze skupiny zahrnující piperidyl, piperazinyl, [1,4]diazepan-1-yl, morfolinyl, pyrazolyl, azetidinyl, diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl nebo hexahydropyrrolo[2,1-a]pyrazinyl, které mohou být nesubstituované nebo substituované jednou nebo více substitučními skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující C_1-C_4alkyl, C_2-C_4alkenyl, karbamoyl, amino, di-C_1-C_4alkylamino, (2-hydroxyethyl)methylamino, hydroxy, 2,2,2-trifluorethanoyl, 2,2,2-trifluorethyl, formyl, a hydroxyalkylové, alkoxyalkylové a hydroxyalkoxyalkylové skupiny, kde alkylové části mají 1 až 4 atomy uhlíku.

6. Sloučenina podle nároku 5, kde R^4 a R^5 společně s atomem

02.10.02

dusíku ke kterému jsou připojené tvoří skupinu ze skupiny zahrnující 4-hydroxypiperidyl, 4-karbamoylpiperidyl, 3-karbamoylpiperidyl, piperazinyl, 4-methylpiperazinyl, 4-ethylpiperazinyl, 4-formylpiperazinyl, [1,4]-diazepan-1-yl, 4-methyl-[1,4]-diazepan-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazinyl, 4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]piperazinyl, morfolinyl, aminopyrazolyl, diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl, 5-methyldiazabicyklo[2.2.1]hept--2-yl, 5-(2-hydroxyethyl)diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl, 3(S)-methylpiperazinyl, 3(R)-methylpiperazinyl, (3R,5S)-3,5--dimethylpiperazinyl, (2R,5S)-2,5-dimethylpiperazinyl, (2S,5R)-2,5-dimethylpiperazinyl, 3-dimethylaminoazetidinyl, 3-dimethylaminomethylazetidinyl, 4-allylpiperazinyl, 4-propylpiperazinyl, hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl, (3R,5S)-3,4,5-trimethylpiperazinyl, 4-(2-methoxyethyl)-piperazinyl, 4-(2-hydroxyethyl)[1,4]diazepan-1-yl, 4-(2-hydroxy-1-methylethyl)piperazinyl, 4-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)piperazinyl, 4-(2,2,2-trifluor-ethyl)piperazinyl, 4-(3-hydroxypropyl)piperazinyl, 4-(isopropyl)piperazinyl, 4-(2-ethoxyethyl)piperazinyl, 4-(2,2,2-trifluorethanoyl)piperazinyl, 3-hydroxyazetidinyl, 3-(2-hydroxyethyl)methylaminoazetidinyl a 4-(2-hydroxyethyl)-piperidyl.

7. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, kde R^4 a R^5 každý nezávisle znamená vodík nebo C_1-C_4alkylovou skupinu která je nesubstituovaná nebo je substituovaná hydroxyskupinou nebo dimethylaminoskupinou, propynylovou skupinu nebo amidinovou skupinu.

8. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, kde R^4 znamená vodík nebo nebo C_1-C_4alkylovou skupinu a R^5 znamená skupinu obecného vzorce

02.10.02

$-(CH_2)_nR^7$

kde n může znamenat 0, 1, 2, 3 a R^7 znamená skupinu ze skupiny zahrnující pyridyl, piperidyl, piperazinyl, morfolinyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrrolidinyl, 1-ethylaminocyklohex-1-yl, 1-dimethylaminocyklohex-1-yl, 1-ethylaminocyklohept-1-yl, 1-diethylaminocyklohept-1-yl, 3,4-dimethoxyfenyl, 1-methyl-4-fenylpiperidin-4-yl, imidazoyl, 1-methylpiperidin-4-yl, tetrahydrofuranyl, 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl, 4-hydroxypiperidin-4-yl, 1-acetamidocyklohept-1-yl, 1-methyl-3-azetidinyl a 4-methylpiperazin-1-yl.

9. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 8 v y z n a č u j í c í s e t í m , že má hodnotu IC_{50} pro inhibici PDE 5 menší než 30 nM.

10. Sloučenina podle nároku 1 kterou je:

6-ethyl-8-[5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on,

8-[2-butoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)fenyl]-6--ethyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on,

8-[5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-6--propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on,

8-{5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-sulfonyl]-2-propoxyfenyl}-6-propyl-6,9-dihydro[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on,

8-[5-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-6-propyl-6,9-dihydro[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on,

02.10.02

6-butyl-8-{5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-sulfonyl]-2--propoxyfenyl}-6,9-dihydro[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on

3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4--i]purin-8-yl)-4-propoxy-N-pyridin-4-ylbenzensulfonamid,

8-[5-((S)-3-methylpiperazin-1-sulfonyl)-2-propoxyfenyl]--6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-5-on,

8-[5-((1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2--sulfonyl)-2-propoxyfenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]-triazolo[3,4-i]purin-5-on,

8-[5-(3-dimethylaminomethylazetidin-1-sulfonyl)-2--propoxyfenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4--i]purin-5-on,

8-[5-((3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-sulfonyl)-2--propoxyfenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]-purin-5-on,

N-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropyl)-3-(oxopropyl--6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-i]purin-8-yl)-4-propoxy-benzensulfonamid,

8-{5-[4-(2-hydroxyethyl)-[1,4]diazepan-1-sulfonyl]-2--propoxyfenyl}-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-i]-purin-5-on,

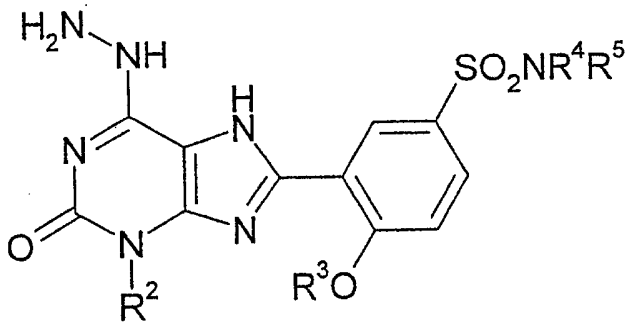
8-{5-[4-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)piperazin-1--sulfonyl]-2-propoxyfenyl}-6-propyl-6,9-dihydro-[1,2,4]-triazolo[3,4-i]purin-5-on,

02.10.02

6-butyl-8-{5-[4-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)piperazin--1-sulfonyl]-2-propoxyfenyl}-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-on.

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

11. Způsob přípravy sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 10 v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedený způsob zahrnuje reakci hydrazinopurinového derivátu obecného vzorce (II)



(II)

kde R^2, R^3, R^4 a R^5 mají význam uvedený v některém z nároků 1 až 10, s karboxylovou kyselinou obecného vzorce (III)

R^1-CO_2H

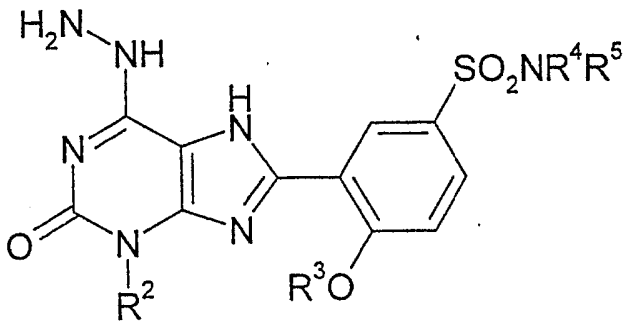
(III)

kde R^1 má význam uvedený v některém z nároků 1 až 10, nebo s jejím reaktivním derivátem, případně v přítomnosti polárního aprotického rozpouštědla.

12. Způsob podle nároku 11 v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedená reakce se provede v přítomnosti organické baze.

13. Sloučenina obecného vzorce (II)

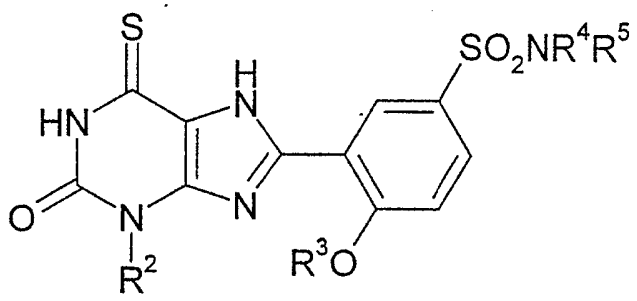
02.10.02



(II)

kde R^2, R^3, R^4 a R^5 mají význam uvedený v nároku 1.

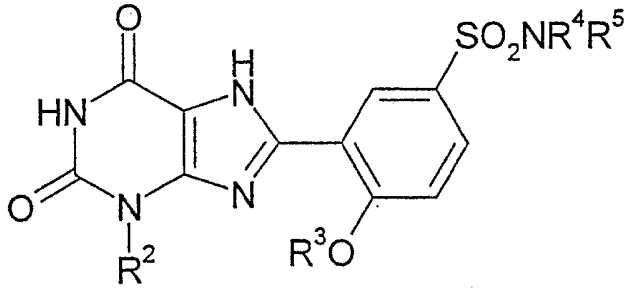
14. Sloučenina obecného vzorce (IV)



(IV)

kde R^2, R^3, R^4 a R^5 mají význam uvedený v nároku 1.

15. Sloučenina obecného vzorce (V)

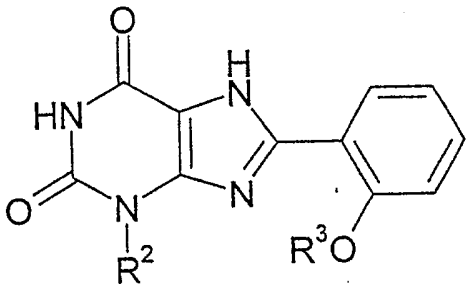


(V)

kde R^2, R^3, R^4 a R^5 mají význam uvedený v nároku 1.

02.10.02

16. Sloučenina obecného vzorce (VI)

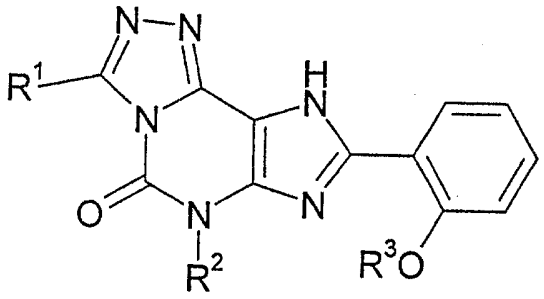


(VI)

kde R^2 a R^3 mají význam uvedený v nároku 1.

17. Použití sloučeniny podle některého z nároků 13 až 16 jako meziproduktu při přípravě sloučeniny podle nároku 1.

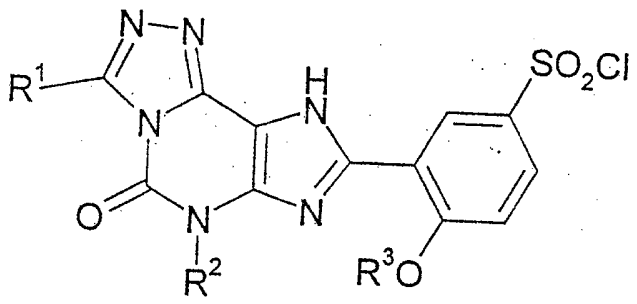
18. Způsob přípravy sloučeniny podle některého z nároků 1 až 10 v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedený způsob zahrnuje reakci fenylxanthinu obecného vzorce (IX)



(IX)

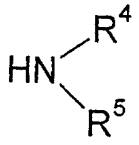
kde R^1, R^2 a R^3 mají význam podle některého z nároků 1 až 10, s kyselinou chlorsulfonovou vedoucí k tvorbě sulfonylchloridu obecného vzorce (X)

02.10.02



(X)

kde R^1, R^2 a R^3 mají význam podle některého z nároků 1 až 10, a reakci sulfonylchloridu obecného vzorce (X) s aminem obecného vzorce (VIII)



(VIII)

kde R^4 a R^5 mají význam podle některého z nároků 1 až 10.

19. Způsob podle nároku 13 v y z n a č u j í c í s e t í m , že reakce vedoucí k tvorbě sulfonylchloridu obecného vzorce (X) se provede v přebytku kyseliny chlorsulfonové nebo s použitím kyseliny chlorsulfonové jako rozpouštědla a konverze sulfonylchloridu obecného vzorce (X) se provede v polárním aprotickém rozpouštědle a v přítomnosti organické baze.

20. Farmaceutická kompozice v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako účinnou složku obsahuje nejméně jednu sloučeninu podle některého z nároků 1 až 10 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelnou přísadu.

21. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 10 nebo kompozice podle nároku 20 k použití ve způsobu léčení

02.10.02

lidského nebo živočišného organizmu.

22. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 10 při přípravě léčiva pro léčení stabilní, nestabilní a variantní anginy, hypertenze, plicní hypertenze, kongestivního srdečního selhání, selhání ledvin, aterosklerózy, stavů se sníženou funkcí krevních cév, poruch funkce periferních cév, vaskulárních chorob, mrtvice, bronchitidy, chronického astma, alergického astma, alergické rhinitidy, glaukomu, erektilní dysfunkce mužů, sexuální dysfunkce žen a chorob charakterizovaných poruchami střevní motility.

23. Způsob léčení člověka nebo zvířete trpícího stabilní, nestabilní a variantní anginou, hypertenzí, plicní hypertenzí, kongestivním srdečním selháním, selháním ledvin, aterosklerózou, stavy se sníženou funkcí krevních cév, poruchami funkce periferních cév, vaskulárními chorobami, mrtvicí, bronchitidou, chronickým astma, alergickým astma, alergickou rhinitidou, glaukomem, erektilní dysfunkcí mužů, sexuální dysfunkcí žen a chorobami charakterizovanými poruchami střevní motility v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi kterého je potřebné léčit.

JUDr. Petr Kalenský
advokát

SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VSETEČKA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSKÝ
A PARTNEŘI
120 00 Praha 2, Hálkova 2
Česká republika

02.10.02

Anotace

Název vynálezu: Deriváty 8-fenyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]purin-5-onu

Deriváty 8-fenyl-6,9-dihydro-[1,2,4]triazolo-[3,4-i]-purin-5-onu obecného vzorce (I), ve kterém

R^1, R^2 a R^3 každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující: vodík; alkylovou skupinu která je nesubstituovaná nebo je substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, alkoxy, alkylthio, amino, mono- nebo dialkylamino, hydroxykarbonyl, alkoxykarbonyl, acylamino, karbamoyl a alkylkarbamoyl; nebo skupinu obecného vzorce

$$-(CH_2)_n-R^6$$

kde n znamená celé číslo 0 až 4 a R^6 znamená: cykloalkylovou skupinu; fenylovou skupinu která může být substituovaná jedním nebo více atomy halogenu, nebo skupinami ze skupiny zahrnující alkyl, hydroxy, alkylendioxy, alkoxy, amino, mono- nebo dialkylamino, nitro, kyan, nebo trifluormethyl; nebo 3 až 7členný kruh obsahující 1 až 4 heteroatomy zvolené ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, kde uvedený kruh může být nesubstituovaný nebo může být substituovaný jedním nebo více atomy halogenu nebo skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, fenyl, alkoxykarbonyl, amino, monalkylamino, dialkylamino nebo hydroxykarbonyl nebo jednou nebo více alkylovými skupinami které zase mohou být nesubstituované nebo substituované jedním nebo více atomy halogenu nebo skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, alkoxy, hydroxalkoxy, fenyl, alkoxykarbonyl, amino, mono- nebo dialkylamino nebo

hydroxykarbonyl;

oba substituenty R^4 a R^5 společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří 3- až 7členný kruh obsahující celkem 1 až 4 heteroatomy zvolené ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, kde uvedený kruh může být nesubstituovaný nebo může být substituovaný jedním nebo více atomy halogenu nebo skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, oxoalkyl, karbamoyl, hydroxykarbonyl, alkoxykarbonyl, trifluoracetyl, amino, monalkylamino nebo dialkylamino nebo alkylen, nebo jednou nebo více alkylovými, alkenylovými nebo alkynylovými skupinami které zase mohou být nesubstituované nebo substituované jedním nebo více atomy halogenu nebo skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, alkoxy, hydroxalkoxy, amino, mono- nebo dialkylamino, nebo

R^4 a R^5 každý nezávisle znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, amidino, alkyl, alkenyl nebo alkynyl které mohou být substituované jedním nebo více atomy halogenu nebo skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, alkoxy, alkylthio, amino, mono- nebo dialkylamino, nebo

R^4 znamená vodík nebo alkylovou skupinu a R^5 znamená skupinu obecného vzorce

$$-(CH_2)_n-R^7$$

kde n znamená celé číslo 0 až 4 a R^7 znamená: cykloalkylovou skupinu která může být nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více atomy halogenu, nebo skupinami ze skupiny zahrnující alkyl, hydroxy, alkylendioxy, alkoxy, amino, mono- nebo dialkylamino, alkylamido, nitro, kyan, nebo trifluormethyl; fenylovou skupinu která může být

02.10.02

nesubstituovaná nebo může být substituovaná jedním nebo více atomy halogenu, nebo skupinami ze skupiny zahrnující alkyl, hydroxy, alkylendioxy, alkoxy, amino, mono- nebo dialkylamino, nitro, kyan, nebo trifluormethyl; nebo 3 až 7členný kruh obsahující 1 až 4 heteroatomy zvolené ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, kde uvedený kruh může být nesubstituovaný nebo může být substituovaný jedním nebo více atomy halogenu nebo skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, alkoxy, fenyl, alkoxykarbonyl, amino, monalkylamino, dialkylamino nebo hydroxykarbonyl nebo jednou nebo více alkylovými skupinami které zase mohou být nesubstituované nebo substituované jedním nebo více atomy halogenu nebo skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, alkoxy, hydroxalkoxy, fenyl, alkoxykarbonyl, amino, mono- nebo dialkylamino nebo hydroxykarbonyl;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné sole; způsoby jejich přípravy, farmaceutické kompozice je obsahující a jejich použití jako inhibitory PDE 5.

JUDr. Petr Kalenský
advokát

SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VSETEČKA ZELENÝ SVORČÍK KALENSKÝ
A PARTNEŘI
120 00 Praha 2, Hálkova 2
Česká republika