

4032/92

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

7717

8 23

56.815/BE

K I V O N A T

Eljárás ~~(a)~~ policiklusos guaninszármazékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

SCHERING CORPORATION, KENILWORTH, New Jersey,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1991. június 20.

Elsőbbsége: 1990. június 21. ^{C21/1} (541,568)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US91/04154

A nemzetközi közzététel száma: WO 91/13717

A találmány tárgyát ^{eljárás} az (I) és (I') általános képletű policiklusos guanin-származékok előállítása ^(képez).

A képletekben

J oxigén- vagy kénatom;

R¹ hidrogénatom, alkilcsoport vagy aril- vagy hidroxicsoporttal szubsztituált alkilcsoport;

R² hidrogénatom, aril-, heteroaril-, cikloalkil-, alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport, ahol a szubsztituen-
sek aril-, heteroaril-, hidrox-, alkoxi-, amino-,
monoalkil-amino- vagy dialkil-aminocsoportok, továbbá
egy $-(CH_2)_mTCOR^{20}$ általános képletű csoport; (amelyben)
($m = 1-6$ egész szám, T oxigénatom vagy -NH-csoport és)
(R²⁰ hidrogénatom, aril-, heteroaril-, alkil- vagy)

(~~aril- vagy heteroarilcsoporttal szubsztituált alkil-~~
~~csoport;)~~

R^3 hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-, alkoxi-,
 alkil-tio-, alkil-, cikloalkil-, aril-, amino-szul-
 fonil-, amino-, monoalkil-amino-, dialkil-amino-,
 hidroxil-alkil-amino-, amino-alkil-amino-, karboxi-,
 alkoxi-karbonil- vagy amino-karbonilcsoport vagy aril-,
 hidroxil-, alkoxil-, amino-, monoalkil-amino- vagy di-
 alkil-aminocsoporttal szubsztituált alkilcsoport;

R^a, R^b, R^c és R^d egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-,
 cikloalkil- vagy arilcsoport; vagy (R^a és R^b) vagy
 (R^c és R^d) vagy (R^b és R^c) 5-7 szénatomos telített gyü-
 rüt képeznek; vagy (R^a és R^b) együtt és (R^b és R^c)
 együtt olyan 5-7 szénatomos telített gyűrűt képez-
 nek, amelyek mindegyike adott esetben tartalmazhat
 egy oxigén- vagy kénatomot és amelyek szénatomjai
 adott esetben szubsztituálva lehetnek; (~~egy vagy több~~)
 (~~alkenil-, alkinil-, hidroxil-, karboxil-, alkoxi-karbo-~~
~~nil-, alkil-; vagy hidroxil-, karboxil- vagy alkoxi-kar-~~
~~bonilcsoporttal szubsztituált alkilcsoporttal; vagy~~
~~egy ilyen telített gyűrűnek lehet két olyan szomszé-~~
~~dos szénatomja, amelyet megoszt egy csatlakozó aril-~~
~~gyűrűvel;)~~ és

n zéró vagy 1.

A találmány tárgyát képezik továbbá a fenti

vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, amelyek szív- és érrendszeri és pulmonális rendellenességek kezelésére alkalmazhatók.



4032/92

KÖZZÉTÉTEL
PÉLDÁNY

77 17

A

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

~~56.815/BE~~

00023

NSRO^S: 107D 487/14
AOK 31/52

Eljárás (u) policiklusos guaninszármazékok és ezeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

SCHERING CORPORATION, KENILWORTH, New Jersey,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók:

NEUSTADT Bernard R., WEST ORANGE,

LINDO Neil A., NEW PROVIDENCE,

MCKITRICK Brian A., BLOOMFIELD,

New Jersey, AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1991. június 20.

(71)

Elsőbbsége: 1990. június 21. (541,568)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US91/04154

A nemzetközi közzététel száma: WO 91/19717

A találmány tárgyát szív- és érrendszeri zavarok valamint tüdőrendellenességek kezelésére használható policiklusos guanin-származékok képezik, valamint az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és eljárás a vegyületek és a készítmények alkalmazására.

A találmány az (I) és (I') általános képletű új policiklusos guanin-származékokra vonatkozik, amelyek képletében

- J oxigén- vagy kénatom;
- R¹ hidrogénatom, alkilcsoport vagy aril- vagy hidroxicssoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- R² hidrogénatom, aril-, heteroaril-, cikloalkil-, alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport, ahol a szubsztituensek aril-, heteroaril-, hidroxil-, alkoxil-, amino-, monoalkil-amino- vagy dialkil-aminocsoportok, továbbá egy $-(CH_2)_mTCOR^{20}$ általános képletű csoport, amelyben m = 1-6 egész szám, T oxigénatom vagy -NH-csoport és R²⁰ hidrogénatom, aril-, heteroaril-, alkil- vagy aril- vagy heteroarilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport;
- R³ hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-, alkoxil-, alkil-tio-, alkil-, cikloalkil-, aril-, amino-szulfonil-, amino-, monoalkil-amino-, dialkil-amino-, hidroxil-alkil-amino-, amino-alkil-amino-, karboxil-, alkoxil-karbonil- vagy amino-karbonil-

csoport vagy aril-, hidroxil-, alkoxil-, amino-, monoalkil-amino- vagy dialkil-amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoport;

R^a, R^b, R^c és R^d egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil- vagy arilcsoport; vagy (R^a és R^b) vagy (R^c és R^d) vagy (R^b és R^c) 5-7 szénatomos telített gyűrűt képeznek; vagy (R^a és R^b) együtt és (R^b és R^c) együtt olyan 5-7 szénatomos telített gyűrűt képeznek, amelyek mindegyike adott esetben tartalmazhat egy oxigén- vagy kénatomot és amelyek szénatomjai adott esetben szubsztituálva lehetnek egy vagy több alkenil-, ^(alkinil-)hidroxil-, karboxil-, alkoxil-karbonil-, alkil- vagy hidroxil-, karboxil- vagy alkoxil-karbonilcsoporttal szubsztituált alkilcsoporttal: vagy egy ilyen telített gyűrűnek lehet két olyan szomszédos szénatomja, amelyet megoszt egy csatlakozó arilgyűrűvel; és

n zéró vagy 1.

Előnyösek az (I) általános képletű vegyületek. J jelentése előnyösen oxigénatom. Ugyancsak előnyös, ha R^1 alkil-, még előnyösebben metilcsoport. R^2 előnyösen hidrogénatom, benzil-, 4-klór-benzil-, ciklohexil-metil- vagy trimetil-acetoxil-metil-csoport. R^3 előnyösen hidrogénatom vagy alkil-, így metil- vagy etilcsoport. Előnyös ha $n = \text{zéró}$. Ugyancsak előnyös ha

(R^a és R^b) telített öttagu gyűrűt képeznek, ha (R^b és R^c) telített, öt-, hat- vagy héttagu gyűrűt képeznek vagy (R^a és R^b) és (R^b és R^c) mindegyike telített gyűrűt képez és mindegyik gyűrűt 5 vagy 6 szénatomot tartalmaz. Ha (R^b és R^c) telített, öt-, hat- vagy héttagu gyűrűt képez, akkor az előnyös sztereokémiai forma (R) az R^b csoportot tartalmazó szénatomon és (S) az R^c csoportot tartalmazó szénatomon.

Az (I) és (I') általános képletű vegyületek mint magas vérnyomás elleni, hörgőtágító és a vérlemezket (trombocitákat) gátló szerek alkalmazhatók. Az (I) és (I') általános képletű vegyületek használhatók a foszfodiészteráz enzim gátlására is. A vaszkuláris foszfodiészteráz gátlása valószínűleg magas vérnyomás elleni hatást idéz elő. Az (I) és (I') általános képletű vegyületek használhatók továbbá mint simaizom-relaxánsok és alkalmasak hörgőszűkület kezelésére. A vegyületek inhibitorhatást tudnak kifejteni a trombocitafunkcióra, és olyan állapotok kezelésére használhatók, amelyeknél előnyös a trombocitafunkció gátlása.

A találmány tárgyát képezik továbbá a gyógyszerkészítmények, amelyek legalább egy (I) vagy (I') általános képletű vegyületet tartalmaznak olyan mennyiségben, amely hatásos inhibitora a foszfodiészteráznak vagy relaxánsa a simaizmoknak. A találmány tárgyát képezik azok a gyógyszerkészítmények is, amelyek az (I) vagy (I') általános képletű vegyületeknek magas vérnyomás

ellen, hörgőtágításhoz vagy a trombociták gátlásához hatásos mennyiségét tartalmazzák.

A találmány tárgyát képezi továbbá az eljárás magas vérnyomás, hörgőszűkület vagy olyan betegségek kezelésére, amelyeknél előnyös a trombociták gátlása emlősökben, oly módon, hogy az ilyen kezelést igénylő emlősnek beadjuk legalább egy (I) vagy (I') általános képletű vegyületnek a fenti betegségek bármelyikének kezelésére alkalmas hatásos mennyiségét.

A találmány tárgyát képezi még az eljárás a guanozin-3',5'-ciklusos-monofoszfát (cGMP) szintek fenntartására emlősökben, oly módon, hogy az emlősnek beadjuk az (I) vagy (I') vegyület azon mennyiségét, amely a cGMP szintek fenntartására vagy növelésére hatásos.

A különböző csoportok közelebbi definíciója az alábbi:

az alkilcsoport 1-10 szénatomos, előnyösen 1-6 szénatomos, telített, egyenes láncu szénhidrogéncsoport vagy 3-10 szénatomos, előnyösen 3-6 szénatomos telített, elágazó láncu szénhidrogéncsoport, például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, hexil-, decil-csoport és hasonló;

az alkoxics csoport a fenti alkilcsoportokat jelenti, amelyek kovalensen kapcsolódnak egy oxigénatomhoz, ilyen például a metoxi-, etoxi-, propoxi-, pentil-oxi-, hexil-

-oxi-, decil-oxicsoport és hasonló;

az alkenilcsoport 2-10 szénatomos egyenes láncu szénhidrogéncsoport vagy 3-10 szénatomos elágazó láncu szénhidrogéncsoport legalább egy szén-szén kettős kötéssel, ilyen például a vinil-, 1-propenil-, 1-butenil-, 2-butenil-, izobutenil-, 1-pentenil-, 2-metil-butenil-, 1-hexenilcsoport és hasonló;

az alkinilcsoport 2-10 szénatomos egyenes láncu szénhidrogéncsoport vagy 4-10 szénatomos elágazó láncu szénhidrogéncsoport, legalább egy szén-szén hármas kötéssel, ilyen például az etinil-, 1-propinil-, 1-butinil-, 1-pentinil-, 2-pentinil-, 1-hexinil-, 2-hexinil-, 3-hexinilcsoport és hasonló;

az alkil-tiocsoport egy fenti alkilcsoport, amely kénatomhoz kapcsolódik;

az arilcsoport legalább egy benzoid-típusu gyűrűt tartalmazó karbociklusos csoport 6-14 szénatommal, amelyben az arilcsoport valamennyi szubsztituálható szénatomja lehetséges pont a kapcsolódásra, ilyen például a fenil-, naftil-, indenil-, indanilcsoport és hasonló, és amelyben a karbociklusos csoport adott esetben 1-3, egymástól független csoporttal szubsztituálva lehet, ilyen csoportok a halogén-, alkil-, trifluor-metil-, fenil-, hidroxil-, alkoxil-, fenoxil-, amino-, monoalkil-amino- vagy dialkil-aminocsoport;

a cikloalkilcsoport 3-7 szénatomos telített

karbociklusos gyűrű, ilyen például a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexilcsoport és hasonló;

a halogénatom fluor-, klór-, bróm vagy jódatom;

a heteroarilcsoport ciklusos csoport, amelyben a karbociklusos gyűrűrendszer legalább egy oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatom szakítja meg, és amely az aromás jelleg biztosításához elegendő számú delokalizált pi elektronnal rendelkezik; az aromás heterociklusos csoport 2-14, előnyösen 2-6 szénatomos, ilyen például a 2-, 3- vagy 4-piridil-, 2- vagy 3-furil-, 2- vagy 3-tienil-, 2-, 4- vagy 5-tiazolil-, 1-, 2-, 4- vagy 5-imidazolil-, 2-, 4- vagy 5-pirimidinil-, 2-pirazinil-, 3- vagy 4-piridazinil-, 3-, 5- vagy 6-/1,2,4-triazinil/-, 3- vagy 5-/1,2,4-tiadiazolil/-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzofuranil-, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-indolil-, 1-, 3-, 4- vagy 5-pirazolil-, 2-, 4- vagy 5-oxazolilcsoport és hasonló;

az amino-szulfonilcsoport amino- vagy 1-6 szénatomos alkil-aminocsoporthoz kapcsolódó szulfonilcsoport, ilyen például az amino-szulfonil-, metil-amino-szulfonil-, dimetil-amino-szulfonilcsoport és hasonló;

a monoalkil-aminocsoport olyan aminocsoport, amelyben az egyik hidrogénatomot egy fenti definíciójú alkilcsoport helyettesíti;

a dialkil-aminocsoport olyan aminocsoport, amelyben mindkét hidrogénatomot egymástól független alkil-

csoportok helyettesítik.

Bizonyos találmány szerinti vegyületek például azok, amelyek bázisos nitrogént tartalmazó csoporttal rendelkeznek, szerves és szervetlen savakkal gyógyszerészetileg elfogadható sókat tudnak képezni. A sóképzéshez megfelelő savak például a sósav, kénsav, foszfor-sav, ecetsav, citromsav, oxálsav, malonsav, szalicilsav, almasav, fumársav, borostyánkősav, aszkorbinsav, maleinsav, metánszulfonsav és a szakember által jól ismert más ásványi és karbonsavak. A sókat úgy képezzük, hogy a vegyület szabad bázisformáját elegendő mennyiségű szükséges savval reagáltatjuk, hogy a szokásos módon sót alkossunk.

Bizonyos találmány szerinti vegyületek savas jellegűek, például azok, amelyek karboxi- vagy fenolos hidroxicsoporthoz tartalmazznak. Ezek a vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sókat képezhetnek. Ilyen sók például a nátrium-, kálium-, kalcium-, alumínium-, arany- és ezüstsók. A vegyületek sókat képezhetnek gyógyszerészetileg elfogadható aminosokkal is, ilyenek például az ammónia, alkil-aminok, hidroxil-alkil-aminok, N-metil-glükamin és hasonlóak.

A találmány szerinti vegyületek az alábbiakban ismertetett többféle preparatív úton előállíthatók. Ezek az előállítási módok variálhatók, valamint alkalmazhatók a szakember által ismert más eljárások is, például a leírásban megemlített különböző referenciák szerintiek,

amelyek preparatív tapasztalatait a jelen leírásba hivatkozással beépítjük.

Az [A] reakcióvázlat szerint először a (IV) általános képletű vegyületeket állítjuk elő, úgy, hogy egy (II) általános képletű vegyületet nitrozáló szerrel, így salétromsavval reagáltatunk, ahogyan azt a szakirodalom ismertette [Arnold Weissberger (ed.): The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs, The Pyrimidines, Interscience Publishers, John Wiley and Sons, New York (1962)], amelynek preparatív tapasztalatait a jelen leírásba hivatkozással beépítjük.

A (VI) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet redukálószerrel hozunk érintkezésbe, például hidrogénnel katalizátor jelenlétében, fémmel sav jelenlétében vagy kéntartalmú redukálószerekkel, így nátrium-ditionittal, amint azt a Weissberger féle fenti irodalmi hely ismerteti.

A (VIII) általános képletű vegyületek a (VI) általános képletű vegyületek redukatív alkilezésével állíthatók elő, oly módon, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet egy karbonilvegyülettel reagáltatunk, és az így kapott köztiterméket katalitikus hidrogénezéssel redukáljuk a fentiek szerint vagy egy hidrid redukálószerrel, például nátrium-ciano-bór-hidriddel a szakirodalomban leírt módon [Mary Fieser and Louis

Fieser: Reagents for Organic Synthesis, Vol. 1-13, John Wiley and Sons, New York (1979-88)], amelynek preparatív tapasztalatait a jelen leírásba hivatkozással beépítjük.

A (XIV) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy ciklizáljuk az adduktumot, amit egy (VIII) általános képletű vegyületből és egy karbon-sav-származékból, így egy $R_3C(OCH_3)_3$ általános képletű ortoészterből képeztünk a szakirodalomban leírt módon [Weissberger, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs, The Fused Pyrimidines, Vol.2. Purines, Interscience Publishers, John Wiley and Sons, New York (1967)]].

A (XVI) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében X klór- vagy brómatom, úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XIV) általános képletű vegyületet egy halogenidet képző reagenssel, így foszfor-triklorid-oxiddal halogeniddé alakítunk a szakirodalomban leírt módon [Weissberger, The Fused Pyrimidines (lásd fent)]].

A (XIX) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (XVI) általános képletű vegyületet egy (XVIII) általános képletű aminoalkohollal aminálunk, adott esetben megfelelő savelvonó szer, így trietil-amin jelenlétében, ismert vagy hasonló eljárások szerint [Weissberger, The Fused Pyrimidines (lásd fent)]]. Egy kiváltképpen jól használható eljárás

feleslegben vett diizopropil-etil-amint alkalmaz oldószerben, így N-metil-pirrolidinonban, 100-150°C hőmérsékleten.

Az (I) általános képletű vegyületeket a (XIX) általános képletű vegyületekből állítjuk elő gyűrűzárással, megfelelő dehidratáló szert, így szulfinil-kloridot vagy trifenil-foszfin-dibromidot használva, ismert vagy hasonló eljárások szerint [Fieser and Fieser (lásd fent)]/.

Azokat az (I) és (I') általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^1 vagy R^2 benzil- vagy szubsztituált benzilcsoport, átalakíthatjuk olyan megfelelő (I) vagy (I') általános képletű köztitermékeké, amelyek képletében R^1 vagy R^2 hidrogénatom. Az átalakítást hidrogenolizissel végezzük, például hidrogénnel, palládium katalizátor jelenlétében. Az (I) és (I') általános képletű megfelelő köztitermékeket, amelyek képletében R^1 vagy R^2 hidrogénatom, átalakíthatjuk olyan (I) és (I') általános képletű vegyületekké, amelyek képletében R^1 vagy R^2 nem-hidrogén[~]szubsztituensek. Az átalakítást megfelelő bázis jelenlétében egy R^1Y vagy R^2Y általános képletű alkilezőszerrel végezzük, amelyben Y kilépő csoport, például halogénatom vagy szulfonát-, így mezilát- vagy triflát- vagyis [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi-csoport.

A [B] és [C] reakcióvázlatok szerint a (XXI) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő,

hogy egy (XX) általános képletű 2,6-diklór-purin-származékot egy R^5OH általános képletű benzil-alkohollal - a képletben R^5 benzil- vagy szubsztituált benzilcsoport - megfelelő bázis, így nátrium-hidrid és oldószer, így dimetil-formamid vagy tetrahidrofurán jelenlétében reagáltatunk. A (XXI) általános képletű vegyületet egy R^2Y általános képletű vegyülettel - a képletben R^2 és Y a már említett jelentésűek - reagáltatjuk bázis, így kálium-karbonát és oldószer, így dimetil-formamid jelenlétében. Így a (XXII) és (XXX) általános képletű monoklórozott purinok keverékét kapjuk. Ezeket a vegyületeket azután a szokásos eljárásokkal, így kromatográfiával vagy kristályosítással szétválasztjuk.

A [B] reakcióvázlat szerint egy (XXII) általános képletű vegyületet egy savval, így egy HX általános képletű savval - a képletben X klór- vagy brómatom - reagáltatunk szerves savban, így ecetsavban, így egy (XXIII) általános képletű vegyületet kapunk. A (XXIII) általános képletű vegyületet azután egy R^1Y^1 általános képletű vegyülettel - a képletben R^1 a fenti jelentésű és Y^1 kielépő csoport, ami azonos lehet bármely jelentésével - reagáltatjuk bázis, így litium-hidroxid jelenlétében, dimetil-formamidban a szakirodalomban leírt módon [D]. Ranganathan and F. Farooqui, Tet. Lett. 25, 5701 (1984)], így egy (XVI) általános képletű vegyületet kapunk. A (XVI) általános képletű vegyületet az [A] reakcióvázlatnál leírtak szerint a szükséges (I) általános képletű vegyületté

alakíthatjuk. Hasonló módon, a [C] reakcióvázlat szerint az (I') általános képletű vegyületek előállíthatók az [A] és [B] reakcióvázlatoknál leírtak szerint.

Azokat az (I) vagy (I') általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^3 alkil-, halogén-, alkil-tio-, karboxi- vagy alkoxi-karbonilcsoport, úgy állíthatjuk elő, hogy az 1. műveletben egy olyan (I) vagy (I') általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^3 hidrogénatom, reagáltatunk egy bázissal, így litium-diizopropil-amiddal (LDA), megfelelő oldószerben, így tetrahidrofuránban. A 2. műveletben az 1. műveletből származó adduktumot az R^3 csoportot adó megfelelő elektrofil reagenssel kezeljük, így halogénnel, például brómmal, így $R^3 = Br$; vagy egy diszulfiddal, például dimetil-diszulfiddal, így $R^3 = CH_3S$, széndioxiddal, ekkor $R^3 = COOH$, metil-jodiddal, így $R^3 = CH_3$ és hasonlókkal [lásd még: H. Hayakawa, K. Haraguchi, H. Tanaka and T. Miyasaka: Chem. Pharm. Bull., 35(1), 72-79 (1987)].

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^3 amino-, monoalkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio- vagy alkoxics csoport, úgy állíthatjuk elő, hogy egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^3 halogénatom, egy aminnal, alkil-merkaptiddal vagy alkoxiddal reagáltatva a megfelelő (I) általános képletű amino-, alkil-tio- vagy alkoxi-

vegyületet képezzük [Weissberger, The Fused Pyrimidines (lásd fent)].

A kéntartalmu (I) és (I') általános képletű vegyületeket - amelyek képletében $J = S$ - úgy állítjuk elő, hogy egy oxigént tartalmazó (I) vagy (I') általános képletű vegyületet ($J = O$) szulfuráló szerrel, így foszfor-pentaszulfiddal vagy Lawesson-regenssel reagáltatunk a szakirodalomban leírtak szerint [J. March, Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, 3rd Edition, John Wiley and Sons, New York, (1985) pp. 793-795], amelynek preparatív tapasztalatait a jelen leírásba hivatkozással beépítjük.

Az [A] reakcióvázlaton feltüntetett (XVIII) általános képletű amino-alkoholok ismertek vagy ismert eljárások szerint előállíthatók [Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 2nd Edition, Vol. 1, Part D., pp. 34-37], amelynek preparatív tapasztalatait a jelen leírásba hivatkozással beépítjük.

A [D] reakcióvázlat szerinti (XVIIIa) általános képletű vegyületek azt az esetet képviselik, amikor (R^a és R^b) és (R^b és R^c) telített gyűrűt képeznek, $R^b = CH$ és $n = \text{zéró}$. Ezek a vegyületek a [D] reakcióvázlat szerint állíthatók elő, a képletekben $p = 2$ vagy 3 és R^a , R^c és R^d a már említett jelentésűek. Az (LIII) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (LI) általános képletű vegyületet egy (LII) általános

képletű fémorganikus reagenssel, így Grignard-reagenssel vagy cink-réz reagenssel kezelünk a szakirodalom szerint [E. J. Corey et al., Journal of American Chemical Society, 6294 (1978); P. Knochel et al., Journal of Organic Chemistry, 5200 (1989)], amelyek preparatív tapasztalatait a jelen leírásba hivatkozással beépítjük.

Az (LIV) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (LIIV) általános képletű vegyületet alkoholban egy protonsavval, például toluolszulfonsavval vagy metanolban sósavval kezelünk a visszafolytatás hőmérsékletén, majd tovább kezeljük egy protonsav vizes oldatával oldószerben, így sósavval tetrahidrofuránban. Ezt követi a bázisos kezelés, például kálium-karbonáttal alkoholos oldószerben, így metanolban, így kapjuk az (LIV) általános képletű vegyületet.

A (XVIIIa) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (LIV) általános képletű vegyületet redukálószerrel kezelünk, például Raney nikkell jelenlétében hidrogénezünk vagy nátrium-bór-hidriddel alkoholos oldószerben, például metanolban redukálunk. Ha R^d jelentése hidrogénatom, akkor a (XVIIIa) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk úgy, hogy egy (LIV) általános képletű vegyületet oxidálószerrel, így piridinium-klór-kromáttal (PCC) kezelünk, így egy (LV) általános képletű ketont kapunk, majd ezt redukálószerrel, így egy bór-hidriddel alkoholos oldószerben redukáljuk és megfelelő katalizátor, például Raney nikkell

jelenlétében hidrogénezzük, így kapjuk a megfelelő (XVIIIa) általános képletű vegyületet.

A találmány szerinti tipikus vegyületek előállítását a példákkal szemléltetjük, anélkül, hogy a találmány oltalmi körét ezekre korlátoznánk.

1. példa

cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-5-metil-3-benzil-ciklopenta-
[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4-on

3,0 g (8,8 mmol) 2-[transz-(2-hidroxi-ciklopentil)-
-amino]-1-metil-7-benzil-purin-6-on 150 ml metilén-di-
kloriddal készített oldatához 3,2 g (27 mmol) szulfinil-
-kloridot adunk. Az oldatot éjszakán át keverjük, hideg
2n nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, szárítjuk, és az ol-
dószert bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatogra-
fáljuk, 98:2 arányu metilén-diklorid/metanol keverékkel
eluálva. Így habszerű szilárd anyagot kapunk.

FAB MS: $M+1 = 322$.

2. példa

7,8 - Dihidro-5-metil-3-benzil-3H-imidazo[2,1-b]purin-
-4(5H)-on

Az 1. példa szerint járunk el, a kiindulási anyag
2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-1-metil-7-benzil-purin-6-on.
Igy kapjuk a cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag
alakjában.

EI MS: $M^+ = 281$.

3. példa

cisz-6a,7,8,9,10,10a-Hexahidro-5-metil-3-benzil-3H-benz-
imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on

Az 1. példa szerint járunk el, a kiindulási anyag
2-[transz-(2-hidroxi-ciklohexil)-amino]-1-metil-7-benzil-
-purin-6-on. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet fehér
hab alakjában.

EI MS: $M^+ = 335$.

4. példa

5,7,8,9-Tetrahidro-5-metil-3-benzil-pirimido[2,1-b]purin-
-4(3H)-on-hidroklorid

Az 1. példa szerint járunk el, 2-[(3-hidroxi-
-propil)-amino]-1-metil-7-benzil-purin-6-onból kiindulva.
Így kapjuk a cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag
alakjában.

FAB MS: $M-HCl = 295$.

5. példa

7,8-Dihidro-8-fenil-5-metil-3-benzil-3H-imidazo[2,1-b]pu-
rin-4(5H)-on

Az 1. példa szerint járunk el, 2-[(2-hidroxi-2-
-fenil-etil)-amino]-1-metil-7-benzil-purin-6-onból kiin-
dulva. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet szintelen ra-
gacsos anyag alakjában.

FAB MS: $M+1 = 358$.

6. példa

5',7'-Dihidro-5'-metil-3'-benzil-spiro[ciklohexán-1,8'-
-(8H)-imidazo[2,1-b]purin]-4'(3'H)-on

Az 1. példa szerint járunk el, a kiindulási anyag
2-{[(1-hidroxi-ciklohexil)-metil]-amino}-1-metil-7-benzil-
-purin-6-on. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet fehér,
szilárd anyag alakjában.

CI MS: M+1=350.

7. példa

cisz-5,6a,11,11a-Tetrahidro-5-metil-3-benzil-indeno[1',2':
4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

Az 1. példa szerint járunk el, a kiindulási anyag
a 2-[(2-hidroxi-1-indanil)-amino]-1-metil-7-benzil-purin-
-6-on. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet habszerű szilárd
anyag alakjában.

CI MS: M+1=374.

Ha az 1. példa szerint eljárva a megfelelő amino-
alkoholt használjuk, akkor a következő vegyületeket kapjuk:

7A8

5',7'-Dihidro-2',5'-dimetil-3'-benzil-spiro{ciklohexán-
-1,7'(8'H)-imidazo[2,1-b]purin}-4'(3'H)-on

A termék csaknem fehér szilárd anyag.

EI MS: M+=363.

7A9

7,8-Dihidro-2,5,7,7,8(R,S)-pentametil-3H-imidazo[2,1-b]-
purin-4(5H)-on

A termék fehér szilárd anyag.

EI MS: M^+ = 247.

8. példa

cisz-5,6a,7,11b-Tetrahidro-5-metil-3-benzil-indeno[2',1':
4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

Az 1. példa szerint járunk el, a kiindulási anyag a 2-[(1-hidroxi-2-indanil)-amino]-1-metil-7-benzil-purin-6-on. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag alakjában.

CI MS: $M+1$ = 370.

9. példa

cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-2,5-dimetil-3-benzil-ciklo-
penta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4-(3H)-on

Az 1. példa szerint járunk el, a kiindulási anyag a 2-[transz-(2-hidroxi-ciklopentil)-amino]-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet csaknem fehér szilárd anyag alakjában.

CI MS: $M+1$ = 336.

Az 1. példa szerint eljárva, de a megfelelő amino-alkoholt használva, kapjuk a következő vegyületeket:

9A3

5'-metil-3'-benzil-spiro[ciklopentán-1,7'(8'H)-(3'H)-
-imidazo[2,1-b]purin]-4'(5'H)-on

A termék csaknem fehér szilárd anyag.

CI MS: $M+1 = 336$.

9A4

7,8-Dihidro-2,5,7,7-tetrametil-3-benzil-3H-imidazo[2,1-b]-
purin-4(5'H)-on

A termék fehér habszerű szilárd anyag.

CI MS: $M+1 = 324$.

9A5

7,8-Dihidro-7(R)-fenil-2,5-dimetil-3-benzil-3H-imidazo-
[2,1-b]purin-4(5H)-on

A termék csaknem fehér szilárd anyag.

CI MS: $M+1 = 372$; $[\alpha]^{26} = +44,4^\circ$.

9A6

7,8-Dihidro-2,5-dimetil-3,7(R)-dibenzil-3H-imidazo-
[2,1-b]purin-4(5H)-on

A termék barnás színű szilárd anyag.

EI MS: $M+ = 385$; $[\alpha]_D^{23,5} = +11,6^\circ$.

9A7

(+)-7,8-Dihidro-2,5-dimetil-7-etil-3-benzil-3H-imidazo-
[2,1-b]purin-4(5H)-on

A termék barnás színű szilárd anyag.

CI MS: $M+1 = 324$.

9A8

6a(S)-7,8,9,10,10a(R)-hexahidro-2,5-dimetil-3-benzil-3H-
-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on, (-) enantiomer

A termék barnás színű hab.

CI MS: M+1 = 350; $[\alpha]_D^{26} = -79,1^\circ$.

9A9

6a(R)-7,8,9,10,10a(S)-hexahidro-2,5-dimetil-3-benzil-3H-
-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on, (-) enantiomer

Csaknem fehér habszerű szilárd anyag.

CI MS: M+1 = 350; $[\alpha]_D^{26} = +83,0$.

9A10

7,8-Dihidro-2,5-dimetil-7(R)-izopropil-3-benzil-3H-
-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on, (+) enantiomer

Barnás színű szilárd anyag.

CI MS: M+1 = 338; $[\alpha]_D^{26} = +64,8^\circ$.

9A11

7,8-Dihidro-2,5,7(R)-trimetil-3-benzil-3H-imidazo[2,1-b]-
purin-4(5H)-on

A termék fehér szilárd anyag.

CI MS: M+1 = 310; $[\alpha]_D^{26} = +79,4^\circ$.

9A12

cisz-7,7a,8,9,10,10a-Hexahidro-2,5-dimetil-3-benzil-3H-
-ciklopenta[5,6]pirimido[2,1-b]purin-4(5H)-on

Barnás színű habszerű szilárd anyag.

CI MS: M+1 = 350.

9A13

7,8-Dihidro-2,5-dimetil-7(S)-(1-metil-propil)-3-benzil-
-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on

Kristályos szilárd anyag.

FAB MS: $M+1 = 352$; $[\alpha]_D^{24} = -60,8^\circ$.

9A14

7,8-Dihidro-2,5-dimetil-7(R)-(2-metil-propil)-3-benzil-
-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on

Tiszta ragacsos anyag.

CI MS: $M+1 = 352$; $[\alpha]_D^{24} = +73,1^\circ$.

9A15

7,8-Dihidro-2,5-dimetil-7(R,S)-(metoxi-karbonil)-3-
-benzil-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on

Barnásszinű hab.

FAB MS: $M+1 = 354$.

9A16

7,8-Dihidro-2,5-dimetil-7(R,S)-1-propil-3-benzil-3H-
-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on

Barnásszinű szilárd anyag.

CI MS: $M+1 = 338$.

9A17

7,8-Dihidro-2,5-dimetil-7(S)-izopropil-3-benzil-
-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on

Fehér habszerű szilárd anyag.

CI MS: $M+1 = 338$; $[\alpha]_D^{23,5} = -65,6^\circ$.

9A18

7,8-Dihidro-2,5,7,7,8(R,S)-pentametil-3-benzil-3H-
-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on

Csaknem fehér szilárd anyag.

EI MS: $M^+ = 337$.

9A19

5,7,8,9-Tetrahidro-2,5,7,9(R,S)-pentametil-3-benzil-
-pirimido[2,1-b]purin-4(3H)-on

Fehér szilárd anyag.

EI MS: $M^+ = 351$.

10. példa

5,6a(R),7,8,9,9a(S)-Hexahidro-2,5-dimetil-3-benzil-ciklo-
penta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H-on), (+) - enantiomer

Az 1. példa szerint járunk el, kiindulási anyag-
 ként 2-[(2(R)-hidroxi-1(R)-ciklopentil)-amino]-1,8-di-
 metil-7-benzil-purin-6-on-t használva. Így kapjuk a cím
 szerinti vegyületet, amely fehér szilárd anyag.

CI MS: $M+1 = 336$; $[\alpha]_D^{26} = +122,4^\circ$.

11. példa

5,6a(S),7,8,9,9a(R)-Hexahidro-2,5-dimetil-3-benzil-ciklo-
penta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on, (-) - enantiomer

A vegyületet az 1. példa szerint, 2-[(2(S)-hidroxi-
 -1(S)-ciklopentil)-amino]-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on-
 ból kiindulva állítjuk elő. Így kapjuk a cím szerinti

vegyületet fehér szilárd termék alakjában.

CI MS: $M+1 = 336$; $[\alpha]_D^{26} = -122,4^\circ$.

12. példa

cisz-6a,7,8,9,10,10a-Hexahidro-2,5-dimetil-3-benzil-3H-
-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on

A vegyületet az 1. példa szerint állítjuk elő,
2-[transz-(2-hidroxi-ciklohexil)-amino]-1,8-dimetil-7-
-benzil-purin-6-on kiindulási anyagból. Így kapjuk a
cim szerinti vegyületet fehér szilárd anyag alakjában.
CI MS: $M+1 = 350$.

13. példa

5',7'-Dihidro-2',5'-dimetil-3'-benzil-spiro[ciklohexán-
-1,8'-(8H)-imidazo[2,1-b]purin-4'(3'H)-on

Az 1. példa szerint járunk el, a kiindulási anyag
a 2-{[(1-hidroxi-ciklohexil)-metil]-amino}-1,8-dimetil-
-7-benzil-purin-6-on. Így kapjuk a cim szerinti vegyüle-
tet barnás habszerű szilárd anyag alakjában.
CI MS: $M+1 = 364$.

14. példa

cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-2,5-dimetil-3-benzil-ciklo-
hepta[6,7]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

Az 1. példa szerint járunk el, a kiindulási anyag
a 2-[transz-(2-hidroxi-cikloheptil)-amino]-1,8-dimetil-
-7-benzil-purin-6-on. Így kapjuk a cim szerinti vegyületet

halványsárga hab alakjában.

FAB MS: $M+1 = 364$.

15. példa

cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-5-metil-2-etil-3-benzil-
-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

Az 1. példa szerint járunk el, a kiindulási anyag a 2-[transz-(2-hidroxi-ciklopentil)-amino]-8-etil-1-metil-7-benzil-purin-6-on. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet barnásszínű szilárd anyag alakjában.

EI MS: $M+ = 349$.

16. példa

cisz-6a,7,8,9,10,10a-Hexahidro-5-metil-2-etil-3-benzil-
-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on

Az 1. példa szerint járunk el, a kiindulási anyag a 2-[transz-(2-hidroxi-ciklohexil)-amino]-8-etil-1-metil-7-benzil-purin-6-on. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet halványsárga szilárd anyag alakjában.

CI MS: $M+ 1 = 364$.

Az 1. példa szerint eljárva, de a megfelelő amino-alkoholt használva kapjuk a következő vegyületet:

16A1

cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-5-metil-2-etil-3-benzil-
-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

A termék barnásszínű szilárd anyag.

EI MS: $M + = 349$.

17. példa

cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-5-metil-2-fenil-3-benzil-
-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

Az 1. példa szerint járunk el, a kiindulási anyag a 2-[transz-(2-hidroxi-ciklopentil)-amino]-1-metil-8-fenil-7-benzil-purin-6-on. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet fehér szilárd termék alakjában.

FAB MS: M+1 = 398.

17a. példa

cisz-6a,7,8,9,10,10a-Hexahidro-5-metil-2-fenil-3-benzil-
-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on

Az 1. példa szerint járunk el, a kiindulási anyag a 2-[transz-(2-hidroxi-ciklohexil)-amino]-1-metil-8-fenil-7-benzil-purin-6-on. Így kapjuk a cím szerinti vegyületeket mint fehér habot.

FAB MS: M+1 = 412.

18. példa

cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-5-metil-ciklopenta[4,5]imida-
zo[2,1-b]purin-4(3H)-on

0,3 g (0,93 mmol) cisz-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-benzil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4-ont szobahőmérsékleten körülbelül 4 bar nyomáson, 125 ml etanolban, 0,4 g Pearlman katalizátor jelenlétében hidrogénezünk. A katalizátort kiszűrjük, az oldószert el-

távolítjuk, és a maradékot átkristályosítjuk. Fehér szilárd anyagot kapunk.

FAB MS: $M+1 = 232$.

19. példa

cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-2,5-dimetil-ciklopenta[4,5]-imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on-hidroklorid

A 18. példa szerint járunk el, a kiindulási anyag a cisz-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-2,5-dimetil-3-benzil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet mint fehér szilárd anyagot.

EI MS: $M-HCL = 245$.

19a. példa

cisz-5,6a(R),7,8,9,9a(S)-Hexahidro-2,5-dimetil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

A 10. példa szerinti 5,6a(R),7,8,9,9a(S)-hexahidro-2,5-dimetil-benzil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-ont a 18. példa szerint hidrogénezzük, így kapjuk a cím szerinti vegyületet mint fehér szilárd anyagot.

CI MS: $M+1 = 246$; $[\alpha]_D^{23,5} = +153,4^\circ$.

A megfelelő benzil-származékokat hidrogénezzve a 18. példa szerint, a következő vegyületeket kapjuk;

19b

2'-Metil-3'-spiro{ciklopentán-1,7'(8'H)-(3'H)-imidazo[2,1-b]purin}-4'(5'H)-on

A termék fehér szilárd anyag.

CI MS: $M+1 = 260$.

19c

7,8-Dihidro-2,5-dimetil-7(R)-izopropil-3H-imidazo[2,1-b]-
purin-4(5H)-on, (+)-enantiomer

A termék csaknem fehér szilárd anyag.

MS: $M+1 = 248$; $[\alpha]_D^{26} = +84,4^\circ$.

19d

7,8-Dihidro-2,5,7,7-tetrametil-3H-imidazo[2,1-b]purin-
-4(5H)-on

A termék fehér szilárd anyag.

CI MS: $M+1 = 234$.

19e

7,8-Dihidro-2,5-dimetil-7(S)-izopropil-3H-imidazo[2,1-b]pu-
rin-4(5H)-on, (-)-enantiomer

A termék halványsárga szilárd anyag.

CI MS: $M+1 = 248$; $[\alpha]_D^{23} = -88,4^\circ$.

19f

6a(R)7,8,9,10,10a(S)-Hexahidro-2,5-dimetil-3H-benzimidazo-
[2,1-b]purin-4(5H)-on, (+)-enantiomer

A termék csaknem fehér szilárd anyag.

CI MS: $M+1 = 260$; $[\alpha]_D^{22} = +116,3^\circ$.

19g

5',7'-Dihidro-2',5'-dimetil-spiro{ciklohexán-1,7'(8'H)-
-imidazo[2,1-b]purin}-4'(3'H)-on

A termék fehér szilárd anyag.

CI MS: M+1 = 274.

20. példa

cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-5-metil-3-benzil-ciklopenta-
[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-tion

0,16 g (0,5 mmol) cisz-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-
-metil-3-benzil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-
-ont 0,2 g (0,5 mmol) Lawesson-reagenssel kezelünk xilol-
ban éjszakán át. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradé-
kot kovasavgélen kromatografáljuk, az eluálást metilén-
-diklorid/metanol 98:2 arányu keverékével végezve. Így
kapjuk a cím szerinti vegyületet sárga hab alakjában.

FAB MS: M+1 = 338.

20a. példa

5,6a(R)7,8,9,9a(S)-hexahidro-2,5-dimetil-3-benzil-ciklo-
penta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-tion, (+) enantiomer

5,6a(R)7,8,9,9a(S)-hexahidro-2,5-dimetil-3-benzil-
-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-ont a 20. példa
szerint kezelünk, így kapjuk a cím szerinti vegyületet.

FAB MS: M+ = 352.

21. példa

cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-5-metil-3-(4-klór-benzil)-
-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

0,5 g (2,2 mmol) cisz-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4-on dimetil-formamidos oldatát 30°C-on 60%-os nátrium-hidrid (0,1 g = 2,4 mmol) dimetil-formamidos szuszpenziójához csepegtetjük. Amikor a gázfejlődés megszűnt, a reakciókeverékhez 2 ml dimetil-formamidban (0,5 g = 2,4 mmol) 4-klór-benzil-kloridot adunk, és az elegyet 2 órán át 50°C-on tartjuk. A dimetil-formamidot eltávolítjuk, és a maradékot megosztjuk etil-acetát és víz között. Az elegyet szárítjuk, az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot acetonitrilből átkristályosítjuk. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet mint fehér szilárd anyagot.

CI MS: M+ = 356.

22. példa

cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-5-metil-3-(ciklohexil-metil)-
-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

A 21. példa szerint járunk el, (bróm-metil)-ciklohexánt használva, így kapjuk a cím szerinti vegyületet. A termék csaknem fehér hab.

FAB MS: M+1 = 328.

23. példa

cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-5-metil-3-(2-naftil-metil)-
-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

A 21. példa szerint járunk el, 2-(bróm-metil)-naf-
 talint használva, így kapjuk a cím szerinti vegyületet
 fehér habszerű szilárd anyag alakjában.

FAB MS: $M+1 = 372$.

A 21-23. példa szerint eljárva de a megfelelő alkil-
 -halogenideket használva, állítjuk elő a következő vegyü-
 leteket:

23A1

5,6a(R),7,8,9,9a(S)-Hexahidro-2,5-dimetil-3-(4-bróm-ben-
zil)-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

A termék sárga kristályos anyag, (+) enantiomer.

EI MS: $M+ = 414$; $[\alpha]_D^{26} = +98,6^\circ$.

23A2

5,6a(R),7,8,9,9a(S)-Hexahidro-2,5-dimetil-3-(4-metoxi-ben-
zil)-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

A termék sárga szilárd anyag, (+) - enantiomer.

CI MS: $M+1 = 366$; $[\alpha]_D^{26} = +116,7^\circ$.

24. példa

cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-2,3,5-trimetil-ciklopenta-
[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

A 21. példa szerint járunk el, de cisz-5,6a,7,8,9,9a-

-hexahidro-2,5-dimetil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on-hidroklorid a kiindulási anyag, és a 4-klór-benzil-klorid helyett metil-jodidot használunk. Az így kapott termék barnásszínű szilárd anyag.

FAB MS: M+1 = 260.

25. példa

cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-2-(hidroxi-metil)-5-metil-3-benzil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

0,3 g (0,93 mmol) cisz-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-benzil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-ont 4 ml tetrahidrofuránban -78°C-on litium-diizopropil-amid-oldathoz (előállítva 0,34 ml diizopropil-aminből 2 ml tetrahidrofuránban és 1,0 ml 2,5M butil-litium-oldatból) adunk. A reakcióelegyet 1 órán át -78°C-on hagyjuk, majd 10 percig formaldehidet buborékoltatunk át rajta. A reakcióelegyet -78°C-on 30 percig keverjük, majd 30 perc alatt szobahőmérsékletre melegítjük, és ecetsavat, sóoldatot és metilén-dikloridot adunk hozzá. A metilén-dikloridos fázist vákuumban koncentrálnak, és a maradékot flash-kromatográfiával tisztítjuk, az eluens 5% metanolt tartalmazó metilén-diklorid. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet, amelynek olvadáspontja 228-229°C.

26. példa

cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-2-(metil-tio)-5-metil-3-benzil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

A 25. példa szerint járunk el, litium-diizopropil-

-amidot és elektrofil reagensként 2,5 ekvivalens dimetil-diszulfidot használva, így kapjuk a cím szerinti vegyületet.

CI MS: $M+1 = 368$.

27. példa

cisz-3,4,5,6a,7,8,9,9a - Oktahidro-5-metil-4-oxo-3-benzil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-2-karbonsav-nátrium-só-dihidrát

A 25. példa szerint járunk el, litium-diizopropilamidot és elektrofil reagensként feleslegben vett széndioxidot használva, így kapjuk a cím szerinti vegyületet.
FAB MS: $M+1 = 324$.

28. példa

cisz-3,4,5,6a,7,8,9,9a-Oktahidro-5-metil-4-oxo-3-benzil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-2-karbonsav-metil-észter

A 27. példa szerinti vegyületet éteres diazo-metánnal kezelve kapjuk a cím szerinti vegyületet, amelynek olvadáspontja 185-186°C.

29. példa

cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-2-bróm-5-metil-3-benzil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

A 25. példa szerint járunk el, 2,5 ekvivalens li-

tium-diizopropil-amidot és elektrofil reagensként 2,5 ekvivalens brómot használva, így kapjuk a cím szerinti vegyületet.

FAB MS: $M+1 = 402, 400$.

29a. példa

cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-2-(metil-amino-szulfonil)-
-5-metil-3-benzil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-
-4(3H)-on

A 25. példa szerint járunk el, litium-diizopropil-amidot, szulfuril-kloridot és vizes metil-amint használva. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet mint szilárd anyagot.

EI MS: $M = 414$.

30. példa

cisz-1-Ciklopentil-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(1H)-on

2-Bróm-1-metil-9-ciklopentil-purin-6-on és 2-klór-1-metil-9-ciklopentil-purin-6-on keverékét (1,4 g) 1,2 g (11 mmol) (+)-transz-2-amino-ciklopentanollal és 1,2 ml trietil-aminnal keverjük 20 ml acetonitrilben, és a reakcióelegyet 12 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazásával melegítjük. Az így kapott keveréket lehűtjük, vákuumban koncentrálnak, és a maradékot 1:1 arányu etil-acetát/tetrahidrofuran és sóoldat között megosztjuk. A szerves fázist vákuumban koncentrálnak, és a maradékot flash-

-kromatográfiával tisztítjuk, az eluens 6% etanolt tartalmazó metilén-diklorid. Így kapjuk a 2-[transz-(2-hidroxi-ciklopentil)-amino]-1-metil-9-ciklopentil-purin-6-ont mint szilárd terméket. A kitermelés 1,4 g.

FAB MS: M+H = 318.

1,3 g (4,1 mm) 2-[transz-(2-hidroxi-ciklopentil)-amino]-1-metil-9-ciklopentil-purin-6-ont és trifenil-foszfín-bromidot (előállítva 1,2 g trifenil-foszfínból és 0,2 ml brómból) 20 ml dimetil-formamidban szobahőmérsékleten 18 órán át keverünk, majd a keveréket 12 órára 70°C-ra melegítjük. A reakciókeveréket ezután lehütjük, a pH-értékét hígított nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával 10-re beállítjuk, és az így kapott oldatot 1:1 arányu etil-acetát tetrahidrofurán keverékkel extraháljuk. A szerves fázist vákuumban koncentrálnak és flash-kromatográfiával tisztítjuk, az eluens 15% etanolt tartalmazó metilén-diklorid. A terméket metilén-diklorid/hexán keverékből átkristályosítjuk, így kapjuk a cím szerinti vegyületet mint szilárd anyagot. Olvadáspontja 194-195°C.

31. példa

cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-3,5-dibenzil-ciklopenta[4,5]-imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

2-[transz-(2-hidroxi-ciklopentil)-amino]-1,7-dibenzil-purin-6-ont az 1. példa szerint ciklizálunk. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet mint csaknem fehér hab-

szerű szilárd anyagot.

CI MS: M+1 = 398.

32. példa

cisz-6a,7,8,9,10,10a-Hexahidro-3,5-dibenzil-3H-benz-
imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on

2-[transz-(2-hidroxi-ciklohexil)-amino]-1,7-
-dibenzil-purin-6-ont az 1. példa szerint ciklizálunk,
így kapjuk a cím szerinti vegyületet barnásszínű hab
alakjában.

CI MS: M+1 = 412.

33. példa

cisz-3-Ciklopentil-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-
-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

2-Bróm-1-metil-7-ciklopentil-purin-6-on és 2-
-klór-1-metil-7-ciklopentil-purin-6-on keverékét (11,4 g),
1,2 g (11 mmol) (+)-transz-2-amino-ciklopentanolt és
1,2 ml trietil-amint 20 ml acetonitrilben 12 órán át visz-
szafolyató hűtő alkalmazásával melegítünk. Az így kapott
keveréket lehűtjük, vákuumban koncentráljuk, és a maradé-
kot megosztjuk etil-acetát és tetrahidrofurán 1:1 arányu
keveréke és sóoldat között. A szerves fázist vákuumban
koncentráljuk, és a maradékot flash-kromatográfiával
tisztítjuk, 6% etanolt tartalmazó metilén-dikloriddal elu-
álva. Így szintelen szilárd termék alakjában kapjuk a
2-[transz-(2-hidroxi-ciklopentil)-amino]-1-metil-7-

ciklopentil-purin-6-ont. A kitermelés 1,4 g.

FAB MS: M+H = 318.

1,3 g (4,1 mmol) 2-[transz-(2-hidroxi-ciklopentil)-
-amino]-1-metil-7-ciklopentil-purin-6-on és trifenil-
-foszfin-dibromid (előállítva 1,2 g trifenil-foszfinból
és 0,2 ml brómból) keverékét 20 ml dimetil-formamidban,
szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük és 6 órán át
70°C-on tartjuk. A reakciókeveréket lehűtjük, pH-értékét
hígított nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával 10-re be-
állítjuk, és az így kapott oldatot etil-acetát/tetrahidro-
furán 1:1 arányu keverékével extraháljuk. A szerves fázist
vákuumban koncentrálnak, és a maradékot flash-kromatográfiá-
val tisztítjuk, az eluens 15% etanolt tartalmazó metilén-
-diklorid. A terméket metilén-diklorid/hexán keverékből
átkristályosítjuk, így kapjuk a cím szerinti vegyületet
mint szilárd anyagot, amelynek olvadáspontja 133-134°C.

34. példa

5'-Metil-3'-benzil-spiro[ciklopentán-1,7'(8'H)-(3'H)-
-imidazo[2,1-b]purin]-4'(5'H)-on

Az 1. példa szerint járunk el, 2-[(2-hidroxi-metil-
-ciklohexil)-amino]-1-metil-7-benzil-purin-6-onból ki-
indulva. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet csaknem fe-
hér szilárd anyag alakjában.

EI MS: M+ = 335.

34a. példa

2',5'-Dimetil-3'-benzil-spiro[ciklopentán-1,7'(8'H)-
 -(3'H)-imidazo[2,1-b]purin-4'(5'H)-on]

Az 1. példa szerint járunk el, 2-[1-hidroximetil-ciklopentil)-amino]-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-ont használva. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet csaknem fehér szilárd anyag alakjában.

EI MS: M+ = 349.

35. példa

cisz-5,6a(R),7,8,9,9a(S)-Hexahidro-5-metil-3-benzil-
 -ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on, (+)-enantiomer

Az 1. példa szerint járunk el, 2-[2(R)-hidroxil(R)-ciklopentil)-amino]-1-metil-7-benzil-purin-6-onból kiindulva. Így kapjuk a cím szerinti (+)-enantiomer vegyületet, amelynek olvadáspontja 145-146°C.

36. példa

cisz-3-Ciklopentil-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-2,5-dimetil-
 -ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on

A 25. példa szerint járunk el, cisz-3-ciklopentil-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-ont és elektrofil reagensként 2,5 ekvivalens metil-jodidot használva. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet.

CI MS: M+1 = 314.

37. példa

A 25. példa szerint eljárva a megfelelő amino-alkoholokat szulfinil-kloriddal kezeljük, így kapjuk a következő ciklusos vegyületeket:

37A1

5'-Metil-2'-trifluor-metil-3'-benzil-spiro{ciklopentán-1,7'(8'H)-(3'H)imidazo[2,1-b]purin}-4'(5'H)-on

A termék fehér szilárd anyag.

FAB MS: M+ = 404.

37A2

7,8-Dihidro-5,7,7-trimetil-2-trifluor-metil-3-benzil-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on

A termék fehér szilárd anyag.

CI MS: M+1 = 378.

37A3

(+/-)-cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-5-metil-2-trifluor-metil-3-benzil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on, (+)-enantiomer

A 25. előállítási példa szerinti 0,9 g (2,2 mmol) amino-alkohol 40 ml metilén-dikloriddal készített oldathoz 0,7 ml (9,2 mmol) szulfinil-kloridot adunk. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A hígított oldatot előbb hideg 2n nátrium-hidroxid-oldattal, majd vízzel mossuk. A szerves fázist szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot kromatografáljuk, az eluens

2% metanolt tartalmazó metilén-diklorid. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag alakjában. A kitermelés 0,61 g.

CI MS: $M+1 = 390$.

38. példa

(+/-)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-Oktahidro-2,5-dimetil-3-benzil-3H-pentaléno[6a',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on

A 29. előállítási példa szerinti vegyületet az 1. példa szerint szulfinil-kloriddal kezeljük, így kapjuk a cím szerinti vegyületet.

CI MS: $M+1 = 376$.

A cím szerinti vegyületet nagynyomású folyadék-kromatográfiával rezolváljuk, királis állófázist (Daicel Chiralcel OD) használva, így kapjuk a cím szerinti vegyület (+) és (-) izomerjeit, ahogyan ezt a 39. és 40. példában ismertetjük.

39. példa

(+)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-Oktahidro-2,5-dimetil-3-benzil-3H-pentaléno[6a',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on, (+)-enantiomer

A 38. példa cím szerinti vegyületét nagynyomású folyadék-kromatográfiával rezolváljuk, királis állófázist (Daicel Chiralcel OD) használva. Az eluens dietil-amin/2-propanol/hexán 0,1:20:80 arányú keveréke. A cím szerinti

vegyületet szilárd termék alakjában kapjuk.

CI MS: $M+1 = 376$.

40. példa

(-)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-Oktahidro-2,5-dimetil-3-benzil-3H-pentaléno[6a',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on, (-)-enantiomer

A 38. példa cím szerinti vegyületét nagynyomású folyadék-kromatográfiával rezolváljuk, királis állófázist (Daicel Chiralcel OD) használva, az eluens dietil-amin/2-propanol/hexán 0,1:20:80 arányú keveréke. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet szilárd anyag alakjában.

CI MS: $M+1 = 376$.

41. példa

(+/-)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-Oktahidro-2,5-dimetil-3H-pentaléno[6a',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on-hidroklorid, (racém)

A 38. példa cím szerinti vegyületét (0,86 g) 0,7 ml tömény sósavat tartalmazó 80 ml etanolban, 1,0 g 20%-os Pearlman katalizátor jelenlétében, körülbelül 4 bar nyomáson hidrogénezzük. 48 óra múlva a reakciókeveréket celiten megszűrjük és szárazra pároljuk. A maradékot vízben feloldjuk és liofilizáljuk, így kapjuk a cím szerinti vegyületet szintelen por alakjában.

FAB MS: $M+1 = 286$.

41a. példa

(+)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-Oktahidro-2,5-dimetil-3H-pentaléno[6a',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on-hidroklorid,
 (+)-enantiomer

A 39. példa szerinti vegyületet a 41. példa szerint kezeljük, így kapjuk a cím szerinti vegyületet mint szintelen port. $[\alpha]_D = +114,3^\circ$ (3 mg/ml etanol).

FAB MS: M+1 = 286.

41b. példa

(-)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-Oktahidro-2,5-dimetil-3H-pentaléno[6a',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on-hidroklorid,
 (-)-enantiomer

A 40. példa szerinti vegyületet a 41. példa szerint kezeljük, így kapjuk a cím szerinti vegyületet mint szintelen port. $[\alpha]_D = -122^\circ$ (1,7 mg/ml metanol).

FAB MS: M+1 = 286.

42. példa

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

A 31. előállítási példa cím szerinti vegyületét az 1. előállítási példa szerint szulfinil-kloriddal kezeljük. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet.

EI MS: M+ = 403.

43. példa

7(R)-Ciklohexil-7,8-dihidro-2,5-dimetil-3-benzil-3H-
-imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on, (+)-enantiomer

2- $\{[$ (2-hidroxi-1(R)-ciklohexil)-etil]-amino $\}$ -1-metil-7-benzil-purin-6-ont dimetil-formamidban 65°C-on 18 órán át trifenil-foszfín-dibromiddal kezelünk. A reakciókeveréket lehűtjük és megosztjuk víz és etil-acetát között. A vizes fázist hígított nátrium-hidroxiddal kezeljük és etil-acetát/tetrahidrofurán 1:1 arányú keverékével extraháljuk. A szerves fázist bepároljuk, és a maradékot kovasavgélen kromatografáljuk, az eluens 6% etanolt tartalmazó metilén-diklorid. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet bézs színű szilárd anyag alakjában.

CI MS: M+1 = 378.

44. példa

7(R)-Ciklohexil-7,8-dihidro-2,5-dimetil-3H-imidazo[2,1-b]-
purin-4(5H)-on-hidroklorid, (+)-enantiomer

A 43. példa szerinti vegyületet a 41. példa szerint kezeljük Pearlman katalizátor jelenlétében. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet por alakjában. $[\alpha]_D^{23} = +46,2^\circ$ (metanol).

FAB MS: M+1 = 288.

45. példa

7(S)-Ciklohexil-7,8-dihidro-2,5-dimetil-3-benzil-3H-
-imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on, (-)-enantiomer

2- {[(2-hidroxi-1(S)-ciklohexil)-etil]-amino }-1-
-metil-7-benzil-purin-6-ont a 43. példa szerint trifenil-
-foszfin-dibromiddal kezelünk. Így kapjuk a cím szerin-
ti vegyületet mint szilárd terméket. Olvadáspontja:
99-101°C.

EI MS: M+ = 377.

46. példa

7(S)-Ciklohexil-7,8-dihidro-2,5-dimetil-3H-imidazo-
/2,1-b/purin-4(5H)-on-hidroklorid, (-)-enantiomer

A 45. példa szerinti vegyületet a 41. példa sze-
rint Pearlman katalizátor jelenlétében kezeljük. Így
kapjuk a cím szerinti vegyületet por alakjában.

$[\alpha]_D^{20,5} = -53,1^\circ$ (metanol).

FAB MS: M+1 = 288.

47. példa

5,6a(R),7,8,9,9a(S)-Hexahidro-2,5-dimetil-3-[(trimetil-
-acetoxi)-metil]-ciklopenta[4,5]imidazo[2,5-b]purin-
-4(3H)-on, (+)-enantiomer

A 19a. példa szerinti 0,28 g (1,1 mmol) 5,6a(R),
7,8,9,9a(S)-hexahidro-2,5-dimetil-ciklopenta[4,5]imidazo-
[2,1-b]purin-4(3H)-ont 4 ml dimetil-formamidban 35°C-on,
6 órán át 0,24 g kálium-karbonáttal és 0,2 ml (1,4 mmol)
klór-metil-pivaláttal kezeljük. A reakciókeveréket le-
hűtjük és szűrjük. A szűrletet megosztjuk sóoldat és
1:1 arányu etil-acetát és tetrahidrofurán között. A

szerves fázist szárítjuk és koncentráljuk, így kapjuk a cím szerinti vegyületet por alakjában.

FAB MS: $M+1 = 360$.

48. példa

5,6a(R),7,8,9,9a(S)-Hexahidro-2,5-dimetil-3-(4-piridil-metil)-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on,
(+)-enantiomer

A 19a. példa szerinti 5,6a(R), 7,8,9,9a(S)-hexahidro-2,5-dimetil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-ont a 47. példa szerint 4-(klór-metil)-piridin-nel kezeljük, így kapjuk a cím szerinti vegyületet por alakjában. Olvadáspont: 169-171°C.

CI MS: $M+1 = 337$.

49. példa

5,6a(R),7,8,9,9a(S)-Hexahidro-2,5-dimetil-3-(1-morfolinil)-etil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on, (+)-enantiomer

A 19a. példa szerinti 5,6a(R),7,8,9,9a(S)-hexahidro-2,5-dimetil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-ont a 47. példa szerint 4-(2-klór-etil)-morfolin-nal kezeljük. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet por alakjában, olvadáspontja 144-145°C.

CI MS: $M+1 = 359$.

50. példa

5,6a(R),7,8,9,9a(S)-Hexahidro-2,5-dimetil-3-(acetoxi-
-metil)-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on,
(+)-enantiomer

A 19a. példa szerinti 5,6a(R),7,8,9,9a(S)-hexa-
hidro-2,5-dimetil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-
-4(3H)-ont a 47. példa szerint bróm-metil-acetáttal kezel-
jük, így kapjuk a cím szerinti vegyületet por alakjában,
olvadáspontja 144-145°C.

CI MS: M+1 = 318.

51. példa

5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-2,5,6a-trimetil-3-benzil-ciklo-
penta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on, racém

Az 1. példa szerint járunk el, 2-[(2β-hidroxi-1β-
-metil-ciklopentil)-amino]-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-ont
használva. A termék bézs színű szilárd anyag, olvadás-
pontja 182-184°C.

52. példa

5,6a(R),7,8,9,9a-Hexahidro-2,5,6a-trimetil-3-benzil-ciklo-
penta[4,5]imidazo[2,1-purin]-4(3H-on), (+)-enantiomer

Az 51. példa szerinti vegyületet nagynyomású folya-
dék-kromatográfiával (Daicel chiralcel OD; hexán/izopropa-
nol/dietil-amin, 80:20:0,1) szétválasztjuk az egyes enan-
tiomerekre. A (+)-enantiomert elválasztjuk másodikként.

A termék sárga szilárd anyag, olvadáspontja 193-195°C;
 $[\alpha]_D^{23} = +38,0^\circ$ (etanol).

A cím szerinti vegyületet előállíthatjuk az 1. példa szerint is, 2-{[(2(R)-hidroxi-1(R)-metil)-ciklopentil]-amino}-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-onból.

53. példa

5,6a(S),7(R),8,9,9a-Hexahidro-2,5,6a-trimetil-3-benzil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on, (-)-enantiomer

Az 52. példában leírt királis kromatográfia a (-)-enantiomert adja mint elsőnek eluált terméket. A termék sárga szilárd anyag, olvadáspontja 194-6°C; $[\alpha]_D^{23} = -38,1^\circ$ (etanol).

54. példa

cisz-6a,7,8,9,10,10a-Hexahidro-2,5,7-trimetil-3-benzil-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on, racém

Az 1. példa szerint járunk el, 2-[(2β-hidroxi-1β-metil-ciklohexil)-amino]-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-ont használva. A cím szerinti vegyületet racém alakban kapjuk. Barnásszinű szilárd anyag, olvadáspontja 159-160°C.

55. példa

cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-2,5,6a-trimetil-ciklopenta-

/4,5/imidazo/2,1-b/purin-4(3H)-on-hidroklorid, racém

A 18. példa szerint járunk el, cisz-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-2,5,6a-trimetil-3-benzil-ciklopenta/4,5/imidazo/2,1-b/purin-4(3H)-ont használva. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag alakjában.

FAB MS: M+1 = 260.

56. példa

cisz-6a,7,8,9,10,10a-Hexahidro-2,5,7-trimetil-3H-benzimidazo/2,1-b/purin-4(5H)-on, racém

A 18. példa szerint járunk el, cisz-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-2,5,7-trimetil-3-benzil-3H-benzimidazo/2,1-b/purin-4(5H)-ont használva. A termék bézs színű szilárd anyag, olvadáspontja 262-264°.

A kiindulási anyagok előállítása

A (II) és (XX) általános képletű kiindulási vegyületek a szakterületen jól ismertek [például a fent említett Weissberger: Pyrimidines és Weissberger: Purines irodalmi helyekről].

Az alábbi előállítási példák a találmány szerinti vegyületek szintéziséhez használható kiindulási anyagok különböző előállítási módjait szemlélteti.

1. előállítási példa

6-Amino-3-metil-5-(benzilidén-amino)-pirimidin-2,4-dion

37,5 g (0,22 mól) 6-amino-3-metil-5-nitrozo-pirimidin-2,4-diont 1,9 g 10%-os palládium/szén és 25 ml 25%-os nátrium-hidroxid-oldat jelenlétében 0,75 liter vízben körülbelül 3,4 bar nyomáson 3 órán át hidrogénezzünk. A hidrogénezett keveréket celiten megsűrjük és 1,5 liter vízzel higitjuk. A pH-értékét ecetsavval 4,5-re beállítjuk, és 35 g (0,34 mól) benzaldehydet adunk a keverékhez. Majd 0,5 kg jeget adunk a keverékhez, a szilárd terméket kiszűrjük, vízzel, majd acetonitrillel mossuk és szárítjuk. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet sárga por alakjában.

2. előállítási példa

6-Amino-3-metil-5-(benzil-amino)-pirimidin-2,4-dion

85 g (0,35 mól) 6-amino-3-metil-5-(benzilidén-amino)-pirimidin-2,4-diont 1,6 liter metilén-diklorid és 1,6 liter metanol keverékéhez adunk. A szuszpenziót keverjük és 21,9 ml (0,35 mól) ecetsavat és 21,9 g (0,35 mól) nátrium-ciano-bór-hidridet adunk hozzá. Az elegyet 1,5 órán át keverjük, majd még 2 ml ecetsavat és 2,0 g nátrium-ciano-bór-hidridet adunk hozzá. További 30 perc múlva az elegyet 35°C hőmérsékletű fürdőben körülbelül 1,6 literre koncentrálnak. A kristályos keveréket lehütjük, szűrjük, a terméket hideg metanollal

mossuk, 15 percig 0,5 liter forrásban lévő metanolban keverjük, lehütjük, szűrjük és szárítjuk, így kapjuk a cím szerinti vegyületet, olvadáspontja 206-218°C.

3. előállítási példa

1-Metil-7-benzil-purin-2,6-dion

24,6 g (0,1 mól) 6-amino-3-metil-5-(benzil-amino)-pirimidin-2,4-dionhoz 125 ml dimetil-formamidban 60°C-on 75 ml (0,45 mól) trietil-ortoformiátot adunk. A reakcióelegyet 5 órára 110°C-ra melegítjük, majd jégben lehütjük, megsűrjük, metanollal és éterrel mossuk. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet, olvadáspontja 268-271°C.

Hasonló módon eljárva, a megfelelő ortoészter alkalmazásával állítjuk elő az alábbi 8-szubsztituált termékeket:

3A 1,8-Dimetil-7-benzil-purin-2,6-dion. Fehér szilárd anyag, olvadáspontja 293-295°C.

3B 8-Etil-1-metil-7-benzil-purin-2,6-dion. Halványsárga szilárd anyag. CI MS: M+1 = 285.

3C 1-Metil-8-fenil-7-benzil-purin-2,6-dion. Fehér szilárd anyag. CI MS: M+1 = 333.

4. előállítási példa

2-Klór-1-metil-7-benzil-purin-6-on

8,0 g (31 mmol) 1-metil-7-benzil-purin-2,6-diont 80 ml foszfor-triklorid-oxidban 7 órán át visszafolyató

hűtő alkalmazásával melegítünk. A reakcióelegyet vákuumban koncentráljuk, a maradékot megosztjuk etil-acetát és jeges víz között, vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk, az eluens metilén-diklorid/metanol 98:2 arányú keveréke. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet hab alakjában. FAB MS: $M+1 = 275$.

A 3. előállítási példa többi anyagait hasonló módon alakítjuk át a megfelelő klór-vegyületekké:

4A 2-Klór-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on. Csaknem fehér szilárd anyag.

EI MS: $M+1 = 290$.

4B 2-Klór-8-etil-1-metil-7-benzil-purin-6-on. Fehér szilárd anyag. FAB MS: $M+ = 303$.

4C 2-Klór-1-metil-8-fenil-7-benzil-purin-6-on. Fehér kristályok. CI MS: $M+1 = 351$.

5. előállítási példa

2-[transz-(2-hidroxi-ciklopentil)-amino]-1-metil-7-benzil-purin-6-on

3,14 g (11,4 mmol) 2-klór-1-metil-7-benzil-purin-6-on, 1,7 g (16,8 mmol) trietil-amin és 4,04 g (39,9 mmol) (+)-transz-2-amino-ciklopentanol keverékét 150 ml acetonitrilben visszafolyatós hűtő alkalmazásával 2 napig melegítjük. A csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet szilárd

anyag alakjában.

FAB MS: M+1 = 340.

Hasonló módon eljárva, de a 4. előállítási példa szerinti klórvegyületet a megfelelő amino-alkohollal kezeelve, állítjuk elő a következő hidroxil-alkil-amino-purinokat:

5.1 2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-1-metil-7-benzil-purin-6-on. Fehér szilárd anyag. FAB MS: M+1 = 300.

5.2 2-[transz-(2-hidroxi-ciklohexil)-amino]-1-metil-7-benzil-purin-6-on. Fehér szilárd anyag.
FAB MS: M+1 = 354.

5.3 2-[(3-hidroxi-propil)-amino]-1-metil-7-benzil-purin-6-on. Fehér szilárd anyag. FAB MS: M+1 = 314.

5.4 2-[(2-hidroxi-2-fenil-etil)-amino]-1-metil-7-benzil-purin-6-on. Fehér szilárd anyag. FAB MS: M+1 = 376.

5.5 2-[(1-hidroxi-ciklohexil)-metil]-amino }-1-metil-7-benzil-purin-6-on. Fehér szilárd anyag.
CI MS: M+1 = 368.

5.6 2-[(2-hidroxi-1-indanil)-amino]-1-metil-7-benzil-purin-6-on. Csaknem fehér szilárd anyag.
CI MS: M+1 = 388.

5.7 2-[(1-hidroxi-2-indanil)-amino]-1-metil-7-benzil-purin-6-on. Csaknem fehér szilárd anyag.
CI MS: M+1 = 388.

5.8 2-[(1-(hidroximetil)-ciklopentil)-amino]-1-metil-7-benzil-purin-6-on. Fehér szilárd anyag.

CI MS: $M+1 = 354$.

5.9 2-[transz-(2-hidroxi-ciklopentil)-amino]-
-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on. Fehér szilárd anyag.

CI MS: $M+1 = 354$.

5.10 2-[(2(R)-hidroxi-1(R)-ciklopentil)-amino]-
-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on, (+)-izomer. Fehér
szilárd anyag. CI MS: $M+1 = 354$; $[\alpha]_D^{26} = +8,3^\circ$.

5.11 2-[(2(S)-hidroxi-1(S)-ciklopentil)-amino]-
-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on, (-)-izomer. Fehér
szilárd anyag. EI MS: $M+ = 353$; $[\alpha]_D^{26} = -8,2^\circ$.

5A2 2-[transz-(2-hidroxi-ciklohexil)-amino]-
-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on. Fehér szilárd anyag.
CI MS: $M+1 = 368$.

5A5 2-{[1-(hidroxi-ciklohexil)-metil]-amino}-
-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on. Fehér szilárd anyag.
CI MS: $M+1 = 382$.

5A9 2-[transz-(2-hidroxi-cikloheptil)-amino]-
-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on. Fehér szilárd anyag.
CI MS: $M+1 = 382$.

5A10 2-{[1-(hidroxi-metil)-ciklopentil]-amino}-
-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on. Csaknem fehér szilárd
anyag. FAB MS: $M+1 = 368$.

5A11 2-{[1-(hidroxi-metil)-izopropil]-amino}-
-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on. Csaknem fehér szilárd
anyag. FAB MS: $M+1 = 341$.

5A12 2-[(1(R)-fenil-2-hidroxi-etil)-amino]-1,8-
-dimetil-7-benzil-purin-6-on. Szintelen habszerű szilárd

anyag. CI MS: $M+1 = 390$; $[\alpha]_D^{26} = +29,2^\circ$.

5A13 2-{[1(R)-benzil-2-hidroxi-izopropil]-amino}-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on. CI MS: $M+1 = 404$; $[\alpha]_D^{26} = +80,1^\circ$.

5A14 2-{[1(R,S)-(hidroxi-metil)-propil]-amino}-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on. Csaknem fehér hab-szerű szilárd anyag. Vékonyréteg-kromatográfia (10% metanol tartalmazó metilén-diklorid): 1 folt, $R_f = 0,5$.

5A15 2-[1(S,2S)-(2-hidroxi-ciklohexil)-amino]-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on. Fehér szilárd hab-szerű anyag. CI MS: $M+1 = 368$.

5A16 2-[1(R,2R)-(2-hidroxi-ciklohexil)-amino]-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on. Fehér hab. CI MS: $M+ = 368$; $[\alpha]_D^{26} = -21,4^\circ$.

5A17 2-{[1-(hidroxi-metil)-2-metil-propil]-amino}-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on, (+)-izomer. CI MS: $M+ = 356$.

5A18 2-{[1-(hidroxi-metil)-etil]-amino}-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on, (-)-izomer. Fehér szilárd anyag. CI MS: $M+ = 327$; $[\alpha]_D^{26} = -1,9^\circ$.

5A19 2-[transz-(2-hidroxi-ciklopentil)-amino]-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on. Barnás színű szilárd anyag. EI MS: $M+ = 367$.

5A20 2-{[1-(hidroxi-metil)-2-metil-butyl]-amino}-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on, (-)-izomer. Fehér szilárd anyag. FAB MS: $M+1 = 370$; $[\alpha]_D^{26} = -52,1^\circ$.

5A21 2-{[1-(hidroxi-metil)-3-metil-butil]-
-amino}-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on, (+)-izomer.
Fehér szilárd anyag. FAB MS: $M+1 = 370$; $[\alpha]_D^{26} = +43,7^\circ$.

5A22 2-{[2-hidroxi-1-(metoxi-karbonil)-etil]-
-amino}-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on. Barnásszinű
szilárd anyag. EI MS: $M+ = 371$.

5A23 2-{[1-(hidroxi-metil)-butil]-amino}-1,8-
-dimetil-7-benzil-purin-6-on. Csaknem fehér szilárd
anyag. CI MS: $M+1 = 356$.

5A24 2-{[1-(hidroxi-metil)-2-metil-propil]-amino}-
-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on, (-)-izomer. Fehér szilárd
anyag. EI MS: $M+ = 355$.

5A25 2-[1,1-dimetil-2-hidroxi-propil]-amino]-
-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on. Barnásszinű hab.
CI MS: $M+ = 355$.

5A26 2-[1,1-dimetil-3(R,S)-hidroxi-butil]-
-amino]-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on. Csaknem fehér
szilárd anyag. FAB MS: $M+1 = 370$.

5A27 2-[1(R)-ciklohexil-2-hidroxi-etil]-amino]-
-1-metil-7-benzil-purin-6-on. Szilárd anyag. $[\alpha]_D^{23,5} = -10,8^\circ$
(metanol).

5A28 2-[1(S)-ciklohexil-2-hidroxi-etil]-amino]-
-1-metil-7-benzil-purin-6-on. Szilárd anyag.
 $[\alpha]_D^{23,5} = +12,1^\circ$ (metanol).

5B 2-[transz-(2-hidroxi-ciklopentil)-amino]-
-8-etil-1-metil-7-benzil-purin-6-on. Fehér szilárd anyag.
CI MS: $M+1 = 368$.

5B2 2-[transz-(2-hidroxi-ciklohexil)-amino]-
-8-etil-1-metil-7-benzil-purin-6-on. Fehér szilárd
anyag. FAB MS: M+1 = 382.

5C 2-[transz-(2-hidroxi-ciklopentil)-amino]-
-1-metil-8-fenil-7-benzil-purin-6-on. Fehér szilárd anyag.
CI MS:M+1 = 416.

5C2 2-[transz-(2-hidroxi-ciklohexil)-amino]-
-1-metil-8-fenil-7-benzil-purin-6-on. Fehér szilárd
anyag. FAB MS: M+1 = 430.

5C3 2-[2(R)-hidroxi-1(R)-ciklopentil)-amino]-
-1-metil-7-benzil-purin-6-on. Olvadáspont: 158-160°C.

6. előállítási példa

6-Amino-3-benzil-2-(metil-tio)-primidin-4(3H)-on

60%-os nátrium-hidrid-diszperzióhoz (1,8 g = 45 mmol) 25 ml dimetil-formamidban 10°C-on 6,3 g (40 mmol) 6-amino-2-(metil-tio)-4-hidroxi-pirimidin 150 ml dimetil-formamiddal készített oldatát csepegtetjük. Amikor a gázfejlődés megszűnik, 7,5 g (44 mmol) benzil-bromidot adunk a reakcióelegyhez és 1,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A dimetil-formamidot eltávolítjuk, és a maradékot etil-acetát és víz között megosztjuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot acetonitrilből átkristályosítjuk, így kapjuk a cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag alakjában.

FAB MS: M+1 = 248.

7. előállítási példa

6-Amino-3-benzil-pirimidin-2,4-dion

2,5 g (10 mmol) 6-amino-3-benzil-2-(metil-tio)-
-pirimidin-4(3H)-ont 40 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid-
-oldatban visszafolyatós hűtő alkalmazásával 4 órán át me-
legítünk. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, az oldatot
megsavanyítjuk, a csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk és
szárítjuk. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet fehér
szilárd termék alakjában.

EI MS: M^+ = 217.

8. előállítási példa

6-Amino-3-benzil-5-nitrozo-pirimidin-2,4-dion

1,1 g (5 mmol) 6-amino-3-benzil-pirimidin-2,4-
-diont 50 ml vízben szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz
0,63 g (9,1 mmol) nátrium-nitritet adunk, 75°C-ra fel-
melegítjük és 2 óra alatt 30 ml vízben oldott 2,6 ml
(45 mmol) ecetsavat adagolunk hozzá. A kivált terméket
kiszűrjük, mossuk és foszfor(V)-oxid felett szárítjuk.
Így narancsszínű szilárd termék alakjában kapjuk a cím
szerinti vegyületet. EI MS: M^+ = 246.

9. előállítási példa

6-Amino-3-benzil-5-(benzilidén-amino)-pirimidin-2,4-dion

6-Amino-3-benzil-5-nitrozo-pirimidin-2,4-diont

az 1. előállítási példa szerint kezelünk. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet mint sárga szilárd anyagot.

EI MS: $M^+ = 320$.

10. előállítási példa

6-Amino-3-benzil-5-(benzil-amino)-pirimidin-2,4-dion

6-Amino-3-benzil-5-(benzilidén-amino)-pirimidin-2,4-diont a 2. előállítási példa szerint redukálunk. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet mint fehér szilárd terméket. CI MS: $M^+ = 322$.

11. előállítási példa

1,7-Dibenzil-purin-2,6-dion

6-Amino-3-benzil-5-(benzil-amino)-pirimidin-2,4-diont a 3. előállítási példa szerint ciklizálunk. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet barnásszinű szilárd anyag alakjában. CI MS: $M^+ = 333$.

12. előállítási példa

2-Klór-1,7-dibenzil-purin-6-on

1,7-Dibenzil-purin-2,6-diont a 4. előállítási példa szerint foszfor-triklorid-oxiddal kezelünk, így kapjuk a cím szerinti vegyületet mint csaknem fehér szilárd anyagot. EI MS: $M^+ = 350$.

13. előállítási példa

2-[Transz-(2-hidroxi-ciklopentil)-amino]-1,7-dibenzil-
-purin-6-on

2-klór-1,7-dibenzil-purin-6-ont az 5. előállítási példában leírtak szerint transz-2-amino-ciklopentanolal kezelünk, így kapjuk a cím szerinti vegyületet barnás-szinű szilárd anyag alakjában. FAB MS: $M+1 = 416$.

14. előállítási példa

2-[Transz-(2-hidroxi-ciklohexil)-amino]-1,7-dibenzil-
-purin-6-on

2-klór-1,7-dibenzil-purin-6-ont az 5. előállítási példában leírtak szerint transz-2-amino-ciklohexanolal kezelünk. Barnásszinű hab alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet. FAB MS: $M+1 = 430$.

15. előállítási példa

2-Klór-6-(benzil-oxi)-purin

0,19 g (1,8 mmol) benzil-alkohol és 60%-os nátrium-hidrid (0,13 g, 3,3 mmol) keverékéhez 8 ml dimetil-formamidban szobahőmérsékleten 0,30 g (1,6 mmol) 2,6-diklór-purint adunk. 1 óra múlva a reakcióelegyet 60°C-ra melegítjük, és ezen a hőfokon tartjuk 18 órán át, majd lehűtjük szobahőmérsékletre és hígított sósav hozzáadásával a pH-értékét 5-re beállítjuk. A reakciókeveréket 1:1 arányu etil-acetát/tetrahidrofuran keverékkel extraháljuk.

A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Szilárd terméket kapunk, ezt etil-acetát/hexán keverékből átkristályosítjuk. A cím szerinti vegyület olvadáspontja 195-196°C.

16. előállítási példa

2-Klór-6-(benzil-oxi)-7-ciklopentil-purin és 2-klór-6-(benzil-oxi)-9-ciklopentil-purin

0,32 g (1,2 mmol) 2-klór-6-(benzil-oxi)-purin, 0,24 g ciklopentil-mezilát és 0,25 g (1,8 mmol) kálium-karbonát keverékét 10 ml dimetil-formamidban 75°C-ra melegítjük ^(18 óra). Ezután a reakciókeveréket lehűtjük szobahőmérsékletre és megosztjuk sóoldat és 1:1 arányu etil-acetát/tetrahidrofurán között. A szerves fázist vákuumban bepároljuk, így szilárd terméket kapunk, amit flash-kromatográfiával tisztítunk, az eluens 40% etil-acetátot tartalmazó hexán. Így a cím szerinti N-9 izomert kapjuk mint szilárd terméket. FAB MS: M+1 = 329. A további eluálás adja az N-7 izomert szilárd alakban. FAB MS: M+1 = 329.

17. előállítási példa

2-Klór-7-ciklopentil-purin-6-on és 2-bróm-7-ciklopentil-purin-6-on

1,0 g (3 mmol) 2-klór-6-(benzil-oxi)-7-ciklopentil-purint 25 ml ecetsavban 33%-os hidrogén-bromiddal kezelünk.

Az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd vákuumban koncentrálnak, és a maradékot vízzel és hexánnal eldörzsöljük. Így a cím szerinti vegyületek keverékét kapjuk szilárd alakban. CI MS: M+1 = 285, 283 és 241, 239.

18. előállítási példa

1-Metil-2-klór-7-ciklopentil-purin-6-on és 1-metil-2-bróm-7-ciklopentil-purin-6-on

2-klór-7-ciklopentil-purin-6-on és 2-bróm-7-ciklopentil-purin-6-on (1,8 g) és 0,38 g litium-hidroxid keverékéhez 20 ml dimetil-formamidban 0°C-on 0,95 ml jóddimetánt adunk. A keveréket 1 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd megosztjuk 1:1 arányu etil-acetát/tetrahidrofurán és sóoldat között. A szerves fázist vákuumban bepároljuk, és a maradékot flash-kromatográfiával tisztítjuk, az eluens 3% etanolt tartalmazó metilén-diklorid. A cím szerinti vegyületek keverékét kapjuk szilárd alakban. Az olvadáspont 140-145°C.

19. előállítási példa

2-Klór-9-ciklopentil-purin-6-on és 2-bróm-9-ciklopentil-purin-6-on

2-klór-6-benzil-oxi-9-ciklopentil-purint a 17. előállítási példa szerint ecetsavban hidrogén-bromiddal kezelünk, így a cím szerinti vegyületek keverékét kapjuk szilárd alakban. CI MS: M+1 = 285, 283 és 241, 239.

20. előállítási példa

1-Metil-2-klór-9-ciklopentil-purin-6-on és 1-metil-2-
-bróm-ciklopentil-purin-6-on

2-klór-9-ciklopentil-purin-6-ont és 2-bróm-9-ciklopentil-purin-6-ont a 18. előállítási példában leírtak szerint metil-jodiddal kezelünk. Így a cím szerinti vegyületek keverékét kapjuk szilárd alakban.

CI MS: $M+1 = 299, 297$ és $255, 253$.

21. előállítási példa

6-Amino-3-metil-5- N -benzil-N-(trifluor-acetil)-amino/-
-pirimidin-2,4-dion

1,23 g (5 mmol) 2. előállítási példa szerinti amint adunk 1,0 ml trifluor-ecetsavanhidrid és 10 ml trifluor-ecetsav keverékéhez. Az elegyet visszafolyatós hűtővel éjszakán át melegítjük. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, hideg vízbe öntjük, a csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Így 1,45 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek vékonyréteg-kromatogramja egy foltot ad.
FAB MS: $M+ = 342$.

22. előállítási példa

1-Metil-7-benzil-8-(trifluor-metil)-purin-2,6-dion

3,4 g (10 mmol) 21. példa szerinti trifluor-acetil-amino-vegyülethez 50 ml dimetil-formamidban 2,7 g (50 mmol) nátrium-metoxidot adunk, és a keverékét

3 órán át 130-150°C-on tartjuk. Ezután a keveréket vízbe öntjük, megsavanyítjuk, a csapadékot kiszűrjük és szárítjuk. Így 2,5 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 211-213°. CI MS: M+1 = 325.

23. előállítási példa

2-Klór-1-metil-7-benzil-8-(trifluor-metil)-purin-6-on

10,0 g (31 mmol) 22. előállítási példa szerinti (trifluor-metil)-purint 100 ml foszfor-triklorid-oxidban 10 órán át melegítünk visszafolyató hűtő alkalmazásával. Ezután a feleslegben lévő reagenst vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot megosztjuk jeges víz és etil-acetát között. A szerves fázist mossuk, szárítjuk, és az oldószert eltávolítjuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk, az eluens 2% metanolt tartalmazó metilén-diklorid. Így 5,1 g cím szerinti vegyületet kapunk barnásszinű szilárd anyag alakjában. CI MS: M+1 = 343.

24. előállítási példa

(+/-)-2- $\sqrt{\text{transz}}$ -(2-hidroxi-ciklopentil)-amino-7-1-metil-7-benzil-8-(trifluor-metil)-purin-6-on

0,86 g (2,5 mmol) 23. előállítási példa szerinti klór-purin, 1,01 g (10 mmol) (+/-)-transz-2-amino-ciklopentanol és 0,6 ml (4,3 mmol) trietil-amin keverékét 10 ml acetonitrilben éjszakán át melegítjük visszafolyató hűtő alkalmazásával. Ezután az oldószert eltávolítjuk,

és a maradékot megosztjuk víz és etil-acetát között. A szerves fázist szárítjuk, az oldószert eltávolítjuk, és a terméket kovasavgélen kromatografáljuk, az eluens 5% metanolt tartalmazó metilén-diklorid. Így 0,91 g cím szerinti vegyületet kapunk mint barnásszinű habot. FAB MS: $M+1 = 408$.

25. előállítási példa

2-{[1-(hidroxi-metil)-ciklopentil]-amino}-1-metil-7-benzil-8-(trifluor-metil)-purin-6-on

A 23. előállítási példa szerinti klór-purint a megfelelő amino-alkohollal kezeljük, így kapjuk a cím szerinti vegyületet. A termék barnásszinű hab. CI MS: $M+1 = 422$.

Hasonló módon állítjuk elő az alábbi vegyületet:

25.1 2-{[1-(hidroxi-metil)-1-metil-etil]-amino}-1-metil-7-benzil-8-(trifluor-metil)-purin-6-on. A termék fehér hab. CI MS: $M+1 = 396$.

26. előállítási példa

2-[2-(2-Nitro-ciklopentil)-etil]-1,3-dioxán

1,8 ml (18,4 mmol) 1-nitro-ciklopentánt 20 ml tetrahidrofuránban -78°C -on cink-réz reagens 33 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához adunk. A reagenst 5,6 g (23 mmol) 2-(2-jód-etil)-1,3-dioxánból, 1,58 g cinkporból, 1,9 g réz(I)-cianidból és 1,7 g litium-

-kloridból állítjuk elő Knochel és munkatársai eljárása szerint [J. Org. Chem. 54, 5200 (1989)]. 15 perc múlva a reakciókeveréket 0°C-ra felmelegítjük 1 órára, majd visszahűtjük -78°C-ra és 2,0 ml ecetsavat adunk hozzá. A reakciókeveréket ezután szobahőmérsékletre melegítjük, 15 ml 1:2 arányu ecetsav - 1n sósav keveréket adunk hozzá és 1 órán át keverjük. A reakciókeveréket megosztjuk etil-acetát és sóoldat között. A szerves fázist bepároljuk, és a maradékot kovasavgélen kromatografáljuk, az eluens 1:3 arányu etil-acetát/hexán. 3,6 g (15,7 mmol) cím szerinti vegyületet kapunk olaj alakjában. CI MS: M+1 = 230.

27. előállítási példa

1-Hidroxi-7-nitro-biciklo[3.3.0]oktán

A 6. előállítási példa szerinti 3,6 g vegyület 200 ml vizmentes metanollal készített oldatához 0,1 g toluolszulfonsavat adunk. A reakcióelegyet 6 órán át visszafolyató hűtővel melegítjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük, 0,1 g nátrium-hidrogén-karbonátot adunk hozzá és szárazra pároljuk. A maradékot 60 ml tetrahidrofurán és 30 ml 0,5n sósav keverékében feloldjuk. 13 óra múlva a tetrahidrofuránt vákuumban lepároljuk, és a maradékot dietil-éter és sóoldat között megosztjuk. Az etil-éteres fázist vizmentes magnézium-szulfáton szűrjük és bepároljuk. A 2,0 g maradékot 50 ml metanolban feloldjuk és 0,14 g vizmentes kálium-karbonátot

adunk hozzá, majd 7 óra múlva 0,15 ml ecetsavat, és az elegyet szárazra pároljuk. A maradékot dietil-éterben feloldjuk és sóoldattal mossuk. Az etil-éteres fázist a szokásos módon feldolgozzuk, így 2,0 g cím szerinti vegyületet kapunk.

CI MS: M+1 = 172.

28. előállítási példa

1-Hidroxi-7-amino-biciklo[3.3.0]oktán

2,8 g 2. példa szerinti vegyületet 40 ml etanolban feloldunk, az oldatot 2 g (nedves súly) Raney nikkellhez adjuk, és az elegyet körülbelül 4 bar nyomáson hidrogénezzük. 48 óra múlva a reakcióelegyet celiten megsűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk. 2,7 g olajat kapunk, ezt dietil-éterben feloldjuk. Az oldathoz vízmentes sósav metanolos oldatát adjuk, és a cím szerinti vegyületet szintelen szilárd termék alakjában kiszűrjük. EI MS: M+ = 141.

29. előállítási példa

2-(1-Hidroxi-biciklo[3.3.0]oktil-7-amino)-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on

10,8 g (60,8 mmol) 28. előállítási példa szerinti vegyület, 21,5 g (74,4 mmol) 2-klór-1-metil-7-benzil-purin-6-on és 40 ml diizopropil-etil-amin keverékét 35 ml 1-metil-2-pirrolidinonon 64 órán át 140°C-on tartjuk.

Ezután a keveréket lehütjük és jeges vízbe öntjük. A kivált csapadékot (22 g) kiszűrjük és kovasavgélen kromatografálva tisztítjuk, az eluens metilén-diklorid/etanol (90:10). Így kapjuk a cím szerinti vegyületet mint szilárd terméket. A kitermelés 14,2 g. CI MS: $M+1 = 394$.

30. előállítási példa

1-Hidroxi-8a-nitro-dekahidronaftalin-hidroklorid

1,2 g (6,1 mmol) 8a-nitro-dekahidronaftalin-1-on [P. Dampawan and W.W. Zajac Jr.: Synthesis, 545 (1983)] 10 ml metanollal készített oldatához 0°C-on 0,09 g nátrium-bór-hidridet adunk és szobahőmérsékletre felmelegítjük. 0,5 óra múlva a reakcióelegyhez étert adunk és 1n sósavat. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 50 ml etanolban feloldjuk, az oldatot 1,2 g (nedves súly) Raney nikkellhez adjuk, és az elegyet 55°C-on, körülbelül 4 bar nyomáson hidrogénezzük. 24 óra múlva az elegyet celiten megsűrjük és szárazra pároljuk. Az így kapott olajat dietil-éterben feloldjuk, az oldathoz vízmentes sósavat adunk metanolban, és a cím szerinti vegyületet mint szintelen csapadékot kiszűrjük. EI MS: $M+ = 169$.

31. előállítási példa

2-[(1-Hidroxi-dekahidronaftalin-8a-il)-amino]-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on

A 30. előállítási példa szerinti vegyületet 2-

-klór-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-onnal kezeljük a 29. előállítási példa szerint. Így kapjuk a cím szerinti vegyületet. FAB MS: M+1 = 422.

32. előállítási példa

2 β -Amino-2 α -metil-ciklopentanol

- A. 20,0 g (128 mmol) metil-(1-metil-2-oxo-ciklopentán)-karboxiláthoz 800 ml tetrahidrofuránban részletekben 40,7 g (160 mmol) litium-tri-terc-butoxi-alumínium-hidridet adunk. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd dietil-éter és 1,0n sósav között megosztjuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk, így kapjuk a metil-(1-metil-2-hidroxi-ciklopentán)-karboxilátot, főképpen az 1 β -metil-2 β -hidroxi-izomert olaj alakjában.
- B. A fenti észtert 250 ml 1,0n nátrium-hidroxid-oldattal és 250 ml metanollal keverjük. 24 óra múlva az elegyet koncentrálnuk, és a maradékot megosztjuk etil-acetát és 1,0n sósav (nátrium-kloriddal telítve) között. A szerves fázist szárítjuk és koncentrálnuk, így kapjuk az 1-metil-2-hidroxi-ciklopentán-karbonsavat, főképpen mint 1 β -metil-2 β -hidroxi-izomert, nedves szilárd termék alakjában.
- C. 5,00 g (34,7 mmol) fenti savat 3,68 g (36,5 mmol) trietil-aminnal és 10,0 g (36,5 mmol) difenil-foszforil-aziddal keverünk 100 ml toluenben. Az elegyet 1 órára 80°C-ra felmelegítjük, hagyjuk lehűlni, 3,93 g

(36,5 mmol) benzil-alkoholt adunk hozzá és 18 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. Ezután a reakciókeveréket hagyjuk lehűlni, bepároljuk, és a maradékot megosztjuk etil-acetát és 1,0n nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk, így olajat kapunk. Ezt az olajat kovasavgélien, dietiléter/hexán 1:1 arányu keverékével kromatografáljuk. Így olaj alakjában kapjuk a 2 α -metil-2 β -(benzil-oxi-karbonil-amino)-ciklopentanolt.

D. 2,50 g (10,0 mmol) fenti karbamátot 150 ml metanolban, 0,6 g 10%-os palládium/szén katalizátorral rázunk körülbelül 4 bar nyomásu hidrogénben. 2 óra múlva az elegyet megsűrjük és bepároljuk, így olaj alakjában kapjuk a 2 β -amino-2 α -metil-ciklopentanolt.

33. előállítási példa

1(R),2(R)-2-Amino-2-metil-ciklopentanol

A. 10,8 g 32.B. előállítási példa szerinti savat 110 ml dietil-éterben 70 ml dietil-éterben oldott 5,42 g (R)-(+)- α -metil-benzil-aminnal kezelünk. A csapadékot kiszűrjük, és metilén-diklorid/metanol (10:1) 400 ml forrásban lévő keverékében feloldjuk. Az elegy térfogatát forralással 200 ml-re csökkentjük, hagyjuk lehűlni, a kivált szilárd anyagot kiszűrjük, 60 ml metilén-diklorid és 25 ml metanol keverékéből átkristályosítjuk forralva, és még 95 ml metilén-dikloridot hozzáadva, a végső tér-

fogat 60 ml. Az elegyet hagyjuk lehűlni, és az 1(R),2(R)-1-metil-2-hidroxi-ciklopentán-karbonsav (R)-(+)- α -metil-benzilaminsóját szilárd termék alakjában kiszűrjük.

Az olvadáspont 172-173°C; $[\alpha]_D^{23} = -4,9^\circ$ (etanol). A sót megosztjuk dietil-éter és 1,0n sósav között. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk, így kapjuk az (R),2(R)-1-metil-2-hidroxi-ciklopentán-karbonsavat mint szilárd terméket, olvadáspontja 70-71°C.

B. A fenti savat a 32.C. előállítási példa szerint kezeljük, így kapjuk az 1(R),2(R)-2-metil-2-benzil-oxi-karbonil-amino)-ciklopentanolt mint olajat.

C. A fenti karbamátot a 32.D. előállítási példa szerint kezelve kapjuk az 1(R),2(R)-2-amino-2-metil-ciklopentanolt olaj alakjában.

34. előállítási példa

2 β -Amino-2 α -metil-ciklohexanol

A. Etil-(1-metil-2-oxo-ciklohexán)-karboxilátot a 32.A. előállítási példában leírtak szerint kezelünk, így kapjuk az etil-(1-metil-2-hidroxi-ciklohexán)-karboxilátot, főképpen mint 1 β -metil-2 β -hidroxi-izomert, olaj alakjában.

B. 4,97 g (26,7 mmol) fenti észtert keverünk 80 ml 1,0n nátrium-hidroxid-oldattal és 80 ml etanollal. 48 óra múlva a reakcióelegyet bepároljuk, és a maradékot

megosztjuk etil-acetát és nátrium-kloriddal telített 1,0n sósav között. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk, így kapjuk az 1-metil-2-hidroxi-ciklohexán-karbonsavat, főképpen mint 1 β -metil-2 β -hidroxi-izomert, bézs színű szilárd anyag alakjában. A terméket dietil-éter/hexán keverékből átkristályosítjuk, így kapjuk a tiszta izomert mint fehér szilárd terméket, olvadáspontja 97°C.

C. 2,00 g (12,7 mmol) fenti savat 40 ml toluolban 1,40 g (13,9 mmol) trietil-aminnal és 3,82 g (13,9 mmol) difenil-foszfóril-aziddal keverünk. Az elegyet 1 órára 100°C-ra melegítjük, hagyjuk kihűlni és koncentrálnak. A maradékot megosztjuk etil-acetát és 1,0n nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között, vízzel mosunk, szárítjuk és bepároljuk. Így szilárd terméket kapunk, ezt dietil-éter/hexán keverékből átkristályosítjuk, így fehér szilárd anyag alakjában kapjuk a 3a α ,4,5,6,7,7a α -hexahidro-3a β -metil-2(3H)-benzoxazolont, amelynek olvadáspontja 107-109°C.

D. 1,10 g (7,09 mmol) fenti karbamátot 50 ml 20%-os kálium-hidroxid-oldattal 4 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazásával forralunk. Ezután hagyjuk az elegyet lehűlni, nátrium-kloriddal telítjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk és koncentrálnak, így kapjuk a 2 β -amino-2 α -metil-ciklohexanol ragacsos anyag alakjában.

35. előállítási példa

2-[(2 β -Hidroxi-1 β -metil-ciklopentil)-amino]-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-on

A 32. előállítási példa szerinti 1,10 g (9,6 mmol) amino-alkoholt és 2,75 g (9,6 mmol) 2-klór-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-ont keverünk 5,0 g N-metil-pirrolidinonnal és 5,2 g diizopropil-etil-aminnal. A reakciókeveréket zárt edényben, 140°C-on 40 órán át melegítjük, majd hagyjuk lehűlni és megosztjuk etil-acetát és víz között. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk, így olajat kapunk. Ezt az olajat kovasavgélen, 4% metanolt tartalmazó metilén-dikloriddal kromatografáljuk, így kapjuk a cím szerinti vegyületet hab alakjában. FAB MS: M+1 = 368.

Hasonló módon eljárva, de a 33. előállítási példa szerinti amino-alkoholt alkalmazva, kapjuk a 2-[(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-ciklopentil)-amino]-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-ont hab alakjában. FAB MS: M+1 = 368.

Hasonló módon eljárva, de a 34. előállítási példa szerinti amino-alkoholt alkalmazva, kapjuk a 2-[(2 β -hidroxi-1 β -metil-ciklohexil)-amino]-1,8-dimetil-7-benzil-purin-6-ont mint habot. FAB MS: M+1 = 382.

Gyógyszerkészítmények előállítása

Az (I) és (I') általános képletű vegyületeket keverhetjük megfelelő gyógyszerészeti hordozókkal, s így

parenterális vagy orális beadásra alkalmas gyógyszerkészítményeket állítunk elő. Ezek a gyógyszerkészítmények használhatók szív- és érrendszeri (keringési) és pulmonális (tüdő) rendellenességek kezelésére. Ilyen betegségek az emlősök magas vérnyomása és hörgőszűkülete.

A vegyületek magas vérnyomás elleni hatásos napi dózisa (ED_{50}) tipikusan körülbelül 1-100 mg/kg emlős testtömeg, egyetlen dózisban vagy osztott dózisokban beadva. A beadásra kerülő pontos dózist az orvos határozza meg, ez függ attól, hogy a speciális vegyület hol foglal helyet az említett tartományban, valamint függ a beteg korától, tömegétől és állapotától.

Magas vérnyomás és hörgőszűkület kezelését igénylő emberek kezelésénél a vegyületek általában beadhatók körülbelül 10-500 mg/beteg dózistartományban, általában naponta többször beadva, s így a teljes napi dózis körülbelül 10-2000 mg.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények beadhatók orálisan vagy parenterálisan. Tipikus injiciálható készítmények az oldatok és szuszpenziók. Tipikus orális készítmények a tabletták, kapszulák, szirupok, szuszpenziók és elixírek. Használhatók mechanikusan beadható rendszerek is, például a bőrön át beadható dózisformák.

A fenti készítményekben használható, tipikusan elfogadható gyógyszerészeti hordozók például a cukrok, így a laktóz, szacharóz, mannit és szorbit; keményítők,

igy a gabonakeményítő, tápiókakeményítő és burgonya-keményítő; cellulóz és származékai, így a nátrium-karboxi-metil-cellulóz, etil-cellulóz és metil-cellulóz; kalcium-foszfátok, így a dikalciumfoszfát és trikalcium-foszfát; nátrium-szulfát, kalcium-szulfát; polivinilpirrolidon, polivinilalkohol; sztearinsav; alkáliföldfém-sztearátok, így a magnézium-sztearát és kalcium-sztearát; növényi olajok, így a földimogyoróolaj, gypotmagolaj, szezámolaj, olivaolaj és kukoricacsiraolaj; nem-ionos, kationos és anionos felületaktív anyagok; etilénglikol-polimerek; β -ciklodextrin; alifás alkoholok és hidrolizált gabonafélék; valamint más nem-toxikus kompatibilis töltő- és kötőanyagok, a szétesést elősegítő szerek, pufferok, konzerválószerke, antioxidánsok, sikosító anyagok, ízesítő anyagok és hasonló, a gyógyszerkészítményekben használatos anyagok.

Az alábbiakban adunk néhány tipikus példát orális és parenterális készítményekre. A készítményekben a "hatóanyag" kifejezés egy (I) vagy (I') általános képletű vegyületre vonatkozik.

A következő kapszula, amelynek hatóanyaga a (+)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-oktahidro-2,5-dimetil-3H-pentaléno[6a',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on-hidroklorid, a következő összetételű:

<u>Kapszula</u>	<u>Mennyiség (mg)</u>	
Hatóanyag	250,0	125,0
Laktóz	173,0	86,5
Gabonakeményítő	75,0	37,5
Magnézium-sztearát	2,0	1,0
Összesen:	500,0	250,0

Előállítási eljárás: a hatóanyagot, a laktózt és a gabonakeményítőt keverjük, amíg homogén keveréket kapunk, majd az így kapott porba bekeverjük a magnézium-sztearátot. A keveréket megfelelő nagyságu, kétrészes, kemény zselatinkapszulákba töltjük.

<u>Kapszula</u>	<u>Mennyiség (mg)</u>	
Hatóanyag	250,0	125,0
Laktóz	161,0	80,5
Gabonakeményítő	12,0	6,0
Viz (1000 tablettára)	120 ml	60 ml
	(elpárologtatva)	(elpárologtatva)
Gabonakeményítő	75,0	37,5
Magnézium-sztearát	2,0	1,0
Összesen:	500,0	250,0

Előállítási eljárás: a hatóanyagot a laktózzal homogénre keverjük. A gabonakeményítő kisebb részét összekeverjük a vízzel, az így kapott keményítőpasztát a fenti keverékhez adjuk és keverjük, amíg egyenletesen nedves

masszát kapunk. Ezután a maradék gabonakeményítőt a nedves masszához adjuk és keverjük, amíg egyenletes granulátumot kapunk. A granulátumot megfelelő örlőgépen megszitáljuk, 6,35 mm-es rozsdamentes acélszitát használva. A megőrölt granulátumot megfelelő szárítószerényben szárítjuk, amíg a szükséges nedvességtartalmat eléri. A megszáritott granulátumokat megfelelő örlőgépen megőröljük, 16 mesh finomsáú rozsdamentes acélszitát használva. A keverékhez hozzáadjuk a magnézium-sztearátot, összekeverjük, és az így kapott keverékből szükséges alakú, vastagságú, keménységű és megfelelőképpen széteső tablettákat préselünk.

<u>Injiciálható oldat</u>	<u>mg/ml</u>
Hatóanyag	5,00
Metil-p-hidroxi-benzoát	0,30
Propil-p-hidroxi-benzoát	0,10
Etiléndiamin-tetraecetsav- Na_2	0,10
Citromsav-monohidrát	0,08
Dextróz	40,00
Viz, injekciós célra	1,0 ml-re

A p-hidroxi-benzoátokat az injekciós viz egy részében 60-70°C hőmérsékleten feloldjuk, majd az oldatot 20-30°C-ra lehütjük. A többi komponenst és a hatóanyagot az oldathoz adjuk és abban feloldjuk. Az oldat térfogatát a végső értékre beállítjuk, sterilizáló membránon szűrjük és steril konténerekbe töltjük.

A policiklusos guaninok biológiai hatása

A találmány szerinti vegyületek a foszfodiészteráz enzimek gátlására használhatók. Ismeretes, hogy a foszfodiészteráz enzimek a cGMP-ot hidrolizálják a simaizomokban. A magas cGMP-szintek a vaszkuláris simaizom relaxációjával kapcsolatosak, az ebből következő vérnyomáscsökkenéssel. Valószínű, hogy ezekre a foszfodiészteráz enzimekre inhibitorhatást gyakorolva a cGMP-szintek az izomban megmaradnak vagy növekednek, ezt követő vérnyomáscsökkenéssel. Az *in vivo* magas vérnyomás elleni hatást orálisan határozzuk meg, spontán magas vérnyomásu patkányokban (SHR).

Foszfodiészteráz gátlása in vitro

Kiértékeljük a vegyületek inhibitorhatását két foszfodiészteráz enzimre, amelyek a ciklusos guanozin-monofoszfátot (cGMP) hidrolizálják. Az első enzim, a kalcium-kalmodulintól függő foszfodiészteráz (CaM-PDE) részben tiszta enzim, ami marhaaorta-homogenizátumokból állítható elő és DEAE-cellulóz- és kalmodulin-affinitáskromatográfiával tisztítható. Az enzimet néhányszor Ca-kalmodulinnal aktiváljuk, és ez szelektív lesz a cGMP-ra, de a cAMP-ot is hidrolizálja. A másik enzim, a cGMP-foszfodiészteráz (cGMP-PDE) homogén enzim, amit marhatüdőből állítunk elő és ioncsere-kromatográfiával, gélszűréssel és szacharóz-grádiens centrifugálással tisztítunk. A cGMP-PDE igen szelektív a cGMP-ra. A marha-

aorta-homogenizátumok és a marhaaorta-endoteliális- és vaszkuláris simaizomsejtek primer tenyészetek tartalmazzak egy enzimet, amelynek tulajdonságai igen hasonlóak a tüdőizoziméhoz.

Az enzimvizsgálatot "Biomek Automated Pipetting Station" alkalmazásával végezzük. A vegyületeket desztillált vízben vagy dimetil-szulfoxidban feloldjuk és 10% dimetil-szulfoxiddal hígítjuk. A vegyületeket több koncentrációban vizsgáljuk, tipikusan 0,1, 1,0, 10 és 100 μM (log intervallumok) végső koncentrációban.

A vizsgálati anyag a következő komponenseket tartalmazza:

1 μM ^3H -cGMP szubsztrátum
50 mM trisz-HCl (pH=7,5), 5 mM MgCl_2
0,5 mg/ml kigyóméreg-alkáli-foszfátáz
0,1 μM kalmodulin és 1 mM CaCl_2 (csak a CaM-PDE-hoz).

A vizsgálatokat az enzim hozzáadásával kezdjük meg és 10 mM izobutil-metil-xantin - egy általános foszfodiészteráz inhibitor - hozzáadásával állítjuk le. A vizsgálatokat 25 percig végezzük szobahőmérsékleten, így a szubsztrátum 5-10%-os hidrolizisét érjük el. A negatív töltésű szubsztrátumokat ezután a guanozintól elválasztjuk, úgy, hogy anioncserélő gyantához (AG1-X8) kötjük és centrifugáljuk vagy szűrjük, és a terméket kvantitativ meghatározzuk, a visszamaradó oldható anyag

szcintillációs számlálásával (cpm = counts per minute). A százalékos inhibitorhatást a következőképpen számoljuk ki:

$$\% \text{-os inhibitorhatás} = 100 - \frac{(\text{cpm vegyület} - \text{vakpróba})}{(\text{cpm kontroll} - \text{vakpróba})} \times 100$$

A hatást az IC_{50} -értékkel fejezzük ki, vagyis azzal a koncentrációval, ami szükséges ahhoz, hogy a vegyület az enzimaktivitást 50%-ban gátolja.

Magas vérnyomás elleni hatás patkányokban

A találmány szerinti vegyületek azon képességét, hogy a vérnyomást csökkenteni tudják, meghatározhatjuk in vivo, öntudatnál lévő, spontán magas vérnyomású patkányokban (SHR = spontaneously hypertensive rats). Ezeket a him patkányokat a Taconic Farms, Germantown New York helyen vásároltuk, az állatok körülbelül 16-18 hetesek. Az altatást éterrel végeztük. A fark-végi artériába kanült vezetünk, polietilénecsővel (PE 50), és a vérnyomást és a szívfrekvenciát a Baum, T. és munkatársai által leírt módon mértük [J. Cardiovasc. Pharmacol. Vol. 5. 655-667 (1983)]. A patkányokat hengeralaku műanyagketrecbe helyeztük, ahol hamar öntudatra tértek. A vérnyomást és a szívfrekvenciát körülbelül 90 percig hagytuk stabilizálódni, mielőtt a vegyületet beadtuk volna. A vegyületeket orálisan adtuk be, mint oldatokat vagy szuszpenziókat, 0,4%-os vizes metil-cellulóz vivőanyagban, etetőtü segítségével. Vegyületet vagy 0,4%-os vizes

metil-cellulóz vivőanyagot adtunk be 4 ml/kg mennyiségben az állatoknak (SHR), ezután éjszakán át koplaltattuk a patkányokat. A hatást az átlagos vérnyomás (MBP) csökkenésével fejezzük ki mmHg-ban. A vegyületek által előidézett változásokat összehasonlítjuk egy megfelelő placebo-csoportnál kapott változásokkal.

Az (I) és (I') általános képletű policiklusos guaninok hatása

Példa száma	PDE IC ₅₀		SHR, az átlagos vérnyomás csökkenése	
	CaM (μ M)	cGMP (μ M)	Dózis (mpk)	MBP (mmHg)
1	0,3	0,4	25	30
3	0,1	1,4	25	22
9	0,6	0,2	25	36
10	0,3	1,0	25	45
12	0,2	0,2	25	38
14	0,3	0,9	25	20
16	0,1	3	25	23
19a	3,0	0,3	25	40
20	0,04	0,4	25	6
21	3,3	0,4	25	20
22	0,2	0,2	25	15
28	0,2	0,2	25	19
34	0,1	0,1	25	40
35	0,4	0,3	25	41
34a	0,3	0,8	25	58
39	0,1	0,1	25	40
41a	0,2	0,1	25	67
			10	52
			5	45

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) és (I') általános képletű vegyületek, amelyek képletében

J oxigén- vagy kénatom;

R^1 hidrogénatom, alkilcsoport vagy aril- vagy hidroxicsoporthal szubsztituált alkilcsoport;

R^2 hidrogénatom, aril-, heteroaril-, cikloalkil-, alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport, ahol a szubsztituensek aril-, heteroaril-, hidroxil-, alkoxil-, amino-, monoalkil-amino- vagy dialkil-aminocsoportok, továbbá egy $-(CH_2)_mTCOR^{20}$ általános képletű csoport, amelyben $m = 1-6$ egész szám, T oxigénatom vagy -NH-csoport és R^{20} hidrogénatom, aril-, heteroaril-, alkil- vagy aril- vagy heteroarilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport;

R^3 hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-, alkoxil-, alkil-tio-, alkil-, cikloalkil-, aril-, amino-szulfonil-, amino-, monoalkil-amino-, dialkil-amino-, hidroxil-alkil-amino-, amino-alkil-amino-, karboxil-, alkoxil-karbonil- vagy amino-karbonilcsoport vagy aril-, hidroxil-, alkoxil-, amino-, monoalkil-amino- vagy dialkil-aminocsoporttal szubsztituált alkilcsoport;

R^a, R^b, R^c és R^d egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil- vagy arilcsoport; vagy (R^a és R^b) vagy vagy (R^c és R^d) vagy (R^b és R^c) 5-7 szénatomos telített gyűrűt képeznek; vagy (R^a és R^b) együtt és (R^b és R^c) együtt olyan 5-7 szénatomos telített gyűrűt képeznek, amelyek mindegyike adott esetben tartalmazhat egy oxigén- vagy kénatomot és amelyek szénatomjai adott esetben szubsztituálva lehetnek egy vagy több alkenil-, alkinil-, hidroxil-, karboxi-, alkoxi-karbonil-, alkil-; vagy hidroxil-, karboxi- vagy alkoxi-karbonilcsoporttal szubsztituált alkilcsoporttal; vagy egy ilyen telített gyűrűnek lehet két olyan szomszédos szénatomja, amelyet megoszt egy csatlakozó arilgyűrűvel; és

n zéró vagy 1.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül az (I) általános képletű vegyületek.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében J oxigénatom.

4. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R^1 alkil-, előnyösebben metilcsoport, R^2 hidrogénatom, benzil-, 4-klór-benzil-, trimetil-acetoxi-metil- vagy ciklohexil-metilcsoport, R^3 hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport és $n =$ zéró.

5. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében (R^a és R^b) telített öttagu gyűrűt képeznek, (R^b és R^c) telített, 5-, 6- vagy 7-tagu gyűrűt képeznek vagy (R^a és R^b) együtt és (R^b és R^c) együtt, mindegyik 5-7 szénatomos telített gyűrűt képez.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek a következők:

cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-5-metil-3-benzil-ciklopenta-
[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4-on;

7,8-Dihidro-5-metil-3-benzil-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-
-on;

cisz-6a,7,8,9,10,10a-Hexahidro-5-metil-3-benzil-3H-benz-
imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;

5,7,8,9-Tetrahidro-5-metil-3-benzil-pirimido[2,1-b]purin-
-4(3H)-on;

7,8-Dihidro-8-fenil-5-metil-3-benzil-3H-imidazo[2,1-b]pu-
rin-4(5H)-on;

5',7'-Dihidro-5'-metil-3'-benzil-spiro[ciklohexan-1,8'-
-(8H)-imidazo[2,1-b]purin]-4'(3'H)-on;

cisz-5,6a,11,11a-Tetrahidro-5-metil-3-benzil-indeno-
[1',2':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;

5',7'-Dihidro-2',5'-dimetil-3'-benzil-spiro{ciklohexán-
-1,7'(8'H)-imidazo[2,1-b]purin}-4'(3'H)-on;

7,8-Dihidro-2,5,7,7,8(R,S)-pentametil-3H-imidazo[2,1-b]pu-
rin-4(5H)-on;

cisz-5,6a,7,11b-Tetrahidro-5-metil-3-benzil-indeno[2',1',:

- 4,5imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;
- cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-2,5-dimetil-3-benzil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;
- 5'-Metil-3'-benzil-spiro[ciklopentán-1,7'(8'H)-(3'H)-imidazo[2,1-b]purin]-4'(5'H)-on;
- 7,8-Dihidro-2,5,7,7-tetrametil-3-benzil-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5'H)-on;
- 7,8-Dihidro-7(R)-fenil-2,5-dimetil-3-benzil-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;
- 7,8-Dihidro-2,5-dimetil-3,7(R)-dibenzil-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;
- (±)-7,8-Dihidro-2,5-dimetil-7-etil-3-(benzil-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;
- 6a(S)-7,8,9,10,10a(R)-Hexhidro-2,5-dimetil-3-benzil-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;
- 6a(R)-7,8,9,10,10a(S)-hexahidro-2,5-dimetil-3-benzil-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;
- 7,8-Dihidro-2,5-dimetil-7(R)-izopropil-3-benzil-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;
- 7,8-Dihidro-2,5,7(R)-trimetil-3-benzil-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;
- cisz-7,7a,8,9,10,10a-Hexahidro-2,5-dimetil-3-benzil-3H-ciklopenta[5,6]pirimido[2,1-b]purin-4(5H)-on;
- 7,8-Dihidro-2,5-dimetil-7(S)-(1-metil-propil)-3-benzil-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;
- 7,8-Dihidro-2,5-dimetil-7(R)-(2-metil-propil)-3-benzil-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;

- 7,8-Dihidro-2,5-dimetil-7(R,S)-(metoxi-karbonil)-3-benzil-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;
- 7,8-Dihidro-2,5-dimetil-7(R,S)-(1-propil)-3-benzil-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;
- 7,8-Dihidro-2,5-dimetil-7(S)-izopropil-3-benzil-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;
- 7,8-Dihidro-2,5,7,7,8(R,S)-pentametil-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;
- 5,7,8,9-Tetrahidro-2,5,7,9(R,S)-pentametil-3-benzil-pirimido[2,1-b]purin-4(3H)-on;
- 5,6a(R),7,8,9,9a(S)-Hexahidro-2,5-dimetil-3-benzil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;
- 5,6a(S),7,8,9,9a(R)-Hexahidro-2,5-dimetil-3-benzil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;
- cisz-6a,7,8,9,10,10a-Hexahidro-2,5-dimetil-3-benzil-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;
- 5',7'-Dihidro-2'5'-dimetil-3'-benzil-spiro[ciklohexán-1,8'-(8H)-imidazo[2,1-b]purin]-4'(3'H)-on;
- cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-2,5-dimetil-3-benzil-ciklohepta[6,7]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;
- cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-5-metil-2-etil-3-benzil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;
- cisz-6a,7,8,9,10,10a-Hexahidro-5-metil-2-etil-3-benzil-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;
- cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-5-metil-2-etil-3-benzil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;
- cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-5-metil-2-fenil-3-benzil-

-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;
 cisz-6a,7,8,9,10,10a-Hexahidro-5-metil-2-fenil-3-benzil-
 -3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;
 cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-5-metil-ciklopenta[4,5]-
 imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;
 cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-2,5-dimetil-ciklopenta[4,5]-
 imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;
 cisz-5,6a(R),7,8,9,9a(S)-Hexahidro-2,5-dimetil-ciklopen-
 ta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;
 2'-Metil-3'-spiro{ciklopentán-1,7'(8'H)-(3'H)-imidazo[2,1-
 -b]purin}-4'(5'H)-on;
 7,8-Dihidro-2,5-dimetil-7(R)-izopropil-3H-imidazo[2,1-b]-
 purin-4(5H)-on;
 7,8-Dihidro-2,5,7,7,7-tetrametil-3H-imidazo[2,1-b]purin-
 -4(5H)-on;
 7,8-Dihidro-2,5-dimetil-7(S)-izopropil-3H-imidazo[2,1-b]-
 purin-4(5H)-on;
 6a(R),7,8,9,10,10a(S)-Hexahidro-2,5-dimetil-3H-benz-
 imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;
 5',7'-Dihidro-2'5'-dimetil-spiro{ciklohexán-1,7'(8'H)-
 -imidazo[2,1-b]purin}-4'(3'H)-on;
 cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-5-metil-3-benzil-ciklopenta-
 [4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-tion;
 5,6a(R),7,8,9,9a(S)-Hexahidro-2,5-dimetil-3-benzil-ciklo-
 penta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-tion;
 cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-5-metil-3(4-klór-benzil)-
 -ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;

cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-5-metil-3(ciklohexil-metil)-
-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;
cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-5-metil-3-(2-naftil-metil)-
-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;
(bróm-benzil)-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-
-on;
5,6a(R)-7,8,9,9a(S)-Hexahidro-2,5-dimetil-3(4-metoxi-
-benzil)-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4-
(3H)-on;
cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-2,3,5-trimetil-ciklopenta-
[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;
cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-2(hidroxi-metil)-5-metil-3-
-benzil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-
on;
cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-2-metil-tio-5-metil-3-ben-
zil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;
cisz-3,4,5,6a,7,8,9,9a-Oktahidro-5-metil-4-oxo-3-benzil-
-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-2-karbonsav;
cisz-3,4,5,6a,7,8,9,9a-Oktahidro-5-metil-4-oxo-3-benzil-
ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-2-karbonsav-
-metil-észter;
cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-2-bróm-5-metil-3-benzil-
-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;
cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-2-(metil-amino-szulfonil)-
-5-metil-3-benzil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]pu-
rin-4(3H)-on;
cisz-1-Ciklopentil-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-ciklo-

- penta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(1H)-on;
- cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-3,5-dibenzil-ciklopenta-
[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;
- cisz-6a,7,8,9,10,10a-Hexahidro-3,5-dibenzil-3H-benz-
imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;
- cisz-3-Ciklopentil-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-ciklo-
penta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;
- 5'-Metil-3'-benzil-spiro[ciklopentán-1,7'(8'H)-(3'H)-
-imidazo[2,1-b]purin]-4'(5'H)-on;
- 2',5'-Dimetil-3'-benzil-spiro[ciklopentán-1,7'(8'H)-
-(3'H)-imidazo[2,1-b]purin]-4'(5'H)-on;
- cisz-5,6a(R)7,8,9,9a(S)-Hexahidro-5-metil-3-benzil-ciklo-
penta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;
- cisz-3-Ciklopentil-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-2,5-dimetil-
-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;
- 5'-Metil-2'-trifluor-metil-3'-benzil-spiro{ciklopentán-
-1,7'(8'H)-(3'H)imidazo[2,1-b]purin}-4'(5'H)-on;
- 7,8-Dihidro-5,7,7-trimetil-2-(trifluor-metil)-3-benzil-
-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;
- (+/-)-cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-5-metil-2-(trifluor-
-metil)-3-benzil-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]pu-
rin-4(3H)-on;
- (+/-)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-Oktahidro-2,5-dimetil-3-
-benzil-3H-pentaléno[6a',1':4,5]imidazo[2,1-b]pu-
rin-4(5H)-on;
- (+)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-Oktahidro-2,5-dimetil-3-benzil-
-3H-pentaléno[6a',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4-
(5H)-on;

- (-)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-Oktahidro-2,5-dimetil-3-benzil-3H-pentaléno[6a',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;
- (+/-)6a,7,8,9,9a,10,11,11a-Oktahidro-2,5-dimetil-3H-pentaléno[6a',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;
- (+)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-Oktahidro-2,5-dimetil-3H-pentaléno[6a',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;
- (-)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-Oktahidro-2,5-dimetil-3H-pentaléno[6a',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;
- 6a,7,8,9,10,10a,11,12,13,13a-Dekahidro-2,5dimetil-3-benzil-naft[1,8a-d]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;
- 7(R)-Ciklohexil-7,8-dihidro-2,5-dimetil-3-benzil-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;
- 7(R)-Ciklohexil-7,8-dihidro-2,5-dimetil-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;
- 7(S)-Ciklohexil-7,8-dihidro-2,5-dimetil-3-benzil-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;
- 7(S)-Ciklohexil-7,8-dihidro-2,5-dimetil-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;
- 5,6a(R),7,8,9,9a(S)-Hexahidro-2,5-dimetil-3-[(trimetil-acetoxi)-metil]-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;
- 5,6a(R),7,8,9,9a(S)-Hexahidro-2,5-dimetil-3(4-piridil-metil)-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;
- 5,6a(R),7,8,9,9a(S)-Hexahidro-2,5-dimetil-3[2-(1-morfolinil)-etil]-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;

5,6a(R),7,8,9,9a(S)-Hexahidro-2,5-dimetil-3-[acetoxi-
-metil]-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4-
(3H)-on;

5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-2,5,6a-trimetil-3-benzil-ciklo-
penta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;

5,6a(R),7(S),8,9,9a-Hexahidro-2,5,6a-trimetil-3-benzil-
-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;

5,6a(S),7(R),8,9,9a-Hexahidro-2,5,6a-trimetil-3-benzil-
-ciklopenta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;

cisz-6a,7,8,9,10,10a-Hexahidro-2,5,7-trimetil-3-benzil-
-3H-benzimidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on;

cisz-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-2,5,6a-trimetil-ciklopenta-
[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on; vagy

cisz-6a,7,8,9,10,10a-Hexahidro-2,5,7-trimetil-3H-benz-
imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek
képletében

J oxigénatom,

R¹ alkil-, előnyösen metilcsoport,

R² hidrogénatom, benzil-, 4-klór-benzil-, ciklohexil-
-metil- vagy trimetil-acetoxi-metilcsoport,

R³ hidrogénatom vagy alkil-, így metil- vagy etil-
csoport,

n zéró, és

(R^a és R^b) telített öttagu gyűrűt képeznek vagy

(R^b és R^c) telített 5-, 6- vagy 7-tagu gyűrűt képeznek,
vagy

(R^a és R^b) és (R^b és R^c) telített gyűrűt képeznek, és
mindegyik gyűrű 5 vagy 6 szénatomot tartalmaz.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek
a következők:

5,6a(R),7,8,9,9a(S)-Hexahidro-2,5-dimetil-3-benzil-ciklo-
penta[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;

5,6a(R),7,8,9,9a(S)-Hexahidro-2,5-dimetil-ciklopenta[4,5]-
imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-on;

2',5'-Dimetil-3'-benzil-spiro[ciklopentán-1,7'(8'H)-(3'H)-
-imidazo[2,1-b]purin]-4'(5'H)-on; vagy

(+)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-Oktahidro-2,5-dimetil-3H-penta-
léno[6a',1':4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-on.

9. Gyógyszerkészítmények, amelyek egy (I) vagy
(I') általános képletű vegyületnek a foszfodiészteráz gát-
lásához hatásos mennyiségét tartalmazzák.

10. Gyógyszerkészítmények, amelyek egy (I) vagy
(I') általános képletű vegyületnek a simaizom relaxálá-
sához hatásos mennyiségét tartalmazzák.

11. Gyógyszerkészítmények, amelyek egy (I) vagy
(I') általános képletű vegyületnek vérnyomáscsökkentéshez
vagy hörgőtágításhoz hatásos mennyiségét tartalmazzák.

12. Eljárás magas vérnyomás vagy hörgőszűkület kezelésére emlősökben, azzal jellemézve, hogy az ilyen kezelést igénylő emlősnek legalább egy (I) vagy (I') általános képletű vegyületnek a fenti betegségek egyikének a kezelésére hatásos mennyiségét beadjuk.

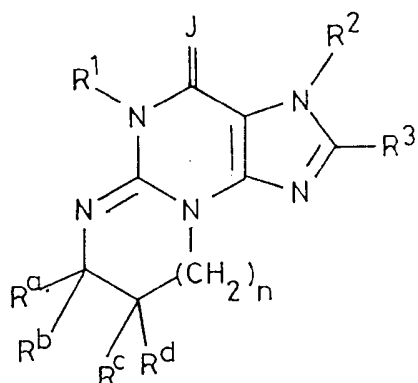
13. Eljárás guanozin-3',5'-ciklusos monofoszfát (cGMP) szintek fenntartására emlősökben, azzal jellemézve, hogy az emlősnek egy (I) vagy (I') általános képletű vegyületnek a cGMP szintek fenntartására vagy növelésére hatásos mennyiségét beadjuk.

Handwritten signature and text:
slap szj

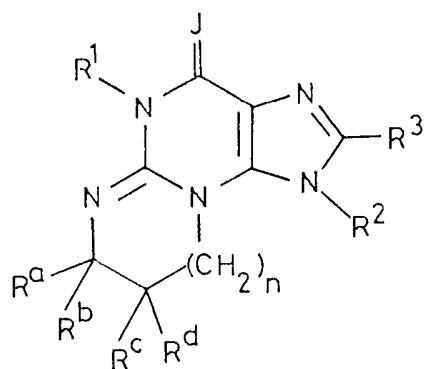
A meghatalmazott

Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3783, Fax: 153-3664

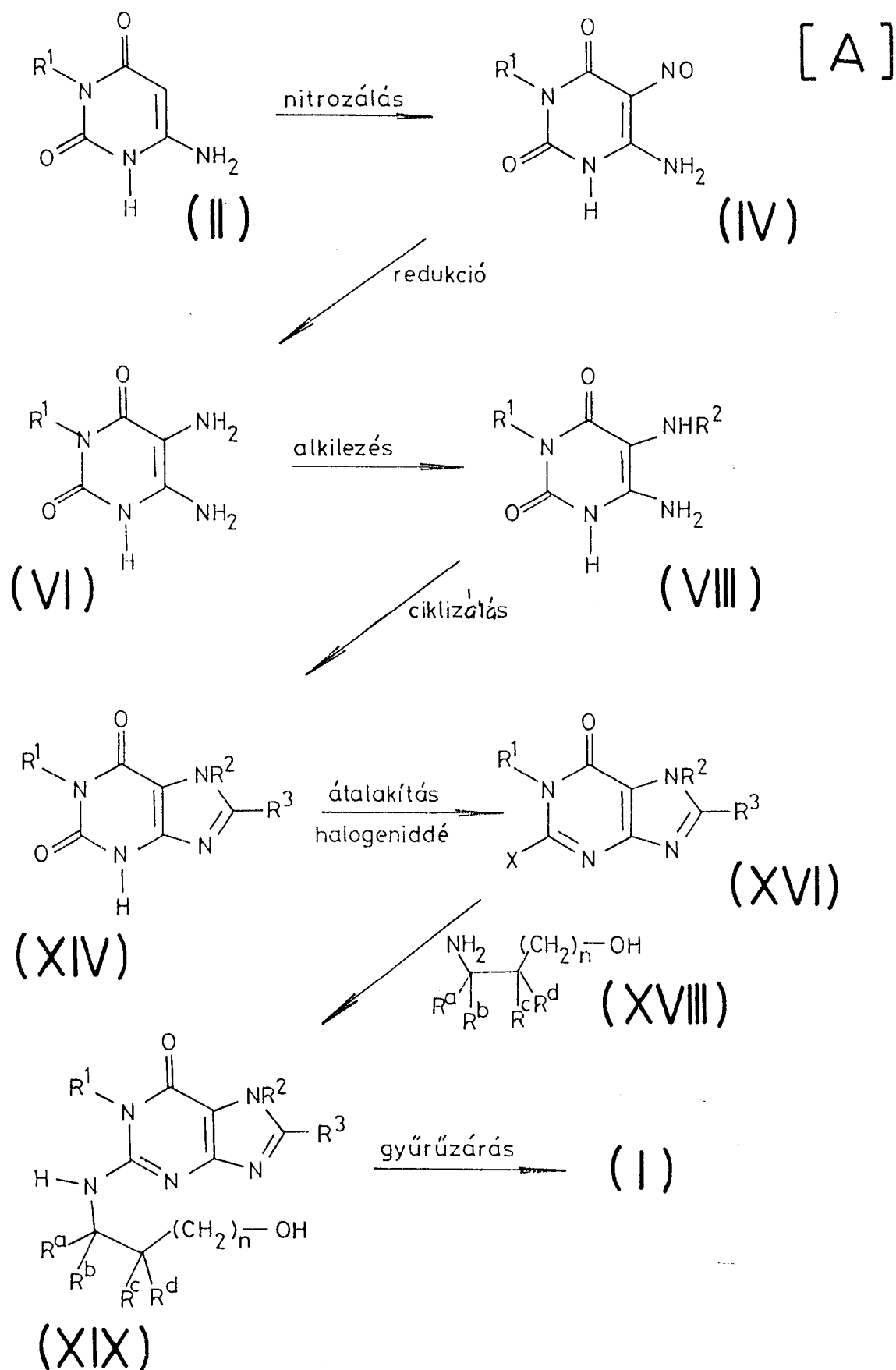
0022

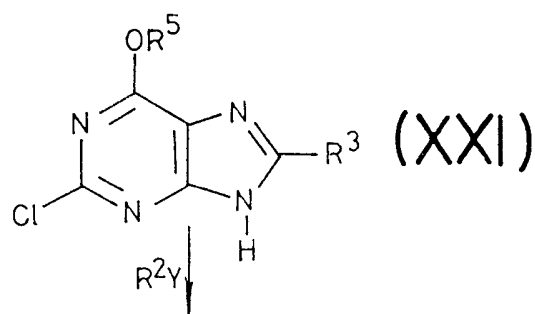
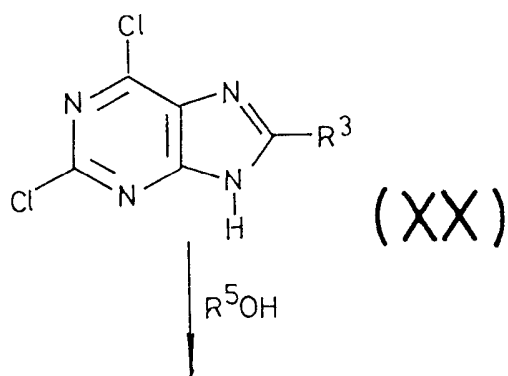


(1)



(1)

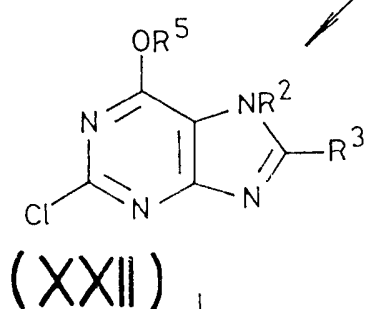




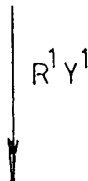
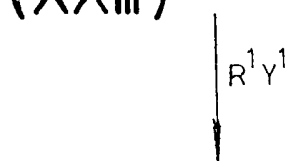
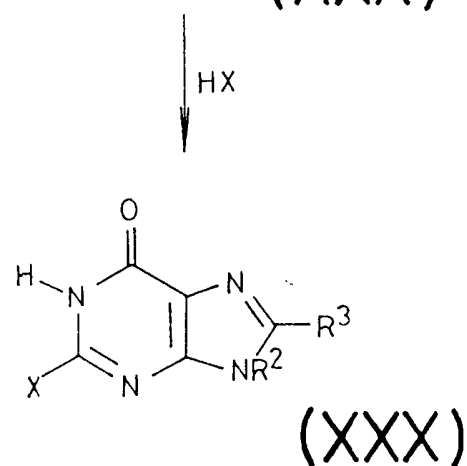
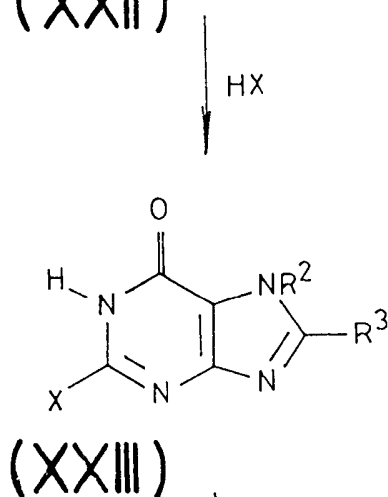
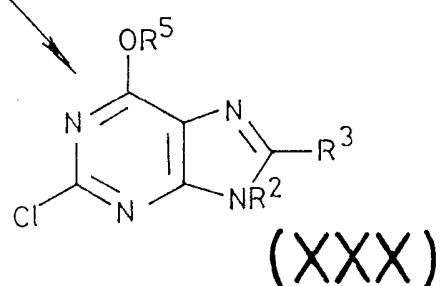
[B]

(XXII) és (XXX) keverékének
szétválasztása

[C]



+





vízelvonszer

víz elvonószer

