

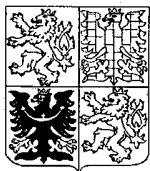
PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 231

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.07.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.07.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9702774**

(33) Země priority: **SE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.07.2000**
(Věstník č. 7/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/SE98/01394**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/05144**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 487/04

A 61 K 31/505

A 61 K 31/41

A 61 P 9/00

/(C 07 D 487/04, C 07 D 249:00, C 07 D 239:00)

(71) Přihlašovatel:

ASTRA PHARMACEUTICALS LTD., Herst, GB;

(72) Původce:

Brown Roger, Loughborough Leics, GB;

Patraudeau Garry, Stamford, GB;

(74) Zástupce:

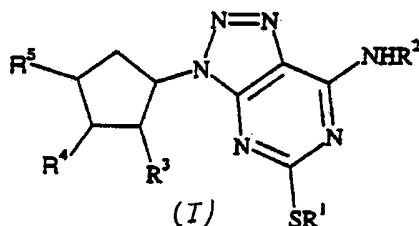
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové sloučeniny

(57) Anotace:

Vynález poskytuje nové triazolo [4,5-d]pyrimidinové sloučeniny vzorce (I), jejichž použití jako léčiva, kompozice, které je obsahují, a způsoby jejich přípravy.



Nové sloučeniny

Oblast techniky

Vynález se týká nových triazolo[4,5-d]pyrimidinových sloučenin, jejich použití jako léčiva, kompozic, které je obsahují, a způsobů jejich přípravy.

Dosavadní stav techniky

Adheze krevních destiček a jejich agregace jsou počáteční jevy arteriální trombózy. Ačkoliv proces adheze krevních destiček na subendoteliální povrch může mít důležitou roli při opravě poškozených cévních stěn, agregace krevních destiček, která tento proces zahajuje, může urychlit akutní trombotickou okluzi životně důležitých cévních řečišť, což vede k případům onemocnění s vysokou úmrtností, jako je infarkt myokardu a nestabilní angina. Úspěchu při zákrocích používaných k předcházení nebo k zmírnění těchto stavů, jako jsou trombolýza a angioplastika, je také dosaženo okluzí nebo reokluzí zprostředkovanou krevními destičkami.

K agregaci krevních destiček vede řada mechanismů. Ať je počáteční podnět jakýkoliv, obvyklým konečným výsledkem je zesíťování krevních destiček vázáním fibrinogenu na vazebné místo membrány glykoproteinu IIb/IIIa (GPIIb/IIIa). Vysoká účinnost protilátek nebo antagonistů GPIIb/IIIa proti srážení krevních destiček je vysvětlována jejich působením na tento konečný obvyklý stav. Avšak toto působení může také vysvětlit problémy s krvácením, které byly pozorovány u této třídy látek. Trombin může vyvolat agregaci krevních destiček z velké části nezávisle na jiných mechanismech, ale je nepravděpodobné, že by byla přítomna významná množství trombinu bez dřívější aktivace krevních destiček za pomoci jiných mechanismů. Inhibitory trombinu, jako je hirudin, jsou vysoce účinná antitrombotická činidla, ale opět mohou vyvolávat nadměrné

17.04.00

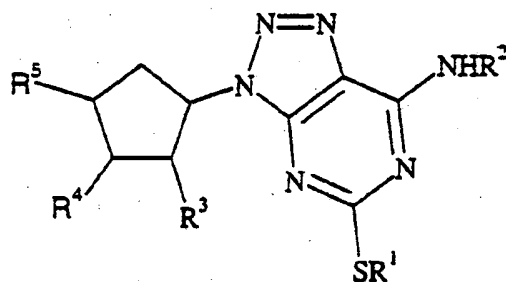
krvácení, neboť působí jako činidla jak proti krevním destičkám tak i proti koagulaci (The TIMI 9a Investigators (1994), Circulation 90, strany 1624 - 1630; The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIa Investigators (1994) Circulation 90, strany 1631 - 1637; Neuhaus K. L. a kol. (1994) Circulation 90, strany 1638 - 1642).

Bylo zjištěno, že ADP působí jako hlavní mediátor u trombózy. Tato klíčová role ADP je zdůrazněna faktem, že jiná činidla jako adrenalin a 5-hydroxytryptamin (5HT, serotonin) budou způsobovat agregaci pouze v přítomnosti ADP. Omezená antitrombotická účinnost aspirinu může svědčit o faktu, že blokuje pouze jeden zdroj ADP, který je uvolňován tromboxan-dependentním způsobem po adhezi krevních destiček (viz. například Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994), Br. Med. J. 308, strany 81 - 106; Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994), Br. Med. J. 308, strany 159 - 168). Aspirin nemá žádný vliv na agregaci způsobenou jinými zdroji ADP, jako jsou poškozené buňky nebo ADP uvolněné při turbulentním krevním toku. Agregace krevních destiček vyvolaná ADP je zprostředkována podtypem receptoru P_{2T} jednoznačně umístěným na membráně krevních destiček. Nedávno bylo zjištěno, že antagonisty u tohoto receptoru nabízí významné výhody oproti jiným antitrombotickým činidlům. Z tohoto důvodu je potřeba nalézt P_{2T} -antagonisty, které lze použít jako antitrombotická činidla.

Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že řada derivátů triazolo[4,5-d]pyrimidinu představuje P_{2T} -antagonisty. V prvním aspektu tak vynález poskytuje sloučeninu vzorce (I)

17.04.00



(I)

kde:

R^1 je C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl nebo fenylová skupina, přičemž každá skupina je případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, OR^8 , NR^9R^{10} , SR^{11} nebo C_{1-6} alkylu (který je sám případně substituován jedním nebo více atomy halogenu);

R^2 je C_{1-8} alkyl případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, OR^8 , NR^9R^{10} , SR^{11} , C_{3-8} cykloalkylu, arylu (případně substituovanými jednou nebo více alkylovými skupinami a/nebo atomy halogenu) nebo C_{1-6} alkylu; nebo R^2 je C_{3-8} cykloalkylová skupina případně substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, OR^8 , NR^9R^{10} , SR^{11} , C_{1-6} alkylu nebo fenylu (přičemž poslední dvě skupiny jsou případně substituovány jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, NO_2 , $C(O)R^8$, OR^8 , SR^{11} , $NR^{12}R^{13}$, fenylu nebo C_{1-6} alkylu, který je případně substituován jedním nebo více atomy halogenu); jedna ze skupin R^3 nebo R^4 je hydroxyskupina a druhá je vodík, hydroxyskupina nebo NR^9R^{10} ;

R^5 je $(CH_2)_nNR^{14}R^{15}$, kde n je 0 až 6 a R^{14} a R^{15} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} alkyl nebo fenyl; nebo R^5 je $CONR^{16}R^{17}$, kde R^{16} je vodík nebo C_{1-6} alkyl a R^{17} je C_{1-6} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl, přičemž každá z nich je substituována $NR^{18}R^{19}$ a případně substituována fenylem, nebo R^{17} je C_{1-6} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl substituovaný fenylem, který je substituovaný $NR^{18}R^{19}$, kde R^{18} a R^{19} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} alkyl nebo fenyl; nebo R^{17} je 5- až 8- členný nasycený

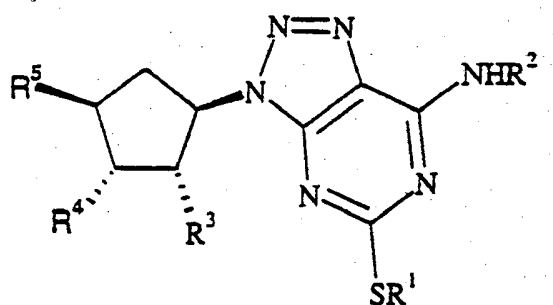
17.04.00

heterocykl obsahující jeden nebo více atomů dusíku a případně je substituovaný na dusíku vodíkem, C₁₋₆ alkylem nebo fenylem; nebo R¹⁶ a R¹⁷ spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří 5- až 8- členný kruh, který je substituován NR¹⁸R¹⁹ jak jsou definovány výše; nebo R¹⁶ spolu s R¹⁹ tvoří 6- a 8- členný kruh obsahující dva atomy dusíku, ve kterém R¹⁷ a R¹⁸ jsou stejné, jako jsou uvedeny výše, nebo R⁵ je (CH₂)_pNR²⁰CO(CH₂)_qOR²¹ nebo (CH₂)_pNR²²(CH₂)_qNR²³COR²⁴, kde p a q jsou nezávisle 1 až 4 a R²⁰, R²¹, R²², R²³ a R²⁴ jsou nezávisle C₁₋₄ alkyl nebo fenyl; nebo R⁵ je CH=CHCH₂NR²⁵R²⁶, kde R²⁵ je vodík, C₁₋₆ alkyl nebo fenyl a R²⁶ je vodík nebo (CH₂)_yNR²⁷R²⁸, kde y je 2 až 4 a R²⁷ a R²⁸ jsou nezávisle vodík, C₁₋₆ alkyl nebo fenyl; R⁸, R⁹, R¹⁰ a R¹¹ jsou nezávisle vodík nebo C₁₋₆ alkyl; a R¹² a R¹³ jsou nezávisle vodík, C₁₋₆ alkylová nebo acylová skupina; nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát.

Alkylové skupiny samotné nebo jako část jiné skupiny mohou mít přímý řetězec nebo rozvětvený řetězec. Sloučeniny vzorce (I) mohou existovat v stereoisomerních formách zahrnujících enantiomery a vynález se týká všech těchto stereoisomerních forem a jejich směsí včetně racemátů. Vynález také zahrnuje jakékoli tautomerní formy a jejich směsi.

Ve výhodném provedení má sloučenina vzorce (I) následující stereochemii:

17.04.00



(Ia)

Vhodně je R^1 C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl nebo fenylová skupina, přičemž každá skupina je případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, OR^8 , NR^9R^{10} , SR^{11} nebo C_{1-6} alkylu (který je sám případně substituován jedním nebo více atomy halogenu). Výhodně je R^1 C_{1-8} alkyl. Zvláště výhodně je R^1 propyl.

Vhodně je R^2 C_{1-8} alkyl případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, OR^8 , NR^9R^{10} , SR^{11} , C_{3-8} cykloalkylu, arylu (případně substituovanými jednou nebo více alkylovými skupinami a/nebo atomy halogenu) nebo C_{1-6} alkylu; nebo R^2 je C_{3-8} cykloalkylová skupina případně substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, OR^8 , NR^9R^{10} , SR^{11} , C_{1-6} alkylu nebo fenylu (přičemž poslední dvě skupiny jsou případně substituovány jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, NO_2 , $C(O)R^8$, OR^8 , SR^{11} , $NR^{12}R^{13}$, fenylu nebo C_{1-6} alkylu). Výhodně je R^2 C_{1-6} alkyl nebo C_{3-8} cykloalkylová skupina, případně substituovaná fenylem. Zvláště výhodně je R^2 butyl nebo cyklopropyl substituovaný fenylem.

Vhodně je jedna ze skupin R^3 nebo R^4 hydroxyskupina a druhá je vodík, hydroxyskupina nebo NR^9R^{10} . Výhodně představují obě skupiny R^3 nebo R^4 hydroxyskupinu.

Vhodně je R^5 $(CH_2)_nNR^{14}R^{15}$, kde n je 0 až 6 a R^{14} a R^{15} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} alkyl nebo fenyl; nebo R^5 je $CONR^{16}R^{17}$, kde R^{16} je vodík nebo C_{1-6} alkyl a R^{17} je C_{1-6} alkyl

nebo C_{3-6} cykloalkyl, přičemž každá z nich je substituována $NR^{18}R^{19}$ a případně substituována fenylem, nebo R^{17} je C_{1-6} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl substituovaný fenylem, který je substituovaný $NR^{18}R^{19}$, kde R^{18} a R^{19} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} alkyl nebo fenyl; nebo R^{17} je 5- až 8- členný nasycený heterocykl obsahující jeden nebo více atomů dusíku a případně je substituovaný na dusíku vodíkem, C_{1-6} alkylem nebo fenylem; nebo R^{16} a R^{17} spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří 5- až 8- členný kruh, který je substituován $NR^{18}R^{19}$, jak jsou definovány výše; nebo R^{16} spolu s R^{19} tvoří 6- a 8- členný kruh obsahující dva atomy dusíku, ve kterém R^{17} a R^{18} jsou stejné, jako jsou uvedeny výše, nebo R^5 je $(CH_2)_pNR^{20}CO(CH_2)_qOR^{21}$ nebo $(CH_2)_pNR^{22}(CH_2)_qNR^{23}COR^{24}$, kde p a q jsou nezávisle 1 až 4 a R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} a R^{24} jsou nezávisle C_{1-4} alkyl nebo fenyl; nebo R^5 je $CH=CHCH_2NR^{25}R^{26}$, kde R^{25} je vodík, C_{1-6} alkyl nebo fenyl a R^{26} je vodík nebo $(CH_2)_yNR^{27}R^{28}$, kde y je 2 až 4 a R^{27} a R^{28} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} alkyl nebo fenyl.

Výhodně je R^5 $(CH_2)_nNH_2$, kde n je 0, 1 nebo 2, $CONR^{16}R^{17}$, kde R^{16} je vodík a R^{17} je C_{1-5} alkyl případně substituovaný $NR^{18}R^{19}$, kde R^{18} a R^{19} jsou obě vodíky, nebo jedna je C_{1-6} alkyl, výhodně methyl a druhá je fenyl, nebo R^5 je $CONR^{16}R^{17}$, kde R^{16} je vodík a R^{17} je CH_2 fenyl nebo cyklohexylová skupina, každá substituovaná aminoskupinou, nebo R^5 je $CONR^{16}R^{17}$, kde R^{16} a R^{17} tvoří piperazinový kruh, nebo R^5 je $CH=CHCH_2NR^{25}R^{26}$, kde R^{25} a R^{26} jsou obě vodík nebo R^{25} je vodík a R^{26} je $(CH_2)_2NH_2$, nebo R^5 je $CH_2R^{20}CO(CH_2)_2OR^{21}$, kde R^{20} a R^{21} jsou C_{1-4} alkyl, výhodně ethyl a methyl, nebo R^5 je $CH_2NH(CH_2)_2NHCOR^{24}$, kde R^{24} je C_{1-4} alkyl, výhodně methyl.

Zvláště výhodné jsou skupiny R^5 uvedené v příkladech.

Zvláště výhodné sloučeniny podle tohoto vynálezu zahrnují:

17.04.00

trifluoracetát [1S-(1 α , 2 β , 3 β , 4 α)]-4-[7-butylamino-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroxy-N-[[3-(N-methyl-N-fenyl)amino]propyl]cyklopentankarboxamidu,

trifluoracetát [1S-(1 α , 2 β , 3 β , 4 α)]-N-[5-aminopentyl]-4-[7-butylamino-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroxycyklopentankarboxamidu,

trifluoracetát [1S-(1 α , 2 β , 3 β , 4 α)]-N-(3-aminopropyl)-4-[7-butylamino-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroxycyklopentankarboxamidu,

trifluoracetát [1S-(1 α , 2 β , 3 β , 4 α)]-N-[(3-aminofenyl)methyl]-4-[7-butylamino-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroxycyklopentankarboxamidu,

trifluoracetát [1S-[1 α , 2 β , 3 β , 4 α (1S*, 2R*)]]-N-[3-aminopropyl]-2,3-dihydroxy-4-[7-(2-(fenylcyklopropyl)amino)-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentankarboxamidu,

bis(trifluoracetát) [1S-[1 α , 2 β , 3 β , 4 α (1S*, 2R*)]]-N-[4-aminocyklohexyl]-2,3-dihydroxy-4-[7-(2-(fenylcyklopropyl)amino)-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentankarboxamidu,

[1S-(1 α , 2 α , 3 β , 5 β)]-3-amino-5-[7-butylamino-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol,
[1S-(1 α , 2 α , 3 β , 5 β)]-3-(aminomethyl)-5-[7-butylamino-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol,

[1S-[1 α , 2 α , 3 β , 5 β (1S*, 2R*)]]-3-amino-5-[7-(2-(fenylcyklopropyl)amino)-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol,

17.04.00

1S-[1 α , 2 α , 3 β , 5 β (1S*, 2R*)]]-3-ethylamino-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl) amino]-5-(propylthio)-3H-1, 2, 3-triazolo[4, 5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1, 2-diol,

[1S-[1 α , 2 α , 3 β , 5 β (1R*, 2S*)]]-3-[(methylamino) methyl]-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl) amino]-5-propylthio-3H-1, 2, 3-triazolo[4, 5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1, 2-diol,

[1S-[1 α , 2 α , 3 β , 5 β (1S*, 2R*)]]-3-[(ethylamino) methyl]-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl) amino]-5-propylthio-3H-1, 2, 3-triazolo[4, 5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1, 2-diol,

[1S-[1 α , 2 α , 3 β , 5 β (1S*, 2R*)]]-3-(aminomethyl)-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl) amino]-5-propylthio-3H-1, 2, 3-triazolo[4, 5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1, 2-diol,

[1S-[1 α , 2 α , 3 β , 5 β (1S*, 2R*)]]-3-(2-aminomethyl)-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl) amino]-5-propylthio-3H-1, 2, 3-triazolo[4, 5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1, 2-diol,

[1S-[1 α , 2 α , 3 β (E), 5 β (1S*, 2R*)]]-3-(3-aminoprop-1-enyl)-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl) amino]-5-propylthio-3H-1, 2, 3-triazolo[4, 5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1, 2-diol,

N-ethyl-N-[[1R-[1 α , 2 β , 3 β , 4 α (1R*, 2S*)]]-2, 3-dihydroxy-4-[7-[(2-fenylcyklopropyl) amino]-5-propylthio-3H-1, 2, 3-triazolo[4, 5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentylmethyl]-3-methoxypropanamid,

ditrifluoracetát [1S-[1 α , 2 α , 3 β (E), 5 β (1S*, 2R*)]]-3-[3-[(2-dimethylaminoethyl) amino]-prop-1-enyl]-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl) amino]-5-propylthio-3H-1, 2, 3-triazolo[4, 5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1, 2-diolu,

[1R-[1 α , 2 α , 3 β , 4 α (1R*, 2S*)]]-N-[2-[2, 3-dihydroxy-4-[7-[(2-fenylcyklopropyl) amino]-5-propylthio-3H-1, 2, 3-triazolo[4, 5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentylmethylamino]ethyl]acetamid,

17.04.00

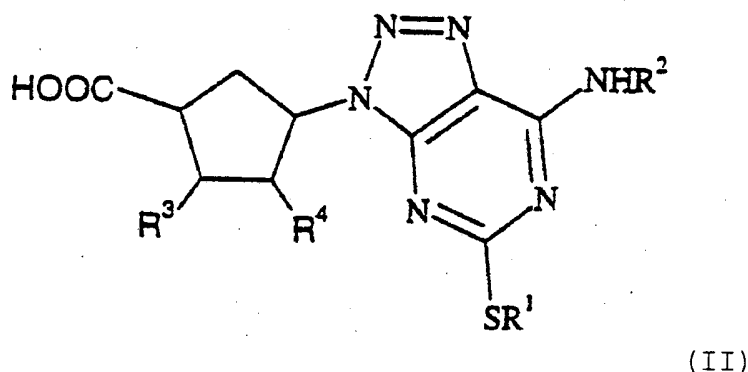
[1S-[1 α , 2 α , 3 α , 5 β (1S*, 2R*)]]-3-amino-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl) amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol,

1-[[1S-[1 α , 2 β , 3 β , 4 α (1S*, 2R*)]]-2,3-dihydroxy-4-[7-[(2-fenylcyklopropyl) amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentylkarbonyl]piperazin

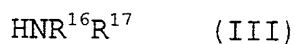
nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty.

Vynález dále poskytuje způsob přípravy sloučeniny vzorce (I), který zahrnuje:

a) pro sloučeniny, kde R⁵ je CONHR¹⁶R¹⁷, reakci sloučeniny vzorce (II):



kde R¹, R², R³ a R⁴ jsou definovány stejně jako u vzorce (I) nebo jsou jejich chráněnými deriváty, se sloučeninou vzorce (III):



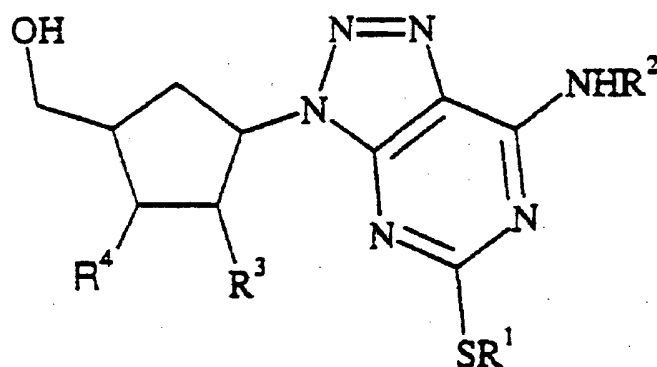
kde substituenty R¹⁶ a R¹⁷ je stejné, jak jsou definovány u vzorce (I), nebo

b) pro sloučeniny vzorce (I), kde R⁵ je aminoskupina, provedení Curtisova přesmyku sloučeniny vzorce (II), definované výše, nebo a případně po a) nebo b) v jakémkoli pořadí:

- konverzi jedné nebo více funkčních skupin na jinou nebo jiné funkční skupiny
- odstranění kterékoli chránicí skupiny
- tvorbu farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

Reakce sloučeniny vzorce (II) se sloučeninou vzorce (III) může být provedena použitím kondenzace, například v přítomnosti kondenzačního činidla za použití způsobů známých ze syntézy peptidů (viz M. Bodanszky a A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, 1984). Vhodnými kondenzačními činidly jsou 1,1'-karbonyldiimidazol a dicyklohexylkarbodiimid; výhodné kondenzační činidlo je brom-tris-pyrrolidino-fosfoniumhexafluorofosfát použitý v přítomnosti N,N-diisopropylethylaminu. Reakce se výhodně provádí v N,N-dimethylformamidu (DMF) nebo tetrahydrofuranu (THF) a výhodně při teplotě od -15 °C do 120 °C, zvláště výhodně při teplotě od 0 °C do pokojové teploty.

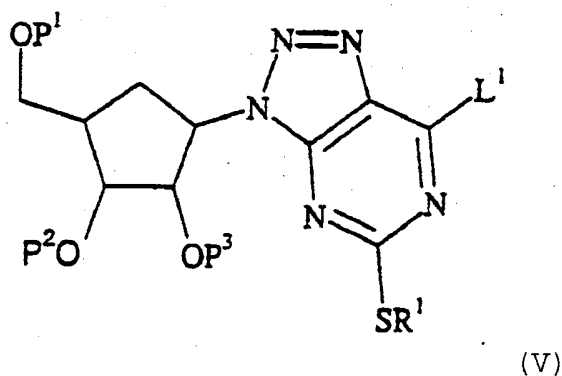
Sloučeniny vzorce (II) mohou být připraveny oxidací sloučeniny vzorce (IV):



(IV)

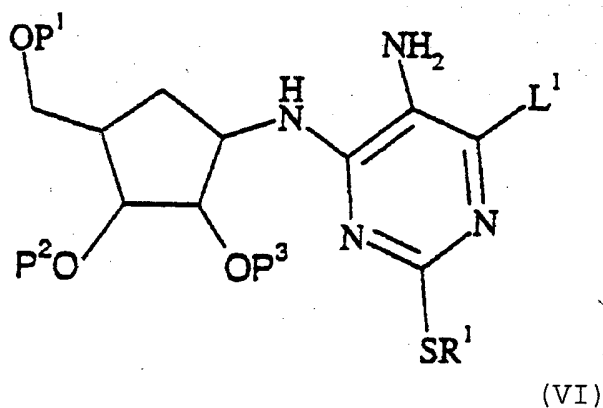
kde R¹, R², R³ a R⁴ jsou stejné, jako jsou uvedeny u vzorce (I), nebo jsou jejich chráněné deriváty, za použití známých činidel, jako je pyridiniumdichroman nebo oxid chromový.

Sloučenina vzorce (IV) může být připravena reakcí sloučeniny vzorce (V)



kde R^1 je stejná, jako je definována u vzorce (I), P^1 , P^2 a P^3 jsou vodík nebo představují stejné nebo různé chránicí skupiny, L^1 je odstupující skupina, například atom halogenu, s NH_2R^2 , nebo soli NH_2R^2 , kde skupina R^2 je definována výše, v přítomnosti báze. Vhodné soli NH_2R^2 zahrnují hydrochloridy. Vhodnými bázemi jsou organické báze, jako je triethylamin, nebo anorganické báze, jako je uhličitan draselný.

Sloučenina vzorce (V) může být připravena diazotací sloučeniny vzorce (VI):

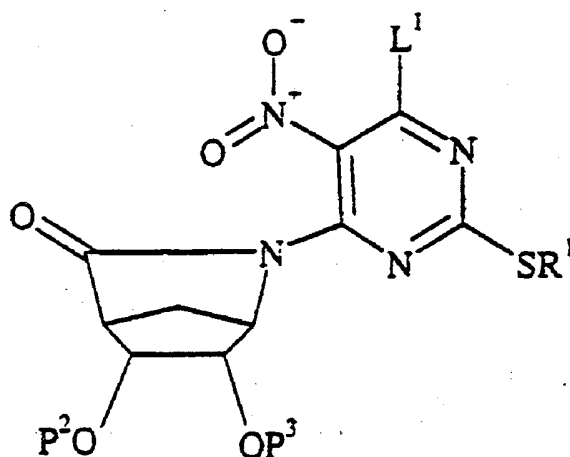


kde R^1 , L^1 , P^1 , P^2 a P^3 jsou skupiny, které jsou definovány výše, s dusitany kovu, například s dusitany alkalických

17.04.00

kovů, zvláště s dusitanem sodným ve zředěné vodné kyselině, například v 2 M HCl, nebo s dusitanem C₁₋₆ alkylu v inertním rozpouštědle, při teplotě od -20 do 100 °C; výhodné podmínky zahrnují isoamylnitrit v acetonitrilu při 80 °C.

Sloučenina vzorce (VI), kde P¹ je OH, může být připravena redukcí sloučeniny vzorce (VII):



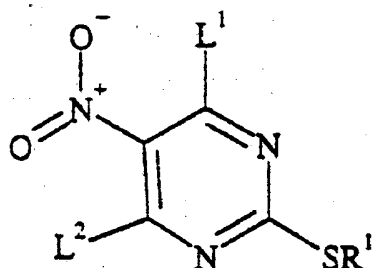
(VII)

kde R¹, L¹, P² a P³ jsou definovány výše. Redukce nitroskupin může být provedena například hydrogenací na katalyzátorech na bázi přechodných kovů při teplotách kolem pokojové teploty, například palladium na aktivním uhlí pod atmosférou vodíku, výhodně při tlaku 1 až 5 atmosfér, v rozpouštědle, například ethanolu, nebo použitím železa v kyselém rozpouštědle, jako je kyselina octová, při teplotě asi 100 °C.

Redukce laktamu může být provedena za použití komplexních hydridů kovů, jako je tetrahydridohlinitan lithný, ve vhodném rozpouštědle, jako je ether. Výhodně se redukce provádí použitím tetrahydridoboritanu sodného v methanolu.

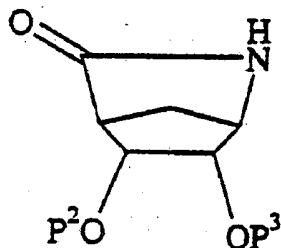
17.04.00

Sloučenina vzorce (VII) může být připravena reakcí sloučeniny (VIII):



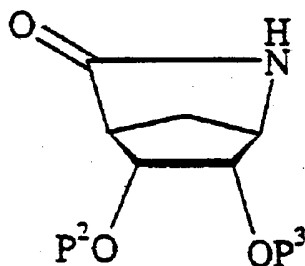
(VIII)

kde skupiny L^1 a R^1 jsou definovány výše a L^2 je odstupující skupina, například atom halogenu, přičemž L^1 a L^2 jsou výhodně stejné, se sloučeninou vzorce (IX):



(IX)

kde P^2 a P^3 jsou definovány výše, v přítomnosti báze, jako je C_{1-6} -alkyl-M nebo MH, kde M je ion kovu, například butyllithium, v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran (THF) při teplotě asi -10 až asi 100 °C. Výhodné je použití hydridu sodného v THF při pokojové teplotě. Výhodně má sloučenina vzorce (IX) následující stereochemii pro získání sloučeniny vzorce (Ia):



(IXa)

Sloučenina vzorce (II) může být také připravena ze sloučeniny vzorce (VII) redukcí nitroskupiny, jak je popsáno výše, která je následována hydrolýzou. Hydrolýza může být provedena za použití minerální kyseliny, jako je HCl, nebo silné organické kyseliny, jako je kyselina trifluoroctová. Výhodně se redukce a hydrolýza provádí současně za použití železa v alkoholickém rozpouštědle, například ethanolu, které obsahuje halogenid kovu alkalické zeminy, jako je chlorid vápenatý, při teplotě asi 80 °C. Výsledný meziprodukt může být převeden na sloučeniny vzorce (II) použitím výše popsaných metod.

Všechny nové meziprodukty představují další aspekt vynálezu.

Chránicí skupiny mohou být přidány a odstraněny za použití známých reakčních podmínek. Použití chránicí skupin je podrobně popsáno v „Protective Groups in Organic Chemistry“, vydané J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973) a v „Protective Groups in Organic Synthesis“, 2. vydání, T. W. Greene & P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1991).

Esterové chránicí skupiny mohou být odstraněny hydrolýzou v zásaditém prostředí, například použitím hydroxidu kovu, výhodně hydroxidem alkalického kovu, jako je hydroxid sodný nebo hydroxid lithný nebo kvarterní hydroxid amonný, v rozpouštědle, jako je vodný ethanol nebo

vodný tetrahydrofuran, při teplotě od 10 do 100 °C, výhodně při teplotě přibližně pokojové; nebo kyselou hydrolýzou za použití anorganické kyseliny, jako je HCl, nebo silné organické kyseliny, jako je kyselina trichloroctová, v rozpouštědle, jako je vodný 1,4-dioxan.

Trialkylsilylové chránicí skupiny mohou být odstraněny za použití například zdroje fluoridových iontů, jako je například tetra-n-butylamoniumfluorid nebo fluorovodík.

Benzylové skupiny mohou být odstraněny hydrogenolýzou za použití katalyzátoru na bázi přechodných kovů, například palladia na aktivním uhlí, ve vodíkové atmosféře, při tlaku od 1 do 5 bar, v rozpouštědle, jako je kyselina octová.

Sloučeniny vzorce (I) mohou být převedeny na jiné sloučeniny vzorce (I) vnitřní konverzí funkčních skupin za použití známých způsobů. Například

- a) pro sloučeniny vzorce (I), kde R^5 je CH_2NH_2 , reakci sloučeniny vzorce (I), kde R^5 je CH_2Hal , kde Hal je halogen, s azidem sodným, následovanou redukcí,
- b) pro sloučeniny vzorce (I), kde R^5 je $(CH_2)_2NH_2$, reakci sloučeniny vzorce (I), kde R^5 je CH_2Hal , kde Hal je halogen, s kyanidem, následovanou redukcí,
- c) pro sloučeniny vzorce (I), kde R^5 je $(CH_2)NR^{14}R^{15}$, reakci sloučeniny vzorce (I), kde R^5 je $(CH_2)_nNH_2$, s vhodným ketonem v přítomnosti redukčního činidla,
- d) sloučenina vzorce (I), kde R^5 je $CH=CHCH_2NR^{22}R^{23}$ a R^3 a R^4 jsou definovány výše, může být připravena reakcí sloučeniny vzorce (I), kde R^5 je $CH=CHCH_2L$, se sloučeninou vzorce $HNR^{22}R^{23}$, kde L je odstupující skupina jako je brom, chlor nebo mesylat a R^{22} a R^{23} jsou definovány výše,
- e) sloučeniny vzorce (I), kde R^5 je $CH=CHCH_2L$ mohou být připraveny ze sloučenin vzorce (I), kde R^5 je $CH=CHCH_2OH$ standardními způsoby,

f) sloučeniny vzorce (I), kde R^5 je $CH=CHCH_2OH$, mohou být připraveny ze sloučenin vzorce (I), kde R^5 je $CH=CHCO_2R^{30}$ a R^{30} je C_{1-6} alkyl, redukcí, například použitím DIBAL-H.

Sloučeniny vzorce (I), kde R^5 je $CH=CHCO_2R^{30}$ a R^{30} je C_{1-6} alkyl mohou být připraveny způsobem popsáním ve WO 97/03084.

Soli sloučenin vzorce (I) mohou být vytvořeny reakcí volné kyseliny nebo její soli, nebo volné zásady nebo její soli nebo jejího derivátu, s jedním nebo více ekvivalenty vhodné zásady (například hydroxidem amonným, popřípadě substituovaným C_{1-6} -alkylem, nebo hydroxidem alkalického kovu či hydroxidem kovu alkalických zemin) nebo kyseliny (například halogenkyseliny (obzvláště HCl), kyseliny sírové, štavelové nebo fosforečné). Reakce může být prováděna v rozpouštědle nebo prostředí, ve kterém je sůl nerozpustná, nebo v rozpouštědle, ve kterém je sůl rozpustná, například ve vodě, ethanolu, THF nebo diethyletheru, přičemž rozpouštědlo může být odstraněno za vakua nebo lyofilizací. Reakce také může být výměnným procesem nebo může být prováděna na iontoměničové pryskyřici. Dává se přednost netoxickým fyziologicky přijatelným solím, ačkoliv i jiné soli mohou být užitečné, například při izolaci nebo přečištění produktu.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu působí jako antagonisty receptoru P_{2T} . Z toho vyplývá, že sloučeniny jsou vhodné pro použití v terapii, obzvláště při podpůrné léčbě; jsou zejména indikovány pro použití jako: inhibitory aktivace krevních destiček, agregace a degranulace, antitrombotická činidla, nebo při léčbě nebo prevenci nestabilní anginy, koronární angioplastiky (PTCA), infarktu myokardu, peritrombolýzy, primárních arteriálních trombotických komplikací aterosklerózy, jako je trombotická nebo embolická mrtvice, periferní vaskulární choroba, infarkt myokardu s nebo bez trombolýzy,

arteriálních komplikací z důvodů zákroku u atherosklerotické choroby, jako je angioplastika, endarterektomie, vkládání stentu, koronární a jiné vaskulární chirurgické zákroky se štěpem, trombotických komplikací chirurgického nebo mechanického poškození, jako jsou náhrada tkání po úrazovém nebo chirurgickém traumatu, rekonstruktivní chirurgie zahrnující kožní a svalové transplantáty, stavů s difúzní trombotickou/destičkovou spotřebou komponent, jako je roztroušená intravaskulární koagulace, trombotická trombocytopaenická purpura, hemolytický uremický syndrom, trombotických komplikací způsobených septikémií, respiračního syndromu úzkosti u dospělých, antifosfolipidového syndromu, heparinem indukované trombocytopaenie a pre-eklampsie/eklampsie nebo venózní trombózy, jako je hlubokožilní trombóza, venookluzivní choroba, hematologických stavů, jako je myeloproliferační choroba, včetně trombocythémie; nebo k prevenci mechanicky indukované aktivace krevních destiček in vivo, jako je kardiopulmonární bypass (prevence mikrotromboembolismu), mechanicky indukované aktivaci krevních destiček in vitro, jako je užití při uchování krevních produktů, například koncentrátů krevních destiček, nebo zkratová okluze, jako u renální dialýzy a plasmaferézie, sekundární trombóze vedoucí k vaskulárnímu poškození/zánětům, jako je vaskulitida, arteritida, glomerulonefritida, zánětlivé střevní onemocnění a odhojení štěpu orgánu, stavů, jako je migréna, Raynaudův fenomén, tvorba/postup atheromatózního plaku, vaskulární stenóza/restenóza a astma, ve kterých krevní destičky a od nich odvozené faktory zasahují do průběhu nemoci.

Tento vynález dále poskytuje použití sloučenin zde uvedených k výrobě prostředku pro léčbu výše popsanych poruch. Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou zejména užitečné pro léčbu infarktu myokardu, trombotické mrtvice, přechodných ischemických záchvatů, periferní vaskulární

choroby a anginy, zejména nestabilní anginy. Tento vynález též poskytuje způsob léčby výše popsaných poruch, který zahrnuje podávání pacientovi trpícímu takovou poruchou terapeuticky účinného množství sloučeniny podle tohoto vynálezu.

Sloučeniny mohou být podávány místně, například do plic a/nebo do dýchacích cest ve formě roztoků, suspenzí, HFA aerosolů a suchých práškovitých přípravků; nebo systémově orálním podáváním ve formě tabletek, pilulek, kapslí, sirupů, prášků nebo granulí, nebo parenterálním podáváním ve formě sterilních parenterálních roztoků nebo suspenzí, prostřednictvím subkutánního podávání, nebo rektálním podáváním ve formě čípků nebo transdermálně.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být podávány samostatně nebo jako farmaceutická kompozice obsahující sloučeninu podle tohoto vynálezu v kombinaci s farmaceuticky přijatelným ředidlem, adjuvans nebo nosičem. Zvláště výhodné jsou kompozice neobsahující materiál schopný zapříčinit nepříznivý efekt, jako například alergickou reakci.

Suché práškovité přípravky a natlakované HFA aerosoly podle tohoto vynálezu mohou být podávány orální nebo nasální inhalací. Pro inhalaci je vhodné sloučeninu jemně rozptýlit.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být také podávány prostřednictvím inhalátorů suchého prášku. Inhalátor může být použit pro jednu či více dávek a může být uváděn v činnost pomocí dechu.

Jednou možností je smíchat jemně rozptýlenou sloučeninu s nosičem látky, jako například s mono-, di- nebo polysacharidem, alkoholickým cukrem nebo jiným polyolem. Mezi vhodné nosiče patří cukry a škrob. Alternativně jemně rozptýlená sloučenina může být potažena jinou látkou. Práškovitá směs může také být dávkována do

tvrdých želatinových kapslí, přičemž každá obsahuje požadovanou dávku aktivní sloučeniny.

Další možností je zpracovat jemně rozptýlený prášek do kuliček, které se rozpadnou během inhalační procedury. Tento kuličkový prášek může být plněn do zásobníku léčiva multidávkovacího inhalátoru, jako je například Turbuhaler®, ve kterém dávkovací jednotka odměřuje požadovanou dávku, která je pak inhalována pacientem. Tímto systémem je aktivní složka s nosičem nebo bez nosiče látky dodávána pacientovi.

Farmaceutickou kompozicí obsahující sloučeninu podle tohoto vynálezu mohou výhodně být tablety, pilulky, kapsle, sirupy, prášky nebo granule pro orální podávání; sterilní parenterální nebo subkutánní roztoky, suspenze pro parenterální podávání nebo čípky pro rektální podávání.

Pro orální podávání může být smíchána aktivní složka s adjuvans nebo nosičem, například laktosou, sacharosou, sorbitolem, mannitolem, škroby, jako je bramborový škrob, kukuřičný škrob nebo amylopektin, deriváty celulosy, pojivky, jako je želatina nebo polyvinylpyrrolidon, a mazivem, jako je stearát hořečnatý, stearát vápenatý, polyethylenglykol, vosky a parafín a podobně, potom je slisována do tabletek. Za předpokladu, že jsou vyžadovány potažené tabletky, jádra, připravená jak je popsáno výše, mohou být potažena koncentrovaným cukerným roztokem, který může obsahovat například arabskou gumu, želatinu, mastek, oxid titaničitý a podobně. Alternativně může být tableta potažena vhodným polymerem rozpuštěným buď v snadno těkavém organickém rozpouštědle nebo ve vodném roztoku.

Pro přípravu měkkých želatinových kapslí může být sloučenina smíchána například s rostlinným olejem nebo polyethylenglykolem. Tvrdé želatinové kapsle mohou obsahovat granule sloučeniny užívané buď s výše zmíněnými vehikuly pro tablety, jako například s laktosou, sacharosou, sorbitolem, mannitolem, škroby, deriváty

celulosy nebo s želatinou. Také kapalné a polotuhé kompozice léčiv mohou být plněny do tvrdých želatinových kapslí.

Kapalné přípravky pro orální aplikaci mohou být ve formě sirupů nebo suspenzí, například roztoků obsahujících sloučeninu, u nichž je v rovnováze cukr a směs ethanolu, vody, glycerolu a propylenglykolu. Popřípadě takové kapalné přípravky mohou obsahovat barviva, aromatizační prostředky, sacharin a karboxymethylcelulosu jako zahušťovadlo, nebo jiná vehikula, která jsou známa odborníkům v oboru.

Vynález bude dále ilustrován následujícími příklady provedení. V příkladech byla NMR spektra měřena spektrometry Varian Unity Inova 300 nebo 400 a MS spektra byla měřena následovně: EI spektra byla získána na spektrometrech VG 70-250S nebo Finnigan Mat Icos-XL. FAB spektra byla získána na spektrometru VGT70-250SEQ, ESI a APCI spektra byla získána na spektrometrech Finnigan Mat SSQ7000 nebo Micromass Platform. Preparativní HPLC separace byly obecně prováděny za použití kolon Novapak®, Bondapak® nebo Hypersil®, které byly naplněny oxidem křemičitým (silikou) BDSC-18 (reverzní fáze). Rychlá chromatografie (uvedená v příkladech jako SiO_2) byla prováděna za použití siliky Fischer Matrix (35 až 70 μm). Organické extrakty byly vysušeny síranem hořečnatým nebo síranem sodným a vysoušecí činidlo bylo odstraněno filtrací. U příkladů, které vykazují přítomnost rotamerů, v protonovém NMR spektru jsou uvedeny pouze chemické posuny hlavního rotameru.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Trifluoracetát [1S-(1 α , 2 β , 3 β , 4 α)]-4-[7-butylamino-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroxy-N-[[3-(N-methyl-N-fenyl)amino]propyl]cyklopentankarboxamidu

a) 4,6-Dihydroxy-2-propylthiopyrimidin

K suspenzi 4,6-dihydroxy-2-merkaptopyrimidinu (200 g) ve vodě (800 ml) obsahující hydroxid sodný (55,6 g) byl přidán propyljodid (136 ml). Reakční směs byla míchána po dobu 2 týdnů a poté byla odpařena na poloviční objem, byla přidána 2 N kyselina chlorovodíková a produkt byl izolován filtrací (167 g).

MS (EI) 186 (M^+ , 100%).

b) 4,6-Dihydroxy-5-nitro-2-(propylthio)pyrimidin

Produkt z kroku (a) (70 g) byl pomalu přidán k ledem chlazené dýmavé kyselině dusičné (323 ml). Reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny, poté byla nalita do ledu a produkt byl izolován filtrací (65 g).

MS (EI) 231 (M^+), 41 (100 %).

c) 4,6-Dichlor-5-nitro-2-(propylthio)pyrimidin

K míchané suspenzi produktu z kroku (b) (134 g) ve fosforylchloridu (500 ml) byl po kapkách přidán N,N-diethylanilin (150 ml), poté byl výsledný roztok zahříván k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Ochlazená reakční směs byla nalita do ledu, poté byla extrahována diethyletherem (3 x 500 ml). Spojené extrakty byly vysušeny a odpařeny. Chromatografie (SiO_2 , isohexan : diethylether, 19 : 1 jako eluční činidlo) dala sloučeninu uvedenou v podtitulu (128 g).

MS (EI) 271, 269, 267 (M^+), 41 (100 %).

d) [3aS-(3a α , 4 β , 7 β , 7a α)]-5-[6-Chlor-5-nitro-2-(propylthio)pyrimidin-4-yl]-tetrahydro-4,7-methano-2,2-dimethyl-1,3-dioxolo[4,5-c]pyridin-6(3aH)-on

Hydrid sodný (60%, 4,00 g) byl po částech přidán k [3aS-(3a α , 4 β , 7 β , 7a α)]-tetrahydro-2,2-dimethyl-4,7-methano-1,3-dioxolo[4,5-c]pyridin-6(3aH)-onu (18,3 g) v THF (500 ml). Při míchání po dobu 1 hodiny byl roztok přidán po kapkách k produktu z kroku (c) (54,0 g) v THF (500 ml). Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 45 minut a poté byla odpařena a přečištěna chromatografií (SiO_2 , dichlormethan : isohexan, 3 : 2 jako eluční činidlo), čímž byla získána sloučenina uvedená v podtitulu (79,2 g).

MS (APCI) 417, 415 ($M+H^+$), 415 (100 %).

e) Kyselina [3aR-(3a α , 4 α , 6 α , 6a α)]-6-[[5-amino-6-chlor-2-propylthio-4-pyrimidinyl]amino]-tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-karboxylová

K míchanému roztoku produktu z kroku (d) (10,0 g) a chloridu vápenatého v ethanolu (140 ml) byl přidáno práškové železo. Reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 10 minut a poté přefiltrována přes celit a promyta několikrát horkým ethanolem. Filtrát byl odpařen, čímž byl získán požadovaný produkt (9,3 g).

MS (FAB) 405, 403 ($M+H^+$), 405 (100 %).

f) Kyselina [3aR-(3a α , 4 α , 6 α , 6a α)]-6-[7-chlor-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-karboxylová

K roztoku produktu z kroku (e) (9,28 g) v acetonitrilu (80 ml) byl přidán isoamylnitrit (6,02 ml) a roztok byl

zahříván na 70 °C po dobu 1 hodiny. Ochlazená reakční směs byla odpařena a přečištěna (SiO₂, ethylacetát : isohexan, 2 : 1 jako eluční činidlo), čímž byla získána sloučenina uvedená v podtitulu (7,9 g).

MS (FAB) 416, 414 (M+H⁺, 414 (100 %).

g) Kyselina [3aR-(3aα, 4α, 6α, 6aα)]-6-[7-butylamino-5-propylthio-3H-1,2,3-triazol[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-karboxylová

Směs produktu z kroku (f) (5,52 g) a n-butylaminu (5 ml) v 1,4-dioxanu (25 ml) byla míchána při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla odpařena a zbytek byl přečištěn (SiO₂, dichlormethan : ethylacetát, 2 : 1 jako eluční činidlo), čímž byla získána sloučenina uvedená v podtitulu (2,2 g).

MS (FAB) 451 (M+H⁺, 100 %).

h) [3aR-(3aα, 4α, 6α, 6aα)]-6-[7-Butylamino-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-2,2-dimethyl-N-[3-(N-methyl-N-fenylamino)propyl]-4H-cyklopenta-[d]-1,3-dioxol-4-karboxamid

K roztoku produktu z kroku (g) (0,24 g), hexafluorfosforečnanu brom-tris-pyrrolidinofosfonia (0,32 g) a N,N-diisopropylethylaminu (0,28 ml) v N,N-dimethylformamidu (8 ml) byl přidán N-(3-aminopropyl)-N-methylanilin (0,1 g). Směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 2 hodin, odpařena a přečištěna (SiO₂, ethylacetát : benzín, 3 : 2), čímž byla získána sloučenina uvedená v podtitulu (0,23 g).

MS (APCI) 597 (M+H⁺, 100 %)

i) Trifluoracetát [1S-(1α, 2β, 3β, 4α)]-4-[7-(butylamino)-5-(propylthio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-

17.04.00

dihydroxy-N-[3-[(N-methyl-N-fenyl)amino]propyl]cyklopentankarboxamidu

Roztok produktu z kroku (h) (0,22 g) v kyselině trifluoroctové (8 ml) a vodě (1 ml) byl míchán při pokojové teplotě po dobu 2 hodin, poté byl odpařen a přečištěn (HPLC, kolona Novapak® C18, 0,1 % vodný octan amonný : methanol, gradientová eluce 30 : 70 až 0 : 100 během 15 minut), čímž byla získána titulní sloučenina (0,12 g). MS (APCI) 557 (M+H⁺, 100 %)

NMR δH (d₆-DMSO) 9,00 (1H, t), 8,00 (1H, t), 7,21 (2H, m), 6,85 (3H, m), 4,95 (1H, m), 4,41 (1H, m), 4,15 (1H, m), 3,90 (2H, m), 3,51 (2H, q), 3,38 (2H, m), 3,11 (4H, m), 2,92 (3H, m), 2,78 (1H, m), 2,36 - 2,25 (2H, m), 1,73 - 1,58 (6H, m), 1,36 (2H, m), 1,00 (3H, t), 0,91 (3H, t).

Příklad 2

Trifluoracetát [1S-(1α,2β,3β,4α)]-N-[5-aminopentyl]-4-[7-(butylamino)-5-(propylthio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroxy-cyklopentankarboxamidu

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 1, krok (h) za použití produktu z příkladu 1, krok (b) a 1,5-diaminopentanu, poté způsobem podle příkladu 1, krok (i).

MS (APCI) 495 (M+H⁺, 100 %)

NMR δH (d₆-DMSO) 4,91 (1H, m), 4,47 (1H, t), 4,31 (1H, t), 3,75 a 3,37 (2H, m), 3,09 (2H, t), 2,95 (2H, m), 2,80 (3H, m), 2,45 (1H, m), 1,48 (8H, br m), 1,24 (4H, m), 0,83 (3H, t), 0,75 (3H, t).

Příklad 3

Trifluoracetát [1S-(1α,2β,3β,4α)]-N-(3-aminopropyl)-4-[7-butylamino-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-

3-yl]-2,3-dihydroxycyklopentankarboxamidu

a) [3aR-(3 α , 4 α , 6 α , 6a α)]-6-(7-Butylamino-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl)-N-[[[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]amino]propyl]-tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-karboxamid

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 1, krok (h), za použití produktu z kroku (g) a 1,1-dimethylethylesteru kyseliny (3-aminopropyl)karbamové.
MS (APCI) 495 (M+H⁺, 100 %)

b) Trifluoracetát [1S-(1 α , 2 β , 3 β , 4 α)]-N-(3-aminopropyl)-4-[7-butylamino-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroxycyklopentankarboxamidu

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 1, krok (i), za použití produktu z kroku (a).
MS (APCI) 465 (M-H⁺, 100 %)

NMR δ H (d₆-DMSO) 9,01 (1H, t), 8,14 (1H, t), 7,75 (3H, br s), 5,21 (1H, brs), 5,04 (1H, br s), 4,96 (1H, m), 4,41 (1H, m), 4,13 (1H, m), 3,50 (2H, q), 3,13 (4H, m), 2,77 (3H, m), 2,29 (2H, m), 1,68 (6H, m), 1,34 (2H, sextet), 0,99 (3H, t), 0,91 (3H, t).

Příklad 4

Trifluoracetát [1S-(1 α , 2 β , 3 β , 4 α)]-N-[(3-aminofenyl)methyl]-4-[7-butylamino-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroxycyklopentankarboxamidu

a) [3aR-(3 α , 4 α , 6 α , 6a α)]-N-[(3-Aminofenyl)methyl]-6-[7-(butylamino)-5-(propylthio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-karboxamid

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 1, krok (h), za použití produktu z příkladu 1, krok (g), a

17.04.00

3-aminobenzylaminu.

MS (APCI) 555 ($M+H^+$, 100 %)

b) Trifluoracetát [1S-(1 α , 2 β , 3 β , 4 α)]-N-[(3-aminofenyl)methyl]-4-[7-(butylamino)-5-(propylthio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroxy-cyklopentankarboxamidu

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 1, krok (i), za použití produktu z kroku (a).

MS (APCI) 515 ($M+H^+$, 100 %)

NMR δ H (d_6 -DMSO) 8,99 (1H, t), 8,54 (1H, t), 6,95 (1H, m), 6,48 - 6,43 (3H, m), 5,30 (2H, br s), 5,13 (1H, br s), 5,00 - 4,93 (2H, m), 4,45 (1H, hr m), 4,16 (3H, d), 3,52 - 3,47 (2H, m), plus rotamer 3,90, 3,13 - 3,07 (2H, m), 2,86 - 2,81 (1H, m), 2,37 - 2,24 (2H, m), 1,73 - 1,56 (4H, m), 1,39 - 1,32 (2H, m), 0,98 (3H, t).

Příklad 5

Trifluoracetát [1S-[1 α , 2 β , 3 β , 4 α (1S*, 2R*)]]-N-[3-aminopropyl]-2,3-dihydroxy-4-[7-[2-(fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentankarboxamidu

a) Kyselina [3aR-(3a α , 4 α , 6 α , 6a α (1R*, 2S*))]-tetrahydro-2,2-dimethyl-6-[7-[2-(fenylcyklopropyl)amino)-5-(propylthio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-karboxylová

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 1, krok (g), za použití produktu z příkladu 1, krok (f), a (1R-trans)-2-fenyl-cyklopropanaminu a [R-(R*, R*)]-2,3-dihydroxybutandioátu (1 : 1) (připravené podle L. A. Mitscher a kol., J. Med. Chem. 1986, 29, 2044).

MS (APCI) 511 ($M+H^+$, 100 %)

17.04.00

b) [3aR-[3a α , 4 α , 6 α , 6a α (1R*, 2S*)]]-Tetrahydro-2,2-dimethyl-N-[3-[[(1,1-dimethylethoxy) karbonyl] amino]propyl]-6-[7-[(2-fenylcyklopropyl) amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-karboxamid

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 1, krok (h), za použití produktu z kroku (a) a 1,1-dimethylethylesteru kyseliny (3-aminopropyl) karbamové.
MS (APCI) 667 (M+H⁺)

c) Trifluoracetát [1S-[1 α , 2 β , 3 β , 4 α (1S*, 2R*)]]-N-[3-aminopropyl]-2,3-dihydroxy-4-[7-[2-(fenylcyklopropyl) amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentankarboxamidu

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 1, krok (i), za použití produktu z kroku (b).
MS (APCI) 527 (M+H⁺)

NMR δ H (d₆-DMSO) 9,36 (1H, d), 8,12 (1H, t), 7,69 (3H, br s), 7,31 - 7,16 (5H, m), 5,20 (1H, br s), 4,97 (2H, m), 4,41 (1H, t), 4,12 (1H, t), 3,25 - 3,04 (3H, m), 3,02 - 2,72 (5H, m), 2,42 - 2,08 (3H, m), 1,77 - 1,40 (5H, m), 1,33 (1H, m), 0,81 (H, 3t).

Příklad 6

bis(Trifluoracetát) [1S-[1 α , 2 β , 3 β , 4 α (1S*, 2R*)]]-N-[trans-4-aminocyklohexyl]-2,3-dihydroxy-4-[7-(2-fenylcyklopropyl) amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-4H-cyklopentankarboxamidu

a) [3aR-[3a α , 4 α , 6 α , 6a α (1R*, 2S*)]]-N-[trans-4-[[(1,1-Dimethylethoxy) karbonyl] amino]cyklohexyl]-tetrahydro-2,2-dimethyl-6-[7-[(2-fenylcyklopropyl) amino]-5-propylthio-3H-

17.04.00

1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-karboxamid

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 1, krok (h), za použití produktu z příkladu 5, krok (a) a 1,1-dimethylethylesteru kyseliny trans-(4-aminocyklohexyl)karbamové (připraven podle J. Smith a kol., J. Org. Chem., 1996, 61, 8811). MS (APCI) 707 (M+H⁺, 100 %).

b) bis(Trifluoracetát) [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-N-[trans-4-aminocyklohexyl]-2,3-dihydroxy-4-[7-(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-4H-cyklopentankarboxamidu

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 1, krok (i), za použití produktu z kroku (c). MS (APCI) 567 (M+H⁺, 100 %)

NMR δ H (d₆-DMSO) 9,36 (1H, d), 7,88 (1H, d), 7,83 (3H, br s), 7,29 (2H, m), 7,18 (3H, m), 4,98 (1H, q), 4,45 (1H, m), 4,08 (1H, t), 3,48 (1H, m), 3,25 - 2,74 (5H, m), 2,40 - 2,07 (3H, m), 2,00 - 1,72 (5H, m), 1,53 - 1,19 (7H, m), 0,81 (3H, t).

Příklad 7

[1S-(1 α ,2 α ,3 β ,5 β)]-3-Amino-5-[7-butylamino-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol

a) 1,1-Dimethylethylester kyseliny [3aR-[3a α ,4 α ,6 α ,6a α]]-6-[7-(butylamino)-5-(propylthio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta[d]1,3-]-diazol-4-yl]karbamové

K roztoku produktu z příkladu 1, krok (g) (0,25 g) v terc.butanolu (5 ml) byly přidány difenylfosforylazid (0,15 g) a triethylamin (0,056 g). Směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 10 hodin. a poté byla

odpařena. Zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu a promyt 5% vodnou kyselinou citronovou, solankou a vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, dále byl vysušen a odpařen. Přečištění (SiO_2 , ethylacetát : isohexan, 1 : 9 až 2 : 8 jako eluční činidlo) vedlo ke sloučenině uvedené v podtitulu (0,13 g).

MS (APCI) 522 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100 %)

b) [1S-(1 α ,2 α ,3 β ,5 β)]-3-Amino-5-[7-butylamino-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 1, krok (i), za použití produktu z kroku (a).

MS (APCI) 382 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100 %)

NMR δH (d_6 -DMSO) 9,08 (1H, t), 8,50 (3H, s), 5,00 (3H, m), 4,46 (1H, t), 4,14 (1H, t), 3,50 (3H, m), 3,08 (2H, m), 2,64 (1H, m), 2,14 (1H, m), 1,72 (2H, m), 1,61 (2H, m), 1,34 (2H, m), 1,00 (3H, t), 0,91 (3H, t).

Příklad 8

[1S-(1 α ,2 α ,3 β ,5 β)]-3-(Aminomethyl)-5-[7-butylamino-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentane-1,2-diol

a) N-Butyl-3-[[3aS-(3 $\alpha\alpha$,4 α ,6 α ,6 $\alpha\alpha$)]-tetrahydro-6-(jodmethyl)-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-yl]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin

K roztoku [3aR-(3 $\alpha\alpha$,4 α ,6 α ,6 $\alpha\alpha$)]-6-[7-butylamino-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-methanolu (připravený způsobem uvedeným v WO 9703084) (1 g) v dichlormethanu (30 ml) při -60°C byl přidán roztok jodidu methyltrifenoxyfosfonia (3,12 g) v dichlormethanu (40 ml). Po 4 hodinách byla směs zředěna dichlormethanem a promyta vodným roztokem thiosíranu sodného a

hydrogenuhličitanu sodného. Přečištění (SiO_2 , dichlormethan : ethylacetát, 4 : 1 jako eluční činidlo) vedlo ke sloučenině uvedené v podtitulu (1,4 g).
MS (APCI) 547 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100 %)

b) 3-[[3aS-(3 α , 4 α , 6 α , 6 α)]-6-(Azidomethyl)-tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-1,3-dioxol-4-yl]-N-butyl-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin

Směs produktu z kroku (a) (0,3 g) a azidu sodného (0,1 g) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) byla zahřáta na 80 °C na 2 hodiny. Byla přidána voda a produkt byl extrahován dichlormethanem. Přečištění (SiO_2 , dichlormethan : ethylacetát, 9 : 1 jako eluční činidlo) vedlo ke sloučenině uvedené v podtitulu (0,2 g).
MS (APCI) 462 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100 %)

c) 3-[[3aS-(3 α , 4 α , 6 α , 6 α)]-6-(Aminomethyl)-tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-yl]-N-butyl-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin

Roztok produktu z kroku (b) (0,3 g) v ethanolu (50 ml) obsahující kyselinu octovou (0,5 ml) byla míchána s katalyzátorem tvořeným 10% Pd/C při tlaku 1 atm. vodíku po dobu 18 hodin. Směs byla přefiltrována, odpařena a přečištěna (SiO_2 , ethylacetát až methanol jako eluční činidlo), čímž byla získána sloučenina uvedená v podtitulu (0,1 g).
MS (APCI) 436 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100 %)

d) [1S-(1 α , 2 α , 3 β , 5 β)]-3-(Aminomethyl)-5-[7-butylamino-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 1, krok (i), za použití produktu z kroku (c).

17.04.00

MS (APCI) 396 (M+H⁺, 100 %)

NMR δ H (d₆-DMSO) 5,06 (1H, m), 4,80 (1H, br s), 4,50 (1H, t), 4,19 (1H, t), 3,55 (2H, t), 3,35 - 3,15 (2H, m), 3,12 (2H, t), 2,67 (1H, m), 2,47 (1H, m), 1,99 (1H, m), 1,75 - 1,60 (4H, m), 1,40 - 1,30 (2H, m), 0,99 (3H, t), 0,90 (3H, t).

Příklad 9

[1S-[1 α , 2 α , 3 β , 5 β (1S*, 2R*)]]-3-Amino-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol

a) 1,1-Dimethylethylester kyseliny [3aR-[3 α , 4 α , 6 α (1R*, 2S*), 6 α]]-[6-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-yl]karbamové

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 7, krok (a), za použití produktu z příkladu 5, krok (a).

MS (APCI) 582 (M+H⁺, 100 %)

b) [1S-[1 α , 2 α , 3 β , 5 β (1S*, 2R*)]]-3-Amino-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 1, krok (i), za použití produktu z kroku (a).

MS (APCI) 442 (M+H⁺, 100 %)

NMR δ H (d₆-DMSO) 9,42 (1H, d 4,2 Hz), 8,21 (3H, br s), 7,35 - 7,16 (5H, m), 4,95 (1H, q 6,4Hz), 4,43 (1H, t 6,0 Hz), 4,09 (1H, t 6,0 Hz), 3,50 (1H, br), 3,22 (1H, m), 2,95 (1H, m), 2,80 (1H, m), 2,65 (1H, m), 2,10 (2H, m), 1,50 (3H, m), 1,34 (1H, m), 0,78 (3H, t, 7,6 Hz).

17.04.00

Příklad 10

1S-[1 α , 2 α , 3 β , 5 β (1S*, 2R*)]]-3-Ethylamino-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol

K roztoku produktu z příkladu 9, krok (b) (0,72 g) v methanolu (20 ml) upraveném na pH 5 použitím kyseliny octové byl přidán acetaldehyd (64 μ l) a kyanoborohydrid sodný (74 mg). Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 12 hodin, poté bylo změněno pH na 14 roztokem hydroxidu sodného a směs byla extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla vysušena a odpařena, poté byla přečištěna (HPLC, kolona Novapak® C18, 0,1% vodný octan amonný : acetonitril, isokratická eluce 60 : 40), čímž byla získána titulní sloučenina (0,21 g).

MS (APCI) 470 (M+H⁺, 100 %)

NMR δ H (d₆-DMSO) 9,66 (1H, d 4,4 Hz), 9,16 (2H, br m), 7,50 (2H, m), 7,40 (3H, m), 5,17 (1H, q 7,2 Hz), 4,66 (1H, t 6,4 Hz), 4,44 (1H, t 5,6 Hz), 3,75 (1H, m), 3,46 (1H, m), 3,30 (2H, m), 3,16 (1H, m), 3,05 (1H, m), 2,90 (1H, m), 2,35 (2H, m), 1,77 (1H, m), 1,68 (2H, m), 1,56 (1H, m), 1,44 (3H, t 7,2 Hz), 1,00 (3H, t 7,2 Hz).

Příklad 11

[1S-[1 α , 2 α , 3 β , 5 β (1R*, 2S*)]]-3-[(Methylamino)methyl]-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol

a) [3aR-[3a α , 4 α , 6 α (1S*, 2R*), 6a α]]-Tetrahydro-2,2-dimethyl-6-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-methanol

17.04.00

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 5, krok (a), za použití (1S-trans)-2-fenylcyklopropanaminu a [S-(R*,R*)]-2,3-dihydroxybutandioátu (1 : 1)

MS (APCI) 497 (M+H⁺, 100 %)

b) 3-[[3aS-[3α,4α(1R*,1S*),6α,6α]]-Tetrahydro-6-jodmethyl-2-cyklopenta-1,3-dioxol-4-yl]-N-(2-fenylcyklopropyl)-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 8, krok (a), za použití produktu z kroku (a).

MS (APCI) 606 (M+H⁺, 100 %)

c) [1S-[1α,2α,3β,5β(1R*,2S*)]]-3-Jodmethyl-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol

Roztok produktu z kroku (b) (0,34 g) ve směsi methanolu (5 ml) a tetrahydrofuranu (5 ml) byl podroben reakci s vodnou 2 M kyselinou chlorovodíkovou (2 ml). Reakční směs byla ponechána stát po dobu 6 hodin při pokojové teplotě. Tato směs byla nalita do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (200 ml), extrahována ethylacetátem (200 ml) a extrakty byly vysušeny a odpařeny. Přečištění (SiO₂, methanol : chloroform, 1 : 49 jako eluční činidlo) vedlo ke sloučenině uvedené v podtitulu (0,26 g).

MS (APCI) 567 (M+H⁺, 100 %)

d) [1S-[1α,2α,3β,5β(1R*,2S*)]]-3-[(Methylamino)methyl]-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol

Roztok produktu z kroku (c) (0,25 g) v dimethylsulfoxidu (3 ml) byl podroben reakci s 40 % vodným

17.04.00

roztokem methyaminu (1 ml). Reakční směs byla ponechána stát po dobu 18 hodin při pokojové teplotě a poté byla nalita do ethylacetátu (200 ml), promyta nasyceným vodným roztokem solanky (3 x 100 ml), vysušena a odpařena. Přečištění (SiO_2 , methanol : chloroform, 1 : 4 jako eluční činidlo) vedlo ke sloučenině uvedené v podtitulu (0,27 g). MS (APCI) 470 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100 %)

NMR δH (d_6 -DMSO) 9,32 (1H, d), 7,31 - 7,15 (5H, m), 4,96 (2H, q), 4,42 - 4,39 (1H, m), 3,84 (1H, t), 3,22 - 3,18 (1H, m), 2,95 - 2,85 (2H, m), 2,70 - 2,64 (1H, m), 2,34 - 2,27 (4H, m), 2,17 - 2,11 (2H, m), 1,85 - 1,75 (1H, m), 1,54 - 1,47 (3H, m), 1,36 - 1,31 (1H, m), 0,82 (3H, t).

Příklad 12

[1S-[1 α , 2 α , 3 β , 5 β (1S*, 2R*)]]-3-[(Ethylamino)methyl]-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol

a) [3aR-[3a α , 4 α , 6 α (1R*, 2S*), 6a α]]-Tetrahydro-2,2-dimethyl-6-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-methanol

K roztoku [3aR-(3a α , 4 α , 6 α , 6a α)]-6-[7-chlor-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-methnolu (přípraven způsobem uvedeným v WO 9703084) (55 g) a směsi (1R-trans)-2-fenyl-cyklopropanamin, [R-(R*, R*)]-2,3-dihydroxybutandioat (1 : 1) (přípravené způsobem podle L. A. Mitscher a kol., J. Med. Chem. 1986, 29, 2044) (11,3 g) v dichlormethanu (500 ml) byl přidán N,N-diisopropylethylamin (21 ml). Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 3 hodin, poté byla promyta vodou, vysušena a odpařena. Zbytek byl přečištěn (SiO_2 ,

ethylacetát : dichlormethan, 3 : 7 jako eluční činidlo),
čímž byla získána sloučenina uvedená v podtitulu (19 g).
MS (APCI) 497 ($M+H^+$, 100 %)

b) 3-[[3aS-[3a α , 4 α (1S*, 2R*), 6 α , 6a α]]-Tetrahydro-6-jodmethyl-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-yl]-N-(2-fenylcyklopropyl)-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 8, krok (a), za použití produktu z kroku (a).
MS (APCI) 606 ($M+H^+$, 100 %)

c) [1S-[1 α , 2 α , 3 β , 5 β (1S*, 2R*)]]-3-Jodmethyl-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 11, krok (c), za použití produktu z kroku (b).
MS (APCI) 567 ($M+H^+$, 100 %)

d) [1S-[1 α , 2 α , 3 β , 5 β (1S*, 2R*)]]-3-[(Ethylamino)methyl]-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 11, krok (c), a vodného ethylaminu.
MS (APCI) 484 ($M+H^+$, 100 %)

NMR δ H (d_6 -DMSO) 9,35 (1H, d), 7,31 - 7,15 (5H, m), 5,03 - 4,97 (2H, m), 4,42 (1H, q), 3,86 (1H, t), 3,23 - 3,19 (1H, m), 3,00 - 2,80 (2H, m), 2,80 - 2,70 (1H, m), 2,64 - 2,57 (3H, m), 2,40 - 2,25 (1H, m), 2,15 - 2,12 (2H, m), 1,85 - 1,78 (1H, m), 1,54 - 1,47 (2H, m), 1,32 - 1,28 (1H, m), 1,11 - 1,01 (4H, m), 0,86 - 0,80 (3H, m).

Příklad 13

[1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(Aminomethyl)-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol, hydrochloridová sůl

a) [1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-Azidomethyl-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol

Roztok produktu z příkladu 12, krok (c), (0,9 g) v dimethylsulfoxidu (5 ml) byl podroben reakci s azidem sodným (0,125 g) a reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 7 hodin, poté byla nalita do ethylacetátu (200 ml), promyta solankou (3 x 100 ml), vysušena a odpařena. Zbytek byl triturován s ethyletherem, čímž byla získána sloučenina uvedená v podtitulu (0,64 g).
MS (APCI) 482 (M+H⁺, 100 %)

b) [1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(Aminomethyl)-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol, hydrochloridová sůl

Roztok produktu z kroku (a) (0,22 g) v ethanolu (7 ml) byl podroben reakci s 10% palladia na uhlí (0,03 g) a výsledná suspenze byla míchána pod tlakem vodíku 4 atmosféry po dobu 24 hodin. Reakční směs byla poté přefiltrována a výsledný roztok byl podroben reakci s přebytkem kyseliny chlorovodíkové v etheru, čímž byla získána sraženina bílé pevné látky. Pevná látka byla odfiltrována a promyta ethylacetátem, čímž byla získána titulní sloučenina (0,13 g).

MS (APCI) 456 (M+H⁺, 100 %)

NMR δ H (d₆-DMSO) 9,39 (1H, d), 8,02 (3H, s), 7,31 - 7,18 (5H, m), 4,96 (1H, q), 4,33 (1H, t), 3,96 (1H, t), 3,22 - 3,19 (1H, m), 3,15 - 3,05 (1H, m), 2,95 - 2,80 (3H, m),

2,33 - 2,28 (2H, m), 2,13 - 2,11 (1H, m), 1,87 - 1,79 (1H, m), 1,55 - 1,45 (3H, m), 1,35 - 1,31 (1H, m), 0,81 (3H, t).

Příklad 14

[1S-[1 α , 2 α , 3 β , 5 β (1S*, 2R*)]]-3-(2-Aminomethyl)-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol, hydrochlorid

a) [3aR-[3a α , 4 α , 6 α (1R*, 2S*), 6a α]]-Tetrahydro-2,2-dimethyl-6-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-acetonitril

Produkt z příkladu 12, krok (b), (1,25 g) v dimethylsulfoxidu (10 ml) byl podroben reakci s kyanidem sodným (0,22 g) a reakční směs byla míchána 6 hodin. Směs byla nalita do ethylacetátu (200 ml), promyta solankou (3 x 100 ml), vysušena a odpařena. Přечиštění (SiO₂, ethylacetát : isohexan, 1 : 2 jako eluční činidlo), čímž byla získána sloučenina uvedená v podtitulu (0,88 g).
MS (APCI) 506 (M+H⁺, 100 %)

b) [3aR-[3a α , 4 α , 6 α (1R*, 2S*), 6a α]]-Tetrahydro-2,2-dimethyl-6-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylsulfonyl-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-acetonitril

Roztok produktu z kroku (a) (0,88 g) v ethanolu (20 ml) byl podroben reakci s kyselinou 3-chlorperoxybenzoovou (1,58 g látky o čistotě 57 %). Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 18 hodin, poté byla odpařena. Zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu (200 ml), promyt nasyceným vodným roztokem disiřičitanu sodného (100 ml), poté nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (3 x 100 ml), poté byl vysušen a odpařen. Přечиštění (SiO₂, ethylacetát :

isohexan, 1 : 1 jako eluční činidlo) vedlo ke sloučenině uvedené v podtitulu (0,89 g).

MS (APCI) 538 ($M+H^+$, 100 %)

c) 3-[[3aS-(3a α , 4 α (1S*, 2R*), 6 α , 6a α)]-6-(2-Aminoethyl)-tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-yl]-N-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-(propylsulfonyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin, octanová sůl

Roztok produktu z kroku (b) (0,82 g) v ledové kyselině octové (7 ml) byl podroben reakci s oxidem platiny (0,15 g) a výsledná suspenze byla míchána pod vodíkem při tlaku 4 atmosfér po dobu 20 hodin. Reakční směs byla poté přefiltrována a odpařena. Triturace zbytku s diethyletherem vedla ke sloučenině uvedené v podtitulu, která byla oddělena filtrací (0,75 g).

MS (APCI) 542 ($M+H^+$, 100 %)

d) 3-[[3aS-(3a α , 4 α (1S*, 2R*), 6 α , 6a α)]-6-(2-Aminoethyl)-tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-yl]-N-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylsulfonyl-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin

Roztok produktu z kroku (c) (0,74 g) v N,N-dimethylformamidu (DMF) (5 ml) byl přidán k roztoku propanthiolatu sodného (1,49 g) v DMF (10 ml). Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny a poté byla nalita do nasyceného roztoku solanky (100 ml), poté byla extrahována ethylacetátem (2 x 100 ml). Spojené organické podíly byly promyty solankou (3 x 100 ml), poté byly vysušeny a odpařeny. Přечиštění (SiO_2 , methanol : chloroform, 1 : 4 jako eluční činidlo), vedlo ke sloučenině uvedené v podtitulu (0,58 g).

MS (APCI) 510 ($M+H^+$, 100 %)

e) [1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(2-Aminomethyl)-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol, hydrochlorid

Roztok produktu z kroku (d) (0,52 g) v methanolu (5 ml) byl podroben reakci s 2 molární vodnou kyselinou chlorovodíkovou (2 ml) a reakční směs byla ponechána stát po dobu 6 hodin, poté byla odpařena. Přečištění (HPLC, kolona Novapak® C18, 0,1% vodná kyselina trifluoroctová : acetonitril, gradientová eluce 70 : 30 až 0 : 100 během 15 minut) vedla k titulní sloučenině (0,13 g).

MS (APCI) 470 (M+H⁺, 100 %)

NMR δ H, (d₆-DMSO) 9,36 (1H, d), 7,90 (3H, s), 7,31 - 7,15 (5H, m), 4,93 (1H, q), 4,31 (1H, t), 3,81 (1H, t), 3,22 - 3,18 (1H, m), 2,95 - 2,82 (4H, m), 2,44 - 2,38 (1H, m), 2,13 - 2,11 (1H, m), 2,03 - 2,01 (1H, m), 1,91 - 1,86 (1H, m), 1,74 - 1,64 (2H, m), 1,55 - 1,47 (3H, m), 1,35 - 1,31 (1H, m), 0,82 (3H, t).

Příklad 15

[1S-[1 α ,2 α ,3 β (E),5 β (1S*,2R*)]]-3-(3-Aminoprop-1-enyl)-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol, hydrochlorid

a) Ethylester kyseliny [3aR-[3a α ,4 α (E),6 α (1R*,2S*),6a α]]-3-[Tetrahydro-2,2-dimethyl-6-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-yl]-2-propenové

Produkt z příkladu 12, krok (a) (1,60 g) v dimethylsulfoxidu (15 ml) byl podroben reakci s pyridinem (0,25 g) a poté s kyselinou trifluoroctovou (0,18 g) a N,N-dicyklohexylkarbodiimidem (1,99 g). Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 5 hodin, poté byl přidán karbethoxymethylenetrifenylfosforan (1,82 g) a

míchání pokračovalo po dobu dalších 18 hodin. Směs byla poté zředěna ethylacetátem (300 ml) a ochlazená v ledové lázni před přidávkem kyseliny oxalové (1,59 g). Po 30 minutách byla směs přefiltrována a výsledný roztok byl promyt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 100 ml) a poté nasycenou vodnou solankou (2 x 100 ml). Ethylacetátový roztok byl odpařen a přečištěn (SiO₂, ethylacetát : isohexan, 1 : 4 jako eluční činidlo), čímž byla získána sloučenina uvedená v podtitulu (1,52 g).
MS (APCI) 565 (M+H⁺, 100 %)

b) 3-[[3aR-[3a α , 4 α (E), 6 α , (1R* , 2S*), 6a α]]-Tetrahydro-2,2-dimethyl-6-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-yl]-2-propenol

Roztok produktu z kroku (a) (1,45g) v tetrahydrofuranu (40 ml) při -78 °C byla podrobena reakci s DIBAL-H[®] (1,5 M roztok v toluenu, 7,0 ml). Směs byla míchána při 0 °C po dobu 1 hodiny, poté byl přidán methanol (1 ml) a reakční směs byla nalit do zředěného vodného roztoku hydroxidu sodného (100 ml). Tato směs byla extrahována ethylacetátem (100 ml) a extrakt byl promyt vodnou solankou, poté byl odpařen. Přečištění (SiO₂, ethylacetát : isohexan, 1 : 1 jako eluční činidlo) vedlo ke sloučenině uvedené v podtitulu (1,20 g).

MS (APCI) 523 (M+H⁺, 100 %)

c) 3-[[3aS-[3a α , 4 α (E), 6 α (1S*, 2R*), 6a α]]-Tetrahydro-6-(3-jod-prop-1-enyl)-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-yl]-N-(2-fenylcyklopropyl)-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 8, krok (a), za použití produktu z kroku (b).

MS (APCI) 633 (M+H⁺, 100 %)

17.04.00

d) 3-[[3aS-[3a α ,4 α (1S*,2R*),6 α (E),6a α]]-6-(3-Aminoprop-1-enyl)-tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-yl]-N-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin

Roztok produktu z kroku (c) (0,60 g) ve směsi methanol(5 ml)/tetrahydrofuran (5 ml) byla podrobena reakci s koncentrovaným vodným roztokem amoniaku (2 ml). Reakční směs byla ponechána stát po dobu 7 hodin při pokojové teplotě a poté byla odpařena a přečištěna (SiO₂, methanol : chloroform, 1 : 4 jako eluční činidlo), čímž byla získána sloučenina uvedená v podtitulu (0,21 g).

MS (APCI) 522 (M+H⁺, 100 %)

e) [1S-[1 α ,2 α ,3 β (E),5 β (1S*,2R*)]]-3-(3-Aminoprop-1-enyl)-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol, hydrochlorid

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 14, krok (e), za použití produktu z kroku (d).

MS (APCI) 482 (M+H⁺, 100 %)

NMR δ R (d₆-DMSO) 9,37 (1H, d), 8,04 (3H, s), 7,31 - 7,15 (5H, m), 5,98 - 5,93 (1H, m), 5,63 - 5,58 (1H, m), 4,31 (1H, t), 3,89 (1H, t), 3,43 (2H, t), 3,21 - 3,18 (1H, m), 2,94 - 2,83 (2H, m), 2,72 - 2,69 (1H, m), 2,44 - 2,39 (1H, m), 2,18 - 2,10 (1H, m), 1,98 - 1,85 (1H, m), 1,54 - 1,46 (3H, m), 1,36 - 1,32 (1H, m), 0,81 (3H, t).

Příklad 16

N-Ethyl-N-[[1R-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1R*,2S*)]]-2,3-dihydroxy-4-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentylmethyl]-3-methoxypropanamid

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 1, krok (h), za použití produktu z příkladu 12 a kyseliny 3-methoxypropionové.

MS (APCI) 570 ($M+H^+$, 100 %)

NMR δ H (d_6 -DMSO) 9,34 (1H, d), 7,31 - 7,15 (5H, m), 5,16 - 4,73 (3H, m), 4,50 - 4,40 (1H, m), 3,85 - 3,78 (1H, m), 3,65 - 3,60 (1H, m), 3,55 (2H, t), 3,40 - 3,35 (2H, m), 3,20 (3H, s), 2,95 - 2,85 (2H, m), 2,60 - 2,55 (2H, m), 2,32 - 2,28 (2H, m), 2,16 - 2,14 (1H, m), 1,80 - 1,70 (1H, m), 1,55 - 1,50 (2H, m), 1,38 - 1,35 (1H, m), 1,18 - 1,10 (2H, m), 1,07 - 1,00 (1H, m), 0,84 - 0,80 (3H, m).

Příklad 17

[1S-[1 α ,2 α ,3 β (E),5 β (1S*,2R*)]]-3-[3-[(2-Dimethylaminoethyl)amino]-prop-1-enyl]-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol, ditrifluoracetát

a) 3-[[3aS-[3a α ,4 α (1S*,2R*),6 α (E),6a α]]-6-[3-[(2-dimethylaminoethyl)amino]-prop-1-enyl]-tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-yl]-N-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin

Roztok produktu z příkladu 15, krok (c) (0,50 g) v dichlormethanu (6 ml) byl podroben reakci s N,N-dimethylethylendiaminem (0,10 g) a byl ponechán stát při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Roztok byl odpařen a zbytek byl triturován s diethyletherem (20 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v podtitulu (0,45 g).

MS (APCI) 593 ($M+H^+$, 100 %)

b) [1S-[1 α ,2 α ,3 β (E),5 β (1S*,2R*)]]-3-[3-[(2-Dimethylaminoethyl)amino]-prop-1-enyl]-5-[7-[(2-

17.04.00

fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol, ditrifluoracetát

Sloučenina byla připravena z produktu z kroku (a) způsobem podle příkladu 14, krok (e).

MS (APCI) 553 ($M+H^+$, 100 %)

NMR δ H (d_6 -DMSO) 9,37 (1H, d), 8,21 (3H, s), 7,32 - 7,16 (5H, m), 6,21 - 6,18 (1H, m), 5,80 - 5,75 (1H, m), 5,01 - 4,99 (1H, m), 4,32 (1H, t), 4,03 - 3,96 (3H, m), 3,46 - 3,43 (2H, m), 3,36 - 3,32 (2H, m), 3,22 - 3,20 (1H, m), 3,04 (6H, s), 2,95 - 2,78 (3H, m), 2,13 - 2,10 (1H, m), 2,02 - 1,95 (1H, m), 1,54 - 1,45 (3H, m), 1,35 - 1,32 (1H, m), 0,80 (3H, t).

Příklad 18

[1R-[1 α ,2 α ,3 β ,4 α (1R*,2S*)]]-N-[2-[2,3-dihydroxy-4-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentylmethylamino]ethyl]acetamid

Roztok produktu z příkladu 12, krok (c) (0,70 g) v dimethylsulfoxidu (3 ml) byl podroben reakci s N-acetylethylendiaminem (0,38 g) a poté byl zahřát na 6 °C po dobu 3 hodin. Směs byla poté zředěna ethylacetátem (100 ml) a tento roztok byl promyt nasycenou vodnou solankou (2 x 100 ml). Organická fáze byla ponechána stát po dobu 1 hodiny a výsledná bílá sraženina byla izolována, čímž byla získána titulní sloučenina (0,23 g).

MS (APCI) 541 ($M+H^+$, 100 %)

NMR δ H (d_6 -DMSO) 9,33 (1H, d), 7,80 (1H, s), 7,31 - 7,15 (5H, m), 5,02 - 4,97 (2H, m), 4,78 (1H, s), 4,41 (1H, q), 3,84 (1H, t), 3,20 - 3,18 (1H, m), 3,13 - 3,09 (2H, m), 2,95 - 2,83 (2H, m), 2,71 - 2,69 (1H, m), 2,60 - 2,53 (2H, m), 2,34 - 2,32 (1H, m), 2,14 - 2,09 (2H, m), 1,53 - 1,48 (3H, m), 1,33 - 1,31 (1H, m), 0,82 (3H, t).

17.04.00

Příklad 19

[1S-[1 α , 2 α , 3 α , 5 β (1S*, 2R*)]]-3-Amino-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol, hydrochlorid

a) (1R-cis)-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxy-2-cyklopentenylimidodikarbonát

K suspenzi etheru promytého hydridem sodným (60% disperze v oleji; 0,31 g) v THF (30 ml) byl přidán bis-(1,1-dimethylethyl)ester kyseliny imidodikarbonové (1,84 g). Směs byla míchána při 40 °C po dobu 1 hodiny. Ke směsi byl přidán při pokojové teplotě poté (1S-cis)-4-acetoxy-2-cyklopenten-1-ol (0,5 g) a tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) (0,185 g). Reakční směs byla míchána po dobu 24 hodin a poté byla přečištěna (SiO₂, ethylacetát : hexan, 1 : 9 jako eluční činidlo), čímž byla získána sloučenina uvedená v podtitulu jako bezbarvá pevná látka (0,9 g).

NMR δ H (d₆-DMSO) 1,43 (18H, s), 1,61 (1, ddd, J = 12,3, 7,7, 6,4 Hz), 2,54 (1H, dt, J = 12,6, 7,4 Hz), 4,51 - 4,57 (1H, m), 4,86 (1H, tq, J = 8,0, 1,8 Hz), 4,91 (1H, d, J = 5,4 Hz), 5,71 - 5,77 (2H, m).

b) bis(1,1-Dimethylethyl)ester kyseliny [1R-(1 α , 2 β , 3 β , 4 α)]-2,3,4-frihydroxycyklopentenylimidodikarbonové

Sloučenina uvedená v podtitulu byla připravena způsobem podle příkladu 1, krok (f), za použití produktu z kroku (a).

NMR δ H (d₆-DMSO) 1,44 (18H, s), 1,46 - 1,60 (1H, m), 1,97 - 2,05 (1H, m), 3,55 - 3,58 (1H, m), 3,66 - 3,73 (1H, m), 4,11 - 4,21 (2H, m), 4,54 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,56 (1H, d, J = 5,9 Hz), 4,82 (1H, d, J = 4,6 Hz).

17.04.00

c) [3aR-(3a α , 4 α , 6 α , 6a α)]-6-Amino-2,2-dimethyl-tetrahydro-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-ol, hydrochloride

Produkt z kroku (b) (17,37 g) v 6 M HCl (100 ml) a methanol (500 ml) byl míchán po dobu 18 hodin. Směs byla odpařena a poté azeotropována s toluenem (4 x 200 ml), čímž byl získán bezbarvý prášek (8,67 g). Tato pevná látka byla suspendována v acetonu (250 ml), byly přidány 2,2-dimethoxypropan (25 ml) a konc. HCl (0,2 ml) a reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Směs byla ochlazena, odpařena a azeotropována s toluenem (3 x 200 ml). Zbytek byl rozpuštěn v 20% vodné kyselině octové a byl míchán 2 hodiny. Směs byla odpařena a azeotropována s toluenem (4 x 200 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v podtitulu jako bezbarvá pevná látka (10,1 g).

MS (APCI) 174 (M+H⁺, 100 %)

d) [3aR-(3a α , 4 α , 6 α , 6a α)]-6-[[6-Chlor-5-nitro-2-propylthio-pyrimidin-4-yl]amino]-tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-ol

Roztok produktu z kroku (c) (10,0 g) a N,N-diisopropylethylaminu (35 ml) v THF (600 ml) byl míchán 1 hodinu. Směs byla přefiltrována a roztok byl přidán během jedné hodiny k roztoku 4,6-dichlor-5-nitro-2-propylthio-pyrimidinu (přípraven způsobem popsáním v WO 9703084) (25,57 g) v THF (1000 ml) a byl míchán další hodiny. Objem rozpouštědla byl snížen za vakua a byl přidán ethylacetát (1000 ml). Směs byla promyta vodou a organické vrstvy byly vysušeny (síranem hořečnatým), odpařeny a přečištěny (SiO₂, isohexan-ethylacetát jako eluční činidlo) na sloučeninu uvedenou v podtitulu (14,22 g).

MS (APCI) 405 (M+H⁺, 100 %)

17.04.00

e) [3aR-(3a α , 4a α , 6a α , 6a α)]-6-[(5-Amino-6-chlor-2-propylthiopyrimidin-4-yl)amino]-tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-ol

K míchanému roztoku produktu z kroku (d) (2,61 g) v kyselině octové (100 ml) bylo přidáno práškové železo (2,30 g). Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 2 hodin, odpařena na poloviční objem, zředěna ethylacetátem a promyta vodou. Organická fáze byla vysušena a odpařena, čímž byla získána sloučenina uvedená v podtitulu (2,28 g).

MS (APCI) 375 (M+H⁺, 100 %)

f) [3aR-(3a α , 4a α , 6a α , 6a α)]-6-[7-Chlor-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-ol

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 1, krok (f), za použití produktu z kroku (e).

MS (APCI) 386 (M+H⁺, 100 %)

g) (1R-trans)-N-[(2,4-Dimethoxyfenyl)methyl]-2-fenyl-cyklopropanamin

Roztok (1R-trans)-2-fenyl-cyklopropanaminu, [R-(R*,R*)]-2,3-dihydroxybutandioátu (1 : 1) (připraven způsobem popsaným v L.A. Mitscher a kol., J. Med. Chem. 1986, 29, 2044) (1,92 g) v 1 N vodném NaOH (50 ml) byl míchán 10 minut a poté extrahován dichlormethanem. Extrakt byl vysušen, odpařen a zbytek byl rozpuštěn v methanolu (30 ml). K tomuto roztoku byl přidán 2,4-dimethoxybenzaldehyd (1,12 g) a pH bylo upraveno na 5 kyselinou octovou. Byl přidán kyanoborohydrid sodný (0,46 g). Směs byla míchána přes noc, zalkalizována 2 N NaOH a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl vysušen, odpařen a přečištěn (SiO₂, methanol : dichlormethan : 0,880

17.04.00

amoniak, 2 : 98 : 0,1 jako eluční činidlo), čímž byla získána sloučenina uvedená v podtitulu. (1,10 g).

NMR δ H (CDCl₃) 7,23 - 6,97 (6H, m), 6,49 - 6,41 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,69 (3H, s), 3,66 (2H, s), 2,21 - 2,16 (1H, m), 1,82 - 1,76 (1H, m), 1,01 - 0,87 (2H, m).

h) [3aR-[(3a α , 4 α , 6 α (1R*, 2S*), 6a α)]-6-[7-[N-[(2, 4-Dimethoxyfenyl)methyl]-(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-ol

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 12, krok (a), z produktu z kroku (g) a z produktu z kroku (f).

MS (APCI) 633 (M+H⁺, 100 %)

i) [3aR-[3a α , 4 α , 6 α (1R*, 2S*), 6a α]-[Tetrahydro-2,2-dimethyl-6-[7-[N-(2,4-dimethoxyfenyl)methyl-(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-yl]ester kyseliny trifluormethansulfonové

Anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (0,08 ml)

byl přidán k roztoku produktu z kroku (h) (147 mg) a pyridinu (0,08 ml) v dichlormethanu (2 ml) a směs byla míchána 18 hodin. Byla přidána voda a směs byla extrahována dichlormethanem. Organická vrstva byla vysušena (síranem hořečnatým), odpařena a přečištěna (SiO₂, benzín : ether, 3 : 2 jako eluční činidlo), čímž byla získána sloučenina uvedená v podtitulu jako bílá pěna (166 mg).

MS (APCI) 765 (M+H⁺, 100 %)

j) 3-[[3aS-[3a α , 4 α (1S*, 2R*), 6 β , 6a α]-6-Amino-tetrahydro-2,2-dimethyl-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-yl]-N-[(2,4-Dimethoxyfenyl)methyl]-N-(2-fenylcyklopropyl)-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-amin

17.04.00

Roztok produktu z kroku (i) (957 mg) a azidu sodného (289 mg) v DMSO (10 ml) byla míchána po dobu 18 hodin. Byla přidána voda a směs byla extrahována etherem. Organické vrstvy byly odpařeny a zbytek byl převeden do směsi THF (15 ml)/voda (1 ml). Byl přidán trifenylofosfin (326 mg) a roztok byl míchán po dobu 24 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua a zbytek byl přečištěn (SiO_2 , dichlormethan : methanol, 9 : 1 jako eluční činidlo), čímž byla získána sloučenina uvedená v podtitulu (424 mg).
MS (APCI) 632 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100 %)

k) [1S-[1 α , 2 α , 3 α , 5 β (1S*, 2R*)]]-3-Amino-5-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol, hydrochlorid

Roztok produktu z kroku (j) (252 mg) ve směsi 5 M HCl (6 ml)/methanol (10 ml) byl míchán 3 dny při 20 °C, poté při 50 °C 6 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua a zbytek byl přečištěn (SiO_2 , dichlormethan : methanol : amoniak 40 : 7 : 1 jako eluční činidlo), čímž byla získána pevná látka, která byla rozpuštěna ve směsi dichlormethan (2 ml)/ethylacetát (2 ml) a byl přidán roztok 1 M HCl v etheru. Výsledná sraženina byla oddělena a vysušena, čímž byla získána titulní sloučenina (59 mg).

Teplota tání 225 až 227 °C.

MS (APCI) 442 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100 %)

NMR δH (d_6 -DMSO) 9,39 (1H, d), 8,18 - 8,13 (3H, m), 7,33 - 7,14 (5H, m), 5,26 (6H, br), 5,16 (1H, q), 4,57 (1H, dd), 4,15 - 4,13 (1H, m), 3,92 - 3,80 (1H, m), 3,23 - 3,19 (1H, m), 2,97 - 2,79 (2H, m), 2,38 (2H, t), 2,16 - 2,10 (1H, m), 1,57 - 1,29 (3H, m), 0,82 (3H, t).

Příklad 20

1-[[1S-[1 α , ,2 β , 3 β , 4 α (1S*, 2R*)]]-2,3-Dihydroxy-4-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentylkarbonyl]piperazin

a) 1,1-Dimethylethylester kyseliny 4-[[1S-[1 α , 2 β , 3 β , 4 α (1S*, 2R*)]]-tetrahydro-2,2-dimethyl-6-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-4H-cyklopenta-1,3-dioxol-4-karbonyl]piperazin-1-karboxylové

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 1, krok (h), za použití produktu z příkladu 5, krok (a) a 1,1-dimethylethylester kyseliny 1-piperazinkarboxylové.
MS (APCI) 679 (M+H⁺, 100 %)

b) 1-[[[1S-[1 α , ,2 β , 3 β , 4 α (1S*, 2R*)]]-2,3-Dihydroxy-4-[7-[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentylkarbonyl]piperazin

Sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 1, krok (i), za použití produktu z kroku (a).
MS (APCI) 539 (M+H⁺, 100 %)

NMR δ H (d₆-DMSO) 9,36 (1H, d), 7,56 - 7,31 (5H, m), 5,25 - 5,10 (2H, m), 5,04 - 5,01 (1H, m), 4,50 - 4,38 (1H, m), 4,14 (1H, br s), 3,36 - 3,30 (7H, m), 2,97 - 2,92 (1H, m), 2,86 - 2,81 (1H, m), 2,37 - 2,32 (3H, m), 2,15 - 2,10 (2H, m), 1,53 - 1,45 (3H, m), 1,38 - 1,31 (1H, m), 0,86 (3H, t).

Farmakologické vlastnosti

Příprava pro stanovení agonistické/antagonistické aktivity receptoru P_{2T} u promytých lidských krevních destiček pro sloučeniny podle tohoto vynálezu byla prováděna následovně.

Lidská žilní krev (100 ml) byla rozdělena rovným dílem do 3 zkumavek, každá z nich obsahovala 3,2% citrát sodný

(4 ml) jako antikoagulant. Zkumavky byly odstřeďovány po dobu 15 minut při 240 G z důvodu získání plazmy bohaté na krevní destičky („platelet-rich plasma“) (PRP), ke které byl přidán prostacyklin 300 ng/ml, aby byly krevní destičky stabilizovány během promývací procedury. Po 10 minutách odstředění při 125 G byla získána PRP bez červených krvinek, pak následovalo další odstředění při 640 G, které trvalo 15 minut. Supernatant byl vyhozen a peleta krevních destiček byla resuspendována v 10 ml modifikovaného roztoku bez přítomnosti vápníku (Calcium Free Tyrode solution) (CFT), jehož složení je následující: NaCl 137 mM, NaHCO₃ 11,9 mM, NaH₂PO₄ 0,4 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 1,1 mM, dextrosa 5,6 mM. Roztok byl syčen směsí 95% O₂/5% CO₂ a udržován při teplotě 37 °C. Po přidání dalších 300 ng/ml PGI₂, byla suspenze odstředěna ještě jednou při 640 G po dobu 15 minut. Supernatant byl vyhozen a krevní destičky byly resuspendovány zpočátku v 10 ml CFT, další CFT byl přidán, aby byl nastaven konečný počet krevních destiček na hodnotu 2×10^5 /ml. Takto připravená suspenze byla skladována v 60ml injekčních stříkačkách při teplotě 3 °C s vyloučením přístupu vzduchu. Z důvodu obnovení normální funkce krevních destiček po PGI₂ inhibici, nebyly použity krevní destičky v agregačních testech dříve než 2 hodiny po závěrečné resuspenzi.

Ve všech testech byly přidány 3 ml suspenze krevních destiček do zkumavek obsahující roztok CaCl₂ (60 µl 50mM roztoku s konečnou koncentrací v suspenzi 1 mM). Byl přidán lidský fibrinogen (Sigma, F4883) a dále 8-sulfofenylteofylin (8-SPT, který byl použit k blokování jakékoliv P₁-agonistické aktivity sloučenin), aby bylo dosaženo konečné koncentrace 0,2 mg/ml (60 µl 10 mg/ml roztoku sráženíšchopného proteinu ve fyziologickém roztoku) a 300 nM (10 µl 15mM roztoku v 6% glukóze). Krevní destičky nebo pufr byly přidány v objemu 150 µl do jednotlivých

17.04.00

jamek na 96 jamkové destičce. Všechna měření s krevními destičkami byla prováděna v triplicátech od každého dárce.

Agonistický/antagonistický účinek byl hodnocen následovně.

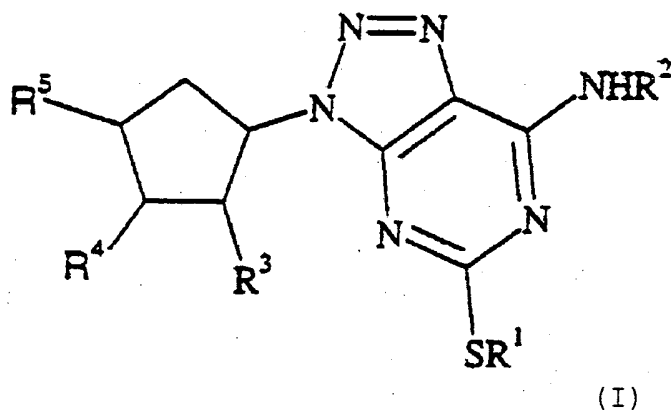
Agregační odezvy na 96 jamkové destičce byly měřeny na základě změn absorbance naměřených destičkovým spektrofotometrem při 660 nm. Jako destičkový spektrofotometr byl použit buď Bio-Tec Ceres 900C nebo Dynatech MRX.

Absorbance každé jamky na destičce byla odečítána při 660 nm, aby mohla být určena hodnota základní linie. Do každé jamky byl přidán fyziologický roztok nebo odpovídající roztok testované sloučeniny v objemu 10 μ l, aby bylo dosaženo konečné koncentrace 0; 0,01; 0,1; 1; 10 nebo 100 mM. Destička byla poté protřepávána po dobu 5 minut na orbitální třepačce při nastavení 10 a potom byla odečítána absorbance při 660 nm. Agregace v tomto bodě udávala, že testovaná sloučenina má agonistickou aktivitu. Potom byl přidán do každé jamky fyziologický roztok nebo ADP (30 mM; 10 μ l o koncentraci 450 mM) a destička byla protřepávána dalších 5 minut. Nakonec byla opět odečtena absorbance při 660 nm.

Antagonistický účinek byl určen jako % inhibice odezvy kontrolního ADP, na základě čehož byla získána hodnota IC_{50} . Ověřované sloučeniny mají hodnoty pIC_{50} větší než 5,0.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina vzorce (I)



kde:

R¹ je C₁₋₆ alkyl, C₃₋₈ cykloalkyl nebo fenylová skupina, přičemž každá skupina je případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, OR⁸, NR⁹R¹⁰, SR¹¹ nebo C₁₋₆ alkylu (který je sám případně substituován jedním nebo více atomy halogenu);

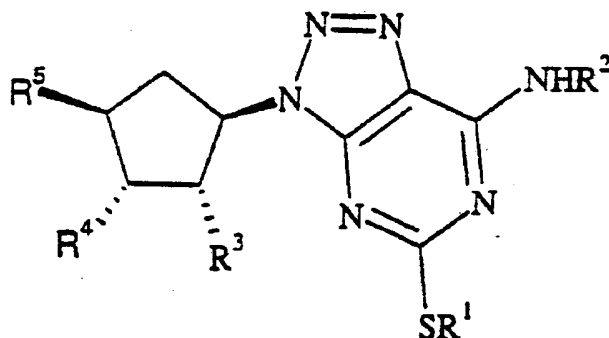
R² je C₁₋₈ alkyl případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, OR⁸, NR⁹R¹⁰, SR¹¹, C₃₋₈ cykloalkylu, arylu (případně substituovanými jednou nebo více alkylovými skupinami a/nebo atomy halogenu) nebo C₁₋₆ alkylu; nebo R² je C₃₋₈ cykloalkylová skupina případně substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, OR⁸, NR⁹R¹⁰, SR¹¹, C₁₋₆ alkylu nebo fenylu (přičemž poslední dvě skupiny jsou případně substituovány jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, NO₂, C(O)R⁸, OR⁸, SR¹¹, NR¹²R¹³, fenylu nebo C₁₋₆ alkylu, který je případně substituován jedním nebo více atomy halogenu); jedna ze skupin R³ nebo R⁴ je hydroxyskupina a druhá je vodík, hydroxyskupina nebo NR⁹R¹⁰;

R^5 je $(CH_2)_nNR^{14}R^{15}$, kde n je 0 až 6 a R^{14} a R^{15} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} alkyl nebo fenyl; nebo R^5 je $CONR^{16}R^{17}$, kde R^{16} je vodík nebo C_{1-6} alkyl a R^{17} je C_{1-6} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl, přičemž každá z nich je substituována $NR^{18}R^{19}$ a případně substituována fenylem, nebo R^{17} je C_{1-6} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl substituovaný fenylem, který je substituovaný $NR^{18}R^{19}$, kde R^{18} a R^{19} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} alkyl nebo fenyl; nebo R^{17} je 5- až 8- členný nasycený heterocykl obsahující jeden nebo více atomů dusíku a případně je substituovaný na dusíku vodíkem, C_{1-6} alkylem nebo fenylem; nebo R^{16} a R^{17} spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří 5- až 8- členný kruh, který je substituován $NR^{18}R^{19}$ jak jsou definovány výše; nebo R^{16} spolu s R^{19} tvoří 6- a 8- členný kruh obsahující dva atomy dusíku, ve kterém R^{17} a R^{18} jsou stejné, jako jsou uvedeny výše, nebo R^5 je $(CH_2)_pNR^{20}CO(CH_2)_qOR^{21}$ nebo $(CH_2)_pNR^{22}(CH_2)_qNR^{23}COR^{24}$, kde p a q jsou nezávisle 1 až 4 a R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} a R^{24} jsou nezávisle C_{1-4} alkyl nebo fenyl; nebo R^5 je $CH=CHCH_2NR^{25}R^{26}$, kde R^{25} je vodík, C_{1-6} alkyl nebo fenyl a R^{26} je vodík nebo $(CH_2)_yNR^{27}R^{28}$, kde y je 2 až 4 a R^{27} a R^{28} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} alkyl nebo fenyl;

R^8 , R^9 , R^{10} a R^{11} jsou nezávisle vodík nebo C_{1-6} alkyl; a R^{12} a R^{13} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} alkylová nebo acylová skupina;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

2. Sloučenina vzorce (I) mající následující stereochemii:



3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, ve které je R^1 C_{1-8} alkyl.
4. Sloučenina podle nároku 1 až 3, ve které je R^2 C_{1-6} alkyl nebo fenyl substituovaný C_{3-8} cykloalkylovou skupinou.
5. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, ve které R^3 nebo R^4 jsou hydroxyskupina.
6. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, ve které R^5 je $(CH_2)_nNH_2$, kde n je 0, 1 nebo 2, $CONR^{16}R^{17}$ kde R^{16} je vodík a R^{17} je C_{1-5} alkyl případně substituovaný $NR^{18}R^{19}$, kde R^{18} a R^{19} jsou obě vodíky, nebo jedna je C_{1-6} alkyl, výhodně methyl a druhá je fenyl, nebo R^5 je $CONR^{16}R^{17}$, kde R^{16} je vodík a R^{17} je CH_2 fenyl nebo cyklohexylová skupina, každá substituovaná aminoskupinou, nebo R^5 je $CONR^{16}R^{17}$, kde R^{16} a R^{17} tvoří piperazinový kruh, nebo R^5 je $CH=CHCH_2NR^{25}R^{26}$, kde R^{25} a R^{26} jsou obě vodíky nebo R^{25} je vodík a R^{26} je $(CH_2)_2NH_2$, nebo R^5 je $CH_2R^{20}CO(CH_2)_2OR^{21}$, kde R^{20} a R^{21} jsou C_{1-4} alkyl, nebo R^5 je $CH_2NH(CH_2)_2NHCOR^{24}$, kde R^{24} je C_{1-4} alkyl.
7. Sloučenina podle nároku 1, kterou je:
trifluoracetát [1S-(1 α , 2 β , 3 β , 4 α)]-4-[7-butylamino-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroxy-N-[[3-(N-methyl-N-fenyl)amino]propyl]cyklopentankarboxamidu,
trifluoracetát [1S-(1 α , 2 β , 3 β , 4 α)]-N-[5-aminopentyl]-4-[7-butylamino-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroxycyklopentankarboxamidu,

17.04.00

trifluoracetát [1S-(1 α , 2 β , 3 β , 4 α)]-N-(3-aminopropyl)-4-[7-butylamino-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroxycyklopentankarboxamidu,

trifluoracetát [1S-(1 α , 2 β , 3 β , 4 α)]-N-[(3-aminofenyl)methyl]-4-[7-butylamino-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,3-dihydroxycyklopentankarboxamidu,

trifluoracetát [1S-[1 α , 2 β , 3 β , 4 α (1S*, 2R*)]]-N-[3-aminopropyl]-2,3-dihydroxy-4-[7-[2-(fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentankarboxamidu,

bis(trifluoracetát) [1S-[1 α , 2 β , 3 β , 4 α (1S*, 2R*)]]-N-[4-trans-aminocyklohexyl]-2,3-dihydroxy-4-[7-(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentankarboxamidu,

[1S-(1 α , 2 α , 3 β , 5 β)]-3-amino-5-[7-butylamino-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol,
[1S-(1 α , 2 α , 3 β , 5 β)]-3-(aminomethyl)-5-[7-butylamino-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol,

[1S-[1 α , 2 α , 3 β , 5 β (1S*, 2R*)]]-3-amino-5-[7-(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol,

1S-[1 α , 2 α , 3 β , 5 β (1S*, 2R*)]]-3-ethylamino-5-[7-(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-(propylthio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol,

[1S-[1 α , 2 α , 3 β , 5 β (1R*, 2S*)]]-3-[(methylamino)methyl]-5-[7-(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol,

17.04.00

[1S-[1 α , 2 α , 3 β , 5 β (1S*, 2R*)]]-3-[(ethylamino)methyl]-5-[7-
[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-
triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol,

[1S-[1 α , 2 α , 3 β , 5 β (1S*, 2R*)]]-3-(aminomethyl)-5-[7-[(2-
fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-
d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol,

[1S-[1 α , 2 α , 3 β , 5 β (1S*, 2R*)]]-3-(2-aminomethyl)-5-[7-[(2-
fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-
d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol,

[1S-[1 α , 2 α , 3 β (E), 5 β (1S*, 2R*)]]-3-(3-aminoprop-1-enyl)-5-[7-
[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-
triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol,

N-ethyl-N-[[1R-[1 α , 2 β , 3 β , 4 α (1R*, 2S*)]]-2,3-dihydroxy-4-[7-
[(2-fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-
triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]cyklopentylmethyl]-3-
methoxypropanamid,

ditrifluoracetát [1S-[1 α , 2 α , 3 β (E), 5 β (1S*, 2R*)]]-3-[3-[(2-
dimethylaminoethyl)amino]-prop-1-enyl]-5-[7-[(2-
fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-
d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diolu,

[1R-[1 α , 2 α , 3 β , 4 α (1R*, 2S*)]]-N-[2-[2,3-dihydroxy-4-[7-[(2-
fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-
d]pyrimidin-3-yl]cyklopentylmethylamino]ethyl]acetamid,

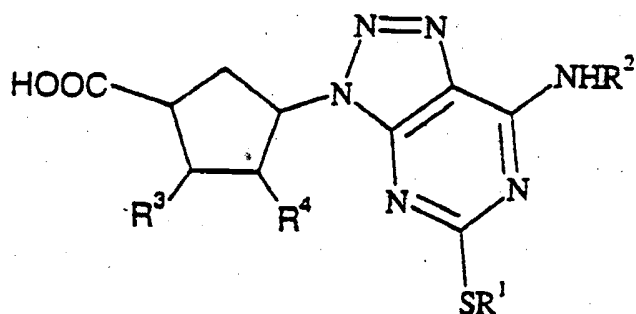
[1S-[1 α , 2 α , 3 α , 5 β (1S*, 2R*)]]-3-amino-5-[7-[(2-
fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-
d]pyrimidin-3-yl]cyklopentan-1,2-diol,

1-[[1S-[1 α , 2 β , 3 β , 4 α (1S*, 2R*)]]-2,3-dihydroxy-4-[7-[(2-
fenylcyklopropyl)amino]-5-propylthio-3H-1,2,3-triazolo[4,5-
d]pyrimidin-3-yl]cyklopentylkarbonyl]piperazin

nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty.

8. Farmaceutická kompozice, **vyznačující se tím, že** obsahuje sloučeninu podle kteréhokoli z nároků 1 až 7 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným ředidlem, adjuvans nebo nosičem.
9. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 7 pro použití v terapii.
10. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 7 pro použití při léčení nebo prevenci infarktu myokardu, thrombotické mrtvice, přechodné ischemické poruchy, periferní vaskulární choroby a anginy.
11. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 7 pro použití při léčení nebo prevenci anginy.
12. Způsob přípravy sloučeniny vzorce (I), **vyznačující se tím, že zahrnuje:**

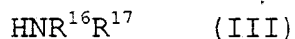
a) pro sloučeniny, kde R^5 je $\text{CONHR}^{16}\text{R}^{17}$ reakci sloučeniny vzorce (II):



(II)

17.04.00

kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou definovány stejně jako u vzorce (I) nebo jsou jejich chráněnými deriváty, se sloučeninou vzorce (III):



kde substituenty R^{16} a R^{17} je stejné, jak jsou definovány u vzorce (I), nebo

b) pro sloučeniny vzorce (I), kde R^5 je aminoskupina, provedení Curtisova přesmyku sloučeniny vzorce (II), definované výše, nebo a případně po a) nebo b) v jakémkoli pořadí:

- konverzi jedné nebo více funkčních skupin na jinou nebo jiné funkční skupiny
- odstranění kterékoli chránicí skupiny
- tvorbu farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.