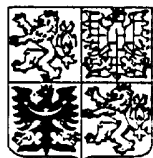


(11) Číslo dokumentu:

**281 920**

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

**(21) Číslo přihlášky: 3749-92**

(22) Přihlášeno: 20. 06. 91

**(30) Právo přednosti:**  
**21. 06. 90 US 90/541568**

**(40) Zveřejněno: 13. 10. 93**  
**(Věstník č. 10/93)**

(47) Uděleno: 04. 02. 97

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16. 04. 97  
(Věstník č. 4/97)

(86) PCT číslo: **PCT/US91/04154**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 91/19717**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 07 D 487/14**

**C 07 D 487/20**

**A 61 K 31/52**

// (C 07 D 487/14.

**C 07 D 235:02, C 07 D 239:70)**

(73) Majitel patentu:  
Schering Corporation, Kenilworth, NJ, US;

(72) **Původce vynálezu:**  
**Neustadt Bernard R., West Orange, NJ, US;**  
**Lindo Neil A., New Providence, NJ, US;**  
**MC Kittrick Brian A., Bloomfield, NJ, US;**

(74) Zástupce:  
PATENTSERVIS PRAHA, Jívanská 1/1273,  
Praha 4, 14000;

(54) **Název vynálezu:**  
**Polycyklické guaninové deriváty, jejich**  
**použití a farmaceutický prostředek**  
**je obsahující**

(57) Anotace:  
Polycyklické guaninové deriváty obecného vzorce I a  
II, v nichž

**J** znamená atom kyslíku nebo atom síry.

**R<sup>1</sup>** znamená atom vodíku, alkylovou skupinu popřípadě substituovanou arylovou nebo hydroxylovou skupinou,

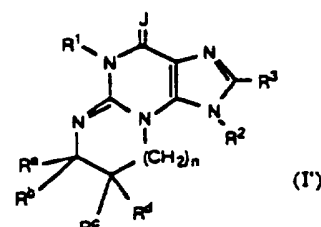
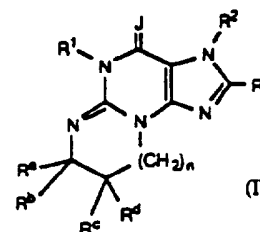
**R<sup>2</sup>** znamená atom vodíku, arylovou, heteroarylovou, cykloalkylovou nebo popřípadě substituovanou alkylovou skupinu a nebo skupinu obecného vzorce  $-(CH_2)_mTCOR^{20}$ , v němž m znamená číslo od 1 do 6, T znamená atom kyslíku nebo skupinu  $-NH-$  a **R<sup>20</sup>** znamená atom vodíku, arylovou, heteroarylovou, nebo popřípadě substituovanou alkylovou skupinu, **R<sup>3</sup>** znamená atom vodíku nebo halogenu, trifluormethylou skupinu, alkoxy skupinu, alkylthioskupinu, alkylovou, cykloalkylovou, arylovou, aminosulfonovou, aminovou, monoalkylaminovou, dialkylaminovou, hydroxyalkylaminovou, aminoalkylaminovou, karboxylovou, alkoxykarbonylovou, aminokarbonylovou nebo substituovanou alkylovou skupinu, **R<sup>a</sup>**, **R<sup>b</sup>**, **R<sup>c</sup>** a **R<sup>d</sup>** nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu nebo arylovou skupinu, nebo (**R<sup>a</sup>** a **R<sup>b</sup>**), (**R<sup>c</sup>** a **R<sup>d</sup>**) nebo (**R<sup>b</sup>** a **R<sup>c</sup>**) mohou společně tvořit nasycený kruh s pěti až sedmi atomy

uhlíku, nebo ( $R^a$  a  $R^b$ ) společně s ( $R^b$  a  $R^c$ ) mohou tvořit nasycený kruh s pěti až sedmi atomy uhlíku, při čemž tento každý kruh popřípadě obsahuje atom síry nebo kyslíku a atomy uhlíku kruhu mohou být popřípadě substituovány, nebo takový nasycený kruh může mít dva sousední atomy uhlíku, které jsou sdíleny přílehlým arylovým kruhem a

**n** znamená číslo nula nebo jedna.

**Uvedené sloučeniny mají účinnost, spočívající v uvolňování hladkých svalů, antihypertenzivní účinnost, bronchodilatační účinnost a účinnost, spočívající v inhibici fosfodiesterázy.**

Sloučeniny obecného vzorce I a II jsou užitečné jako složky farmaceutických prostředků, při léčbě nemocí, při nichž lze využít vlastností těchto sloučenin a při udržování hladin 3':5'-cyklického monofosfátu guaninu u savců.

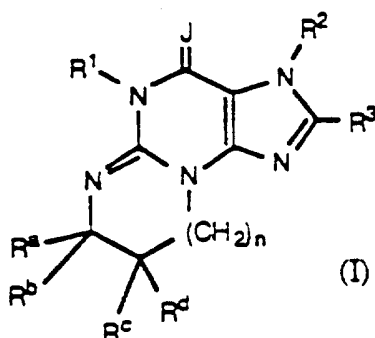


**Polycyklické guaninové deriváty, jejich použití a farmaceutický prostředek je obsahující**Oblast techniky

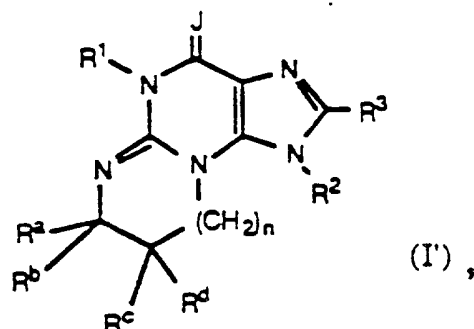
Tento vynález se týká polycyklických guaninových derivátů, které jsou užitečné při léčení kardiovaskulárních a plicních onemocnění, a také jejich farmaceutických prostředků a způsobů jejich použití.

Podstata vynálezu

Tento vynález se týká nových polycyklických guaninových derivátů obecného vzorce I a I':



a



v nichž

J znamená atom kyslíku nebo atom síry,

R<sup>1</sup> znamená atom vodíku, alkylovou skupinu nebo alkylovou skupinu substituovanou arylovou skupinou nebo hydroxylovou skupinou,

R<sup>2</sup> znamená atom vodíku, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, alkylovou skupinu nebo alkylovou skupinu substituovanou arylovou, heteroarylovou, hydroxylovou, alkoxy skupinou, aminovou, monoalkylovou, amino- nebo dialkylaminovou skupinou, nebo skupinu obecného vzorce  $-(CH_2)_mTCOR^{20}$ , v němž m znamená číslo od 1 do 6, T znamená atom kyslíku nebo skupinu  $-NH-$  a R<sup>20</sup> znamená atom vodíku, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, alkylovou skupinu nebo alkylovou skupinu substituovanou arylovou nebo heteroarylovou skupinou,

R<sup>3</sup> znamená atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, alkoxy skupinu, alkylthioskupinu, alkylovou skupinu, cykloalkylovou, arylovou, aminosulfonylovou, aminovou, monoalkylaminovou, dialkylaminovou, hydroxyalkylaminovou, aminoalkylaminovou, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu nebo aminokarbonylovou skupinu nebo alkylovou skupinu substituovanou arylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, alkoxy skupinou, aminovou skupinou, monoalkylaminovou skupinou nebo dialkylaminovou skupinou,

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> a R<sup>d</sup> nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu nebo arylovou skupinu, nebo (R<sup>a</sup> a R<sup>b</sup>), (R<sup>c</sup> a R<sup>d</sup>) nebo (R<sup>b</sup> a R<sup>c</sup>) mohou společně tvořit nasycený kruh s pěti až sedmi atomy uhlíku nebo (R<sup>a</sup> a R<sup>b</sup>) společně a (R<sup>b</sup> a R<sup>c</sup>) společně mohou tvořit nasycený kruh s pěti až sedmi atomy uhlíku, při čemž každý tento kruh popřípadě obsahuje atom síry nebo kyslíku a atomy uhlíku kruhu mohou být popřípadě substituovány jednou nebo více z následujících skupin: alkenylová, alkinylová, hydroxylová skupina, karboxyskupina, alkoxy-

karbonylová, alkylová nebo alkylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, karboxyskupinou nebo alkoxykarbonylovou skupinou, nebo takový kruh může mít dva sousední atomy uhlíku, které jsou sdíleny přilehlým arylovým kruhem, a

5 n znamená číslo nula, respektive jedna.

Výhodnými sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce I. J s výhodou znamená atom kyslíku. Je také výhodné, jestliže  $R^1$  znamená alkylovou skupinu, výhodněji methylovou skupinu. Mezi výhodné skupiny substituentů  $R^2$  patří atom vodíku, benzylová skupina, 4-chlorbenzylová skupina, cyklohexyethylová skupina a trimethylacetoxymethylová skupina. Mezi výhodné skupiny  $R^3$  patří atom vodíku a alkylová skupina, jako je například methylová nebo ethylová skupina; n s výhodou znamená číslo nula. Je také výhodné, jestliže ( $R^a$  a  $R^b$ ) tvoří nasycený pětičlenný kruh, jestliže ( $R^b$  a  $R^c$ ) tvoří nasycený pěti-, šesti- nebo sedmičlenný kruh a nebo jestliže ( $R^a$  a  $R^b$ ) a ( $R^b$  a  $R^c$ ) společně nezávisle na sobě tvoří nasycený kruh, při čemž každý kruh znamená kruh s pěti nebo šesti atomy uhlíku. Jestliže ( $R^b$  a  $R^c$ ) tvoří nasycený pěti-, šesti- nebo sedmičlenný kruh, je výhodné, aby stereochemie na atomu uhlíku, nesoucím  $R^b$  byla R a na atomu uhlíku, nesoucím  $R^c$  byla S.

Sloučeniny obecných vzorců I a I' jsou užitečné jako antihypertenzivní činidla, bronchodilatační činidla a činidla inhibující krevní destičky. Sloučeniny obecného vzorce I a I' jsou užitečné také jako inhibiční činidla enzymů fosfodiesterázy. O inhibici vaskulární fosfodiesterázy se předpokládá, že indukuje antihypertenzivní aktivitu. Sloučeniny obecného vzorce I a I' slouží také jako relaxantia hladkých svalů a jsou tedy užitečnými činidly při léčení bronchospasmu. Takové sloučeniny mohou také inhibovat funkci destiček a jsou tedy užitečné při léčení stavů, které se zlepšují díky inhibici funkce destiček.

Tento vynález se také týká farmaceutického prostředku, obsahujícího alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I a I' v množství, které je efektivní pro inhibici fosfodiesterázy nebo pro uvolňování hladkých svalů. Tento vynález se týká také farmaceutického prostředku, obsahujícího antihypertenzivně, bronchodilatačně nebo destičky inhibující efektivní množství sloučenin obecného vzorce I a I'.

Alkylová skupina znamená nasycenou uhlovodíkovou skupinu s přímým řetězcem s jedním až deseti, s výhodou s jedním až šesti atomy uhlíku, nebo rozvětvenou uhlovodíkovou skupinu se třemi až deseti atomy uhlíku, s výhodou se třemi až šesti atomy uhlíku, jako je například methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, terc.butylová, pentylová, hexylová, decylová a podobné skupiny.

Alkoxyskupina znamená alkylovou skupinu jako shora uvedeno, která je kovalentně navázána na atom kyslíku, jako je například methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, pentyloxykupina, hexyloxykupina, decyloxykupina a podobně.

Alkenylová skupina znamená uhlovodíkovou skupinu s přímým uhlovodíkovým řetězcem se dvěma až deseti atomy uhlíku, nebo rozvětvenou uhlovodíkovou skupinu se třemi až deseti atomy uhlíku s alespoň jednou dvojnou vazbou mezi atomy uhlíku, jako je například ethenylová skupina, 1-propenylová, 1-butenylová, 2-butenylová, isobutenylová, 1-pentenylová, 2-methyl-1-butenylová, 1-hexenylová a podobné skupiny.

Alkinylová skupina znamená uhlovodíkovou skupinu s přímým řetězcem se dvěma až deseti atomy uhlíku, nebo s rozvětveným uhlovodíkovým řetězcem se čtyřmi až deseti atomy uhlíku s alespoň jednou trojnou vazbou mezi atomy uhlíku, jako je například ethinylová, 1-propinylová, 1-butylylová, 1-pentinylová, 2-pentinylová, 1-hexinylová, 2-hexinylová, 3-hexinylová a podobné skupiny.

Alkylthioskupina znamená alkylovou skupinu jako shora uvedeno, které je navázána na atom síry.

Arylová skupina znamená karbocyklickou skupinu, která obsahuje alespoň jeden kruh benzenového typu s arylou skupinou se šesti až čtrnácti atomy uhlíku se všemi substituovatelnými atomy uhlíku arylové skupiny, které jsou brány jako možné body připojení, například fenylové skupiny, naftylové skupiny, indenylové skupiny, indanylové skupiny a podobných skupin, a kde uvedená karbocyklická skupina může být popřípadě substituována jednou nebo třemi skupinami, které jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, sestávající z: atomů halogenu, alkyllové skupiny, trifluormethylové skupiny, fenylové skupiny, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny, fenoxyskupiny, aminové skupiny, monoalkylaminové skupiny nebo dialkylaminové skupiny.

Cykloalkyllová skupina znamená nasycený karbocyklický kruh se třemi až sedmi atomy uhlíku, jako je například cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová a podobná skupina.

Atom halogenu znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Heteroarylová skupina znamená cyklickou skupinu s alespoň jedním atomem kyslíku, síry a/nebo dusíku, přerušujícím karbocyklickou kruhovou strukturu, která má dostatečný počet delokalizovaných  $\pi$  elektronů, čímž se získá aromatický charakter, s aromatickou heterocyklickou skupinou se dvěma až čtrnácti, s výhodou dvěma až šesti atomy uhlíku, například 2-, 3- nebo 4-pyridylovou, 2- nebo 3-furylovou, 2- nebo 3-thienylovou, 2-, 4- nebo 5-thiazolylovou, 1- 2-, 4- nebo 5-imidazo-lylovou, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinylovou, 2-pyrazinylovou, 3- nebo 4-pyridazinylovou, 3-, 5- nebo 6-[1,2,4-triazinylovou], 3- nebo 5-[1,2,4-thiadiazolylovou], 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzofuranylovou, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-indolylovou, 1-, 3-, 4- nebo 5-pyrazolylovou, 2-, 4- nebo 5-oxazolylovou skupinu a podobné skupiny.

Aminosulfonylová skupina znamená sulfonylovou skupinu, která je navázána na aminovou nebo alkylaminovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, např. skupinu  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  a podobné skupiny.

Monoalkylaminová skupina znamená aminovou skupinu, v níž jeden z atomů vodíku je substituován alkyllovou skupinou shora definovanou a dialkylaminová skupina znamená aminovou skupinu, v níž každý atom vodíku je nezávisle na sobě substituován alkyllovou skupinou.

Jisté sloučeniny podle tohoto vynálezu, například ty, které obsahují skupinu s bázeickým atomem dusíku, mohou tvořit také farmaceuticky přijatelné soli s organickými nebo anorganickými kyselinami. Příklady vhodných kyselin pro tvorbu takových solí jsou kyselina chlorovodíková, sírová, fosforečná, octová, citronová, šťavelová, malonová, salicylová, jablečná, fumarová, jantarová, askorbová, maleinová, methansulfonová a další minerální a karboxylové kyseliny, dobře známé odborníkům. Tyto soli se připravují tak, že se volná báze uvede do kontaktu s dostatečným množstvím žádané kyseliny. Získá se tak sůl konvenčním způsobem.

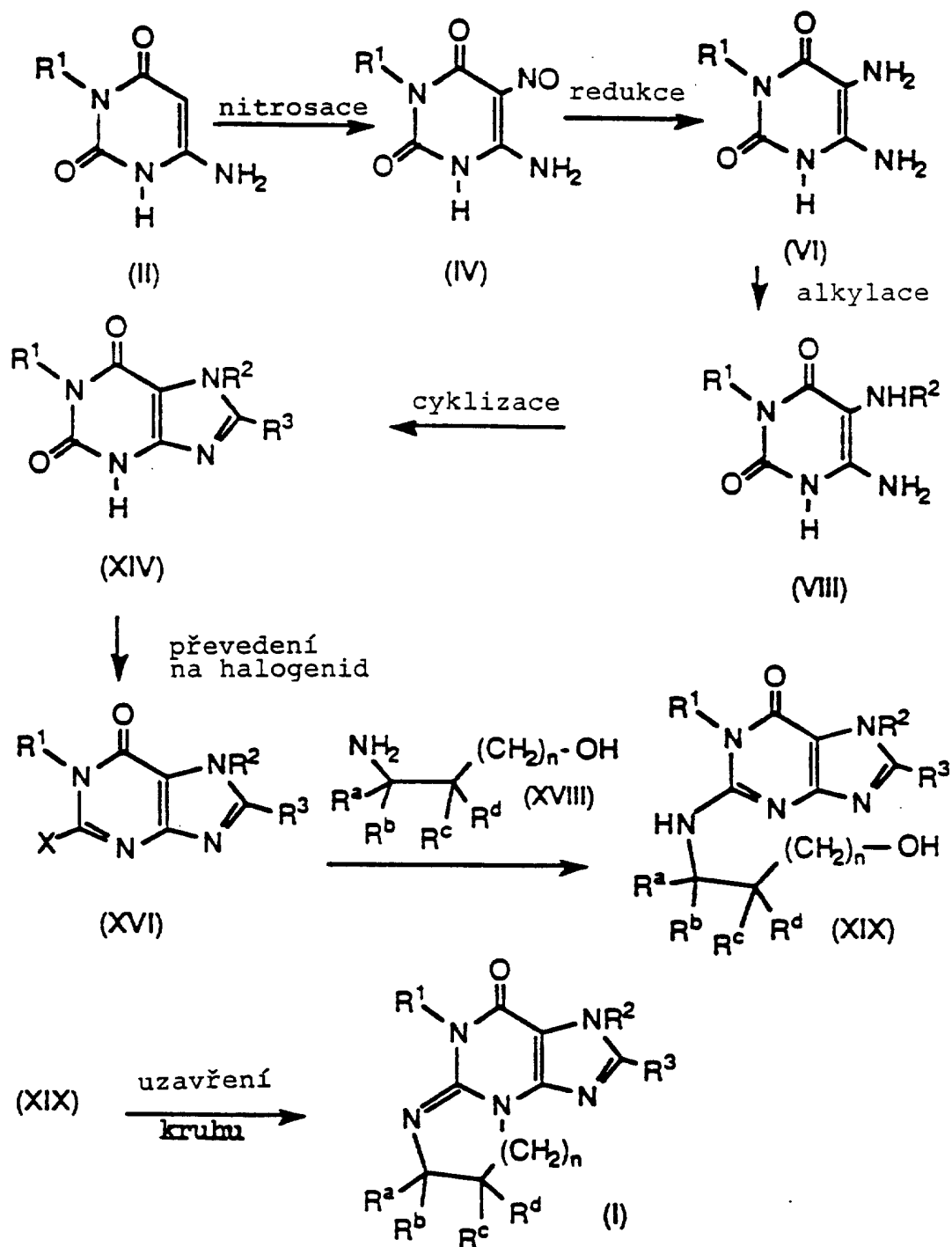
Jisté sloučeniny podle tohoto vynálezu mají kyselou povahu, například ty sloučeniny, které mají karboxylovou nebo fenolickou hydroxylovou skupinu. Tyto sloučeniny mohou tvořit farmaceuticky přijatelné soli. Příklady takových solí jsou sodná, draselná, vápenatá, hlinitá, zlatá a stříbrná sůl. Lze také očekávat soli, které jsou tvořeny farmaceuticky přijatelnými aminy, jako je například amoniak, alkylaminy, hydroxyalkylaminy, N-methylglukamin a podobně.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou připravovat několika preparativními cestami, jak je popsáno níže. Mohou se používat různé variace těchto cest a také jiné cesty, které jsou známy odborníkům, jako jsou například ty, které jsou popsány v různých citacích, uvedených v tomto

spisu, jejich preparativní provedení jsou zde zahrnuta jako odkazy.

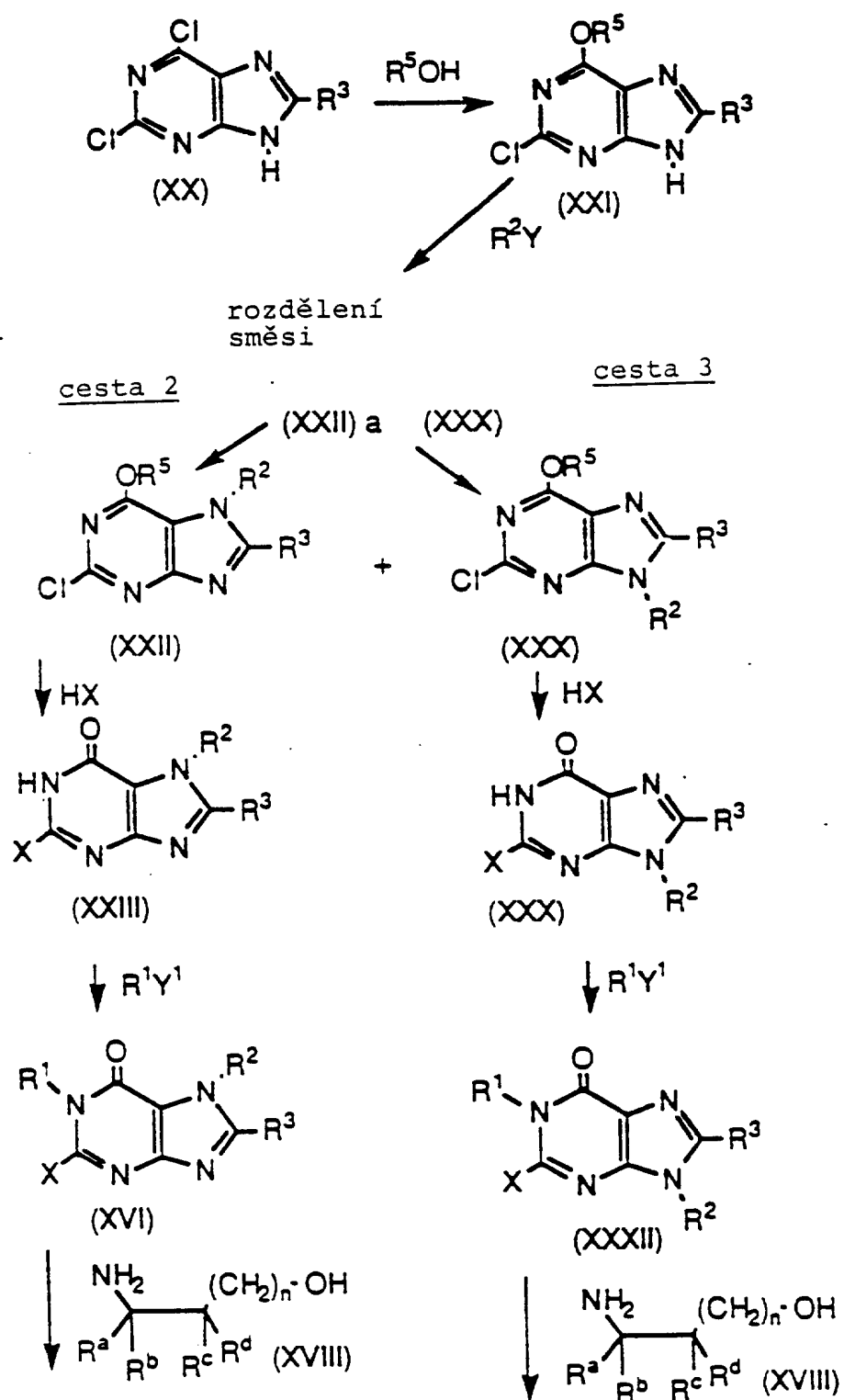
5 Podle cesty 1 se sloučeniny obecného vzorce IV mohou připravovat tak, že se sloučenina obecného vzorce II uvede do kontaktu s nitrosačním činidlem, jako je například kyselina dusitá, jak je to popsáno v práci: Arnold Weissberger (red.): The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs, Thy Pyrimidines, Interscience Publishers, John Wiley and Sons, New York (1962), jejich preparativní postupy jsou zde zahrnuty jako odkazy.

10 Sloučeniny obecného vzorce VI se mohou připravovat tak, že se sloučenina obecného vzorce IV uvede do kontaktu s redukčním činidlem, jako je například vodík s katalyzátorem, kov s kyselinou, nebo síru obsahující redukční činidlo, jako je například dithioničitan sodný, jak to popisuje shora Weissberger.

Cesta 1

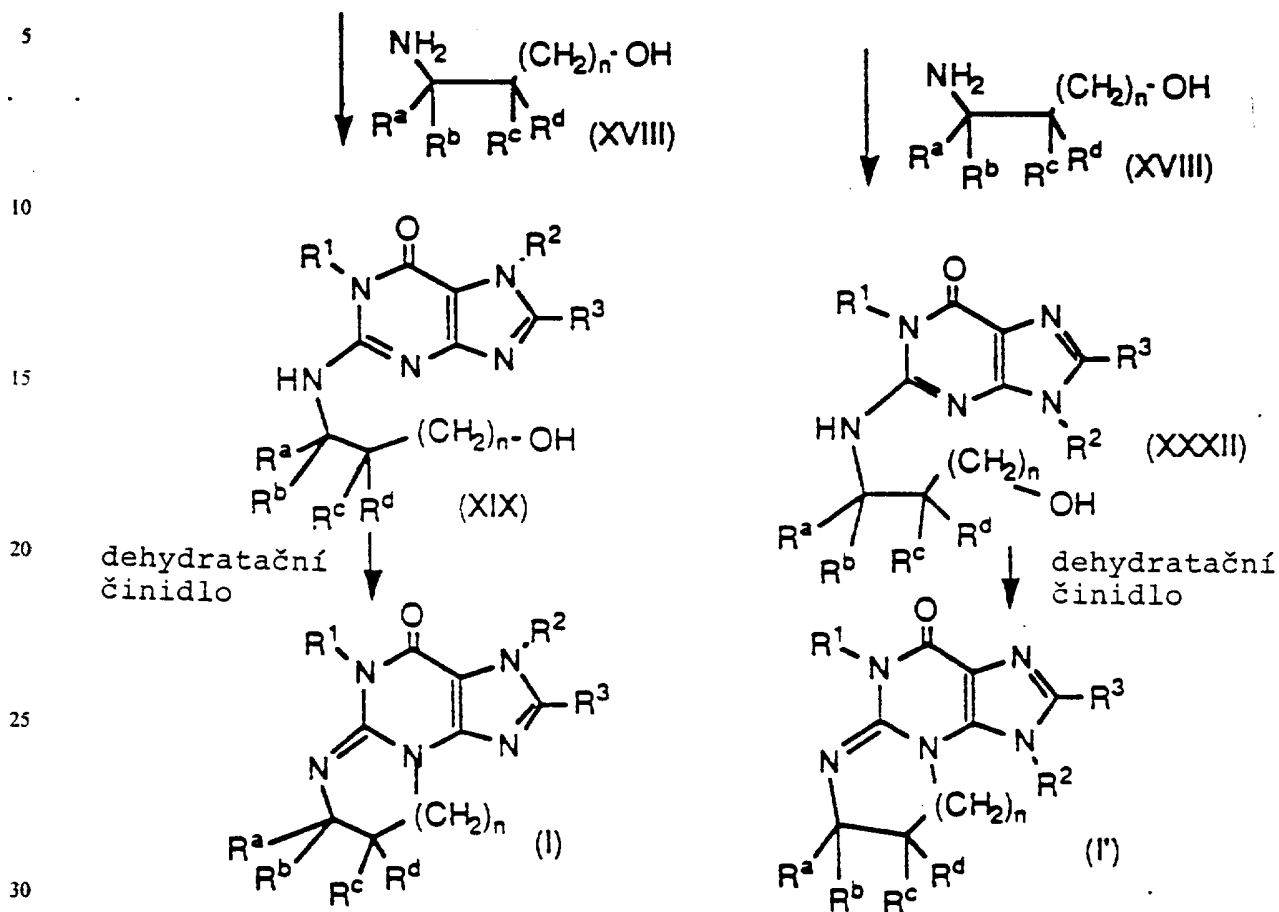
Sloučeniny obecného vzorce VIII se mohou připravovat reduktivní alkylací sloučenin obecného vzorce VI tak, že se uvede do kontaktu sloučenina obecného vzorce VI s karbonylovou sloučeninou a redukcí takto získaného meziprojektu katalytickou hydrogenací, jak je zde shora popsáno, nebo redukcí hydridovým redukčním činidlem, jako je například kyanhydridoboritan sodný, jak popisuje Mary Fieser a Louis Fieser: *Reagents for Organic Synthesis*, díl 1 až 13, John Wiley and Sons, New York (1979 až 1988), jejichž preparativní postupy jsou zde zahrnuty jako odkazy. Sloučeniny obecného vzorce XIV se mohou připravovat cyklizací aduktu, připraveného ze sloučeniny obecného vzorce VIII s derivátem karboxylové kyseliny, jako je například orthoester obecného vzorce  $R_3C(OCH_3)_3$  jak je to popsáno v: Weissberger: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs, The Fused Pyrimidines*, díl 2, Purines, Interscience Publishers, John Wiley and Sons, New York (1967). Sloučeniny obecného vzorce XVI, v nichž X znamená atom chloru nebo bromu, se mohou připravovat převedením sloučenin obecného vzorce XIV na jejich halogenidy s halogenid tvořícím reakčním činidlem, jako je například oxychlorid fosforečný ( $POCl_3$ ), jak je popsáno v: Weissberger: *The Fused Pyrimidines*, viz shora. Sloučeniny obecného vzorce XIX se mohou připravovat aminací sloučenin obecného vzorce XVI aminoalkoholem (XVIII) popřípadě v přítomnosti vhodného akceptoru kyseliny, jako je například triethylamin, podle známých nebo analogických postupů jako je to popsáno v: Weissberger: *The Fused Pyrimidines*, viz výše. Zvláště užitečný způsob používá nadbytku diisopropylethylaminu v rozpouštědle, jako je například N-methylpyrrolidinon za zvýšené teploty od 100 °C do 150 °C.

Žádané sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravovat uzavřením kruhu sloučeniny obecného vzorce XIX s vhodným dehydratačním činidlem, jako je například thionylchlorid nebo trifenylofosfindibromid podle známých nebo analogických postupů k těm, které jsou popsány Fieserem a Fieserem: viz výše. Sloučeniny obecného vzorce I a I', v nichž  $R^1$  nebo  $R^2$  znamená benzylovou nebo substituovanou benzylovou skupinu, se mohou převádět na odpovídající meziprojektu (I a I'), v nichž  $R^1$  nebo  $R^2$  znamenají atom vodíku, hydrogenolýzou, jako je například hydrogenolýza vodíkem s palladiovým katalyzátorem. Odpovídající meziprojektu obecného vzorce I a I', v nichž  $R^1$  nebo  $R^2$  znamená atom vodíku, se pak mohou převádět na sloučeniny obecného vzorce I a I', v nichž  $R^1$  nebo  $R^2$  znamenají ne-vodíkové substituenty, alkylačním činidlem obecného vzorce  $R^1Y$  nebo  $R^2Y$ , v nichž Y znamená odcházející skupinu, například atom halogenu nebo sulfonát, jako je například mesylát nebo triflát, v přítomnosti vhodné báze.

Cesta 2 a 3

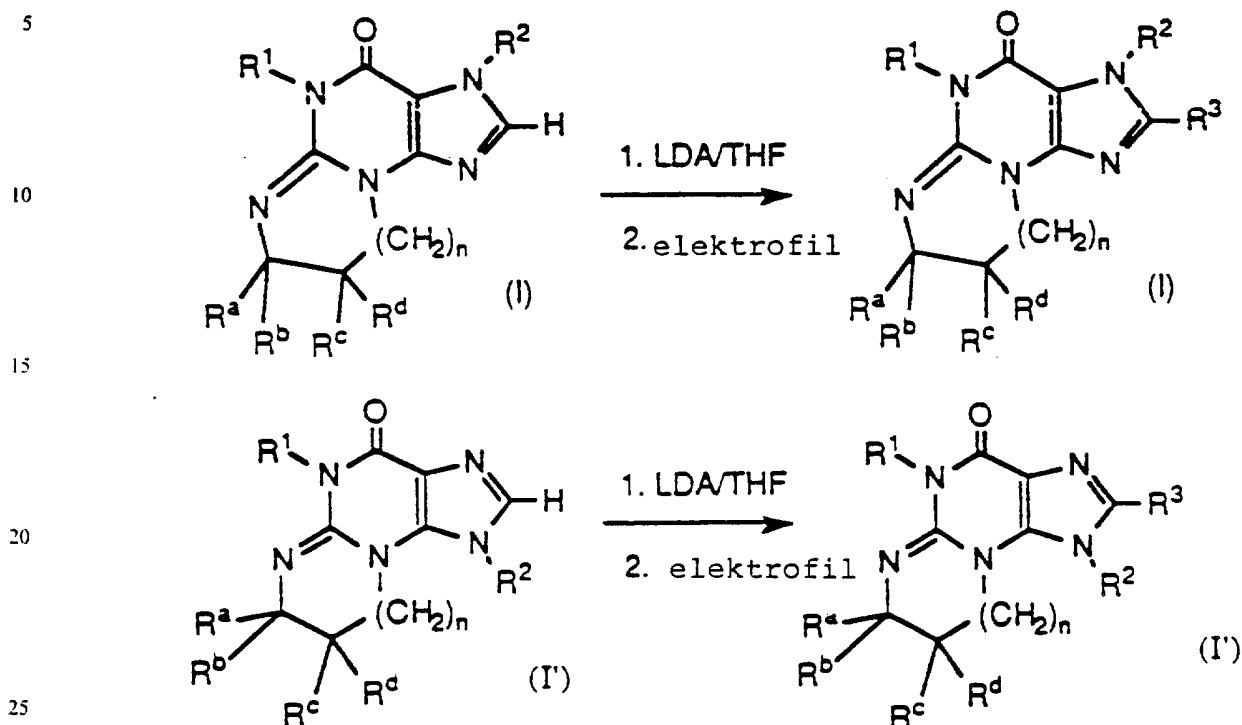


## Cesta 2 a 3 - pokračování



Při cestách 2 a 3 se sloučenina obecného vzorce XXI může připravovat tak, že se 2,6-dichlorpurinová sloučenina obecného vzorce XX uvede do kontaktu s benzylalkoholem obecného vzorce  $R^5OH$ , v němž  $R^5$  znamená benzylovou nebo substituovanou benzylovou skupinu, v přítomnosti vhodné báze, jako je například hydrid sodný (NaH) v rozpouštědle, jako je například dimethylformamid nebo tetrahydrofuran. Sloučenina obecného vzorce XXI se uvede do kontaktu se sloučeninou obecného vzorce  $R^2Y$ , v němž  $R^2$  a  $Y$  znamenají jak shora uvedeno, v přítomnosti báze, jako je například uhličitán draselný ( $K_2CO_3$ ), a rozpouštědla, jako je například dimethylformamid (DMF). Získá se tak směs, obsahující monochlorované puriny obecných vzorců XXII a XXX. Tyto sloučeniny se pak oddělí konvenčními postupy, jako je například chromatografie nebo krystalizace.

Podle cesty 2 se sloučenina obecného vzorce XXII může uvést do kontaktu s kyselinou, jako je například kyselina obecného vzorce HX, kde X znamená atom chloru nebo bromu, v organické kyselině, jako je například kyselina octová. Získá se tak sloučenina obecného vzorce XXIII. Sloučenina obecného vzorce XXIII se pak může uvést do kontaktu se sloučeninou obecného vzorce  $R^1Y^1$ , v němž  $R^1$  znamená jak shora uvedeno a  $Y^1$  znamená odcházející skupinu, která je reprezentována kteroukoliv ze skupin Y, v přítomnosti báze, jako je například hydroxid lithný, v dimethylformamidu, jak to popsali D. Ranganathan a F. Farooqui: Tetr. Letters 25, 5701 (1984). Získá se tak sloučenina obecného vzorce XVI. Sloučenina obecného vzorce XVI se pak může převést na žádanou sloučeninu I tak, jak je popsáno v cestě 1. Podobně se pak v cestě 3 může žádaná sloučenina obecného vzorce I' připravovat podle postupů, popsaných v cestě 1 a cestě 2.

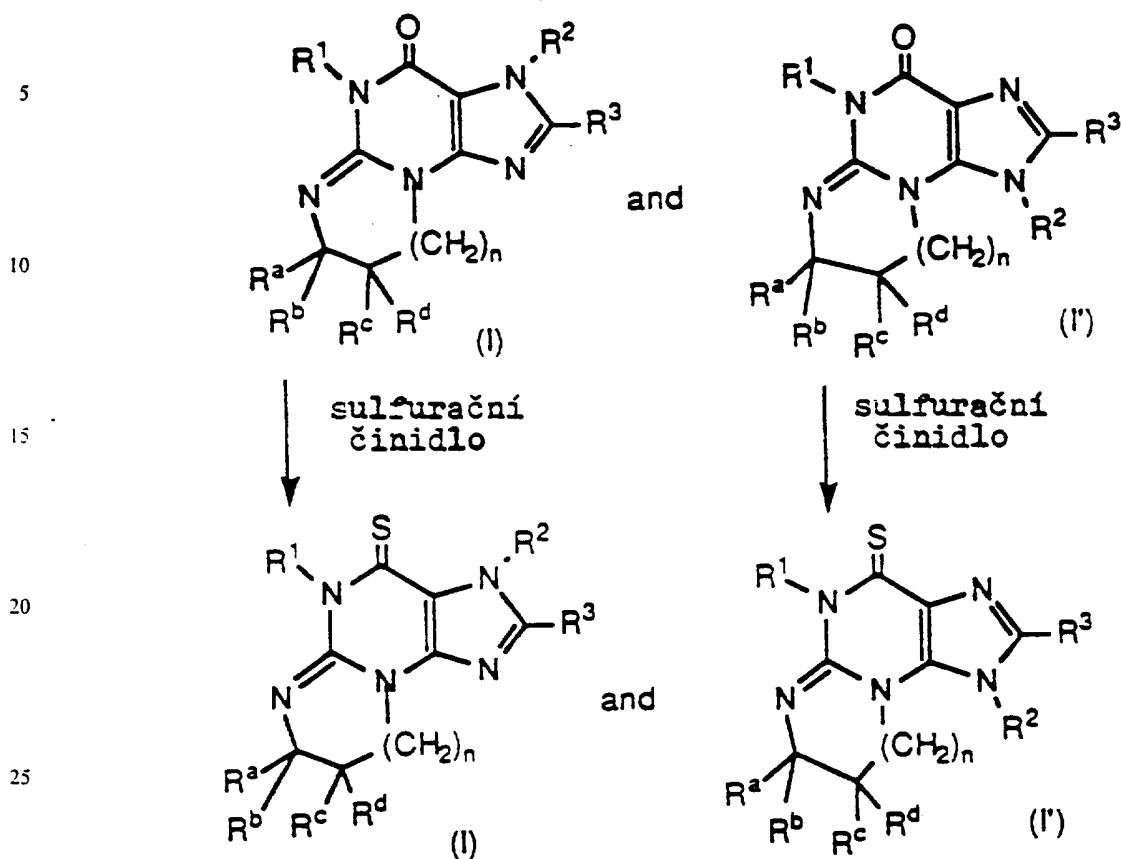
Cesta 4

30 Podle cesty 4 se sloučeniny obecných vzorců I nebo I', v nichž R<sup>3</sup> znamená alkylovou skupinu, atom halogenu, alkylthioskupinu, karboxyskupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu, mohou připravovat jako ve stupni 1 tak, že se sloučeniny obecného vzorce I nebo I', v nichž R<sup>3</sup> znamená atom vodíku, uvede do kontaktu s báží, jako je například diisopropylamid lithný (LDA) ve vhodném rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran. Podle stupně 2 se adukt ze stupně 1

35 nechá zreagovat s odpovídajícím elektrofilem, poskytujícím R<sup>3</sup>, jako je například atom halogenu, například Br<sub>2</sub> poskytující R<sup>3</sup> = Br, disulfid, například CH<sub>3</sub>SSCH<sub>3</sub> poskytující R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>S, oxid uhličitý (CO<sub>2</sub>) poskytující R<sup>3</sup> = COOH, methyljodid (CH<sub>3</sub>I) poskytující R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub> a podobné. Viz H. Haykawa, K. Haraguchi, H. Tanaka a T. Miyasaka: Chem. Pharm. Bull. 35(1), 72 až 79 (1987) pro analogické postupy. Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R<sup>3</sup> znamená aminovou skupinu, monoalkylaminovou skupinu, dialkylaminovou skupinu, alkylthioskupinu nebo alkoxy-

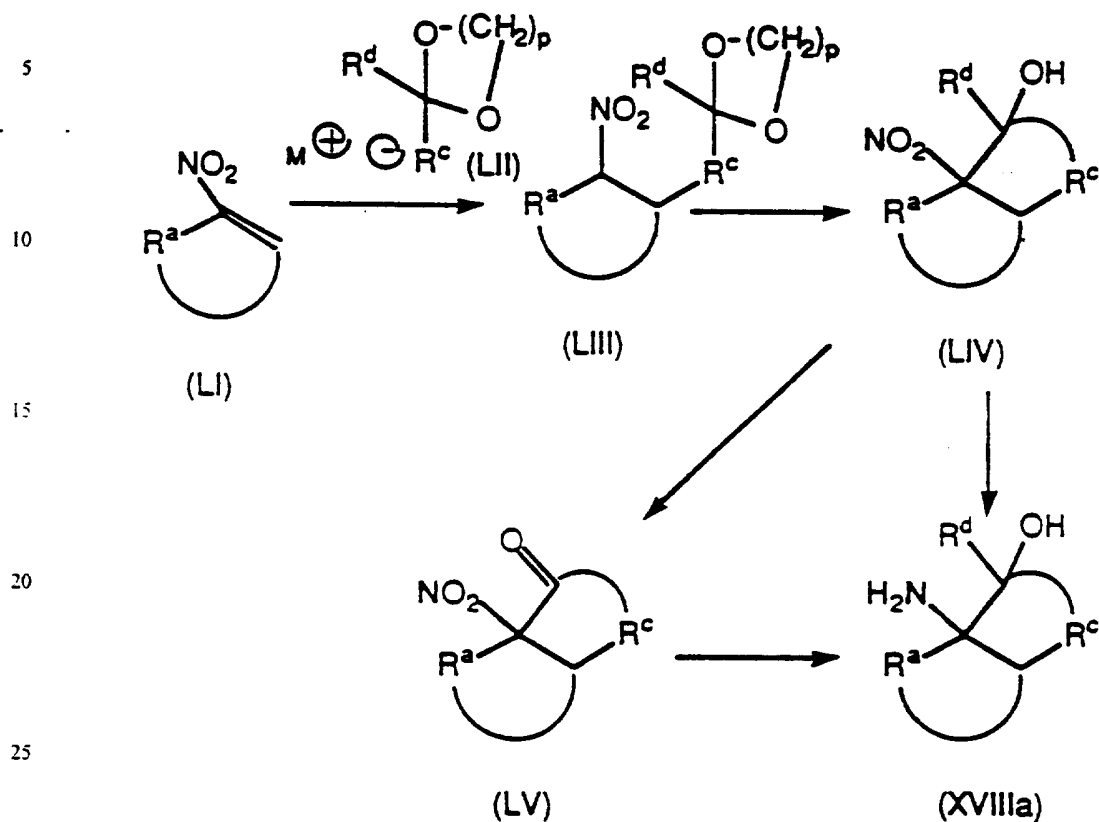
40 skupinu, se mohou připravovat tak, že se sloučenina obecného vzorce I, v němž R<sup>3</sup> znamená atom halogenu, uvede do kontaktu s aminem, alkylmerkaptidem nebo alkoxidem za vzniku odpovídající amino-, alkylthio- nebo alkoxy-sloučeniny obecného vzorce I, jak to popisuje Weissberger: The Fused Pyrimidines, viz výše.

## Cesta 5



Podle cesty 5 se síru obsahující sloučeniny obecného vzorce I a I', v nichž J znamená atom síry, mohou připravovat uvedením do kontaktu kyslík-obsahujících sloučenin obecného vzorce I a I', v nichž J znamená atom kyslíku, se sulfuračním činidlem, jako je například siřík fosforečný ( $P_2S_5$ ), nebo s Lawessonovým reakčním činidlem, jak to popisuje J. March: Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, 3. vydání, John Wiley and Sons, New York (1985), 793 až 795, jejichž preparativní postupy jsou zde zahrnuty jako odkazy.

Schéma 1



Aminoalkoholy obecného vzorce XVIII jsou známy a mohou se připravovat podle známých způsobů, jak je to popsáno v: Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, druhé vydání, díl 1, část D, 34 až 37, jejichž preparativní postupy jsou zde uvedeny jako odkazy.

Sloučeniny obecného vzorce XVIIIa znamenají případ, kdy ( $R^a$  a  $R^b$ ) a ( $R^b$  a  $R^c$ ) nezávisle na sobě znamenají nasycený kruh,  $R^b$  znamená skupinu CH a  $n$  znamená číslo 0. Tyto sloučeniny se mohou připravovat podle schématu 1, v němž  $p$  znamená číslo 2 nebo 3 a  $R^a$ ,  $R^c$  a  $R^d$  znamenají jak shora uvedeno. Sloučenina obecného vzorce LIII se může připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce LI s organokovovým reakčním činidlem obecného vzorce LII, tj. Grignardovým reakčním činidlem, nebo komplexem zinku s mědí, jak to popisuje E. J. Corey a spol. v Journal of American Chemical Society 1978, strana 6294, nebo P. Knochel a spol.: Journal of Organic Chemistry 1989, 5200, jejichž preparativní postupy jsou zde uvedeny jako citace.

Sloučenina obecného vzorce LIV se může připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce LIII s protickou kyselinou v alkoholu, například toluensulfonovou kyselinou nebo kyselinou chlorovodíkovou v methanolu, za teploty varu reakční směsi pod zpětným chladičem, následujícím zpracováním s vodným roztokem protické kyseliny v rozpouštědle, jako je například kyselina chlorovodíková v tetrahydrofuranu. Bázické zpracování, například s uhličitánem draselným v alkoholickém rozpouštědle, jako je například methanol, poskytuje sloučeninu obecného vzorce LIV.

Sloučenina obecného vzorce XVIIIa se může připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce LIV s redukčním činidlem, například hydrogenací Raneyovým niklem nebo redukcí hydridoboritanem sodným v alkoholovém rozpouštědle, například v methanolu. Nebo také, jestliže  $R^d$

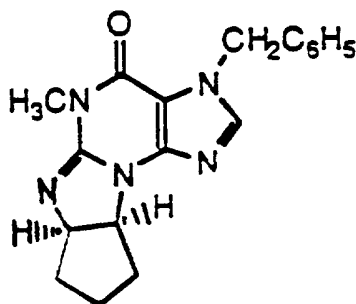
znamená atom vodíku, se sloučenina obecného vzorce XVIIIa může připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce LIV s oxidačním činidlem, jako je například pyridinium-chloro-chromát (PCC). Získá se tak keton obecného vzorce LV. Následuje redukce redukčním činidlem, jako je například borohydrid v alkoholickém rozpouštědle, následovaná hydrogenací s vhodným katalyzátorem, například Raneyovým niklem. Získá se tak žádaná sloučenina obecného vzorce XVIIIa.

Následující příklady jsou zde uvedeny proto, aby ilustrovaly typické sloučeniny podle tohoto vynálezu. Rozsah vynálezu není těmito příklady nijak omezen.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

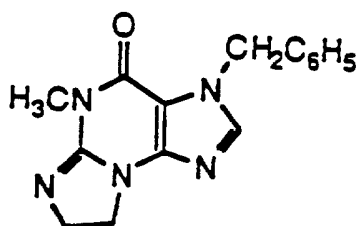
Cis-5,6a,7,8,9,9a-Hexahydro-5-methyl-3-(fenylmethyl)-cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4-on



3,2 g thionylchloridu (27 mmol) se přidají k roztoku 2-(trans-2-hydroxycyklopentylamino)-1-methyl-7-(fenylmethyl) purin-6-onu (3,0 g, 8,8 mmol) ve 150 ml dichlormethanu. Roztok se míchá přes noc, promyje se studeným 2N NaOH, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek se chromatografuje na silikagelu (eluze směsí dichlormethanu s methanolem v poměru 98 : 2). Získá se tak titulní sloučenina jako napěněná pevná látka. FAB MS:  $M+1 = 332$ .

##### Příklad 2

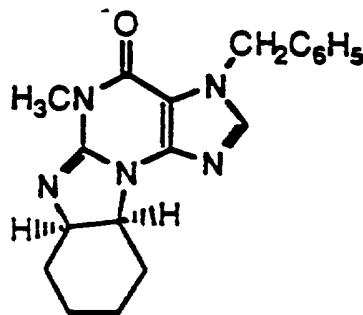
7,8-Dihydro-5-methyl-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4-(5H)-on



Jestliže se použije 2-(2-hydroxyethylamino)-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on a postupuje-li se podle příkladu 1, získá se titulní sloučenina, EI MS:  $M+ = 281$ .

## Příklad 3

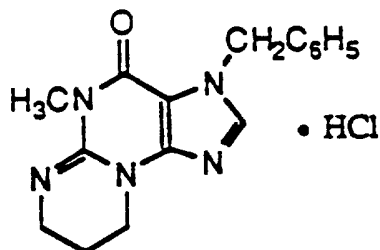
cis-6a-7,8,9,10,10a-Hexahydro-5-methyl-3-(fenylmethyl)-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on



Jestliže se použije 2-(trans-2-hydroxycyklohexylamino)-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on a jestliže se postupuje podle postupu z příkladu 1, získá se titulní sloučenina jako bílá pěna, EI MS:  $M^+ = 335$ .

## Příklad 4

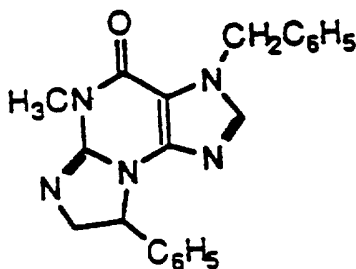
Hydrochlorid 5.7.8.9-tetrahydro-5-methyl-3-(fenylmethyl)-pyrimido[2,1-b]purin-4(3H)-onu



Jestliže se použije 2-(3-hydroxypropylamino)-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on a postupuje-li se podle příkladu 1, získá se titulní sloučenina jako bílá pevná látka, FAB MS:  $M-HCl = 295$ .

## Příklad 5

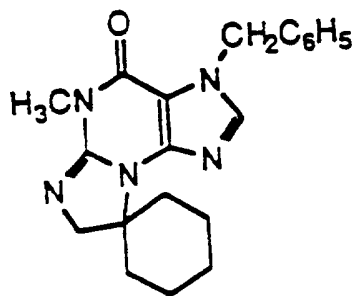
7,8-Dihydro-8-fenyl-5-methyl-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on



Jestliže se použije 2-(2-hydroxy-2-fenylethylamino)-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on a postupuje-li se podle příkladu 1, získá se titulní sloučenina jako bezbarvá gumovitá látka, FAB MS:  $M+1 = 358$ .

#### Příklad 6

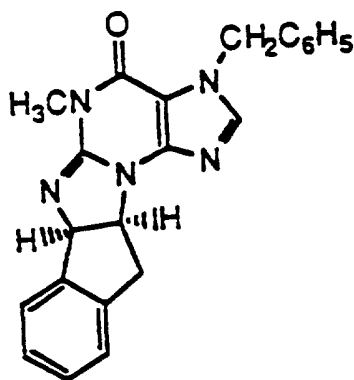
5',7'-Dihydro-5'-methyl-3'-(fenylmethyl)spiro[cyklohexan-1,8'-(8H)-imidazo[2,1-b]purin]-4'(3'H)-on



Jestliže se použije 2-(1-(hydroxycyklohexyl)methylamino)-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on a jestliže se postupuje podle příkladu 1, získá se titulní sloučenina jako bílá pevná látka, CI MS:  $M+1 = 350$ .

#### Příklad 7

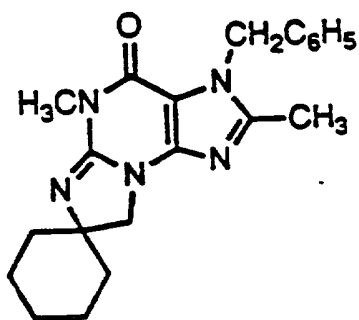
cis-5,6a,11,11a-Tetrahydro-5-methyl-3-(fenylmethyl)indeno[1',2':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on



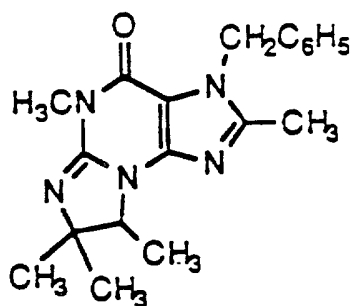
Jestliže se použije 2-(2-hydroxy-1-indanylamino)-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on a jestliže se postupuje podle příkladu 1, získá se titulní sloučenina jako napěněná pevná látka, CI MS:  $M+1 = 374$ .

Jestliže se použije příslušný amino-alkohol podle příkladu 1, získají se následující sloučeniny:

7A8: 5',7'-dihydro-2',5'-dimethyl-3'-(fenylmethyl)spiro-cyklohexan-1,7'(8'H)-imidazo[2,1-b]-purin-4'(3'H)-on, téměř bílá pevná látka, EI MS:  $M+ = 363$ .

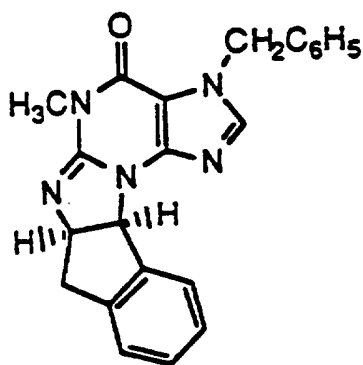


7A9: 7,8-dihydro-2,5,7,8(R,S)-pentamethyl-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on jako bílá pevná látka, EI MS:  $M^+ = 247$ .



#### Příklad 8

cis-5,6a,7,11b-Tetrahydro-5-methyl-3-(fenylmethyl)indeno[2',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

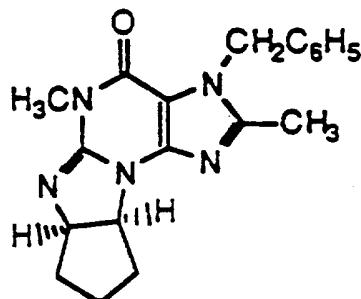


Jestliže se použije 2-(1-hydroxy-2-indanylamino)-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on a jestliže se postupuje podle příkladu 1, získá se titulní sloučenina jako bílá pevná látka, CI MS:  $M+1 = 370$ .



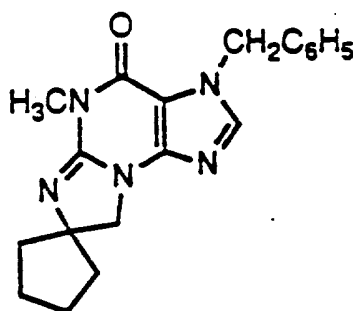
## Příklad 9

cis-5,6a,7,8,9,9a-Hexahydro-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4-(3H)-on

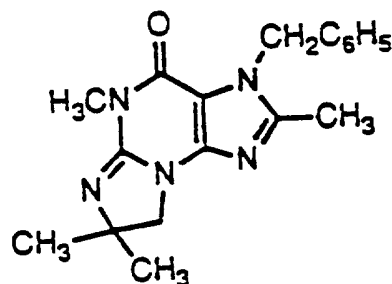


Jestliže se použije 2-(trans-2-hydroxycyklopentylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on a postupuje-li se podle příkladu 1, získá se titulní sloučenina jako téměř bílá pevná látka, CI MS:  $M+1 = 336$ . Jestliže se použijí příslušné alkoholy a jestliže se postupuje podle příkladu 1, získají se následující sloučeniny:

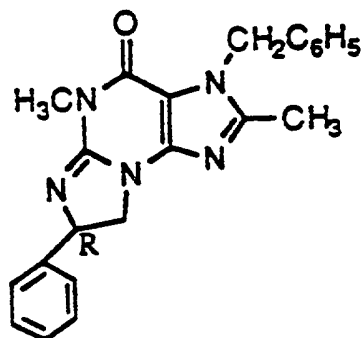
9A3: 5'-methyl-3'-(fenylmethyl)-spiro[cyklopentan-1,7'-(8'H)-(3'H)-imidazo[2,1-purin]4'-(5'H)-on jako téměř bílá pevná látka, CI MS:  $M+1 = 336$



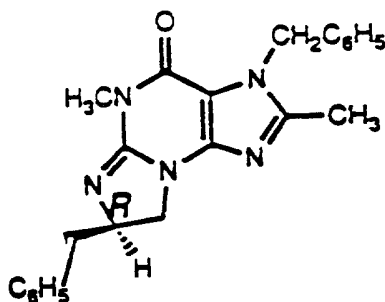
9A4: 7,8-dihydro-2,5,7,7-tetramethyl-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5'H)-on jako bílá pěnovitá pevná látka CI MS:  $M+1 = 324$



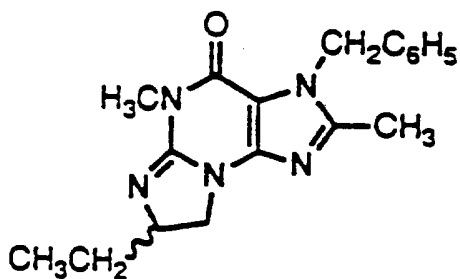
9A5: 7,8-dihydro-7-(R)-fenyl-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on: téměř bílá pevná látka, CI MS:  $M+1 = 372$ ,  $[\alpha]_D^{26} = +44,4^\circ$



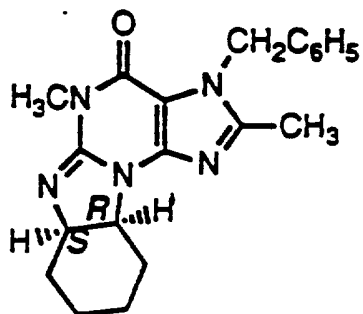
- 9A6: 7,8-dihydro-2,5-dimethyl-3,7(R)-bis(phenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on: světlehnědá pevná látka, EI MS:  $M^+ = 385$ ,  $[\alpha]^{23.5}_D = +11,6^\circ$



- 9A7: ( $\pm$ )-7,8-dihydro-2,5-dimethyl-7-ethyl-3-(phenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on: světlehnědá pevná látka, CI MS:  $M+1 = 324$

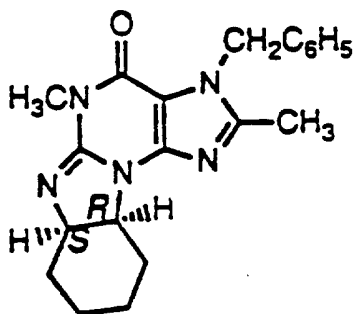


- 9A8: 6a(S)-7,8,9,10,10a(R)-hexahydro-2,5-dimethyl-3-(phenylmethyl)-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on: světlehnědá pevná látka ve formě pěny, CI MS:  $M+1 = 350$ ,  $[\alpha]^{26}_D = -79,1^\circ$



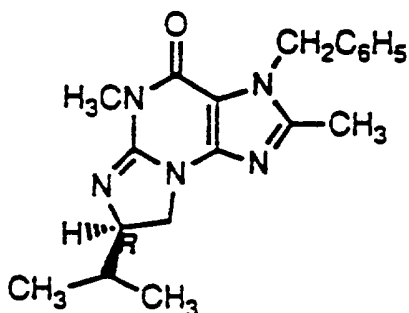
(+)-enantiomer

9A9: 6a(R)-7.8.9.10.10a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-3-(phenylmethyl)-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on: téměř bílá napěněná pevná látka, CI MS:  $M+1 = 350$ ,  $[\alpha]^{26}_D = +83,0^\circ$



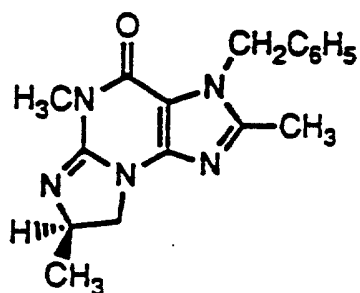
(-)-enantiomer

9A10: 7,8-dihydro-2,5-dimethyl-7(R)-isopropyl-3-(phenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on: světlehnědá pevná látka, CI MS:  $M+1 = 338$ ,  $[\alpha]^{26}_D = +64,8^\circ$

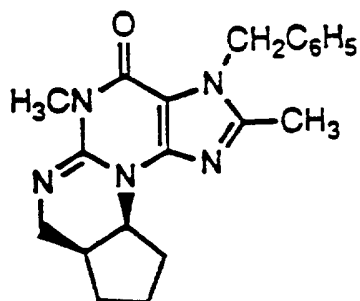


(+)-enantiomer

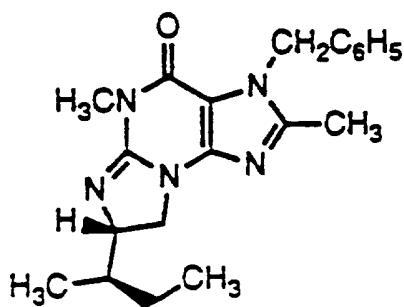
9A11: 7,8-dihydro-2,5,7(R)-trimethyl-3-(phenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on: bílá pevná látka, CI MS:  $M+1 = 310$ ,  $[\alpha]^{26}_D = +79,4^\circ$



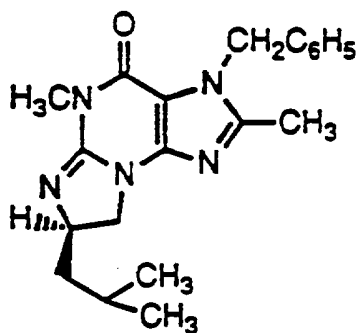
9A12: cis-7,7a,8,9,10,10a-hexahydro-2,5-dimethyl-3(fenylmethyl)-3H-cyklopenta[5,6]pyrimido-  
[2,1-b]purin-4(5H)-on: světle hnědá napěněná látka. CI MS:  $M+1 = 350$



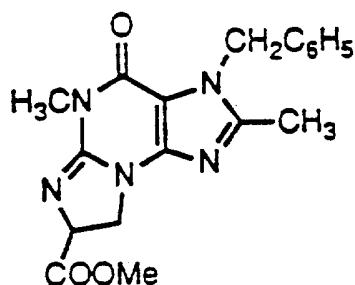
9A13: 7,8-dihydro-2,5-dimethyl-7(S)-(1-methylpropyl)-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-  
4(5H)-on: krystalická pevná látka, FAB MS:  $M+1 = 352$ ,  $[\alpha]^{24}_D = -60,8^\circ$



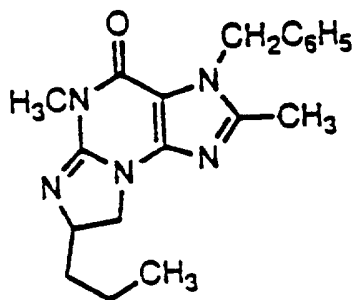
9A14: 7,8-dihydro-2,5-dimethyl-7(R)-(2-methylpropyl)-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-  
4(5H)-on: světlá guma, CI MS:  $M+1 = 352$ ,  $[\alpha]^{24}_D = +73,1^\circ$



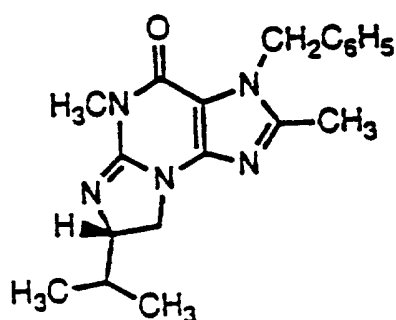
9A15: 7,8-dihydro-2,5-dimethyl-7(R,S)-(methoxykarbonyl)-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]-  
purin-4(5H)-on: světlehnědá pěnovitá látka, FAB MS:  $M+1 = 354$



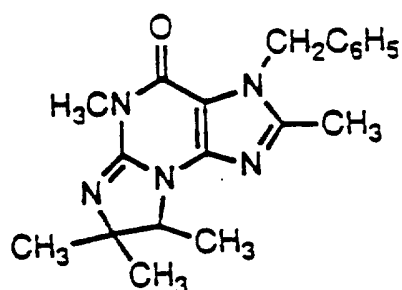
9A16: 7,8-dihydro-2,5-dimethyl-7(R,S)-(1-propyl)-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4-  
(5H)-on: světlehnědá pevná látka, CI MS:  $M+1 = 338$



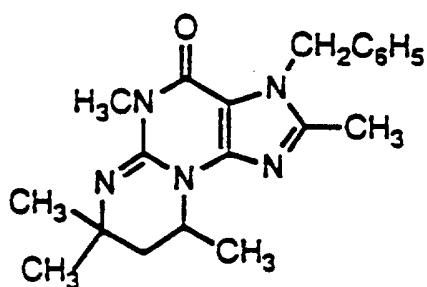
9A17: 7,8-dihydro-2,5-dimethyl-7(S)-(1-methylethyl)-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-  
4(5H)-on: bílá napěněná pevná látka, CI MS:  $M+1 = 338$ ,  $[\alpha]^{23,5}_D = -65,6^\circ$



9A18: 7,8-dihydro-2,5,7,8(R,S)-pentamethyl-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-  
on: téměř bílá pevná látka, EI MS:  $M^+ = 337$

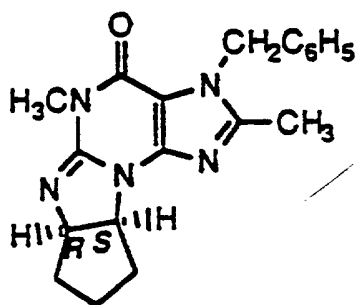


9A19: 5,7,8,9-tetrahydro-2,5,7,9(R,S)-pentamethyl-3-(fenylmethyl)-pyrimido[2,1-b]purin-4(3H)-  
on: světlehnědá pevná látka, EI MS:  $M^+ = 351$



#### Příklad 10

5,6a(R),7,8,9,9a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)cyclopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-  
4(3H)-on: bílá pevná látka, CI MS:  $M^+ = 336$ ,  $[\alpha]^{26}_D = +122,4^\circ$

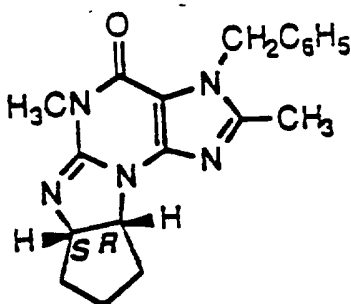


(+)-enantiomer

Jestliže se použije 2-(2(R)-hydroxy-1-(R)-cyklopentylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on a jestliže se postupuje podle příkladu 1, získá se titulní sloučenina.

#### Příklad 11

5,6a(S),7,8,9,9a(R)-hexahydro-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

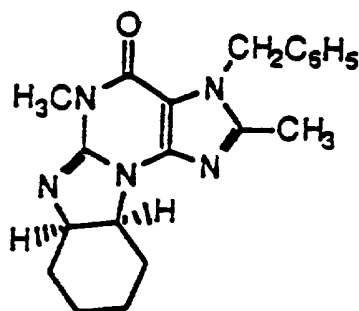


(-)-enantiomer

Jestliže se použije 2-(2(S)-hydroxy-1-(S)-cyklopentylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on a jestliže se postupuje podle příkladu 1, získá se titulní sloučenina jako bílá pevná látka, CI MS:  $M+1 = 336$ ,  $[\alpha]_D^{26} = -122,4^\circ$ .

#### Příklad 12

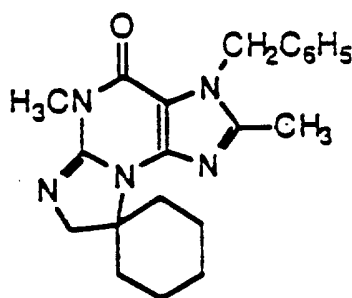
cis-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on



Jestliže se použije 2-(trans-2-hydroxycyclohexylamino)-1,8-dimethyl-7-(benzylmethyl)purin-6-on a jestliže se postupuje podle příkladu 1, získá se titulní sloučenina jako bílá pevná látka. CI MS:  $M+1 = 350$ .

#### Příklad 13

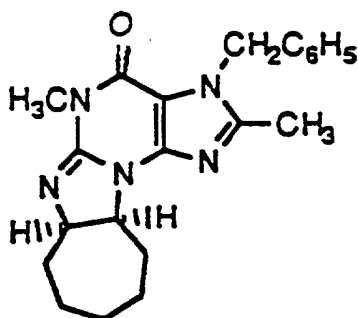
5',7'-dihydro-2',5'-dimethyl-3'-(benzylmethyl)spiro[cyklohexan-1,8'-(8H)-imidazo[2,1-b]purin-4'(3'H)-on



Jestliže se použije 2-(1-hydroxycyclohexyl)methylamino)-1,8-dimethyl-7-(benzylmethyl)purin-6-on a jestliže se postupuje podle příkladu 1, získá se titulní sloučenina jako světlehnědá napěněná pevná látka, CI MS:  $M+1 = 364$ .

#### Příklad 14

cis-5,6a-7,8,9,9a-hexahydro-2,5-dimethyl-3-(benzylmethyl)cyclohept[6,7]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on





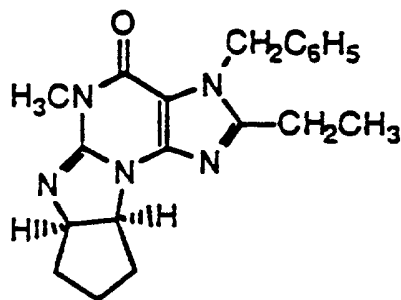
Jestliže se použije 2-(trans-2-hydroxycykloheptylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on a jestliže se postupuje podle příkladu 1, získá se titulní sloučenina jako světle žlutá pěna, FAB MS:  $M+1 = 364$ .

5

## Příklad 15

cis-5,6a-7,8,9,9a-hexahydro-5-methyl-2-ethyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]-purin-4(3H)-on

10



15

20

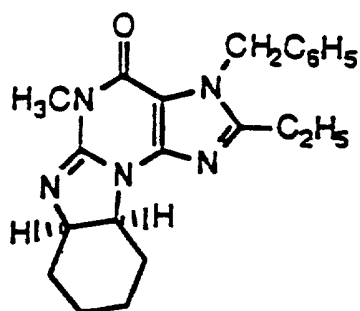
Jestliže se použije 2-(trans-2-hydroxycyklopentylamino)-8-ethyl-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on a jestliže se postupuje podle příkladu 1, získá se titulní sloučenina jako světlehnědá pevná látka, EI MS:  $M+ = 349$ .

25

## Příklad 16

cis-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-5-methyl-2-ethyl-3-(fenylmethyl)-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on

30



35

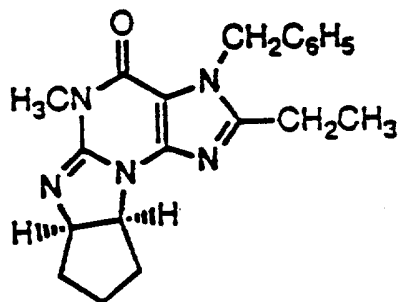
40

Jestliže se použije 2-(trans-2-hydroxycyklohexylamino)-8-ethyl-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on a jestliže se postupuje podle příkladu 1, získá se titulní sloučenina jako světle žlutá pevná látka, CI MS:  $M+1 = 364$ . Jestliže se použije příslušný amino-alkohol jako v příkladu 1, pak se získá následující sloučenina:

45

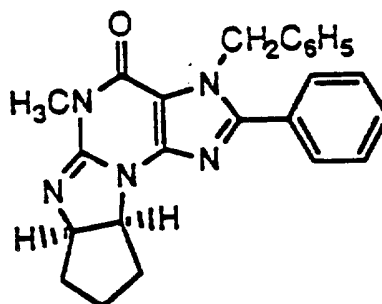
16A1: cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methyl-2-ethyl-3-(fenylmethyl)-cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on jako světlehnědá pevná látka, EI MS:  $M+ = 349$ .

50



## Příklad 17

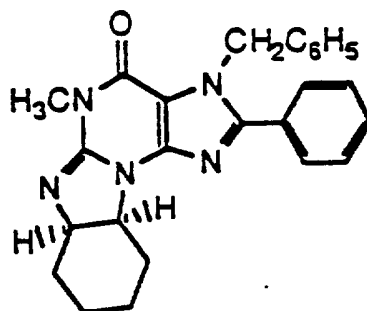
cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methyl-2-fenyl-3-(fenylmethyl)cyclopent[4,5]imidazo[2,1-b]-  
purin-4(3H)-on



Jestliže se použije 2-(trans-2-hydroxycyklopentylamino)-1-methyl-8-fenyl-7-(fenylmethyl)purin-  
6-on a jestliže se postupuje podle příkladu 1, získá se titulní sloučenina jako bílá pevná látka,  
FAB MS: M+1 = 398.

## Příklad 17a

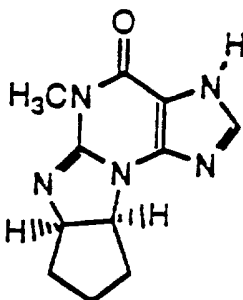
cis-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-5-methyl-2-fenyl-3-(fenylmethyl)-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-  
4(5H)-on



Jestliže se použije 2-(trans-2-hydroxycyklohexylamino)-1-methyl-8-fenyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on a jestliže se postupuje podle příkladu 1, získá se titulní sloučenina jako bílá pěna, FAB MS:  $M+1 = 412$ .

#### Příklad 18

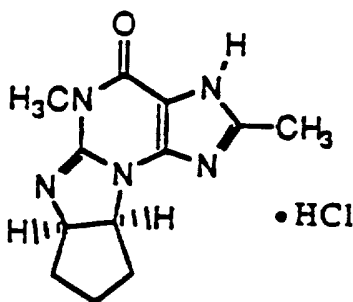
cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methylcyklopenta[4,5]-imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on



cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methyl-3-(fenylmethyl)cyklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4-on (0,3 g, 0,93 mmol) se hydrogenuje za teploty místnosti a tlaku 421 kPa v ethanolu (125 ml), který obsahuje 0,4 g Pearlmanova katalyzátoru. Katalyzátor se odfiltruje, rozpouštědlo se odstraní a odparek se překrystaluje. Získá se tak titulní sloučenina jako bílá pevná látka, FAB MS:  $M+1 = 232$ .

#### Příklad 19

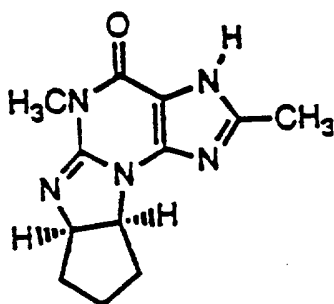
Hydrochlorid cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2,5-dimethylcyklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4-(3H)-onu



Jestliže se použije cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on a jestliže se postupuje podle příkladu 18, získá se titulní sloučenina jako bílá pevná látka, EI MS:  $M-HCl = 245$ .

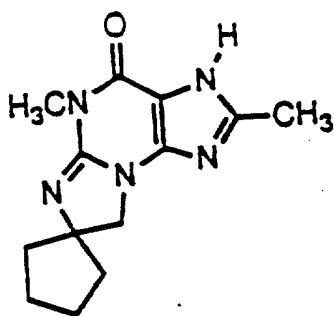
#### Příklad 19a

cis-5,6a(R)-7,8,9,9a(S)-hexahydro-2,5-dimethylcyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

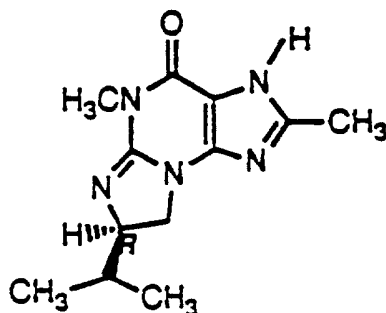


5,6a(R)-7,8,9,9a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on z příkladu 10 se hydrogenuje podle postupu, uvedeného v příkladu 18. Získá se tak titulní sloučenina jako bílá pevná látka, CI MS:  $M+1 = 246$ ,  $[\alpha]^{23.5}_D = +153,4^\circ$ . Jestliže se hydrogenuje odpovídající benzyl-derivát a jestliže se postupuje podle příkladu 18, pak se získávají následující sloučeniny:

19b: 2'-methyl-3'-spiro[cyklopentan-1,7'(8'H)-(3'H)-imidazo[2,1-b]purin]-4'(5'H)-on jako bílá pevná látka, CI MS:  $M+1 = 260$ :

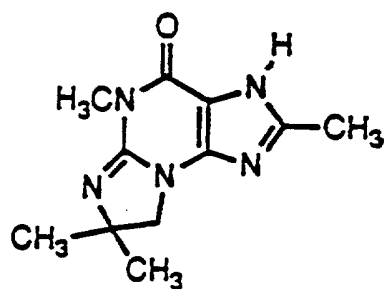


19c: 7,8-dihydro-2,5-dimethyl-7(R)-(1-methylethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on jako téměř bílá pevná látka, CI MS:  $M+1 = 248$ ,  $[\alpha]^{26}_D = +84,4^\circ$ :

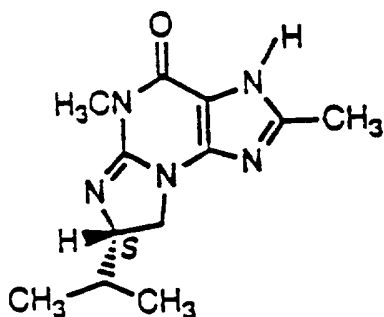


(+)-enantiomer

19d: 7,8-dihydro-2,5,7,7-tetramethyl-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on jako bílá pevná látka, CI MS:  $M+1 = 234$ :

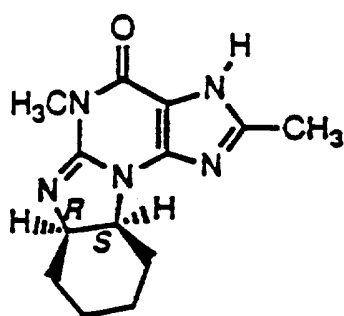


19e: 7,8-dihydro-2,5-dimethyl-7(S)-(1-methylethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on jako  
světlá žlutá pevná látka, CI MS:  $M+1 = 248$ ,  $[\alpha]^{23}_D = -88.4^\circ$ :



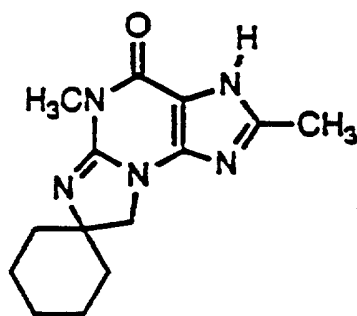
(-)-enantiomer

19f: 6a(R),7,8,9,10,10a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on:  
téměř bílá pevná látka, CI MS:  $M+1 = 260$ ,  $[\alpha]^{22}_D = +116.3^\circ$ :



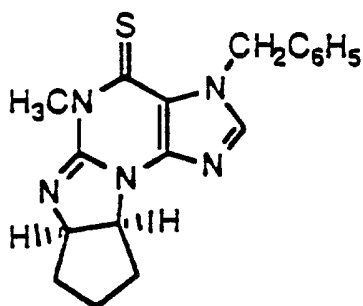
(+)-enantiomer

19g: 5',7'-dihydro-2',5'-dimethylspiro[cyklohexan-1,7'(8'H)-imidazo[2,1-b]purin]-4'(3'H)-on  
jako bílá pevná látka, CI MS:  $M+1 = 274$ :



## Příklad 20

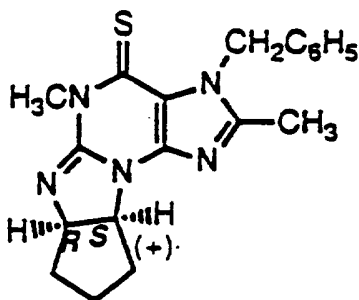
cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methyl-3-(fenylmethyl)cyklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-thion



cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methyl-3-(fenylmethyl)cyklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on (0,16 g, 0,5 mmol) se nechá zreagovat s Lawessonovým reakčním činidlem (0,2 g, 0,5 mmol) v xylenu přes noc. Rozpouštědlo se odstraní a odparek se chromatografuje na silikagelu, eluce směsí dichlormethanu s methanolem v poměru 98 : 2. Získá se tak titulní sloučenina jako žlutá pěna, FAB MS:  $M+1 = 338$ .

## Příklad 20a

5,6a(R),7,8,9,9a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-thion

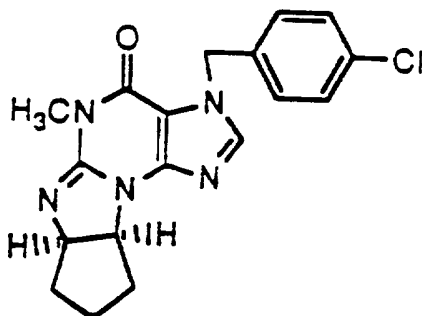


(+)-enantiomer

Jestliže se 5,6a(R),7,8,9,9a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on nechá reagovat stejným způsobem jako je to shora popsáno v příkladu 20, získá se titulní sloučenina, FAB MS:  $M^+ = 352$ .

#### Příklad 21

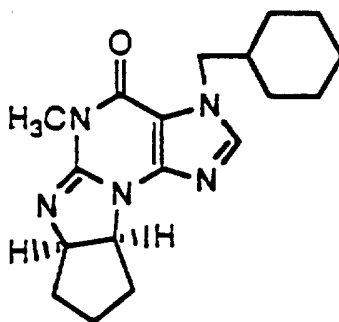
cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methyl-3-(4-chlorfenylmethyl)cyklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on



Roztok cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methylcyklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4-onu (0,5 g, 2,2 mmol) v dimethylformamidu se přidá přikapáním ke kaši 60% hydridu sodného (0,1 g, 2,4 mmol) v dimethylformamidu při 30 °C. Když se plyn přestane uvolňovat, přidá se 4-chlorbenzylchlorid (0,5 g 2,4 mmol) ve dvou ml dimethylformamidu. Reakční směs se pak zahřívá dvě hodiny na 50 °C. DMF se odstraní a zbytek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se vysuší, rozpouštědlo se oddestiluje a odparek se překrystaluje z acetonitrilu. Získá se tak titulní sloučenina jako bílá pevná látka, CI MS:  $M^+ = 356$ .

#### Příklad 22

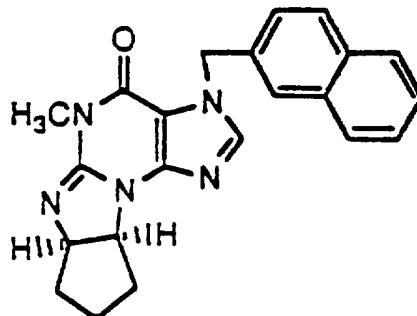
cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methyl-3-(cyklohexylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on



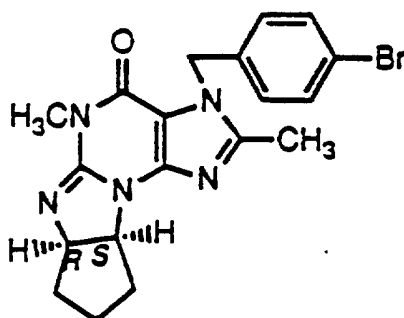
Jestliže se použije brommethylcyklohexan a jestliže se postupuje podle příkladu 21, získá se titulní sloučenina jako téměř bílá pevná látka ve formě pěny, FAB MS:  $M^+ = 328$ .

## Příklad 23

cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methyl-3-(2-naftylmethyl)cyclopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

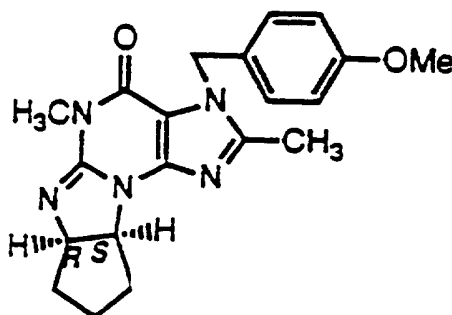


Jestliže se použije 2-(brommethyl)naftalen a jestliže se postupuje podle příkladu 21, získá se titulní sloučenina jako bílá pěnovitá pevná látka, FAB MS:  $M+1 = 372$ . Jestliže se použijí příslušné alkylhalogenidy a jestliže se postupuje podle příkladů 21 až 23, získají se následující sloučeniny: 23A1: 5,6a(R),7,8,9,9a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-3-(4-bromfenylmethyl)cyclopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on jako žluté krystaly, EI MS:  $M+ = 414$ ,  $[\alpha]_D^{26} = +98,6^\circ$ :



(+)-enantiomer

23A2: 5,6a(R)-7,8,9,9a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-3-(4-methoxyfenylmethyl)-cyclopent[4,5]-imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on jako žlutá pevná látka, CI MS:  $M+1 = 366$ ,  $[\alpha]_D^{26} = +116,7^\circ$ :

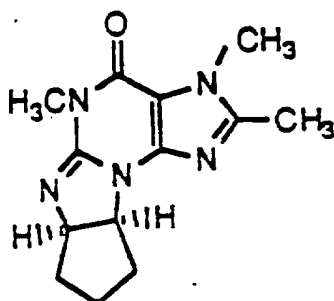


(+)-enantiomer



## Příklad 24

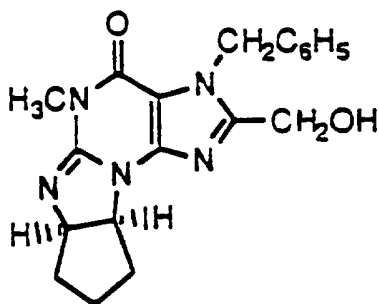
cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2,3,5-trimethylcyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on:  
světlehnědá pevná látka



Jestliže se použije hydrochlorid cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2,5-dimethylcyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)onu a methyljodid místo 4-chlorbenzylchloridu a jestliže se postupuje podle příkladu 21, získá se titulní sloučenina jako světlehnědá pevná látka, FAB MS:  $M+1 = 260$ .

## Příklad 25

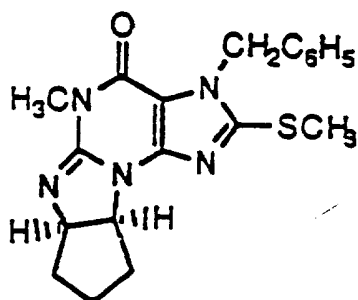
cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2-(hydroxymethyl)-5-methyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on



cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on (0,3 g, 0,93 mmol) v tetrahydrofuranu (4 ml) se přidá k roztoku LDA (který se připraví z diisopropylaminu (0,34 ml) v tetrahydrofuranu (2 ml) a 2,5M butyllithia (1,0 ml)) při  $-78^{\circ}\text{C}$ . Po jedné hodině za teploty  $-78^{\circ}\text{C}$  se reakční směsí deset minut probublává formaldehyd. Reakční směs se pak míchá třicet minut při teplotě  $-78^{\circ}\text{C}$ , potom se zahřeje na teplotu místnosti během 30 minut a přidá se kyselina octová, solný roztok a dichlormethan. Methylenchloridová vrstva se oddělí, zahustí se ve vakuu a vyčistí se flash chromatografií, elucí 5 % methanolu v methylenchloridu. Získá se tak titulní sloučenina jako pevná látka, t.t.  $228$  až  $229^{\circ}\text{C}$ .

## Příklad 26

cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2-methylthio-5-methyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on



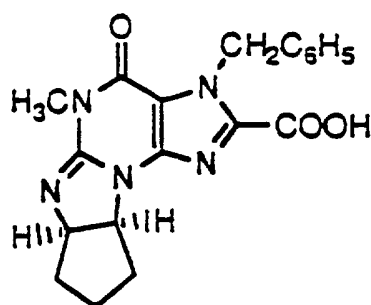
5

10

15 Jestliže se použije LDA a 2,5 ekvivalentu  $\text{CH}_3\text{SSCH}_3$  jako elektrofil a jestliže se postupuje v souladu s příkladem 25, získá se titulní sloučenina, CI MS:  $M+1 = 368$ .

#### Příklad 27

20 Dihydrát sodné soli cis-3,4,5,6a,7,8,9,9a-oktahydro-5-methyl-4-oxo-3-(fenylmethyl)cyklopent-[4,5]imidazo[2,1-b]purin-2-karboxylové kyseliny



25

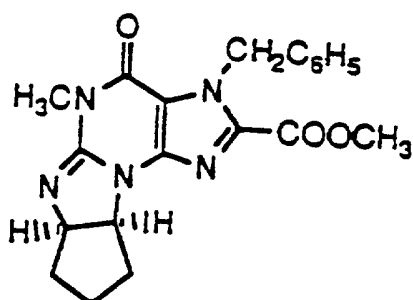
30

35 Jestliže se použije LDA a jako elektrofil nadbytek oxidu uhličitého a jestliže se postupuje podle příkladu 25, získá se titulní sloučenina, FAB MS:  $M+1 = 324$ .

#### Příklad 28

40

Methylester cis-3,4,5,6a,7,8,9,9a-oktahydro-5-methyl-4-oxo-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-2-karboxylové kyseliny



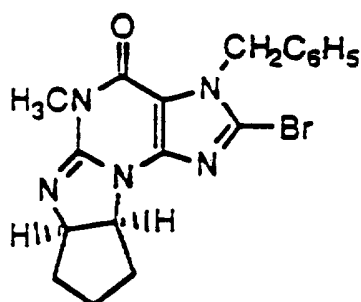
45

50

Titulní sloučenina z příkladu 27 se nechá zreagovat s etherickým diazomethanem. Získá se tak titulní sloučenina, teplota tání 185 až 186 °C.

# 5 Příklad 29

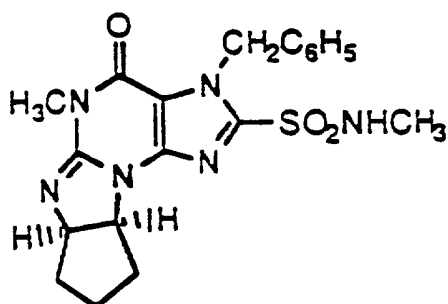
cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2-brom-5-methyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]-purin-4(3H)-on



Jestliže se použijí 2,5 ekvivalentu (ekv.) LDA a 2,5 ekvivalentu bromu jako elektrofil a jestliže se postupuje podle příkladu 25, získá se titulní sloučenina, FAB MS: M+1 = 402. 400.

# 25 Příklad 29a

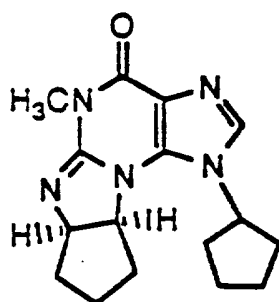
cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2-(methylaminosulfonyl)-5-methyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]-imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on



Jestliže se použije LDA, sulfurylchlorid a vodný methylamin a jestliže se postupuje podle příkladu 25, získá se titulní sloučenina jako pevná látka, EI MS: M = 414.

# 45 Příklad 30

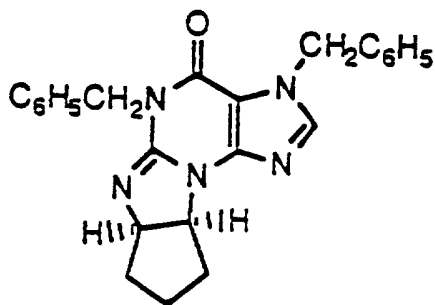
cis-1-cyklopentyl-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methylcyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(1H)-on



Směs 2-brom-1-methyl-9-cyklopentylpurin-6-onu a 2-chlor-1-methyl-9-cyklopentylpurin-6-onu (1,4 g) se smíchá s ( $\pm$ ) trans-2-aminocyklopentanolem (1,2 g, 11 mmol) a triethylaminem (1,2 ml) v acetonitrilu (20 ml). Reakční směs se zahřívá 12 hodin pod zpětným chladičem. Výsledná směs se ochladí, zahustí se ve vakuu a roztřepe se mezi solný roztok a směs ethylacetátu s tetrahydrofuranem v poměru 1 : 1. Organické vrstvy se zahustí ve vakuu. Odparek se vyčistí chromatografií (flash), eluce směsí 6 % ethanolu v methylenchloridu. Získá se tak 2-(trans-2-hydroxycyklopentylamino)-1-methyl-9-cyklopentylpurin-6-on jako pevná látka (1,4 g, MS FAB:  $M+H = 318$ ). 2-(trans-2-hydroxy-cyklopentylamino)-1-methyl-9-cyklopentylpurin-6-on (1,3 g, 4,1 mmol), trifenyfosfin-dibromid (připravený z trifenyfosfinu (1,2 g) a bromu (0,2 ml)) v dimethylformamidu (20 ml) se míchá 18 hodin za teploty místnosti, potom se zahřívá 12 hodin na 70 °C. K ochlazené reakční směsi se přidá zředěný hydroxid sodný, aby se pH upravilo na hodnotu 10 a výsledný roztok se extrahuje směsí ethylacetátu s tetrahydrofuranem v poměru 1 : 1. Organická vrstva se zahustí ve vakuu a vyčistí se flash chromatografií, eluce směsí 15 % ethanolu v methylenchloridu. Překrystalováním ze směsi methylenchloridu s hexanem se získá titurní sloučenina jako pevná látka, t.t. 194 až 195 °C.

### Příklad 31

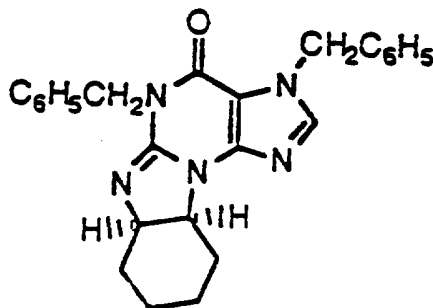
cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-3,5-bis-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on



2-(trans-2-hydroxycyklopentylamino)-1,7-bis(fenylmethyl)purin-6-on se cyklizuje podle postupu, uvedeného v příkladu 1. Získá se tak titurní sloučenina jako téměř bílá pevná napěněná látka, CI MS:  $M+1 = 398$ .

## Příklad 32

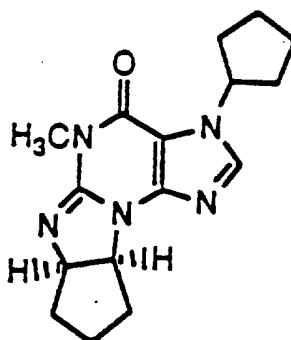
cis-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-3,5-bis(fenylmethyl)-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on



2-(trans-2-hydroxycyklohexylamino)-1,7-bis(fenylmethyl)purin-6-on se cyklizuje postupem podle příkladu 1. Získá se tak titulní sloučenina jako světlehnědá pevná látka, CI MS:  $M+1 = 412$ .

## Příklad 33

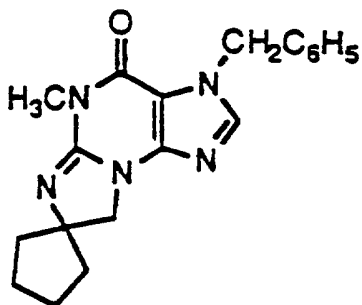
cis-3-cyklopentyl-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methylcyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on



Směs 2-brom-1-methyl-7-cyklopentylpurin-6-onu a 2-chlor-1-methyl-7-cyklopentylpurin-6-onu (11,4 g), ( $\pm$ )trans-2-aminocyklopentanolu (1,2 g, 11 mmol) a triethylaminu (1,2 ml) v acetonitrilu (20 ml) se zahřívá 12 hodin pod zpětným chladičem k varu. Výsledná směs se ochladí, zahustí se ve vakuu a roztřepe se mezi ethylacetát a tetrahydrofuran v poměru 1 : 1 a solný roztok. Organické vrstvy se zahustí ve vakuu a odparek se vyčistí flash-chromatografií, eluce směsí 6 % ethanolu v methylenchloridu. Získá se tak 2-(trans-2-hydroxycyklopentylamino)-1-methyl-7-cyklopentylpurin-6-on jako bezbarvá pevná látka (1,4 g, MS FAB:  $M+H = 318$ ). Směs 2-(trans-2-hydroxycyklopentylamino)-1-methyl-7-cyklopentylpurin-6-onu (1,3 g, 4,1 mmol) a trifenylosfin-dibromidu (připraveného z trifenyfosfinu) (1,2 g, 4,1 mmol) a 0,2 ml bromu v dimethylormamidu (20 ml) se míchá 18 hodin za teploty místnosti, potom se zahřívá 6 hodin na 70 °C. K chlazené reakční směsi se přidá zředěný hydroxid sodný, aby se pH reakční směsi upravilo na hodnotu 10 a výsledný roztok se extrahuje směsí ethylacetátu s tetrahydrofuranem v poměru 1 : 1. Organická vrstva se zahustí ve vakuu a vyčistí se flash chromatografií, eluce směsí 15 % ethanolu v methylenchloridu. Překrystalováním ze směsi methylenchloridu s hexanem se získá titulní sloučenina jako pevná látka, t.t. 133 až 134 °C.

## Příklad 34

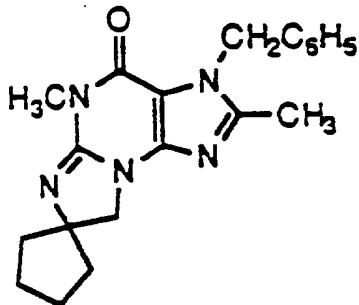
5'-methyl-3'-(fenylmethyl)-spiro[cyklopentan-1,7'(8'H)-(3'H)-imidazo[2,1-b]purin]-4'(5'H)-on



Jestliže se použije 2-(1-hydroxymethylcyklopentylamino)-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on a jestliže se postupuje podle příkladu 1, získá se titulní sloučenina jako téměř bílá pevná látka. EI MS: M+ = 335.

## Příklad 34a

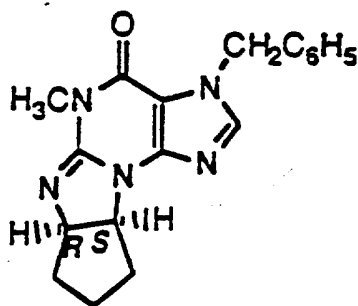
2',5'-dimethyl-3'-(fenylmethyl)-spiro[cyklopentan-1,7'(8'H)-(3'H)-imidazo[2,1-b]purin]-4'(5'H)-on



Jestliže se použije 2-(1-hydroxymethylcyklopentylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on a jestliže se postupuje podle příkladu 1, získá se titulní sloučenina jako téměř bílá pevná látka, EI MS: M+ = 349.

## Příklad 35

cis-5,6a(R)-7,8,9,9a(S)-hexahydro-5-methyl-3-(fenylmethyl)cyclopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

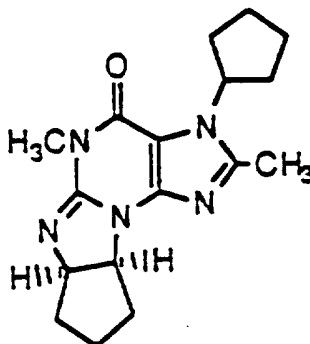


(+)-enantiomer

Jestliže se použije 2-(2(R)-hydroxy-1-(R)-cyklopentylamino)-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on a jestliže se postupuje podle příkladu 1, získá se titulní sloučenina s teplotou tání 145 až 146 °C.

#### Příklad 36

cis-3-cyklopentyl-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2,5-dimethylcyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4-(3H)-on

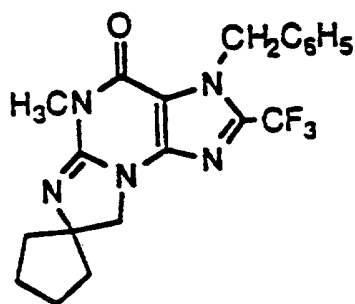


Jestliže se použije cis-3-cyklopentyl-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methyl-cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)on a 2,5 ekvivalentu methyljodidu jako elektrofilu a jestliže se postupuje podle postupu shora uvedeného v příkladu 25, získá se titulní sloučenina, CI MS: M+1 = 314.

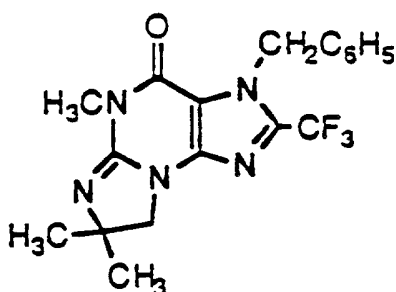
#### Příklad 37

Postupem podle preparativního příkladu 25 se nechají zreagovat příslušné aminoalkoholy s thionylchloridem. Získají se tak následující cyklické produkty:

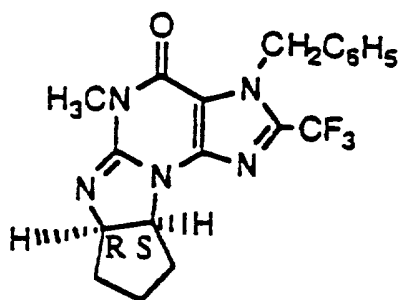
37A1: 5'-methyl-2'-trifluormethyl-3'-(fenylmethyl)spiro[cyklo-pentan-1,7'(8'H)-(3'H)imidazo[2,1-b]purin]-4'(5'H)-on jako bílá pevná látka, FAB MS: M+ = 404:



37A2: 7,8-dihydro-5,7,7-trimethyl-2-trifluoromethyl-3-(phenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4-(5H)-on jako bílá pevná látka, CI MS:  $M+1 = 378$ :



37A3: (+/-)-cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methyl-2-trifluoromethyl-3-(phenylmethyl)cyclopent-[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on:



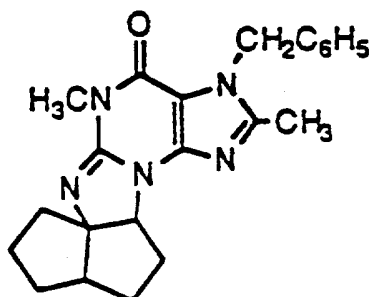
(+)-enantiomer

K roztoku titulního aminoalkoholu z preparativního příkladu 25 (0,9 g, 2,2 mmol) ve 40 ml methylenchloridu se přidá thionylchlorid (0,7 ml, 9,2 mmol). Směs se míchá přes noc za teploty místnosti. Zředěný roztok se promyje studeným 2N hydroxidem sodným a vodou. Po vysušení se z organické vrstvy oddestiluje rozpouštědlo. Odparek se chromatografuje 2 % methanolu v methylenchloridu. Získá se tak titulní sloučenina jako bílá pevná látka (0,61 g), CI MS:  $M+1 = 390$ .



## Příklad 38

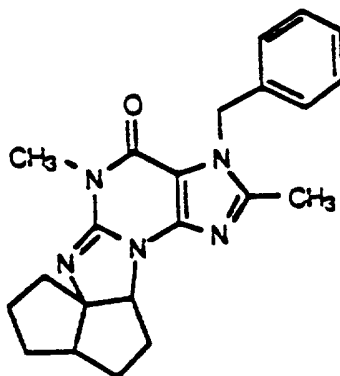
(+,-)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-oktahydro-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)-3H-pentaleno[6a',1':4,5]-midazo[2,1-b]purin-4(5H)-on



Titulní sloučenina z preparativního příkladu 29 se nechá zreagovat s thionylchloridem podle postupu, uvedeného v preparativním příkladu 1. Získá se tak titulní sloučenina, CI MS: M+1 = 376. Tato titulní sloučenina se rozpustí v příslušném rozpouštědle a rozštěpí se HPLC pomocí chirální stacionární fáze (Daicel Chiralcel OD). Získá se tak (+) a (-) isomer titulní sloučeniny, jak je to popsáno v příkladech 39 a 40.

## Příklad 39

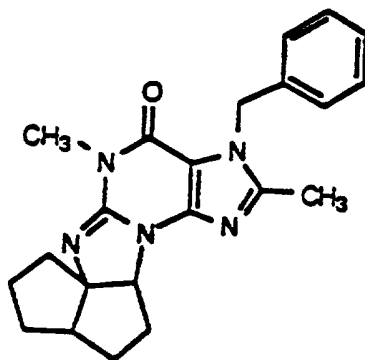
(+)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-oktahydro-2,5-dimethyl-3-fenylmethyl-3H-pentaleno[6a',1':4,5]-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on



Titulní sloučenina z příkladu 38 se rozštěpí HPLC s pomocí stacionární chirální fáze (Daicel Chiralcel OD). Elucí směsí diethylaminu s 2-propanolem a hexanem (0,1 : 20 : 80) se získá titulní sloučenina jako pevná látka.

## Příklad 40

(-)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-oktahydro-2,5-dimethyl-3-fenylmethyl-3H-pentaleno[6a',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)on

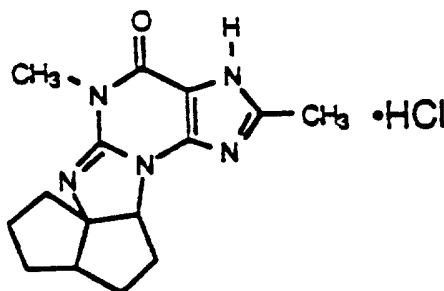


(-)-enantiomer

Titulní sloučenina z příkladu 38 se rozštěpí HPLC pomocí stacionární chirální fáze (Daicel Chiralcel OD). Elucí směsí diethylaminu se 2-propanolem a hexanem se získá titulní sloučenina jako pevná látka, CI MS:  $M+1 = 376$  (eluční směs se používá v poměru 0,1 : 20 : 80).

## Příklad 41

Hydrochlorid (+/-)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-oktahydro-2,5-dimethyl-3H-pentaleno[6a',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on

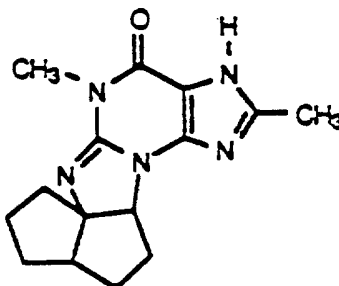


racemický

Titulní sloučenina (0,86 g) z příkladu 38 v ethanolu (80 ml), obsahujícím koncentrovanou kyselinu chlorovodíkovou (0,7 ml) s 20% Pearlmanovým katalyzátorem (1,0 g) a vodík (421 kPa), se nechají zreagovat, po 48 hodinách se zfiltrují celitem a filtrát se odpaří dosucha. Odparek se rozpustí ve vodě a lyofilizuje se. Získá se tak titulní sloučenina jako bezbarvý prášek, FAB MS:  $M+1 = 286$ .

## Příklad 41a

Hydrochlorid (+)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-oktahydro-2,5-dimethyl-3H-pentaleno[6a',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-onu

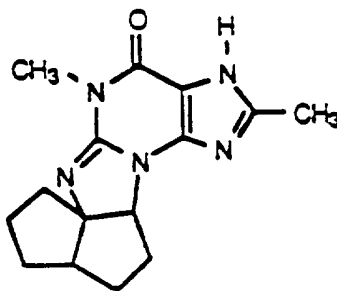


(+) -enantiomer

Titulní sloučenina z příkladu 39 se zpracuje podle postupu, uvedeného v příkladu 41. Získá se tak titulní sloučenina jako bezbarvý prášek,  $[\alpha]_D = +114,3$  (3 mg/ml ethanolu), FAB hmotové spektrum:  $M+1 = 286$ .

#### Příklad 41b

Hydrochlorid (-)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-oktahydro-2,5-dimethyl-3H-pentaleno[6a',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-onu

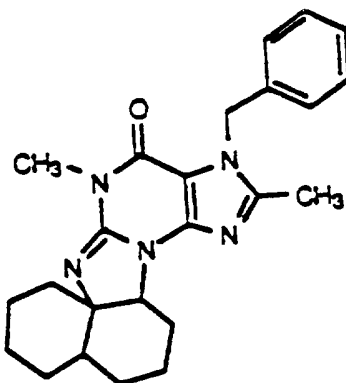


(-)-enantiomer

Titulní sloučenina z příkladu 40 se zpracuje podle postupu, uvedeného v příkladu 41. Získá se tak titulní sloučenina jako bezbarvý prášek,  $[\alpha]_D = -122$  (1,7 mg/ml methanolu), FAB hmotové spektrum:  $M+1 = 286$ .

#### Příklad 42

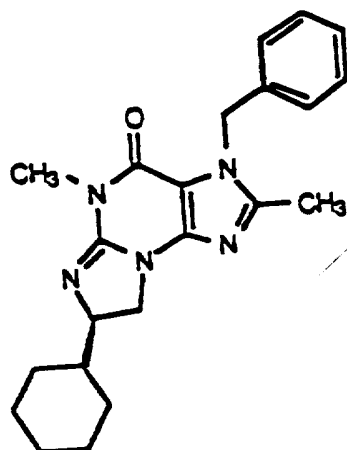
(3-Fenylmethyl)-6a,7,8,9,10,10a,11,12,13,13a-dekahydro-2,5-dimethyl-naft[1,8a-d]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on



Titulní sloučenina z preparativního příkladu 31 se nechá zreagovat s thionylchloridem postupem podle preparativního příkladu 1. Získá se tak titulní sloučenina, EI hmotové spektrum:  $M+ = 403$ .

#### Příklad 43

7(R)-cyklohexyl-7,8-dihydro-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

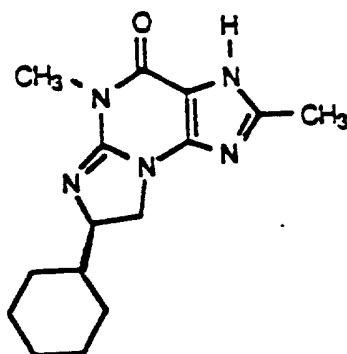


(+)-enantiomer

2-[2-hydroxy-1(R)-(cyklohexyl)ethylamino]-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on se nechá zrea-  
govat s trifenylfosfindibromidem v dimethylformamidu. Reakce se nechá probíhat 18 hodin při  
teplotě 65 °C. Ochlazená reakční směs se roztřepe mezi vodu a ethylacetát. Vodná fáze se nechá  
zreagovat se zředěným hydroxidem sodným, potom se extrahuje směsí ethylacetátu s tetrahydro-  
furanem v poměru 1 : 1. Organická vrstva se zahustí a vyčistí chromatografií na silikagelu, eluce  
směsí 6 % ethanolu v dichlormethanu. Získá se tak titulní sloučenina jako béžová pevná látka, CI  
hmotové spektrum:  $M+1 = 378$ .

#### Příklad 44

Hydrochlorid 7(R)-cyklohexyl-7,8-dihydro-2,5-dimethyl-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-onu

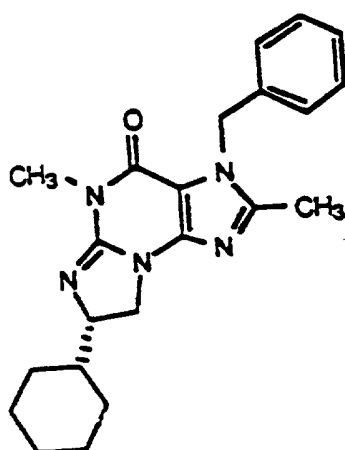


(+)-enantiomer

Titulní sloučenina z příkladu 43 se nechá zreagovat s Pearlmanovým katalyzátorem postupem  
podle příkladu 41. Získá se tak titulní sloučenina jako prášek, FAB hmotové spektrum:  $M+1 =$   
288,  $[\alpha]^{23}_D = +46,2^\circ$  (methanol).

#### Příklad 45

7(S)-Cyklohexyl-7,8-dihydro-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

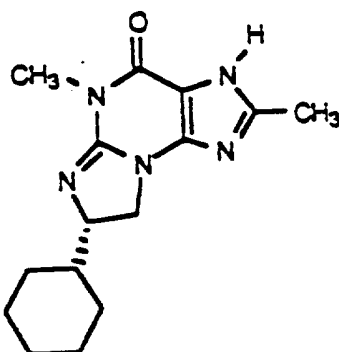


(-)-enantiomer

2-[2-Hydroxy-1-(S)-(cyklohexyl)ethylamino]-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on se nechá zrea-  
govat s trifenylofosfindibromidem postupem podle příkladu 43. Získá se tak titulní sloučenina  
jako pevná látka. EI hmotové spektrum:  $M^+ = 377$ , teplota tání 99 až 101 °C.

## Příklad 46

Hydrochlorid 7(S)-cyklohexyl-7,8-dihydro-2,5-dimethyl-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-onu

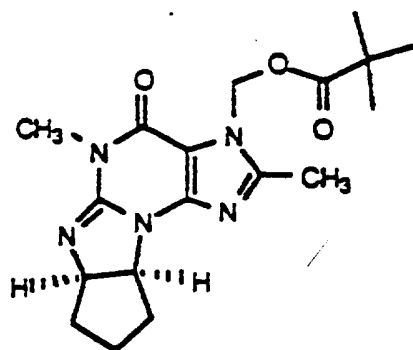


(-)-enantiomer

Titulní sloučenina z příkladu 45 se nechá zreagovat s Pearlmanovým katalyzátorem postupem  
podle příkladu 41. Získá se tak sloučenina, uvedená v titulu, ve formě prášku, FAB hmotové  
spektrum:  $M+1 = 288$ ,  $[\alpha]^{20,5}_D = -53,1^\circ$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

## Příklad 47

5,6a(R),7,8,9,9a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-3-[(trimethylacetoxymethyl)-cyklopen[4,5]imid-  
azo[2,1-b]purin-4(3H)-on

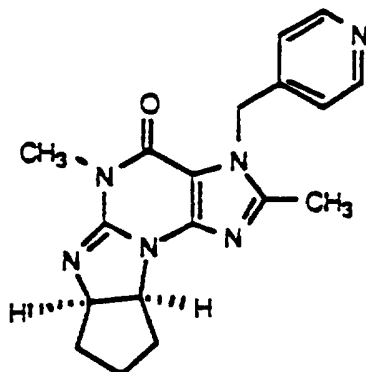


(+)-enantiomer

5,6a(R),7,8,9,9a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on z příkladu 19a (0.28 g, 1,1 mmol) v dimethylformamidu (4 ml) se nechá zreagovat s uhličitánem draselným (0.24 g) a chlormethylpivalátem (0,2 ml, 1,4 mmol). Reakce se nechá probíhat 6 hodin při teplotě 35 °C. Potom se reakční směs ochladí a zfiltruje. Filtrát se roztřepe mezi solný roztok a ethylacetát s tetrahydrofuranem v poměru 1 : 1. Organická vrstva se vysuší. Získá se tak titulní sloučenina jako prášek, FAB hmotové spektrum:  $M+1 = 360$ .

#### Příklad 48

5,6a(R),7,8,9,9a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-3-(4-pyridylmethyl)-cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]-purin-4(3H)-on

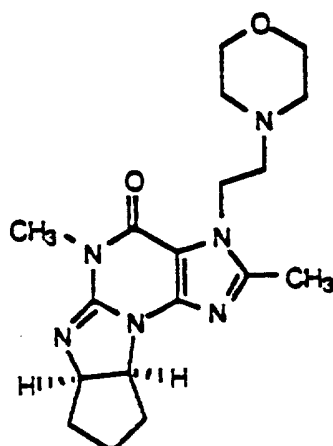


(+)-enantiomer

5,6a(R),7,8,9,9a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on z příkladu 19a se nechá zreagovat se 4-chlormethylpyridinem postupem podle příkladu 47. Získá se tak titulní sloučenina jako prášek, CI hmotové spektrum:  $M+1 = 337$ , teplota tání 169 až 171 °C.

#### Příklad 49

5,6a(R),7,8,9,9a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-3-[2-(1-morfolinyl)ethyl]cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]-purin-4(3H)-on

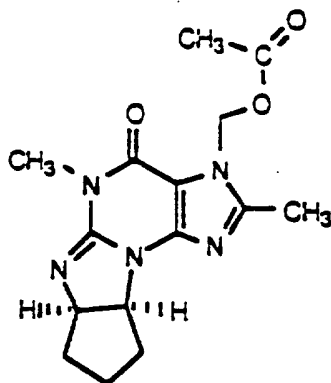


(+)-enantiomer

5,6a(R),7,8,9a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on z příkladu 19a se nechá zreagovat se 4-(2-chlorethyl)-morfolinem postupem podle příkladu 47. Získá se tak titulní sloučenina jako prášek, CI hmotové spektrum:  $M+1 = 359$ , teplota tání 144 až 145 °C.

#### Příklad 50

5,6a(R),7,8,9a(S)-Hexahydro-2,5-dimethyl-3-(acetoxymethyl)cyclopent[4,5]imidazo[2,1-b]-purin-4(3H)-on

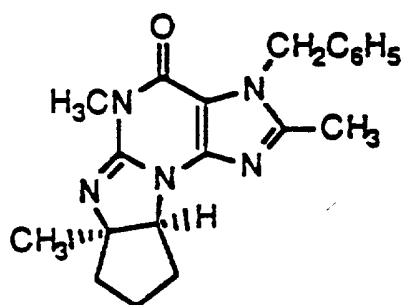


(+)-enantiomer

5,6a(R),7,8,9a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on z příkladu 19a se nechá zreagovat s brommethylesterem kyseliny octové stejným způsobem, jako je to shora popsáno v příkladu 47. Získá se tak titulní sloučenina jako prášek, CI hmotové spektrum:  $M+1 = 318$ , teplota tání 144 až 145 °C.

#### Příklad 51

5,6a,7,8,9a-Hexahydro-2,5,6a-trimethyl-3-(fenylmethyl)cyclopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

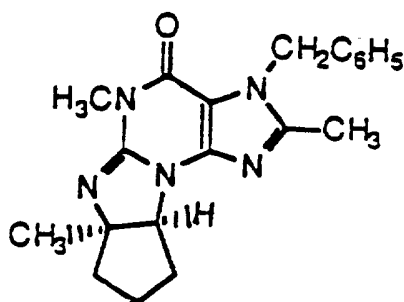


racemický

Jestliže se použije 2-(2β-hydroxy-1β-methylcyklopentylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)-purin-6-on a jestliže se postupuje podle příkladu 1, získá se titulní sloučenina.

## Příklad 52

5,6a(R),7(S),8,9,9a-Hexahydro-2,5,6a-trimethyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]-purin-4(3H)-on

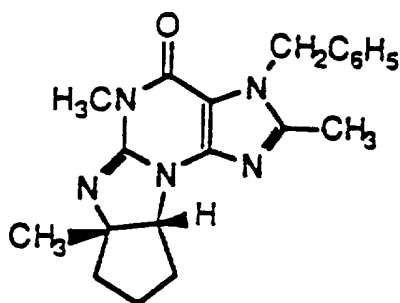


(+)-enantiomer

Sloučenina z příkladu 51 se rozdělí na jednotlivé enantiomery HPLC (Daicel Chiralcel OD, eluce směsí hexanu s isopropanolem a diethylaminem v poměru 80 : 20 : 0,1). Jako druhý se eluuje (+)-enantiomer. Titulní sloučenina se získá také ze 2-(2(R)-hydroxy-1(R)-methylcyklopentylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-onu, jestliže se postupuje podle příkladu 1, žlutá látka,  $[\alpha]^{23}_D = +38,0^\circ$  (EtOH).

## Příklad 53

5,6a(S),7(R),8,9,9a-Hexahydro-2,5,6a-trimethyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]-purin-4(3H)-on



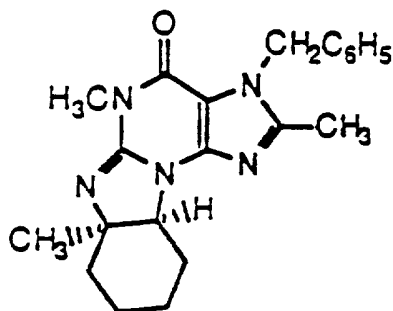
(-)-enantiomer



Chirální chromatografií, která je popsána v příkladu 52, se připraví (-)-enantiomer. Tato látka se eluuje jako první. Je to žlutá pevná látka, t.t. 194 až 196 °C,  $[\alpha]^{23} = -38,1^\circ$  (ethanol).

5      **Příklad 54**

**cis-6a,7,8,9,10,10a-Hexahydro-2,5,7-trimethyl-3-(fenylmethyl)-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on**



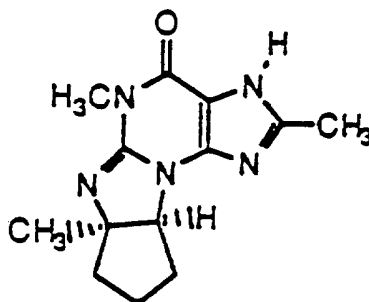
racemický

Jestliže se použije 2-(2β-hydroxy-1β-methylcyklohexylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)-purin-6-on a jestliže se postupuje podle příkladu 1, získá se titulní sloučenina jako světlehnědá pevná látka, t.t. 159 až 160 °C.

25

**Příklad 55**

Hydrochlorid **cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2,5,6a-trimethylcyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4-(3H)-on**

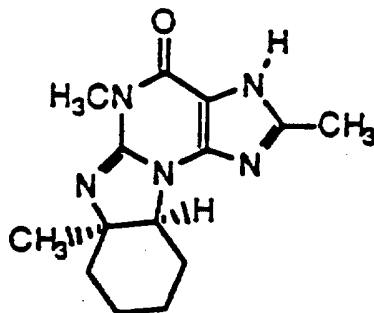


racemický

Jestliže se použije cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2,5,6a-trimethyl-3-(fenylmethyl)cyclopent[4,5]-imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on a jestliže se postupuje podle příkladu 18, získá se titulní sloučenina jako bílá pevná látka, FAB hmotové spektrum:  $M+1 = 260$ .

50      **Příklad 56**

**cis-6a,7,8,9,10,10a-Hexahydro-2,5,7-trimethyl-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on**



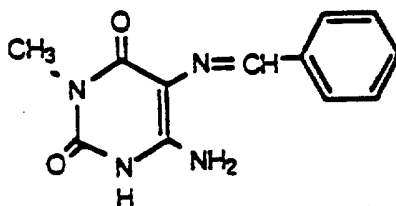
racemický

Jestliže se použije cis-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-2,5,7-trimethyl-3-(fenylmethyl)-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on a jestliže se postupuje podle příkladu 18, získá se titulní sloučenina jako béžová pevná látka, t.t. 262 až 264 °C.

Výchozí materiály obecných vzorců II a XX jsou dobře známy odborníkům, jako viz například Weissberger "Pyrimidines" a Weissberger "Purines". Následující preparativní příklady ilustrují různé způsoby přípravy výchozích materiálů, použitých v tomto vynálezu.

## Preparativní příklad 1

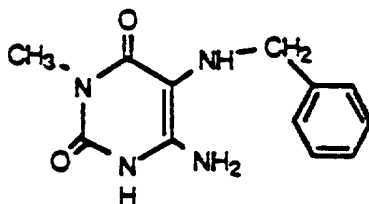
6-Amino-3-methyl-5-(fenylmethylenamino)pyrimidin-2,4-dion



6-Amino-3-methyl-5-nitrosopyrimidin-2,4-dion (37,5 g, 0,22 mol) se smíchá s 10% palladiem na uhlí (Pd/C) (1,9 g) a 25% hydroxidem sodným (25 ml) v 0,75 l vody. Reakční směs se podrobí hydrogenaci (3 hodiny při tlaku 351,5 kPa), zfiltruje se celitem a zředí se 1,5 l vody. Přidáním kyseliny octové se pH upraví na 4,5. Potom se přidá benzaldehyd (35 g, 0,34 mol). Přidá se 0,5 kg ledu, pevná látka se izoluje, promyje vodou, acetonitrilem a vysuší. Získá se tak titulní sloučenina jako žlutý prášek.

## Preparativní příklad 2

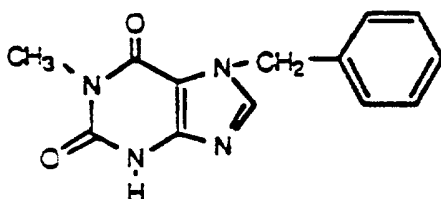
6-Amino-3-methyl-5-(fenylmethylenamino)pyrimidin-2,4-dion



6-Amino-3-methyl-5-(fenylmethylenamino)pyrimidin-2,4-dion (85 g, 0,35 mol) v dichlor-methanu (1,6 litru) a methanolu (1,6 l) se míchá, k této suspensi se přidá kyselina octová (21,9 ml, 0,35 mol) a kyanhydridoboritan sodný (21,9 g, 0,35 mol). Směs se míchá 1,5 hodiny. Potom se přidá kyselina octová (2 ml) a kyanhydridoboritan sodný (2,0 g). Po dalších třiceti minutách se reakční směs zahustí na rotačním odpařováku (teplota lázně 35 °C) na asi 1,6 l. Krystalická směs se ochladí, zfiltruje a promyje studeným methanolem. Produkt se míchá 15 minut v 0,5 l vroucího methanolu, ochladí se, zfiltruje a vysuší. Získá se tak titulní sloučenina, t.t. 206 až 218 °C.

### Preparativní příklad 3

#### 1-Methyl-7-(fenylmethyl)purin-2,6-dion



K 6-amino-3-methyl-5-(fenylmethylamino)pyrimidin-2,4-dionu (24,6 g, 0,1 mol) v dimethyl-formamidu (125 ml) se při 60 °C přidá triethylester kyseliny orthomravenčí (75 ml, 0,45 mol). Směs se zahřívá 5 hodin na 110 °C, ochladí se v ledu, zfiltruje a promyje se methanolem, potom etherem, čímž se získá titulní sloučenina, t.t. 268 až 271 °C.

Podobným způsobem, jestliže se použije příslušný orthoester, se získají následující 8-substituované produkty:

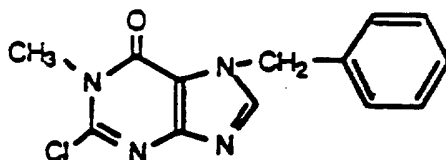
3A: 1,8-dimethyl-(7-fenylmethyl)purin-2,6-dion jako bílá pevná látka, teplota tání 293 až 295 °C,

3B: 8-ethyl-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-2,6-dion jako světle žlutá pevná látka, CI hmotové spektrum:  $M+1 = 285$ ,

3C: 1-methyl-8-fenyl-7-(fenylmethyl)purin-2,6-dion jako bílá pevná látka, CI MS:  $M+1 = 333$ .

### Preparativní příklad 4

#### 2-chlor-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on



1-Methyl-7-(fenylmethyl)purin-2,6-dion (8,0 g, 31 mmol) v oxychloridu fosforečném (80 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem 7 hodin. Reakční směs se pak zahustí ve vakuu, roztřepe se mezi ethylacetát a ledovou vodu, organická fáze se promyje vodou, vysuší a zahustí. Chromatografií na silikagelu se (po eluci směsí dichlormethanu s methanolem v poměru 98 : 2) získá titulní sloučenina jako pěna, FAB hmotové spektrum:  $M+1 = 275$ .

Podobným způsobem se na odpovídající chlor-sloučeniny převedou i jiné deriváty z preparativního příkladu 3; získají se tak následující sloučeniny:

5 4A: 2-chlor-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako téměř bílá pevná látka, EI hmotové spektrum:  $M+1 = 290$ ,

4B: 2-chlor-8-ethyl-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako bílá pevná látka, FAB hmotové spektrum:  $M+ = 303$ ,

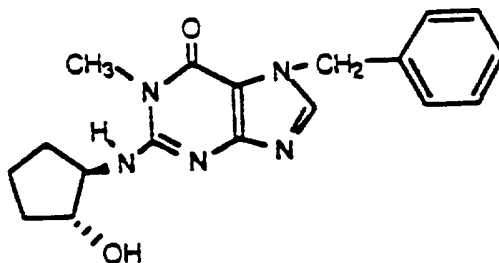
10 4C: 2-chlor-1-methyl-8-fenyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako bílé krystaly, CI hmotové spektrum:  $M+1 = 351$ .

#### Preparativní příklad 5

15

2-(Trans-2-hydroxycyklopentylamino)-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on

20



25

30 Směs 2-chlor-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-onu (3,14 g, 11,4 mmol), triethylaminu (1,7 g, 16,8 mmol) a ( $\pm$ )-trans-2-aminocyklopentanolu (4,04 g, 39,9 mmol) v acetonitrilu (150 ml) se zahřívá dva dny pod zpětným chladičem. Sraženina se izoluje, promyje se vodou a vysuší. Získá se tak titurní sloučenina jako pevná látka, FAB hmotové spektrum:  $M+1 = 340$ .

35 Podobným způsobem se zpracují chlorsloučeniny z preparativního příkladu 4 s příslušným aminoalkoholem. Získají se tak následující hydroxyalkylamino-puriny:

5.1: 2-(2-hydroxyethylamino)-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on, bílá pevná látka, FAB hmotové spektrum:  $M+1 = 300$ ,

40 5.2: 2-(trans-2-hydroxycyklohexylamino)-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako bílá pevná látka, FAB hmotové spektrum:  $M+1 = 354$ ,

5.3: 2-(3-hydroxypropylamino)-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako bílá pevná látka, FAB hmotové spektrum:  $M+1 = 314$ ,

45

5.4: 2-(2-hydroxy-2-fenylethylamino)-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako bílá pevná látka, FAB hmotové spektrum:  $M+1 = 376$ ,

50

5.5: 2-(1-(hydroxycyklohexyl)methylamino)-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako bílá pevná látka, CI MS:  $M+1 = 368$ ,

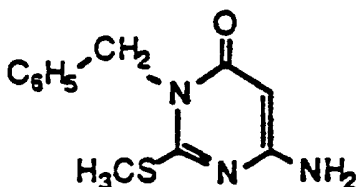
5.6: 2-(2-hydroxy-1-indanylamino)-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako téměř bílá pevná látka, CI hmotové spektrum:  $M+1 = 388$ ,

- 5.7: 2-(1-hydroxy-2-indanylamino)-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako téměř bílá pevná látka, CI hmotové spektrum:  $M+1 = 388$ ,
- 5.8: 2-(1-hydroxymethylcyklopentylamino)-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako bílá pevná látka, CI hmotové spektrum:  $M+1 = 354$ ,
- 5.9: 2-(trans-2-hydroxycyklopentylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako bílá pevná látka, CI hmotové spektrum:  $M+1 = 354$ ,
- 5.10: (+)-isomer 2-(2(R)-hydroxy-1-(R)-cyklopentylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-onu jako bílá pevná látka, CI hmotové spektrum:  $M+1 = 354$ ,  $[\alpha]^{26}_D = +8,3^\circ$ ,
- 5.11: (-)-isomer 2-(2(S)-hydroxy-1-(S)-cyklopentylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-onu jako bílá pevná látka, EI hmotové spektrum:  $M+ = 353$ ,  $[\alpha]^{26}_D = -8,2^\circ$ ,
- 5A2: 2-(trans-2-hydroxycyklohexylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako bílá pevná látka, CI hmotové spektrum:  $M+1 = 368$ ,
- 5A5: 2-(1-(hydroxycyklohexyl)methylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako bílá pevná látka, CI hmotové spektrum:  $M+1 = 382$ ,
- 5A9: 2-(trans-2-hydroxycykloheptylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako bílá pevná látka, CI hmotové spektrum:  $M+1 = 382$ ,
- 5A10: 2-(1-hydroxymethylcyklopentylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako téměř bílá pevná látka, FAB hmotové spektrum  $M+1 = 368$ ,
- 5A11: 2-(1-hydroxy-2-methyl-2-propylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako téměř bílá pevná látka, FAB hmotové spektrum:  $M+1 = 341$ ,
- 5A12: 2-(1(R)-fenyl-2-hydroxyethylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako bezbarvá pevná látka ve formě pěny, CI hmotové spektrum:  $M+1 = 390$ ,  $[\alpha]^{26}_D = +29,2^\circ$ ,
- 5A13: 2-(1-fenyl-3-hydroxy-2(R)-propylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on, CI MS:  $M+1 = 404$ ,  $[\alpha]^{26}_D = +80,1^\circ$ ,
- 5A14: 2-(1-hydroxy-2(R,S)-butylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako téměř bílá pěnovitá pevná látka, chromatografie na tenké vrstvě (10 % methanolu v dichlormethanu) poskytuje jedinou skvrnu o  $R_f = 0,5$ ,
- 5A15: 2-((1S,2S)-2-hydroxycyklohexylamino)-8-dimethyl-7-(fenylmethyl)-purin-6-on jako bílá pěnovitá pevná látka, CI hmotové spektrum:  $M+1 = 368$ ,  $[\alpha]^{26}_D = +20,9^\circ$ ,
- 5A16: 2-((1R,2R)-2-hydroxycyklohexylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako bílá pěna, CI hmotové spektrum:  $M+ = 368$ ,  $[\alpha]^{26}_D = -21,4^\circ$ ,
- 5A17: (+)-isomer 2-(1-hydroxy-3-methyl-2-butylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-onu, CI hmotové spektrum:  $M+ = 356$ ,  $[\alpha]^{24}_D = +57^\circ$ ,
- 5A18: (-)-isomer 2-(1-hydroxy-2-propylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-onu jako bílá pevná látka, CI hmotové spektrum:  $M+ = 327$ ,  $[\alpha]^{26}_D = -1,9^\circ$ ,

- 5A19: 2-(trans-2-hydroxycyklopentylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako světlehnědá pevná látka, EI hmotové spektrum:  $M+ = 367$ ,
- 5A20: (-)-isomer 2-(1-hydroxy-3-methyl-2-pentylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako bílá pevná látka, FAB hmotové spektrum:  $M+1 = 370$ ,  $[\alpha]^{26}_D = -52,1^\circ$ ,
- 5A21: (+)-isomer 2-(1-hydroxy-4-methyl-2-pentylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-onu jako bílá pevná látka, FAB hmotové spektrum:  $M+1 = 370$ ,  $[\alpha]^{26}_D = +43,7^\circ$ ,
- 5A22: 2-(1-methoxykarbonyl-2-hydroxyethylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on: světlehnědá pevná látka, EI hmotové spektrum:  $M+ = 371$ ,
- 5A23: 2-(1-hydroxy-2-pentylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako téměř bílá pevná látka, CI hmotové spektrum:  $M+1 = 356$ ,
- 5A24: (-)-isomer 2-(1-hydroxy-3-methyl-2-butylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako bílá pevná látka, EI hmotové spektrum:  $M+ = 355$ ,
- 5A25: 2-(2-methyl-3-hydroxy-2-butylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako světlehnědá pěna, CI hmotové spektrum:  $M+ = 355$ ,
- 5A26: 2-(2-methyl-4(R,S)-hydroxy-2-pentylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako téměř bílá pevná látka, FAB hmotové spektrum:  $M+1 = 370$ ,
- 5A27: 2-[2-hydroxy-1(R)-(cyklohexyl)ethylamino]-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako pevná látka,  $[\alpha]^{23.5}_D = -10,8^\circ$  (methanol),
- 5A28: 2-[2-hydroxy-1(S)-(cyklohexyl)ethylamino]-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako pevná látka,  $[\alpha]^{23.5}_D = +12,1^\circ$  (methanol),
- 5B: 2-(trans-2-hydroxycyklopentylamino)-8-ethyl-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako bílá pevná látka, CI hmotové spektrum:  $M+1 = 368$ ,
- 5B2: 2-(trans-2-hydroxycyklohexylamino)-8-ethyl-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako bílá pevná látka, FAB hmotové spektrum:  $M+1 = 382$ ,
- 5C: 2-(trans-2-hydroxycyklopentylamino)-1-methyl-8-fenyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako bílá pevná látka, CI hmotové spektrum:  $M+1 = 416$ ,
- 5C2: 2-(trans-2-hydroxycyklohexylamino)-1-methyl-8-fenyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako bílá pevná látka, FAB hmotové spektrum:  $M+1 = 430$ , respektive
- 5C3: 2-(2(R)-hydroxy-1(R)-cyklopentylamino)-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on, teplota tání 158 až 160 °C.

## Preparativní příklad 6

- 6-Amino-3-(fenylmethyl)-2-methylthiopyrimidin-4-(3H)-on



5

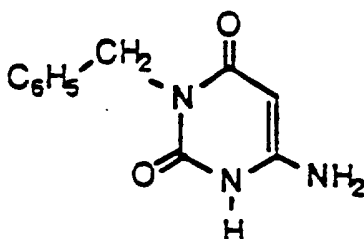
Ke kaši 60% hydridu sodného (1,8 g, 45 mmol) ve 25 ml dimethylformamidu se při 10 °C přikape roztok 6-amino-2-methylthio-4-hydroxypyrimidinu (6,3 g, 40 mmol) ve 150 ml dimethylformamidu. Když se plyn přestane uvolňovat, přidá se benzylbromid (7,5 g, 44 mmol) a směs se míchá 1,5 hodiny za teploty místnosti. Dimethylformamid se odstraní a odparek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší a zahustí. Překrystalováním odparku z acetonitrilu se získá titulní sloučenina jako bílá pevná látka, FAB hmotové spektrum:  $M+1 = 248$ .

15

## Preparativní příklad 7

## 6-Amino-3-(fenylmethyl)pyrimidin-2,4-dion

20



25

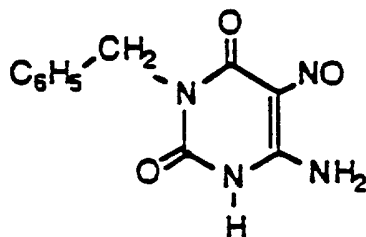
6-Amino-3-(fenylmethyl)-2-methylthiopyrimidin-4(3H)-on (2,5 g, 10 mmol) ve 40 ml 10% vodného hydroxidu sodného se vaří pod zpětným chladičem čtyři hodiny. Roztok se pak ochladí, okyselí a sraženina se izoluje. Po promytí vodou a vysušení se získá titulní sloučenina jako bílá pevná látka, EI hmotové spektrum:  $M+ = 217$ .

35

## Preparativní příklad 8

## 6-Amino-3-(fenylmethyl)-5-nitrosopyrimidin-2,4-dion

40



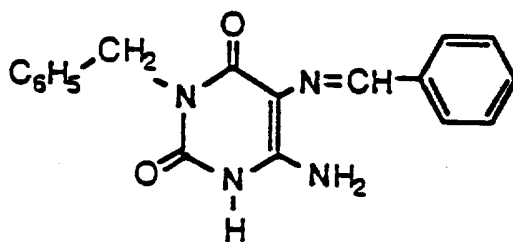
45

Ke kaši 6-amino-3-(fenylmethyl)-pyrimidin-2,4-dionu (1,1 g, 5 mmol) v 50 ml vody se přidá dusitan sodný (0,63 g 9,1 mmol), směs se zahřeje na 75 °C a během dvou hodin se přidá kyselina octová (2,6 ml, 45 mmol) ve 30 ml vody. Produkt se izoluje, promyje vodou a vysuší se nad oxidem fosforečným. Získá se tak titulní sloučenina jako oranžová pevná látka, EI hmotové spektrum:  $M+ = 246$ .

50

## Preparativní příklad 9

## 6-Amino-3-(fenylmethyl)-5-(fenylmethylenamino)pyrimidin-2,4-dion



5

10

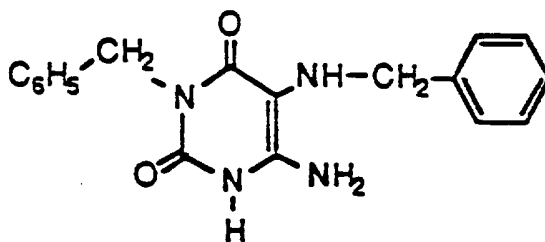
6-Amino-3-(fenylmethyl)-5-nitrosopyrimidin-2,4-dion se nechá zreagovat postupem podle preparativního příkladu 1. Získá se tak titulní sloučenina jako žlutá pevná látka, EI hmotové spektrum:  $M^+ = 320$ .

15

## Preparativní příklad 10

20

## 6-Amino-3-(fenylmethyl)-5-(fenylmethylenamino)pyrimidin-2,4-dion



25

30

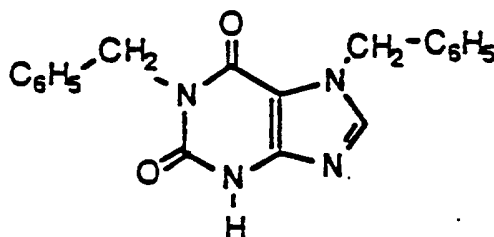
6-Amino-3-(fenylmethyl)-5-(fenylmethylenamino)pyrimidin se zredukuje postupem podle preparativního příkladu 2. Získá se tak titulní sloučenina jako bílá pevná látka, CI hmotové spektrum:  $M^+ = 322$ .

35

## Preparativní příklad 11

40

## 1,7-Bis(fenylmethyl)purin-2,6-dion



45

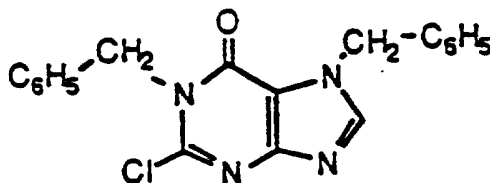
6-Amino-3-(fenylmethyl)-5-(fenylmethylenamino)pyrimidin-2,4-dion se cyklizuje podle preparativního příkladu 3. Získá se tak titulní sloučenina jako světlehnědá pevná látka, CI hmotové spektrum:  $M^+ = 333$ .

50



## Preparativní příklad 12

## 2-chlor-1,7-bis(fenylmethyl)purin-6-on



1,7-Bis(fenylmethyl)purin-2,6-dion se nechá zreagovat s oxychloridem fosforečným podle preparativního příkladu 4. Získá se tak titulní sloučenina jako téměř bílá pevná látka, EI hmotové spektrum:  $M^+ = 350$ .

## Preparativní příklad 13

## 2-(trans-2-hydroxycyklopentylamino)-1,7-bis(fenylmethyl)purin-6-on

2-Chlor-1,7-bis(fenylmethyl)purin-6-on se nechá zreagovat s trans-2-aminocyklopentanolem, jak je to shora popsáno v preparativním příkladu 5. Získá se tak titulní sloučenina jako světlehnědá pevná látka, FAB hmotové spektrum:  $M+1 = 416$ .

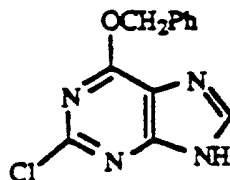
## Preparativní příklad 14

## 2-(trans-2-hydroxycyklohexylamino)-1,7-bis(fenylmethyl)purin-6-on

2-Chlor-1,7-bis(fenylmethyl)purin-6-on se nechá zreagovat s trans-2-aminocyklohexanolem, jak je to popsáno v preparativním příkladu 5. Získá se tak titulní sloučenina jako světlehnědá pěna, FAB hmotové spektrum:  $M+1 = 430$ .

## Preparativní příklad 15

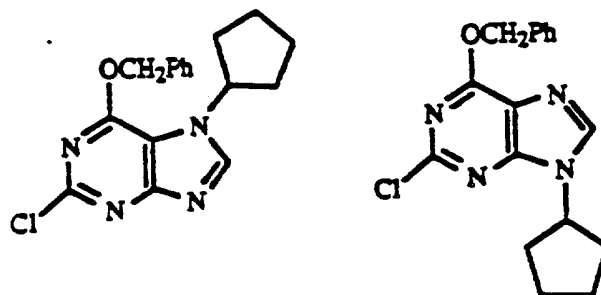
## 2-Chlor-6-benzoyloxypurin



2,6-Dichlorpurin (0,30 g, 1,6 mmol) se přidá ke směsi benzylalkoholu (0,19 g, 1,8 mmol) a 60% hydridu sodného (0,13 g, 3,3 mmol) v dimethylformamidu (8 ml) za teploty místnosti (RT). Po jedné hodině se reakční směs zahřívá 18 hodin na teplotu 60 °C, ochladí se na RT a zředí se kyselinou chlorovodíkovou tak, aby se dosáhlo pH 5. Tato směs se extrahuje směsí ethylacetátu s tetrahydrofuranem v poměru 1 : 1. Organická vrstva se vysuší nad síranem sodným, zfiltruje a odpaří na pevnou krystalickou látku, která překrystalováním ze směsi ethylacetátu s hexanem poskytla titulní sloučeninu, teplota tání 195 až 196 °C.

## Preparativní příklad 16

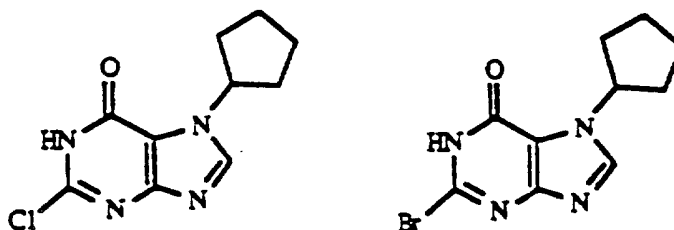
## 2-Chlor-6-benzyloxy-7-cyklopentylpurin a 2-chlor-6-benzyloxy-9-cyklopentylpurin



Směs 2-chlor-6-benzyloxypurinu (0,32 g, 1,2 mmol), cyklopentylmesylátu (0,24 g) a uhličitanu draselného (0,25 g, 1,8 mmol) v dimethylformamidu (10 ml) se zahřívá na 75 °C 18 hodin. Směs se pak ochladí na teplotu místnosti a roztřepe se mezi solný roztok a směs ethylacetátu s tetrahydrofuranem v poměru 1 : 1. Organická fáze se zahustí ve vakuu. Získá se tak pevná látka, která se přečistí flash-chromatografií. Eluce 40 % ethylacetátu v hexanu poskytla N-9 isomer titulní sloučeniny jako pevnou látku, FAB hmotové spektrum:  $M+1 = 329$ . Další eluce poskytla N-7 isomer titulní sloučeniny jako pevnou látku, FAB hmotové spektrum:  $M+1 = 329$ .

## Preparativní příklad 17

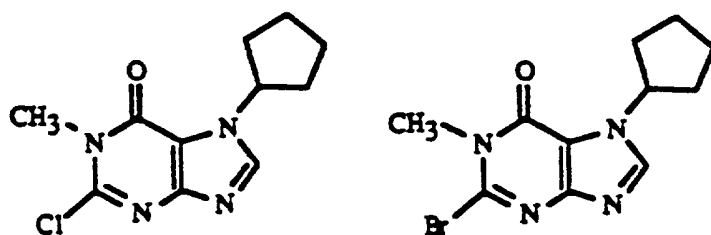
## 2-chlor-7-cyklopentylpurin-6-on a 2-brom-7-cyklopentylpurin-6-on



2-Chlor-6-benzyloxy-7-cyklopentylpurin (1,0 g, 3 mmol) se nechá zreagovat s 33% kyselinou bromovodíkovou v kyselině octové (25 ml). Po jedné hodině stání za teploty místnosti se reakční směs zahustí ve vakuu, roztřepe se s vodou a hexanem, čímž se získá směs titulních sloučenin jako pevná látka, CI hmotové spektrum:  $M+1 = 285$ , 283 a 241 a 239.

## Preparativní příklad 18

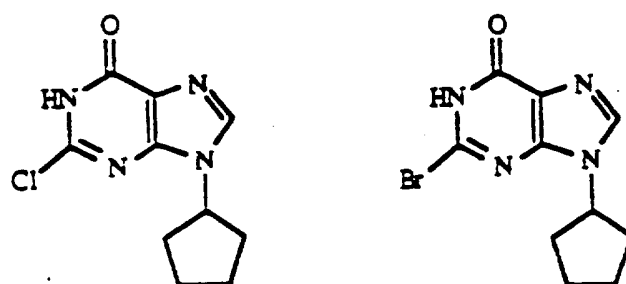
## 1-Methyl-2-chlor-7-cyklopentylpurin-6-on a 1-methyl-2-brom-7-cyklopentylpurin-6-on



Ke směsi 2-chlor-7-cyklopentylpurin-6-onu a 2-brom-7-cyklopentylpurin-6-onu (1,8 g) a hydroxidu lithného (0,38 g) v dimethylformamidu (20 ml) se při teplotě 0 °C přidá jodmethan (0,95 ml). Po jednogodinovém stání za teploty místnosti se směs roztřepe mezi solný roztok a směs ethylacetátu s tetrahydrofuranem v poměru 1 : 1. Organické vrstvy se zahustí ve vakuu a odparek se chromatografuje flash-chromatografií, eluce směsí 3 % ethanolu v methylenchloridu. Získá se tak směs titulních sloučenin jako pevná látka, t.t. 140 až 145 °C.

#### Preparativní příklad 19

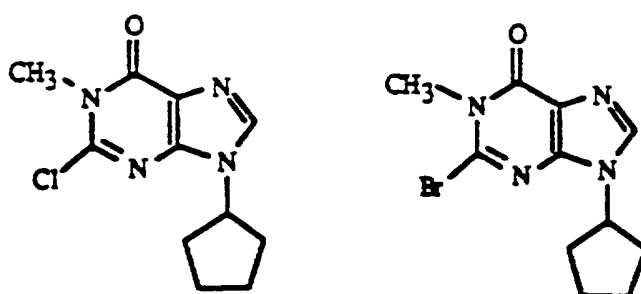
2-chlor-9-cyklopentylpurin-6-on a 2-brom-9-cyklopentylpurin-6-on



2-Chlor-6-benzyloxy-9-cyklopentylpurin se nechá zreagovat s kyselinou bromovodíkovou v kyselině octové, jak je to shora popsáno v preparativním příkladu 17. Získá se tak směs titulních sloučenin jako pevná látka, CI hmotové spektrum:  $M+1 = 285, 283$  a  $241$  a  $239$ .

#### Preparativní příklad 20

1-Methyl-2-chlor-9-cyklopentylpurin-6-on a 1-methyl-2-brom-9-cyklopentylpurin-6-on



2-Chlor-9-cyklopentylpurin-6-on a 2-brom-9-cyklopentylpurin-6-on se nechají zreagovat s methyljodidem, jak je to popsáno v preparativním příkladu 18. Získá se tak směs titulních sloučenin jako pevná látka. CI hmotové spektrum:  $M+1 = 299, 297$  a  $255$  a  $253$ .

5

#### Preparativní příklad 21

##### 6-Amino-3-methyl-5-(N-(fenylmethyl)trifluoracetamido)-pyrimidin-2,4-dion

10 Amin z preparativního příkladu 2 (1,23 g, 5 mmol) se přidá ke směsi 1,0 ml anhydridu kyseliny trifluoroctové a 10 ml kyseliny trifluoroctové. Směs se nechá vařit přes noc pod zpětným chladičem. Po ochlazení se vlije do vody, izoluje se a promyje se vodou získaná sraženina. Získá se tak po vysušení 1,45 g titulní sloučeniny, která při chromatografii na tenké vrstvě poskytuje jednu skvrnu, FAB hmotové spektrum:  $M+ = 342$ .

15

#### Preparativní příklad 22

##### 1-Methyl-7-(fenylmethyl)-8-trifluormethylpurin-2,6-dion

20

K trifluoracetamidu (3,4 g, 10 mmol) z preparativního příkladu 21 v 50 ml dimethylformamidu se přidá methoxid sodný (2,7 g, 50 mmol). Tato směs se zahřívá tři hodiny na teplotu 130 až 150 °C. Potom se reakční směs vlije do vody, okyselí a vysrážený produkt se izoluje a vysuší. Získá se tak 2,5 g titulní sloučeniny, teplota tání 211 až 213 °C, CI hmotové spektrum:  $M+1 = 325$ .

25

#### Preparativní příklad 23

30

##### 2-Chlor-1-methyl-7-(fenylmethyl)-8-trifluormethylpurin-6-on

Trifluormethylpurin z preparativního příkladu 22 (10,0 g, 31 mmol) se vaří 10 hodin pod zpětným chladičem ve 100 ml oxychloridu fosforečného. Nadbytek reakčního činidla se odstraní ve vakuu, odparek se roztřepe mezi vodu a ethylacetát. Organická vrstva se promyje, vysuší a rozpouštědlo se odstraní. Chromatografií na silikagelu (eluze směsí 2 % methanolu v methylenchloridu) se získá 5,1 g titulní sloučeniny jako světlehnědá pevná látka, CI hmotové spektrum:  $M+1 = 343$ .

35

40

#### Preparativní příklad 24

(+/-)-2-(trans-2-hydroxycyklopentylamino)-1-methyl-7-(fenylmethyl)-8-trifluormethylpurin-6-on  
Směs chlorpurinu z preparativního příkladu 23 (0,86 g, 2,5 mmol), (+/-)-trans-2-aminocyklopentanolu (1,01 g, 10 mmolů) a triethylaminu (0,6 ml, 4,3 mmol) v 10 ml acetonitrilu se zahřívá pod zpětným chladičem přes noc. Rozpouštědlo se odstraní a odparek se roztřepe mezi vodu a ethylacetát. Organická vrstva se vysuší, rozpouštědlo se odstraní a produkt se zchromatografuje na silikagelu. Elucí směsí 5 % methanolu v methylenchloridu se získá 0,91 g titulní sloučeniny jako světlehnědá pěna, FAB hmotové spektrum:  $M+1 = 408$ .

45

50

#### Preparativní příklad 25

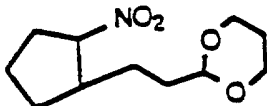
2-(1-Hydroxymethylcyklopentylamino)-1-methyl-7-(fenylmethyl)-8-trifluormethylpurin-6-on jako světle hnědá pěna, CI hmotové spektrum:  $M+1 = 422$ .

Chlorpurin z preparativního příkladu 23 se nechá zreagovat s příslušným aminoalkoholem. Získá se tak titulní sloučenina. Podobným způsobem se připraví:

25.1: 2-(1-hydroxy-2-methyl-2-propylamino)-1-methyl-7-(fenylmethyl)-8-trifluormethylpurin-6-on jako bílá pěna, CI hmotové spektrum:  $M+1 = 396$ .

#### Preparativní příklad 26

2-[2-(2-Nitrocyclopentyl)ethyl]-1,3-dioxan

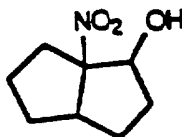


Při teplotě  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se 1-nitrocyclopenten (1,8 ml, 18,4 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) přidá k tetrahydrofuranovému roztoku (33 ml) reakčního činidla mědi se zinkem, které se připraví z 2-(2-jodethyl)-1,3-dioxanu (5,6 g, 23 mmol), práškového zinku (1,58 g) a kyanidu měďného (1,9 g) s chloridem lithným (1,7 g) podle obecného postupu, který popsal P. Knochel a spol.: J. Org. Chem. 54, 5200 (1989). Po 15 minutách se reakční směs ohřeje na  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , nechá se při této teplotě jednu hodinu a opět se ochladí na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Potom se přidá kyselina octová (2,0 ml), ohřeje se na teplotu místnosti, přidá se kyselina octová s 0,1N kyselinou chlorovodíkovou (15 ml, 1 : 2) a směs se míchá jednu hodinu. Směs se roztřepe mezi ethylacetát a solný roztok. Organická vrstva se zahustí a vyčistí chromatografií na silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem v poměru 1 : 3. Získá se tak titulní sloučenina (3,6 g, 15,7 mmol) jako olej, CI hmotové spektrum:  $M+1 = 230$ .

#### Preparativní příklad 27

1-Hydroxy-7-nitrobicyklo[3.3.0]oktan

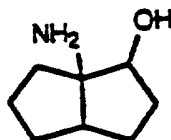
K roztoku titulní sloučeniny (3,6 g) z preparativního příkladu 6 v suchém methanolu (200 ml) se přidá kyselina 4-toluensulfonová (0,1 g). Reakční směs se zahřívá šest hodin pod zpětným chladičem, potom se ochladí na teplotu místnosti, přidá se hydrogenuhličitan sodný (0,1 g) a zahustí se odpařením dosucha. Odparek se rozpustí v tetrahydrofuranu (60 ml) a 0,5N kyselině chlorovodíkové (30 ml). Po 13 hodinách se tetrahydrofuran odstraní ve vakuu a odparek se roztřepe mezi ether a solný roztok. Diethyletherová vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zahustí. Odparek se rozpustí v methanolu (2,0 g v 50 ml), přidá se bezvodý uhličitán draselný (0,14 g), po sedmi hodinách se přidá kyselina octová (0,15 ml) a vše se odpaří dosucha. Odparek se rozpustí v diethyletheru a promyje se solným roztokem. Obvyklé zpracování etherové vrstvy poskytne tak 2,0 titulní sloučeniny:



CI hmotové spektrum:  $M+1 = 172$ .

#### Preparativní příklad 28

1-Hydroxy-7-aminobicyklo[3.3.0]oktan



5

Titulní sloučenina z příkladu 2 (2,8 g) se rozpustí v ethanolu (40 ml), tento roztok se přidá k Raneyově niklu (2 g, hmotnost za mokra) a umístí se do atmosféry vodíku (422 kPa). Po 48 hodinách se roztok zfiltruje celitem a filtrát se zahustí dosucha. Výsledný olej se rozpustí v diethyletheru. K tomuto roztoku se přidá roztok suchého chlorovodíku v methanolu. Izoluje se titulní sloučenina jako bezbarvá pevná látka. EI hmotové spektrum:  $M^+ = 141$ .

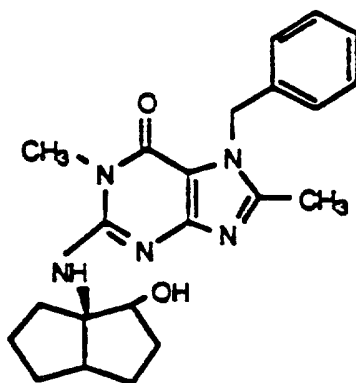
10

#### Preparativní příklad 29

15

2-(1-Hydroxybicyklo[3.3.0]oktyl-7-amino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on

20



25

30

35

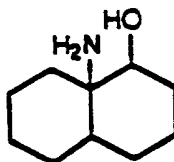
Směs titulní sloučeniny z preparativního příkladu 28 (10,8 g, 60,8 mmol), 2-chlor-1-methyl-7-(fenylmethyl)purin-6-onu (21,5 g, 74,4 mmol) a diisopropylethylaminu (40 ml) v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (35 ml) se zahřívá na 140 °C 64 hodin. Směs se ochladí a vlije se do ledové vody. Výsledná sraženina (22 g) se izoluje, vyčistí se chromatografií na silikagelu (eluze směsí methylenchloridu s ethanolom v poměru 90 : 10). Získá se tak titulní sloučenina (14,2 g) jako pevná látka. CI hmotové spektrum:  $M+1 = 394$ .

#### Preparativní příklad 30

40

Hydrochlorid 1-hydroxy-8a-nitrodekahydronaftalenu

45



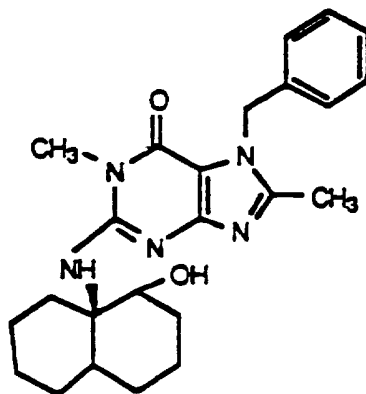
50

K roztoku 8a-nitrodekahydronaftalen-1-onu [P. Dampawan a W. W. Zajac, jr.: Synthesis 545, (1983).] (1,2 g, 6,1 mmol) v methanolu (10 ml) se při 0 °C přidá hydridoboritan sodný (0,09 g). Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Po půl hodině se přidá ether a 1N kyselina chlorovodíková. Organická vrstva se vysuší a zahustí. Odparek se rozpustí v ethanolu (50 ml) a přidá se k Raneyově niklu (1,2 g, hmotnost za mokra). Směs se vloží do atmosféry vodíku (422 kPa) při 55 °C. Po 24 hodinách se zfiltruje celitem a filtrát se zahustí ve vakuu. Odparek se rozpustí v

etheru, přidá se suchý chlorovodík v methanolu a titulní sloučenina se izoluje jako bezbarvá sraženina, EI hmotové spektrum:  $M^+ = 169$ .

### 5 Preparativní příklad 31

2-(1-Hydroxydekahydronaftalen-8 $\alpha$ -ylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on



Titulní sloučenina z preparativního příkladu 30 se nechá zreagovat s 2-chlor-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-onem postupem podle preparativního příkladu 29. Získá se tak titulní sloučenina, FAB hmotové spektrum:  $M^+ = 422$ .

### Preparativní příklad 32

2 $\beta$ -Amino-2 $\alpha$ -methylcyklopentanol

A. K methylesteru 1-methyl-2-oxocyklopentankarboxylové kyseliny (20,0 g, 128 mmol) v tetrahydrofuranu (800 ml) se po částech přidá tri-terc.butoxylithiumaluminiumhydrid (40,7 g, 160 mmol). Reakční směs se míchá jednu hodinu. Potom se roztřepe mezi diethylether a 1,0N kyselinu chlorovodíkovou. Vysušením a zahuštěním se získá methylester 1-methyl-2-hydroxycyklopentankarboxylové kyseliny, z větší části 1 $\beta$ -methyl-2 $\beta$ -hydroxy-isomer, jako olejovitá látka.

B. Shora uvedený ester se spojí s 250 ml 1,0N hydroxidu sodného a 250 ml methanolu. Po 24 hodinách se zahustí a roztřepe se mezi ethylacetát a 1,0N kyselinu chlorovodíkovou (nasycená chloridem sodným). Vysušením a odpařením se získá 1-methyl-2-hydroxycyklopentankarboxylová kyselina, z větší části 1 $\beta$ -methyl-2 $\beta$ -hydroxy-isomer, jako vlhká pevná látka.

C. Shora uvedená kyselina se spojí s triethylaminem (2,68 g, 36,5 mmol kyseliny; 5,00 g, 34,7 mmol triethylaminu) a difenylfosforylazidem (10,0 g, 36,5 mmol) v toluenu (100 ml). Směs se zahřívá jednu hodinu na 80 °C, potom se nechá ochladit, přidá se benzylalkohol (3,93 g, 3,65 mmol) a výsledná směs se vaří 18 hodin pod zpětným chladičem. Po ochlazení, odpaření rozpouštědla a roztřepání mezi ethylacetát a 1,0N hydrogenuhličitan sodný se organická fáze oddělí, vysuší a zahustí. Získá se tak olej. Chromatografií na silikagelu, eluce směsí diethyletheru s hexanem v poměru 1 : 1 se získá 2 $\alpha$ -methyl-2 $\beta$ -(fenylmethoxykarbonylamino)cyklopentanol jako olej.

D. Shora uvedený karbamát (2,50 g, 10,0 mmol) se třepe s 10% palladiem na uhlí (0,6 g) v methanolu v atmosféře vodíku za tlaku 422 kPa. Po dvou hodinách se reakční směs zfiltruje,

zahustí a získá se tak 2 $\beta$ -amino-2 $\alpha$ -methylcyklopentanol jako olej.

#### Preparativní příklad 33

##### 1(R),2(R)-2-Amino-2-methylcyklopentanol

- A. Kyselina z preparativního příkladu 32B (10,8 g) v diethyletheru (110 ml) se nechá zreagovat s (R)-(+)- $\alpha$ -methylbenzylaminem (5,42 g) v diethyletheru (70 ml). Vytvořená sraženina se izoluje a rozpustí se ve vroucí směsi methylenchloridu s methanolem v poměru 10 : 1 (400 ml). Směs se oddestiluje na objem 200 ml, nechá se ochladit a pevná látka se izoluje. Produkt se rekrystaluje ze směsi dichlormethanu (60 ml) s methanolem (25 ml) postupným oddestilováním se současným přidáváním dichlormethanu (95 ml) na konečný objem 60 ml. Potom se směs nechá ochladit. Izoluje se tak (R)-(+)- $\alpha$ -methylbenzylaminová sůl 1(R),2(R)-1-methyl-2-hydroxycyklopentankarboxylové kyseliny jako pevná látka, teplota tání 172 až 173 °C,  $[\alpha]_D^{25} = -4,9^\circ$  (ethanol). Sůl se roztřepe mezi diethylether a 1,0N kyselinu chlorovodíkovou. Vysušením a zahuštěním se získá 1(R),2(R)-1-methyl-2-hydroxycyklopentankarboxylová kyselina jako pevná látka, teplota tání 70 až 71 °C.
- B. Shora uvedená kyselina se zpracuje analogickým způsobem, jako v preparativním příkladu 32C. Získá se tak 1(R), 2(R)-2-methyl-2-(fenylmethoxykarbonylamino)cyklopentanol jako olej.

- C. Shora uvedený karbamát se zpracuje analogickým způsobem, jako shora v preparativním příkladu 32D. Získá se tak 1(R),2(R)-2-amino-2-methylcyklopentanol jako olej.

#### Preparativní příklad 34

##### 2 $\beta$ -Amino-2 $\alpha$ -methylcyklohexanol

- A. Ethylester 1-methyl-2-oxocyklohexankarboxylové kyseliny se nechá zreagovat analogickým způsobem, jako je shora popsáno v preparativním příkladu 32A. Získá se tak ethylester 1-methyl-2-hydroxycyklohexankarboxylové kyseliny, z větší části 1 $\beta$ -methyl-2 $\beta$ -hydroxy-isomer jako olej.
- B. Shora uvedený ester (4,97 g, 26,7 mmol) se spojí s 80 ml 1,0N hydroxidu sodného a 80 ml ethanolu. Po 40 hodinách se reakční směs zahustí a roztřepe se mezi ethylacetát a 1,0N kyselinu chlorovodíkovou (nasycenou chloridem sodným). Vysušením a oddestilováním rozpouštědla se získá 1-methyl-2-hydroxycyklohexankarboxylová kyselina, z větší části 1 $\beta$ -methyl-2 $\beta$ -hydroxy-isomer, jako béžová pevná látka. Překrystalováním ze směsi diethyletheru s hexanem se získá čistý isomer jako bílá pevná látka, t.t. 97 °C.
- C. Shora uvedená kyselina (2,00 g, 12,7 mmol) se spojí s triethylaminem (1,40 g, 13,9 mmol) a difenylfosforylazidem (3,82 g, 13,9 mmol) v toluenu (40 ml). Tato směs se zahřívá jednu hodinu na 100 °C, potom se nechá ochladit a rozpouštědlo se z větší části oddestiluje. Roztřepáním odparku mezi ethylacetát a 1,0N hydrogenuhličitan sodný, promytí vodou, vysušení a zahuštění poskytne pevnou látku. Rekrystalizací ze směsi diethyletheru s hexanem se získá 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 a  $\alpha$ hexahydro-3 $\alpha\beta$ -methyl-2(3H)benzoxazon jako bílá pevná látka, t.t. 107 až 109 °C.
- D. Shora uvedený karbamát (1,10 g, 7,09 mmol) se zahřívá s 20% hydroxidem draselným (50 ml) čtyři hodiny k varu pod zpětným chladičem. Vysušením a oddestilováním rozpouštědla se získá 2 $\beta$ -amino-2 $\alpha$ -methylcyklohexanol jako gumovitá látka.



## Preparativní příklad 35

2-(2 $\beta$ -Hydroxy-1 $\beta$ -methylcyklopentylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on

- 5 Aminoalkohol z preparativního příkladu 32 (1,10 g, 9,6 mmol) a 2-chlor-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on (2,75 g, 9,6 mmol) se spojí s N-methylpyrrolidinonem (5,0 g) a diisopropylethylaminem (5,2 g). Směs se zahřívá v zatavené nádobě 40 hodin na 140 °C. Potom se ochladí a roztřepe se mezi ethylacetát a vodu. Po vysušení a zahuštění se získá olej, který se chromatografuje na silikagelu, eluce směsí 4 % methanolu s methylenchloridem. Získá se tak
- 10 titulní sloučenina jako pěna, FAB hmotové spektrum: M+1 = 368.

Jestliže se aminoalkohol z preparativního příkladu 33 nechá zreagovat podobným způsobem, získá se 2-(2(R)-hydroxy-1(R)-methylcyklopentylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako pěna, FAB hmotové spektrum: M+1 = 368.

15 Jestliže se podobným způsobem nechá zreagovat aminoalkohol z preparativního příkladu 34, získá se tak 2-(2 $\beta$ -hydroxy-1 $\beta$ -methylcyklohexylamino)-1,8-dimethyl-7-(fenylmethyl)purin-6-on jako pěna, FAB hmotové spektrum: M+1 = 382.

- 20 V další části tohoto spisu jsou popsány farmaceutické prostředky.

Sloučeniny obecného vzorce I a I' se mohou kombinovat s vhodným farmaceutickým nosičem. Přípravují se tak farmaceutické prostředky, vhodné pro parenterální nebo orální podávání. Takové farmaceutické prostředky jsou užitečné při léčení kardiovaskulárních a plicních

25 onemocnění, jako je například hypertenze u savců a bronchospasmus.

Efektivní denní antihypertenzivní dávka (ED<sub>50</sub>) sloučenin podle tohoto vynálezu je typicky v rozsahu asi 1 až asi 100 mg/kg tělesné hmotnosti savce, podávané v jedné nebo v rozdělených dávkách. Přesnou dávku, která má být podávána, lze stanovit klinicky. Tato dávka závisí na tom,

30 kde leží příslušná sloučenina ve shora uvedeném cíťovaném rozmezí, dále také na věku, hmotnosti a stavu pacienta.

Při léčení lidí, kteří léčení potřebují, při léčení hypertenze nebo bronchospasmu, se mohou sloučeniny podle tohoto vynálezu podávat v rozmezí dávek asi 10 až asi 500 mg na pacienta,

35 obecně několikrát za den, za předpokladu, že celková denní dávka je od asi 10 do asi 2000 mg na den.

Prostředky podle tohoto vynálezu se mohou podávat orálně nebo parenterálně. Mezi typické injektovatelné prostředky patří roztoky a suspence. Mezi typické orální formulace patří tablety,

40 tobolky, sirupy, suspence a elixíry. Používají se také mechanické dodávací systémy, například transdermální dávkové formy.

Příklady typických přijatelných farmaceutických nosičů ve shora popsaných prostředcích jsou cukry, jako je například laktóza, sacharóza, manitol a sorbitol, škroby, jako je například

45 kukuřičný škrob, škrob tapioky a bramborový škrob, celulóza a deriváty, jako je například sodná sůl karboxymethylcelulózy, ethylcelulóza a methylcelulóza, fosforečnany vápenaté, jako je například hydrogenfosforečnan vápenatý a fosforečnan vápenatý, síran sodný, síran vápenatý, polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol, kyselina stearová, stearáty kovů alkalických zemin, jako je například stearát hořečnatý a stearát vápenatý, kyselina stearová, stearáty kovů alkalických

50 zemin, jako je například stearát hořečnatý a stearát vápenatý, kyselina stearová, rostlinné oleje, jako je například podzemnicový olej, olej z kokosových ořechů, sezamový olej, olivový olej a kukuřičný olej, neiontová, kationtová a aniontová povrchově aktivní činidla, polymery ethylenglykolu, beta-cyklodextriny, mastné alkoholy, hydrolyzované obilné pevné látky a také

jiná netoxická slučitelná plnidla, vaziva, dezintegrační činidla, pufrý, ochranná činidla, antioxidační činidla, mazadla, ochucovací činidla a podobná činidla, obvykle používaná ve farmaceutických prostředcích.

- 5 Následují typické příklady orálních a parenterálních prostředků, v nichž se pojem "činná složka" týká sloučeniny obecného vzorce I nebo I'.

10 Tobolka, která obsahuje jako účinnou složku hydrochlorid (+)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-oktahydro-2,5-dimethyl-3H-pentaleno[6a',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-onu se připravuje z následujících složek:

| tobolka           | množství | (mg)  |
|-------------------|----------|-------|
| účinná složka     | 250,0    | 125,0 |
| laktóza           | 173,0    | 86,5  |
| kukuřičný škrob   | 75,0     | 37,5  |
| stearát hořečnatý | 2,0      | 1,0   |
| celkem            | 500,0    | 250,0 |

15 Směs účinné složky a laktózy s kukuřičným škrobem se míchá do stejnoměrného promíchání. Do výsledného prášku se vmíchá stearát hořečnatý. Směs se vloží do vhodně tvarovaných dvoudílných tobolek z tvrdé želatiny.

| tobolka               | množství           | (mg)  |
|-----------------------|--------------------|-------|
| účinná složka         | 250,0              | 125,0 |
| laktóza               | 161,0              | 80,5  |
| kukuřičný škrob       | 12,0               | 6,0   |
| voda (na 1000 tablet) | 120 ml (odpaří se) | 60 ml |
| kukuřičný škrob       | 75,0               | 37,5  |
| stearát hořečnatý     | 2,0                | 1,0   |
| celkem                | 500,0              | 250,0 |

20 Účinná složka se míchá s laktózou do stejnoměrného promíchání. Menší množství kukuřičného škrobu se smíchá s vodou, přidá se výsledná pasta kukuřičného škrobu, vše se pak míchá tak dlouho, dokud se nevytvoří jednotná vlhká hmota. Přidá se zbývající kukuřičný škrob a směs se míchá, dokud se nezískají jednotné granule. Granule se prosijí vhodným mlecím strojem s použitím síta z nerezavějící oceli s oky o velikosti 17 mm. Granule se suší ve vhodné sušicí peci, dokud se nezíská žádaný obsah vlhkosti. Vysušené granule se melou vhodným mlecím strojem s použitím síta z nerezavějící oceli s oky o velikosti 1,19 mm. Produkt se smíchá se stearátem  
25 hořečnatým. Z výchozí směsi se vylisují tablety o žádaném tvaru, tloušťce, tvrdosti a dezintegraci.

| injektovatelný roztok              | mg/ml  |
|------------------------------------|--------|
| účinná složka                      | 5,00   |
| methylester p-hydroxybenzoové kys. | 0,80   |
| propylester p-hydroxybenzoové kys. | 0,10   |
| dvojsodná sůl EDTA                 | 0,10   |
| monohydrát kyseliny citronové      | 0,08   |
| dextróza                           | 40,0   |
| voda pro injekci (množství do)     | 1,0 ml |

30 Estery kyseliny p-hydroxybenzoové se po částech rozpustí ve vodě pro injekci za teploty v rozmezí mezi 60 °C a 70 °C. Roztok se ochladí na 20 °C až 30 °C. Přidají a rozpustí se všechny

další excipienty a účinná složka. Upraví se konečný objem roztoku, roztok se zfiltruje, steriluje se sterilizační membránou a naplní se do sterilních nádobek.

V následující části tohoto spisu je popsána biologická aktivita polycyklických guaninů.

5

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou užitečné pro inhibici fosfodiesterázových enzymů. Je známo, že tyto fosfodiesterázové enzymy hydrolyzují cGMP v hladkých svaích. Vysoké hladiny cGMP souvisejí s uvolňováním vaskulárního hladkého svalu a s následným souvisejícím snížením krevního tlaku. Předpokládá se tedy, že inhibováním těchto fosfodiesterázových enzymů hladiny cGMP ve svaích se buď udržují nebo zvyšují s následujícím snížením krevního tlaku. In vivo antihypertenzivní aktivita se stanovuje orálně na spontánně hypertenzivních kryších (SHR).

10

Inhibice fosfodiesterázy in vitro: Sloučeniny byly vyhodnocovány na inhibici dvou fosfodiesterázových enzymů, které hydrolyzují cyklický guanosin-monofosfát (cGMP). První enzym, fosfodiesteráza závislá na kalcium-kalmodulinu (CaM-PDE), je částečně vyčištěný enzym, získaný z homogenátů hovězí aorty a vyčištěný chromatografií na DEAE-celulóze a afinitní chromatografií. Enzym je několikrát aktivován Ca-kalmodulinem a je selektivní pro cGMP, i když také hydrolyzuje cAMP. Druhý enzym, cGMP fosfodiesteráza (cGMP-PDE), je homogenní enzym, získaný z hovězích plic a vyčištěný chromatografií na iontoměníči, gelovou filtrací a odstředováním gradientem sacharózy. cGMP-PDE je vysoce selektivní na cGMP. Homogenáty hovězí aorty, primární kultury endoteliálních buněk hovězí aorty a buňky vaskulárního hladkého svalu obsahují enzym s vlastnostmi, které jsou velmi podobné plicnímu isozymu.

15

20

Enzymová analýza se provádí pomocí "Biomek Automated Pipetting Station". Sloučeniny se rozpustí v destilované vodě nebo v dimethylsulfoxidu a zředí se 10 % dimethylsulfoxidu. Sloučeniny se testují v několika koncentracích v logaritmických intervalech, typicky na konečnou koncentraci 0,1, 1,0, 10 a 100  $\mu\text{M}$ .

25

Analýzy obsahují následující složky:

30

1  $\mu\text{M}$  substrátu  $^3\text{H}$ -cGMP

50 mM Tris-HCl, pH 7,5, 5 mM  $\text{MgCl}_2$

0,5 mg/ml alkalické fosfatázy hadího jedu

35

0,1  $\mu\text{M}$  kalmodulinu a 1 mM  $\text{CaCl}_2$  (pouze pro CaM-PDE)

Analýzy se začínají tím, že se přidá enzym a zastaví se přidáním 10 mM isobutylmethylxanthinu, obecného inhibitoru fosfodiesterázy. Analýza se provádí 25 minut za teploty místnosti. Tím se dosáhne 5 až 10% hydrolyzy substrátu. Negativně nabitě substráty se pak oddělí od guanosinu navázáním na anexovou pryskyřici (AGI-X8) a odstředováním nebo filtrací. Produkt se kvantitativně vyhodnotí spočtením scintilací, tj. počtem impulzů za minutu (cpm), zbývajícího rozpuštěného materiálu. Inhibice v procentech se vypočte podle následující rovnice:

40

$$\% \text{ inhibice} = 100 - [(\text{počet impulzů sloučeniny} - \text{počet impulzů prázdného pokusu}) / (\text{počet impulzů kontroly} - \text{počet impulzů prázdného pokusu}) \cdot 100]$$

45

Aktivita se vyjadřuje jako hodnota  $\text{IC}_{50}$ , tj. koncentrace potřebná pro inhibování aktivity enzymu z 50 %.

50

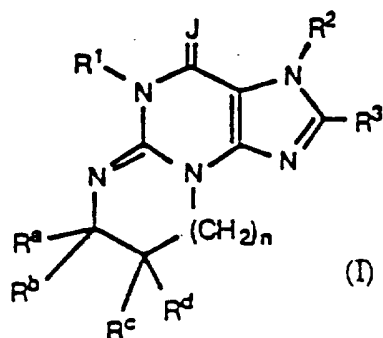
Antihypertenzivní aktivita u krys: Schopnost sloučenin podle tohoto vynálezu snižovat krevní tlak lze stanovovat in vivo u vědomě spontánně hypertenzivních krys (SHR). SHR samci byly získány z Taconic Farms, Germantown, New York; jsou přibližně 16 až 18 týdnů starí, když se anestetizují etherem. Kaudální (ventrální ocasní) arterie se kanyluje polyethylenovou trubicí (PE

- 50). Krevní tlak a srdeční tep se zaznamenávají tak, jak to popisuje Baum T. a spol.: J. Cardiovasc. Pharmacol. 5, 655 až 667 (1983). Krysy se umístí do plastických válcovitých klecí, kde rychle přijdou k vědomí. Krevní tlak a srdeční tep se nechají stabilizovat přibližně 90 minut před podáním sloučeniny. Sloučeniny se podávají orálně jako roztoky nebo suspence v 0,4% vodném methylcelulózovém vehikulu (ředidle) jehlou. Sloučenina nebo 0,4% vodné methylcelulózové vehikulum se podává v objemu 4 ml/kg SHR, které byly přes noc upevněny. Aktivita se vyjadřuje jako snížení středního krevního tlaku (MBP) v kPa. Změny, indukované sloučeninou, se srovnávají se změnami vzhledem k příslušné skupině, již bylo podáváno placebo.
- 10 Aktivita polycyklických guaninů

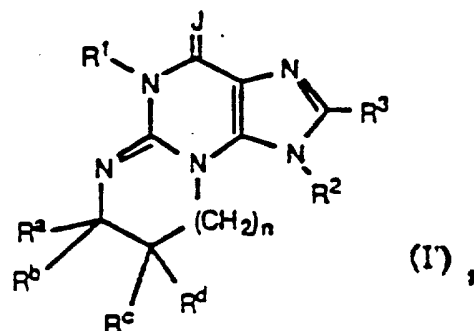
| příklad číslo | PDE IC <sub>50</sub> |           | SHR antihypertenzivní |                               |
|---------------|----------------------|-----------|-----------------------|-------------------------------|
|               | CaM (μM)             | cGMP (μM) | dávka (mpk)           | pokles stř. krev. tlaku (kPa) |
| 1             | 0,3                  | 0,4       | 25                    | 4,00                          |
| 3             | 0,1                  | 1,4       | 25                    | 2,93                          |
| 9             | 0,6                  | 0,2       | 25                    | 4,80                          |
| 10            | 0,3                  | 1,0       | 25                    | 6,00                          |
| 12            | 0,2                  | 0,2       | 25                    | 5,07                          |
| 14            | 0,3                  | 0,9       | 25                    | 2,67                          |
| 16            | 0,1                  | 3         | 25                    | 3,07                          |
| 19a           | 3,0                  | 0,3       | 25                    | 5,33                          |
| 20            | 0,04                 | 0,4       | 25                    | 0,80                          |
| 21            | 3,3                  | 0,4       | 25                    | 2,67                          |
| 22            | 0,2                  | 0,2       | 25                    | 2,00                          |
| 28            | 0,2                  | 0,2       | 25                    | 2,53                          |
| 34            | 0,1                  | 0,1       | 25                    | 5,33                          |
| 35            | 0,4                  | 0,3       | 25                    | 5,47                          |
| 34a           | 0,3                  | 0,8       | 25                    | 2,73                          |
| 39            | 0,1                  | 0,1       | 25                    | 5,33                          |
| 41a           | 0,2                  | 0,1       | 25                    | 8,93                          |
|               |                      |           | 10                    | 6,39                          |
|               |                      |           | 5                     | 6,00                          |

## PATENTOVÉ NÁROKY

## 1. Polycyklické guaninové deriváty obecného vzorce I a I'



a



v nichž

J znamená atom kyslíku nebo atom síry,

R<sup>1</sup> znamená atom vodíku, alkylovou skupinu nebo alkylovou skupinu substituovanou aryllovou skupinou nebo hydroxylovou skupinou,

R<sup>2</sup> znamená atom vodíku, aryllovou skupinu, heteroaryllovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, alkylovou skupinu nebo alkylovou skupinu substituovanou aryllovou, heteroaryllovou, hydroxylovou, alkoxy skupinou, aminovou, monoalkylaminovou nebo dialkylaminovou skupinou nebo skupinu obecného vzorce  $-(CH_2)_mTCOR^{20}$ , v němž m znamená číslo od 1 do 6, T znamená atom kyslíku nebo skupinu  $-NH-$  a R<sup>20</sup> znamená atom vodíku, aryllovou skupinu, heteroaryllovou skupinu, alkylovou skupinu nebo alkylovou skupinu substituovanou aryllovou nebo heteroaryllovou skupinou,

R<sup>3</sup> znamená atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, alkoxy skupinu, alkylthioskupinu, alkylovou skupinu, cykloalkylovou, aryllovou, aminosulfonylovou, aminovou, monoalkylaminovou, dialkylaminovou, hydroxyalkylaminovou, aminoalkylaminovou, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu nebo aminokarbonylovou skupinu nebo alkylovou skupinu substituovanou aryllovou skupinou, hydroxylovou skupinou, alkoxy skupinou, aminovou skupinou, monoalkylaminovou skupinou nebo dialkylaminovou skupinou,

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> a R<sup>d</sup> nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu nebo aryllovou skupinu nebo (R<sup>a</sup> a R<sup>b</sup>), (R<sup>c</sup> a R<sup>d</sup>) nebo (R<sup>b</sup> a R<sup>c</sup>) mohou společně tvořit nasycený kruh s pěti až sedmi atomy uhlíku nebo (R<sup>a</sup> a R<sup>b</sup>) společně s (R<sup>b</sup> a R<sup>c</sup>) mohou tvořit nasycený kruh s pěti až sedmi atomy uhlíku, přičemž každý tento kruh popřípadě obsahuje atom síry nebo kyslíku a atomy uhlíku kruhu mohou být popřípadě substituovány jednou nebo více alkenylovými skupinami, alkinylovými skupinami, hydroxylovými skupinami, karboxyskupinami, alkoxykarbonylovými skupinami, alkylovými skupinami nebo alkylovými skupinami substituovanými hydroxylovou skupinou, karboxyskupinami nebo alkoxykarbonylovými skupinami, nebo takový nasycený kruh může mít dva sousední atomy uhlíku, které jsou sdíleny přilehlým aryllovým kruhem, a

n znamená číslo nula nebo jedna,

příčemž

5 alkyl, obsahující alkylovou část monoalkylaminoskupiny, dialkylaminoskupiny, alkylthioskupiny, hydroxyalkylaminoskupiny nebo aminoalkylaminoskupiny, znamená nasycený uhlovodíkový zbytek s přímým řetězcem s 1 až 10 atomy uhlíku, nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek se 3 až 10 atomy uhlíku,

10 cykloalkyl znamená nasycený karbocyklický kruh se 3 až 7 atomy uhlíku, jako je například cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a podobně,

aryl znamená karbocyklický zbytek, obsahující alespoň jeden kruh benzoidního typu, s arylovým zbytkem se 6 až 14 atomy uhlíku, přičemž všechny dostupné substituovatelné uhlíkové atomy  
15 arylového zbytku jsou zamýšleny jako možné body připojení a přičemž uvedený karbocyklický zbytek může být popřípadě substituovaný jedním až třemi zbytky, nezávisle vybranými ze skupiny, zahrnující halogen, C<sub>1-10</sub>alkyl, trifluormethyl, fenyl, hydroxyskupinu, C<sub>1-10</sub>alkoxyskupinu, fenoxyskupinu, aminoskupinu, C<sub>1-10</sub>monoalkylaminoskupinu nebo C<sub>1-10</sub>dialkylaminoskupinu,

20 heteroaryl znamená cyklickou skupinu s alespoň jedním atomem O, S a/nebo N, přerušujícím strukturu karbocyklického kruhu a mající dostatečný počet delokalizovaných pí elektronů k získání aromatické povahy, s aromatickou heterocyklickou skupinou mající 2 až 14 atomů uhlíku,

25 alkoxyskupina znamená alkylový zbytek s 1 až 10 atomy uhlíku, nebo se 3 až 10 atomy uhlíku, jak je definováno shora, kovalentně vázané na atom kyslíku,

30 alkenyl znamená uhlovodíkový zbytek s přímým řetězcem se 2 až 10 atomy uhlíku, nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek se 3 až 10 atomy uhlíku a alespoň jednou dvojnou vazbou uhlík-uhlík, a

alkinyl znamená rovnořetězcový uhlovodíkový zbytek se 2 až 10 atomy uhlíku, nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek se 4 až 10 atomy uhlíku a alespoň jednou trojnou vazbou uhlík-uhlík.

35 2. Polycyklické guaninové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž

R<sup>3</sup> znamená atom vodíku nebo halogenu, alkoxyskupinu, alkylthioskupinu, alkylovou skupinu, cykloalkylovou, arylovou, aminovou, monoalkylaminovou, dialkylaminovou, hydroxyalkylaminovou, aminoalkylaminovou skupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou nebo  
40 aminokarbonylovou skupinu nebo alkylovou skupinu substituovanou arylovou skupinou, hydroxylovou skupinu, alkoxyskupinu, aminovou skupinu, monoalkylovou skupinu nebo dialkylaminovou skupinu a  
45 kde alkyl, cykloalkyl, aryl, alkoxyskupina a ostatní substituenty mají významy uvedené v nároku 1.

3. Polycyklické guaninové deriváty podle nároku 1, kterými jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde všechny substituenty mají význam uvedený v nároku 1.

50 4. Polycyklické guaninové deriváty podle nároku 3, v němž J znamená atom kyslíku.

5. Polycyklické guaninové deriváty podle nároku 3, v němž R<sup>1</sup> znamená metylovou skupinu, R<sup>2</sup> znamená atom vodíku, benzylovou skupinu, 4-chlorbenzylovou skupinu, trimethylacetoxyskupinu,

methylovou skupinu nebo cyklohexylmethylovou skupinu, R<sup>3</sup> znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu a n znamená číslo nula.

6. Polycyklické guaninové deriváty podle nároku 1, v němž (R<sup>a</sup> a R<sup>b</sup>) tvoří nasycený pětičlenný kruh, (R<sup>b</sup> a R<sup>c</sup>) tvoří nasycený pěti-, šesti- nebo sedmičlenný kruh, nebo (R<sup>a</sup> a R<sup>b</sup>) a (R<sup>b</sup> a R<sup>c</sup>) tvoří společně nasycený kruh s pěti až sedmi atomy uhlíku.

7. Polycyklické guaninové deriváty podle nároku 1, zahrnující

- 10 cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methyl-3-(fenylmethyl)cyklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4-on,  
7,8-dihydro-5-methyl-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,  
cis-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-5-methyl-3-(fenylmethyl)-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,  
15 5,7,8,9-tetrahydro-5-methyl-3-(fenylmethyl)pyrimido[2,1-b]purin-4(3H)-on,  
7,8-dihydro-8-fenyl-5-methyl-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,  
20 5',7'-dihydro-5'-methyl-3'-(fenylmethyl)spiro[cyklohexan-1,8'-(8H)-imidazo[2,1-b]purin]-4'-(3'H)-on,  
cis-5,6a,11,11a-tetrahydro-5-methyl-3-(fenylmethyl)indeno[1',2':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on,  
25 5',7'-dihydro-2',5'-dimethyl-3'-(fenylmethyl)spiro[cyklohexan-1,7'-(8'H)-imidazo[2,1-b]purin]-4'(3'H)-on,  
7,8-dihydro-2,5,7,7,8(R,S)-pentamethyl-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,  
30 cis-5,6a,7,11b-tetrahydro-5-methyl-3-(fenylmethyl)indeno[2',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on,  
5'-methyl-3'-(fenylmethyl)-spiro[cyklopentan-1,7'-(8'H)-(3'H)-imidazo[2,1-b]purin]-4'(5'H)-on,  
35 7,8-dihydro-2,5,7,7-tetramethyl-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5'H)-on,  
7,8-dihydro-7(R)-fenyl-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,  
40 7,8-dihydro-2,5-dimethyl-3,7(R)-bis(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,  
(±)-7,8-dihydro-2,5-dimethyl-7-ethyl-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,  
6a(S)-7,8,9,10,10a(R)-hexahydro-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,  
45 6a(R),7,8,9,10,10a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,  
50 7,8-dihydro-2,5-dimethyl-7(R)-isopropyl-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,  
7,8-dihydro-2,5,7(R)-trimethyl-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,

- cis-7,7a,8,9,10,10a-hexahydro-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)-3H-cyklopenta[5,6]pyrimido[2,1-b]-  
purin-4(5H)-on,
- 7,8-dihydro-2,5-dimethyl-7(S)-(1-methylpropyl)-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-  
on,
- 7,8-dihydro-2,5-dimethyl-7(R)-(2-methylpropyl)-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-  
on,
- 7,8-dihydro-2,5-dimethyl-7(R,S)-(methoxykarbonyl)-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4-  
(5H)-on,
- 7,8-dihydro-2,5-dimethyl-7(R,S)-(1-propyl)-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,
- 7,8-dihydro-2,5-dimethyl-7(S)-(1-methylethyl)-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-  
on,
- 7,8-dihydro-2,5,7,7,8(R,S)-pentamethyl-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,
- 5,7,8,9-tetrahydro-2,5,7,9(R,S)-pentamethyl-3-(fenylmethyl)-pyrimido[2,1-b]purin-4(3H)-on,
- 5,6a(R),7,8,9,9a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)-cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-  
4(3H)-on,
- 5,6a(S),7,8,9,9a(R)-hexahydro-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)-cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-  
4(3H)-on,
- cis-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-  
on,
- 5',7'-dihydro-2',5'-dimethyl-3'-(fenylmethyl)spiro[cyklohexan-1,8'-(8H)-imidazo[2,1-b]purin]-  
4'(3'H)-on,
- cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)-cyklohept[6,7]imidazo[2,1-b]purin-4-  
(3H)-on,
- cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methyl-2-ethyl-3-(fenylmethyl)-cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]-  
purin-4(3H)-on,
- cis-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-5-methyl-2-ethyl-3-(fenylmethyl)-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-  
4(5H)-on,
- cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methyl-2-ethyl-3-(fenylmethyl)-cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]-  
purin-4(3H)-on,
- cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methyl-2-fenyl-3-(fenylmethyl)-cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]-  
purin-4(3H)-on,
- cis-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-5-methyl-2-fenyl-3-(fenylmethyl)-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-  
4(5H)-on,
- cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methylcyklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on,
- cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2,5-dimethylcyklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on,



- cis-5,6a(R),7,8,9,9a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on,  
2'-methyl-3'-spiro[cyklopentan-1,7'(8'H)-(3'H)-imidazo-[2,1-b]purin]-4'(5'H)-on,
- 5 7,8-dihydro-2,5-dimethyl-7(R)-(1-methylethyl)-3H-imidazo-[2,1-b]purin-4(5H)-on,  
cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4-  
(3H)-on,
- 10 7,8-dihydro-2,5,7,7-tetramethyl-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,  
7,8-dihydro-2,5-dimethyl-7(S)-(1-methylethyl)-3H-imidazo-[2,1-b]purin-4(5H)-on,  
6a(R),7,8,9,10,10a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,
- 15 5',7'-dihydro-2',5'-dimethylspiro[cyklohexan-1,7'(8'H)-imidazo[2,1-b]purin]-4'(3'H)-on,  
cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methyl-3-(fenylmethyl)cyklopenta[4,5]-imidazo[2,1-b]purin-4-  
(3H)-thion,
- 20 5,6a(R),7,8,9,9a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-  
4(3H)-thion,  
cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methyl-3-(4-chlorfenylmethyl)cyklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]-  
purin-4(3H)-on,
- 25 cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methyl-3-(2-naftylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4-  
(3H)-on,  
5,6a(R),7,8,9,9a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-3-(4-methoxyfenylmethyl)-cyklopent[4,5]imidazo-  
[2,1-b]purin-4(3H)-on,
- 30 cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2,3,5-trimethylcyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on,  
cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2-(hydroxymethyl)-5-methyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo-  
[2,1-b]purin-4(3H)-on,
- 35 cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2-methylthio-5-methyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-  
b]purin-4(3H)-on,  
cis-3,4,5,6a,7,8,9,9a-oktahydro-5-methyl-4-oxo-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]-  
purin-2-karboxylová kyselina,
- 45 methylester cis-3,4,5,6a,7,8,9,9a-oktahydro-5-methyl-4-oxo-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imid-  
azo[2,1-b]purin-2-karboxylové kyseliny,  
cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2-brom-5-methyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]-  
purin-4(3H)-on,
- 50

- cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2-(methylaminosulfonyl)-5-methyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]-imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on,
- 5 cis-1-cyklopentyl-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methyl-cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(1H)-on,
- cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-3,5-bis-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo(2,1-b)purin-4(3H)-on,
- 10 cis-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-3,5-bis-(fenylmethyl)-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,
- cis-3-cyklopentyl-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methyl-cyklopent[4,5]imidazo(2,1-b)purin-4(3H)-on,
- 15 5'-methyl-3'-(fenylmethyl)spiro[cyklopentan-1,7'(8'H)-(3'H)-imidazo[2,1-b]purin]-4'(5'H)-on,
- 2' ,5'-dimethyl-3'-(fenylmethyl)-spiro[cyklopentan-1,7'(8'H)-(3'H)-imidazo[2,1-b]purin]-4'(5'H)-on,
- 20 cis-5,6a(R),7,8,9,9a(S)-hexahydro-5-methyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo(2,1-b)purin-4(3H)-on,
- cis-3-cyklopental-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2,5-dimethylcyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on,
- 25 5'-methyl-2'-trifluormethyl-3'-(fenylmethyl)spiro[cyklopentan-1,7'(8'H)-(3'H)-imidazo[2,1-b]purin-4'(5'H)-on,
- 7,8-dihydro-5,7,7-trimethyl-2-trifluormethyl-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,
- 30 (+/-)-cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-5-methyl-2-trifluormethyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on,
- (+/-)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-oktahydro-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)-3H-pentaleno[6a',1':4,5]-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,
- 35 (+)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-oktahydro-2,5-dimethyl-3-fenylmethyl-3H-pentaleno[6a',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,
- (-)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-oktahydro-2,5-dimethyl-3-fenylmethyl-3H-pentaleno[6a',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,
- 40 (+/-)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-oktahydro-2,5-dimethyl-3H-pentaleno[6a',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,
- 45 (+)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-oktahydro-2,5-dimethyl-3H-pentaleno[6a',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,
- (-)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-oktahydro-2,5-dimethyl-3H-pentaleno[6a',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,
- 50 6a,7,8,9,10,10a,11,12,13,13a-dekahydro-2,5-dimethyl-(3-fenylmethyl)naft[1,8a-d]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,
- 7(R)-cyklohexyl-7,8-dihydro-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on,

- 7(R)-cyklohexyl-7,8-dihydro-2,5-dimethyl-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,  
 7(S)-cyklohexyl-7,8-dihydro-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on,  
 5 7(S)-cyklohexyl-7,8-dihydro-2,5-dimethyl-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,  
 5,6a(R),7,8,9,9a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-3-[(trimethylacetoxymethyl)-cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on,  
 10 5,6a(R),7,8,9,9a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-3-(4-pyridylmethyl)-cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on,  
 5,6a(R),7,8,9,9a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-3-[2-(1-morfolinyl)ethyl]cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on,  
 15 5,6a(R),7,8,9,9a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-3-[acetoxymethyl]cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on,  
 5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2,5,6a-trimethyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on,  
 20 5,6a(R),7(S),8,9,9a-hexahydro-2,5,6a-trimethyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on,  
 5,6a(S),7(R),8,9,9a-hexahydro-2,5,6a-trimethyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on,  
 25 cis-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-2,5,7-trimethyl-3-(fenylmethyl)-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on,  
 30 cis-5,6a,7,8,9,9a-hexahydro-2,5,6a-trimethylcyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on nebo  
 cis-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-2,5,7-trimethyl-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on.  
 35 **8.** Polycyklické guaninové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I a I', v nichž J znamená atom kyslíku, R<sup>1</sup> znamená methyl, R<sup>2</sup> znamená atom vodíku, benzyl, 4-chlorbenzyl, cyklohexylethyl nebo trimethylacetoxymethyl, R<sup>3</sup> znamená atom vodíku nebo alkyl, kterým je methyl nebo ethyl, n znamená číslo nula a (R<sup>a</sup> a R<sup>b</sup>) tvoří nasycený pětičlenný kruh, nebo (R<sup>b</sup> a R<sup>c</sup>) tvoří nasycený pěti-, šesti- nebo sedmičlenný kruh, nebo (R<sup>a</sup> a R<sup>b</sup>) a (R<sup>b</sup> a R<sup>c</sup>) nezávisle na sobě tvoří  
 40 nasycený kruh a každý kruh obsahuje 5 nebo 6 atomů uhlíku.  
**9.** Polycyklické guaninové deriváty podle nároku 1, zahrnující  
 5,6a(R),7,8,9,9a(S)-hexahydro-2,5-dimethyl-3-(fenylmethyl)cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on,  
 45 5,6a(R),7,8,9,9a(S)-hexahydro-2,5-dimethylcyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on,  
 2',5'-dimethyl-3'-(fenylmethyl)-spiro[cyklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin]-4'-(5'H)-on nebo  
 50 (+)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-oktahydro-2,5-dimethyl-3H-pentaleno[6a',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on.

- 5 10. Farmaceutický prostředek pro inhibování fosfodiesterázy, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako účinnou látku obsahuje alespoň jeden z polycyklických guaninových derivátů podle nároků 1 až 9.
11. Farmaceutický prostředek pro uvolňování hladkého svalstva, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako účinnou látku obsahuje alespoň jeden z polycyklických guaninových derivátů podle nároků 1 až 9.
- 10 12. Farmaceutický prostředek s antihypertenzivními nebo bronchodilatačními účinky, **v y - z n a č u j í c í s e t í m**, že jako účinnou látku obsahuje alespoň jeden z polycyklických guaninových derivátů podle nároků 1 až 9.
- 15 13. Polycyklické guaninové deriváty obecného vzorce I a I' podle nároku 1 pro použití jako léčivo pro léčení hypertenze nebo bronchospasmu u savců.
14. Polycyklické guaninové deriváty obecného vzorce I a I' podle nároku 1 pro použití jako léčivo pro udržování hladin 3':5'-cyklického monofosfátu guaninu u savců.

20

---

Konec dokumentu

---

25